

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEEN

وزارة التعليم العالي
والبحوث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

Impact des glucocorticoïdes sur les facteurs de risque cardiovasculaire majeurs

Présenté par :

ABDI Narimane

ZEMRI Kheira Nesrine

Soutenu le 03-07-2019

Le Jury

Président :

Pr. LOUNICI Ali

Chef service de médecine interne CHU Tlemcen

Membres :

Dr. SIB Ahmed Yasser

Maitre-assistant en biochimie CHU Tlemcen

Dr. GEUNDOUZ Souad

Maitre assistante en pharmacologie CHU Tlemcen

Encadreur :

Dr. BESTAOUI Mohammed Hadi

Assistant en médecine interne CHU Tlemcen

Année Universitaire : 2018-2019

Remerciements

A

Notre président de thèse Monsieur LOUNICI Ali

Chef service de médecine interne CHU Tidjani Damerdji Tlemcen

C'est un grand honneur que vous nous faites d'avoir accepté la présidence de notre thèse. Veuillez recevoir le témoignage de notre profonde et respectueuse reconnaissance. Nous vous remercions de nous avoir fait partager votre passion pour la médecine interne.

A

Notre encadreur

Monsieur BESTAOUI Mohammed Hadi

Assistant en médecine interne CHU Tidjani Damerdji Tlemcen

Tous les mots nous paraissent insuffisants pour vous remercier de votre bienveillance et de l'attention toute particulière que vous avez accordée à notre travail qui grâce à vos compétences on la mener à terme.

En souvenir d'une agréable collaboration, veuillez recevoir l'expression de notre profonde gratitude et de nos sincères remerciements et reconnaissance. Merci de nous avoir guidé, conseillé et soutenu tout au long de notre étude. Votre savoir, votre rigueur et vos multiples et inégalables qualités humaines nous ont marqué à vie. Nous espérons du plus profond de nous-même, avoir été à la hauteur de vos exigences. Nous espérons vous satisfaire.

Aux

Membres de notre jury

Monsieur SIB Ahmed Yasser

Maitre-assistant en biochimie

Et

Madame GUENDOOUZ Souad

Maitre assistante en pharmacologie

Nous sommes honorés de votre présence en acceptant de siéger parmi le jury de notre thèse. Veuillez accepter, chers Maîtres, l'expression de notre haute estime et de notre profond respect.

A

Madame BENCHACHOU Khadidja

Maitre assistante en hydro-bromatologie

Merci pour vos conseils et votre aide, merci d'avoir partagé vos connaissances et votre expérience.

Aux

Résidents du service de médecine interne

Dr. MAHLIA Nadia

Dr. BENSAOULA Zakaria

Dr. BOULENOUAR Fatima Zahra

Dr. GHENNOU Amina

Dr. DIB Ismail Ahmed

Dr. MAASRI Mourad

Dr. SABRI Djamel

Dr. BENMEKI Abdelghani

Dr. BENABADJI Samir

Dr. CADI Fawzi

Nous souhaitons également exprimer notre profonde reconnaissance, aux résidents du service de médecine interne qui ont toujours été disponible et qui n'ont ménagé aucun effort pour faciliter notre travail. Merci pour votre aide permanente.

Dédicaces

Moi ABDI NARIMANE

A la femme qui a souffert le martyre pour me mettre au monde, à cette mère attentionnée qui a toujours su trouver les bons mots pour apaiser mes craintes et dissiper mes angoisses, à celle dont la ténacité m'a servi de modèle, à ma très chère maman CHERIFA.

Merci d'avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Vous m'avez toujours appris l'importance des études. Vous m'avez encadrée et vous m'avez aidée à réussir.

Merci pour toute les valeurs que tu m'as inculquées. Vous n'êtes pas seulement une maman incroyable, vous êtes aussi mon amie et ma confidente.

J'espère qu'un jour, je pourrais vous rendre un peu de ce que vous avez fait pour moi, que dieu vous prête bonheur et longue vie.

A mon symbole de tendresse, d'amour et d'affection, à mon idole, à mon cher père qui a quitté cette vie si vite que dieu le miséricordieux vous accueille dans son éternel paradis.

A mon cher frère MOUNIR, merci pour ton soutien moral, tes conseils et ton encouragement.

A toute ma famille, ma grande mère, mes oncles et tantes, mes cousins et cousines.

Merci pour vos conseils et votre encouragement.

A mes chère amis Dr. BETTAYE Anwar et Dr. GHENNOU Tarik.

Merci pour votre aide permanente et votre disponibilité quand j'ai eu besoin de vous.

A ma chère binôme ZEMRI Kheira Nesrine

Tant de souvenirs partagés ensemble, de fous-rires, vraiment j'ai passée des bons moments avec toi. Merci pour tes sentiments sincères.

A ma chère amie BENABDELOUHAB Saliha

Merci pour tous les incroyables moments passés ensemble que je n'oublierai jamais, tu es une sœur pour moi.

A mes amies HOURIA, FATIMA, SALIHA et IMANE.

Moi ZEMRI Kheira Nesrine

A la femme qui a souffert le martyr pour me mettre au monde, à cette mère attentionnée qui a toujours su trouver les bons mots pour apaiser mes craintes et dissiper mes angoisses, à celle dont la ténacité m'a servi de modèle, à ma très chère maman NACERA

A mon symbole de tendresse, d'amour et d'affection, à mon idole, à celui qui m'a toujours conseillé de faire les choses avec passion, qui a quitté cette vie, qu'il a toujours souhaité de me voir docteur en pharmacie à mon cher papa, que dieu le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.

A mon cher frère ABDEDAYEM pour toute l'ambiance dont tu m'as entouré, pour toute la spontanéité et ton élan chaleureux.

A mes confidentes, à mes uniques sœurs MERIEM et ZINEB pour leur soutien moral et leurs sacrifices tout au long de ma formation.

A mes adorables nièces et neveux, NORHENE, RAZANE, ABDENOUR MOUKHTAR, RAYANE et INES.

A mes chers beaux-frères, HICHEM et KARIM.

A ma belle-sœur HIND.

A toute ma famille tantes et oncles, cousins et cousines.

A ma chère binôme ABDI NARIMANE et sa famille.

A ASSIA et son mari.

A mes amies, NESRINE, AMIRA, MERIEM, AMINA et NOUSSAIBA.

A toutes les personnes qui m'aiment.

A toutes les personnes qui aiment la science.

Table des matières

REMERCIEMENTS	I
DEDICACES	II
LISTE DES ABREVIATIONS	IX
LISTE DES FIGURES	XII
LISTE DES TABLEAUX	XIV
INTRODUCTION	1
PARTIE THEORIQUE	2
CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES CORTICOÏDES	2
1. HISTORIQUE	2
2. EPIDEMIOLOGIE	3
3. CORTICOÏDES NATURELS	3
3.1. Définition	3
3.2. Biosynthèse	4
3.2.1. Les glandes surrénales	4
3.2.2. L'axe hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien	7
3.2.3. Rythme circadien et rôle physiologique du corticoïde	8
4. CORTICOÏDES DE SYNTHESE	9
4.1. Définition	9
4.2. Propriétés physico-chimiques	10
4.3. Relation structure activité	10
4.4. Classification des glucocorticoïdes	12
4.5. Modalités de prescription	12
4.6. Pharmacologie des glucocorticoïdes	16
4.6.1. Propriétés pharmacocinétiques	16
4.6.2. Propriétés pharmacodynamiques	17
4.6.3. Indications	19
4.6.4. Mécanismes d'action	21
4.6.5. Interactions médicamenteuses	24
4.6.6. Contre-indications	25
4.6.7. Grossesse et allaitement	26
4.6.8. Effets indésirables des glucocorticoïdes	26

4.6.9. Syndrome de sevrage	36
4.6.10. Bolus des glucocorticoïdes	37
4.7. Modalité de surveillance	38
4.7.1. Les mesures de prévention des complications de la corticothérapie	38
4.7.2. Traitement adjuvant	40
4.8. Schéma de l'arrêt d'un traitement par les glucocorticoïdes	43

CHAPITRE II : FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE MAJEURS.....44

1. DIABETE	40
2. HYPERTENSION ARTERIELLE	46
2.1. Définition	46
2.2. Normes de PA pour la population générale	47
2.3. Facteurs de risque	47
2.4. La physiopathologie de l'HTA	48
2.5. Traitement de l'hypertension artérielle selon les recommandations françaises	49
3. DYSLIPIDEMIE	49
4. OBESITE	52
4.1. Définition	52
4.2. Classification en fonction de l'IMC	53
4.3. Étiologie	53

CHAPITRE III : L'IMPACT DES GLUCOCORTICOÏDES SUR LES FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRES MAJEURS56

1. CORTICOÏDES ET GLYCEMIE (DIABETE, ETATS PRE-DIABETIQUES ET EQUILIBRE GLYCEMIQUE)	54
1.1. Mécanismes d'apparition du diabète cortico-induit	55
1.1.1. Dysfonctionnement latent des cellules bêta des ilots de Langerhans	55
1.1.2. Hypersensibilité aux glucocorticoïdes	56
1.1.3. Effets sur le métabolisme hépatique du glucose	57
1.1.4. Effets sur le muscle	58
1.2. Facteur de risque du diabète cortico-induit	59
1.3. Prévention et traitement	60
2. CORTICOÏDES ET HYPERTENSION ARTERIELLE	60
2.1. Mécanisme	60
2.2. Facteurs de risque d'HTA cortico-induite	61
2.3. Prévention et traitement	61

3.	CORTICOÏDES ET DYSLIPIDEMIE	62
3.1.	Mécanismes	62
3.2.	Facteurs de risque	62
3.3.	Traitement	62
4.	CORTICOÏDES ET OBESITE	63
4.1.	Mécanisme	63
4.2.	Facteurs de risque	63
4.3.	Traitement	63
	PARTIE PRATIQUE	65
	CHAPITRE I : PRESENTATION DE L'ETUDE.....	63
1.	OBJECTIF DE L'ETUDE	63
1.1.	Objectif principal	63
1.2.	Objectif secondaire	63
2.	MATERIELS ET METHODES	63
2.1.	Type et durée d'étude	63
2.2.	Lieu de l'étude	63
2.3.	Facteurs étudiés et critères de jugements	63
2.3.1.	Critères principaux	63
2.3.2.	Critères secondaires	63
2.4.	Population de l'étude	64
2.4.1.	Critères d'inclusion	64
2.4.2.	Critères d'exclusion	64
2.5.	Recueil des données	64
2.5.1.	Fiche Corticoïdes et facteurs de risque cardio-vasculaire majeurs	64
2.5.2.	La fiche d'auto-mesure de la pression artérielle	65
2.6.	Consentement des patients	65
2.7.	Méthodes de mesure des paramètres cliniques	65
2.8.	Méthodes de dosage des paramètres biologiques	66
2.8.1.	Conditions de prélèvement	66
2.8.2.	Dosage du glucose	66
2.8.3.	Dosage de l'hémoglobine glyquée	67
2.8.4.	Dosage du cholestérol total	68
2.8.5.	Dosage du LDL-c	Erreur ! Signet non défini.
2.8.6.	Dosage du HDL-c	69

2.8.7. Dosage des triglycérides	70
2.9. Analyse statistique	71
CHAPITRE II : RESULTATS	72
1. PRESENTATION DE LA POPULATION	72
2. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	72
2.1. Répartition de la population selon le sexe	72
2.2. Répartition des patients selon la tranche d'âge	72
2.3. Les pathologies rencontrées chez les patients	73
2.4. Répartition des patients selon les antécédents personnels	74
3. DONNEES CONCERNANT LA CORTICOTHERAPIE	74
3.1. Dose initiale des corticoïdes	74
3.2. La durée du traitement prévue	75
3.3. Répartition des patients selon l'administration des bolus de corticoïde	75
3.4. Répartition des patients selon la prise antérieure de corticoïde	76
3.5. Répartition de la population selon les facteurs de risque cardiovasculaires connus	76
4. LES PARAMETRES D'EVALUATION	77
4.1. La pression artérielle en consultation et en auto-mesure	77
4.2. Glycémie à jeun veineuse	78
4.3. Hémoglobine glyquée « HbA1c »	79
4.4. Bilan lipidique	80
4.4.1. Cholestérol total	80
4.4.2. LDL cholestérol	80
4.4.3. HDL cholestérol	81
4.4.4. Triglycérides	82
4.5. Poids	83
4.6. Indice de masse corporelle	84
4.7. Tour de taille	85
4.8. Tour du cou	86
4.9. Tour du bras	87
CHAPITRE III : DISCUSSION DES RESULTATS.....	90
1. DIABETE CORTICO-INDUIT	87
2. HTA CORTICO-INDUITE	89
3. DYSLIPIDEMIE CORTICO-INDUITE	92
4. OBESITE CORTICO-INDUITE	94

5. LES LIMITES DE L'ETUDE	95
CONCLUSION.....	96
ANNEXES.....	96
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	101

Liste des abréviations

AAI : Activité anti-inflammatoire.

ACTH: Adénocorticotrope hormone (hormone adéno-corticotrope).

ADN : Acide désoxyribonucléique.

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien.

AMP : Adénosine mono phosphate.

AMPK : Activated protein kinase.

Anti-GAD : Anticorps anti-glutamate acide décarboxylase.

AP-1 : Activator protein-1.

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

ARNm : Acide ribonucléique messenger.

ATPase : Adénosine triphosphatase.

AVC : Accident vasculaire cérébral.

AVP: Arginine vasopressine.

BMI: Body Mass Index.

Ca: Calcium.

CPL A2 α : Phospholipase cytosolique A2 α .

CRF: Corticotropin relasing factor.

CRH: Cortico-releasing hormone.

CRP : Protéine C réactive.

Cyp 3A4 : Cytochrome p 3A4.

DMO : Densité minérale osseuse.

DXM : Dexaméthasone.

ECG : Electrocardiogramme.

FC : Fragment constant.

GAD : Glutamate acide décarboxylase.

GC : Glucocorticoïde.

GCS : Glucocorticoïde de synthèse.

GLP1 : Glucagon like peptide -1.

Glut-4 : Transporteur de glucose 4.

GR : Récepteurs aux corticoïdes.

GM-CSF : Granulocyte macrophage colony stimulating factor.

Hb : Hémoglobine.

HbA1c : Hémoglobine glyquée.

HDL : Lipoprotéine de haute densité.

HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale.

HHS : Hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

HLA : Antigène des leucocytes humains.

HNF: hepatic nuclear factor.

HOMA: Homeostasis model assessment.

HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance.

HPLC: High-performance liquid chromatography.

HSP: Heat shock proteins.

HTA: Hypertension artérielle.

IDR: Intradermo-réaction.

Ig: Immunoglobuline.

IGF-1: Insulin growth factor 1.

IL: Interleukine.

IMC: Indice de masse corporelle.

INCA : Inhibiteur calcique.

INF : Interféron.

IP : Immunophiline.

IRS : Insuline receptor substrate.

IV : Intraveineuse.

LADA : Latent autoimmune diabetes in adults.

LCR : Liquide céphalo- rachidien.

LDH : Lactate déshydrogénase.

LDL : Lipoprotéine de basse densité.

MAPA : Mesure ambulatoire de la pression artérielle.

MCV : Maladie cardiovasculaire.

MIF: Macrophage migration inhibitory factor.

MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young.

NAD: Nicotinamide adénine di-nucléotide.

NA-K: Sodium-potassium.

NF: Facteur nucléaire.

NF-KB: Nuclear Factor- Kappa B.

NFS : Numérotation et formule sanguine.

NO : Monoxyde d'azote.

ORL : Oto-rhino-laryngologie.

PA : Pression artérielle.

PAD : Pression artérielle diastolique.

PAS : Pression artérielle systolique.

PaO2 : Pression partielle de l'oxygène.

PEPCK : Pyruvate carboxylase phosphoénol pyruvate carboxy kinase.

PI-3 : Phosphoinositide-3.

SAID : Diabète auto-immun sévère.

SIDD : Diabète insulino-déficient sévère.

SIRD : Diabète insulino-résistant sévère.

SNC : Système nerveux central.

SPA : Spondylarthrite ankylosante.

SRA : Système rénine angiotensine.

TB : Tour de bras.

TC : Tour de cou.

TG: Triglycérides.

TNF –alpha: Tumor necrosis factor-alpha.

TT: Tour de taille.

VEGF: Vascular endothelial growth factor.

VHB: Virus de l'hépatite B.

VII: Virus immunodéficience Humaine.

VKH : Vogt-Koyanagi-Harada.

VLDL : Lipoprotéine de très basse densité.

Liste des Figures

Figure 1: Synthèse de cortisol à partir du cholestérol.	4
Figure 2: Les glandes surrénales	5
Figure 3: cortex surrénal.....	6
Figure 4: Structure interne de la surrénale.....	6
Figure 5: L'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien.....	7
Figure 6: Rythme circadien du cortisol.	Erreur ! Signet non défini.
Figure 7: Noyau prégénane.	11
Figure 8: Structure chimique du cortisol.	11
Figure 9: Inhibition des médiateurs de l'inflammation par les corticoïdes.	Erreur ! Signet non défini.
Figure 10: Arrivée du ligand (G) sur le récepteur glucocorticoïde (GR) maintenu en état d'équilibre par plusieurs protéines (HSP et IP).	22
Figure 11: Récepteur aux glucocorticoïdes.	22
Figure 12: Risque de maladie cardiovasculaire chez les patients recevant une thérapie anti-inflammatoire par glucocorticoïde.	30
Figure 13: Physiopathologie de l'ostéoporose cortisonique.	32
Figure 14: Indication des bisphosphonates en fonction de la DMO.....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 15: L'impact des facteurs de risque génétiques et environnementaux sur les cellules β	45
Figure 16: Cholestérol.	50
Figure 17: Algorithme de la prise en charge en prévention cardiovasculaire.	Erreur ! Signet non défini.
Figure 18: Courbes d'enregistrements glycémiques continus, avec ou sans corticothérapie.	55
Figure 19: L'effet des glucocorticoïdes sur la glycéronéogenèse dans le tissu.	58
Figure 20: Automate SIEMENS ADVIA 1800 Chemistry systems.	Erreur ! Signet non défini.
Figure 21: Automate D-10.....	67
Figure 22: Répartition des patients selon le sexe	72
Figure 23: Répartition des patients selon les tranches d'âge.	72
Figure 24: Répartition des patients selon la dose initiale des corticoïdes.	74
Figure 25: Répartition des patients selon la durée prévue des corticoïdes.	75
Figure 26: Répartition des patients selon le reçu des bolus.	75
Figure 27: Répartition des patients selon la prise antérieure des corticoïdes.	76
Figure 28: Répartition des patients selon les facteurs de risque CV.....	76
Figure 29: Variation de la moyenne de la glycémie veineuse en g/l chez les patients avant et après un traitement par les glucocorticoïdes.	78
Figure 30: Variation de la moyenne de HbA1c en % chez les patients avant et après un traitement par les glucocorticoïdes.	79
Figure 31: Variation de la moyenne de cholestérol total en g/l chez les patients avant et après un traitement par les glucocorticoïdes.	80
Figure 32: Variation de la moyenne de LDLc en g/l chez les patients avant et après un traitement par les glucocorticoïdes.	80

Figure 33: Variation de la moyenne de HDLc en g/l chez les patients avant et après un traitement par les glucocorticoïdes.	81
Figure 34: Variation de la moyenne des triglycérides chez les patients avant et après un traitement par les glucocorticoïdes.	82
Figure 35: Variation de la moyenne du poids chez les patients avant, pendant et après un traitement par les glucocorticoïdes.	83
Figure 36: Variation de la moyenne de l'indice de masse corporelle chez les patients avant et après un traitement par les glucocorticoïdes.	84
Figure 37: Variation de la moyenne du tour de taille en cm chez les patients avant, pendant et après un traitement par les glucocorticoïdes.	85
Figure 38: Variation de la moyenne du tour de cou en cm chez les patients avant, pendant et après un traitement par les glucocorticoïdes.	86
Figure 39: Variation de la moyenne du tour de bras en cm chez les patients avant, pendant et après un traitement par les glucocorticoïdes.	87

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les molécules synthétisées par la glande surrénale.....	7
Tableau 2: Dérivés corticoïdes avec leur activité anti-inflammatoire par rapport à l'hydrocortisone et leur effet freinateur de l'axe corticotrope.....	10
Tableau 3: Relation structure activité des glucocorticoïdes.....	11
Tableau 4: Les différents corticoïdes et leur puissance anti-inflammatoire.....	12
Tableau 5: Classification des principaux dermocorticoïdes en fonction de leur niveau d'activité.....	14
Tableau 6: Indications des dermocorticoïdes.....	14
Tableau 7: Principales interactions médicamenteuses des glucocorticoïdes.....	24
Tableau 8: Les valeurs recommandées de 25-(OH)-vitamine D circulante.....	39
Tableau 9: Complications de la corticothérapie en fonction de l'organe cible et mesures préventives.....	42
Tableau 10: clusters (agrégats de variables) sélectionnés a priori pour établir une nouvelle classification des états diabétiques.....	43
Tableau 11: Clusters (agrégats de variables) sélectionné a posteriori pour établir une nouvelle classification des états diabétiques.....	44
Tableau 12: Valeurs normales de MAPA et d'automesure.....	46
Tableau 13: Normes de PA pour la population générale.....	47
Tableau 14: Traitement de l'hypertension artérielle selon les recommandations françaises.....	49
Tableau 15: Classification en fonction de l'IMC.....	53
Tableau 16: Les complications de l'obésité.....	55
Tableau 17: Les pathologies rencontrées chez les patients.....	73
Tableau 18: Les ATCD rencontrés chez les patients de la population étudiée.....	74
Tableau 19: Variation de la moyenne \pm Ecart type de la pression artérielle chez les patients avant, pendant et après un traitement par les glucocorticoïdes.....	77
Tableau 20: Variation de la moyenne \pm Ecart type de la glycémie veineuse chez les patients avant et après un traitement par les glucocorticoïdes.....	78
Tableau 21: Variation de la moyenne \pm Ecart type de HbA1c chez les patients avant et après un traitement par les glucocorticoïdes.....	79
Tableau 22: Variation de la moyenne \pm Ecart type de cholestérol total chez les patients avant et après un traitement par les glucocorticoïdes.....	80
Tableau 23: Variation de la moyenne \pm Ecart type de LDLc chez les patients avant et après un traitement par les glucocorticoïdes.....	81
Tableau 24: Variation de la moyenne \pm Ecart type de HDLc chez les patients avant et après un traitement par les glucocorticoïdes.....	81
Tableau 25: Variation de la moyenne \pm Ecart type des triglycérides chez les patients avant et après un traitement par les glucocorticoïdes.....	82
Tableau 26: Variation de la moyenne du poids \pm Ecart type chez les patients avant, pendant et après un traitement par les glucocorticoïdes.....	83
Tableau 27: Variation de la moyenne de l'indice de masse corporelle \pm Ecart type chez les patients avant et après un traitement par les glucocorticoïdes.....	84

Tableau 28: Variation de la moyenne du tour de taille \pm Ecart type en cm chez les patients avant, pendant et après un traitement par les glucocorticoïdes.	85
Tableau 29: Variation de la moyenne du tour de cou \pm Ecart type en cm chez les patients avant, pendant et après un traitement par les glucocorticoïdes.	86
Tableau 30: Variation de la moyenne du tour de bras \pm Ecart type en cm chez les patients avant, pendant et après un traitement par les glucocorticoïdes.	87
Tableau 31: Les moyennes des variations des paramètres évalués.	88
Tableau 32: Comparaison des fréquences de diabète cortico-induit de notre étude avec celle de la littérature.	89
Tableau 33: Comparaison des fréquences d'HTA cortico-induite de notre étude avec celle de la littérature.	91
Tableau 34: Comparaison des fréquences de dyslipidémie cortico-induite de notre étude avec celle de la littérature.	94
Tableau 35: Comparaison des fréquences d'obésité cortico-induite de notre étude avec celle de la littérature.	95

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Les corticoïdes sont des médicaments dont la découverte a bouleversé le traitement de certaines maladies. Ils sont considérés à l'heure actuelle extrêmement efficace et irremplaçable dans la médecine.

Effectivement, cette classe thérapeutique n'a pas de restriction d'âge puisque les patients recevant ce traitement peuvent être aussi bien des nouveaux nés que des personnes âgées.

Les corticoïdes représentent une classe thérapeutique importante du fait de leur remarquable efficacité et de leur large utilisation dans de nombreuses maladies auto-inflammatoires par leurs propriétés anti-inflammatoires, antiallergiques et immunosuppressives.(2)

Dans un service de médecine interne, les corticoïdes constituent la thérapeutique de première intention dans la prise en charge de la plupart des pathologies avec parfois l'administration des bolus intraveineux dans les formes graves permettant une maîtrise rapide du processus inflammatoire.

Les corticoïdes ont de nombreux effets indésirables parmi eux les complications métaboliques et cardiovasculaires (diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie et obésité). Ces complications dépendent d'une part de la dose, du type et de la durée de la corticothérapie, et d'autre part de la susceptibilité de l'individu. Ces complications sont à l'origine d'une morbi-mortalité nécessitant dans la plupart des cas une prise en charge thérapeutique adaptée.

Problématique :

Existe-t-il un impact des glucocorticoïdes sur les facteurs de risque cardiovasculaires majeurs chez les patients qui souffrent des maladies auto-inflammatoires ?

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I : Généralités sur les corticoïdes

1. Historique :

Tout commença en 1845 quand Thomas Addison décrit les conséquences cliniques des maladies des glandes surrénales dans sa publication « On the Constitutional and Local Effects of the Suprarenal Capsules » à propos de 11 cas. En 1856, Charles Edouard Brown Sequard démontre le rôle vital des surrénales par des expériences d'ablation chez l'animal. Il a été le premier à poser l'hypothèse de l'existence des substances (les hormones) secrétées dans le sang pour atteindre des organes distants. Elles sont mises en évidence en 1930-1936, ainsi que leur rôle sur le métabolisme glucidique pour la cortisone et sur le bilan sodé pour la déoxycorticostérone.

À la même époque, Hans Seyle, endocrinologue, se consacre d'abord à l'étude des hormones stéroïdes (Textbook of Endocrinology, 1943). De là, il se tourne vers la physiologie des glandes surrénales et dès 1950, il montre dans son ouvrage fondamental « Stress » comment les hormones corticosurrénales sont mises en circulation à l'occasion des réactions de l'organisme aux agressions violentes (brûlures, traumatismes, etc.). Tadeus Reichstein de l'université de Basel (Suisse), Philip Showalter Hench et Edward Clavin Kendall de la Mayo Clinic Rochester sont lauréats en 1950 du prix Nobel de physiologie et de médecine « pour leurs découvertes sur les hormones du cortex des glandes surrénales, leur structure et leurs effets biologiques ». Leurs travaux sur les hormones corticosurrénales ont abouti à l'isolement de la cortisone. Kendall et son groupe, parallèlement à Reichstein à l'université de Bâle en Suisse, réussissent, à partir d'extraits très complexes, à isoler, caractériser structuralement et proposer des voies de synthèses d'au moins quatre hormones bioactives, dont la cortisone. Les propriétés anti-inflammatoires de la cortisone, démontrées par Philip Hench à la Mayo Clinic, Rochester, ont ouvert la voie à la thérapeutique par les corticoïdes. Les hormones substitutives les plus élaborées sont l'hydrocortisone ou cortisol et la 9 α fludrocortisone plutôt que la déoxycorticostérone. Dans la foulée, Roussel et son équipe réussissent à synthétiser la cortisone en grande quantité sous forme d'acétate puis d'hydrocortisone avec les premières administrations à l'homme. Pour l'histoire deux médecins de Boston (États-Unis), Homburger et Bonner, qui s'intéressaient à l'art, découvrent dans un bref article de Life magazine, une photographie de Raoul Dufy montrant les déformations articulaires caractéristiques de la polyarthrite dont il souffrait depuis plusieurs années. Il était devenu invalide ne réussissant plus à peindre. Ils lui écrivirent pour lui proposer un traitement expérimental par la cortisone. Ce médicament, tout nouveau, n'était pas encore commercialisé. Le peintre s'est empressé d'accepter. Après un bilan initial, le traitement cortisonique fut débuté à forte dose. Diverses complications apparurent très vite : œdème, douleurs osseuses, troubles digestifs, prise de poids. Malgré ces incidents, ce traitement permit rapidement à Dufy de remarcher avec l'aide de béquilles et de

CHAPITRE I : Généralités sur les corticoïdes

presser sans la moindre aide sur ses tubes de couleurs, ce qu'il ne faisait plus depuis longtemps. Un mois plus tard, beaucoup d'activités quotidiennes dont il était incapable devinrent possibles. . .

C'est dans les 30 dernières années que le mode d'action précis des corticoïdes a été individualisé : mise en évidence en 1980 de l'action moléculaire et cellulaire des corticoïdes, en 1985–1987 identification de la structure du récepteur intra-cytoplasmique aux corticoïdes et en 1990 les mécanismes d'induction et d'inhibition de la transcription des différents gènes par les glucocorticoïdes sont décrits, ouvrant des perspectives à des nouvelles molécules ayant des modes d'action sélectifs au niveau de la transcription des gènes.(3)

2. Epidémiologie :

Les glucocorticoïdes sont très largement utilisés pour des pathologies diverses allant des maladies chroniques respiratoires aux maladies auto-immunes.(4)

En France, plus de deux millions d'ordonnances par an comportent la prescription de glucocorticoïdes et plusieurs centaines de milliers de personnes sont traitées chaque année par des corticoïdes, sur des périodes le plus souvent courtes.

Les motifs de prescriptions les plus fréquents sont les maladies broncho-pulmonaires et rhumatologiques, et environ 60 % des prescriptions sont destinées à des femmes.

L'âge moyen des patients traités de façon prolongée par cortisone est de l'ordre de 65 ans à 70 ans et celui des patients traités par cortisone sur de plus courte période est de l'ordre de 55 ans.(5)

3. Corticoïdes naturels :

3.1. Définition :

Le terme « corticoïdes » est une contraction de corticostéroïdes et correspond aux hormones naturelles (cortisol) sécrétées par les corticosurrénales. Elles comprennent les glucocorticoïdes physiologiques synthétisées par la zone fasciculée de la corticosurrénale, à partir du cholestérol à la suite de transformations enzymatiques initiées par l'hormone ACTH, libérée selon un cycle nycthéral, par le lobe antérieur de l'hypophyse.(3)

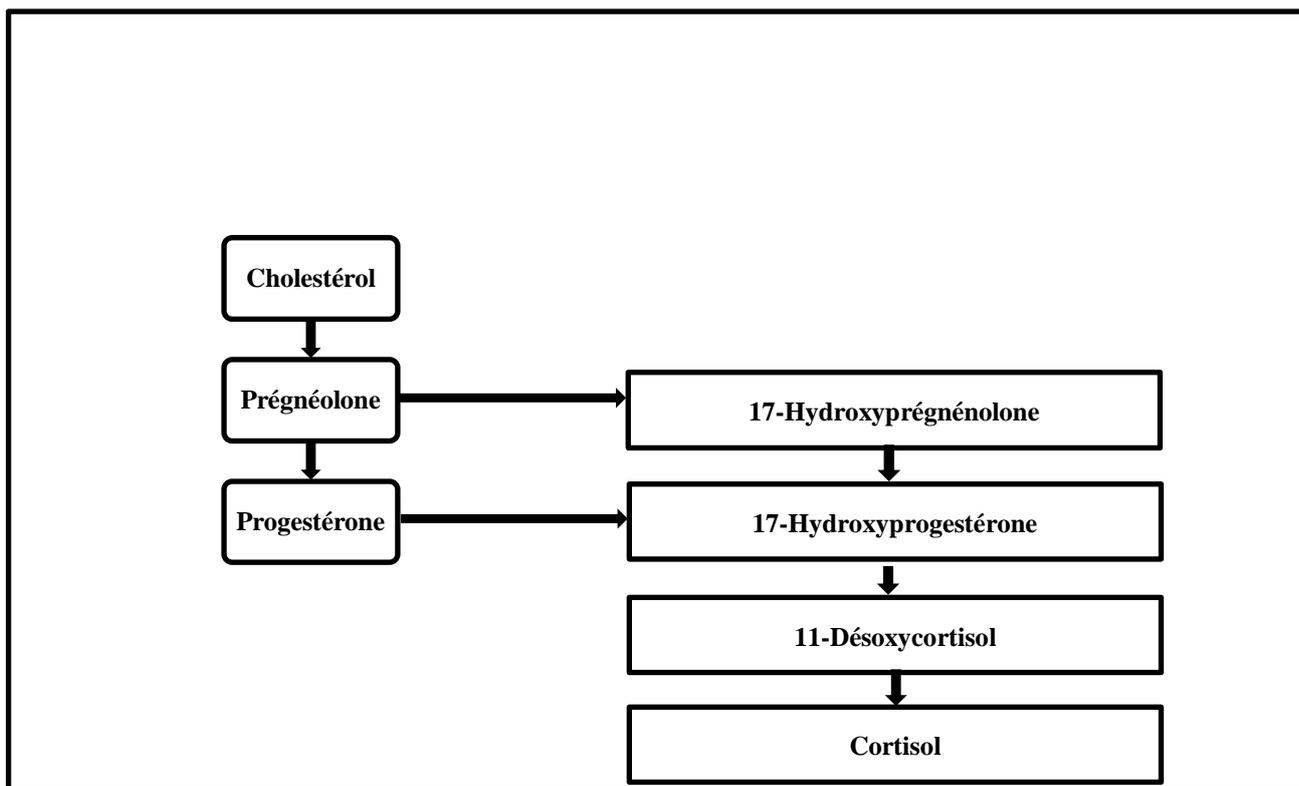


Figure 1: Synthèse de cortisol à partir du cholestérol.

Le cortisol possède des effets physiologiques variés et joue notamment un rôle dans la réponse au stress, il a de multiples fonctions métaboliques en particulier permet la mobilisation rapide des réserves énergétiques de l'organisme : glucides, lipides, protides. Son action hyperglycémiant rend compte de son appellation de glucocorticoïde, par opposition aux minéralo-corticoïdes comme l'aldostérone.(6)

3.2. Biosynthèse :

Les corticoïdes sont sécrétées par les glandes surrénales et leurs synthèse est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien.

3.2.1. Les glandes surrénales :

Les surrénales sont des glandes endocrines, paires, situées aux pôles supérieurs des reins, elles possèdent une forme de pyramide un peu irrégulière et pèse à l'état normale environ 5 grammes. Elles sont composées de deux structures différentes superposées, la médullosurrénale, au centre,

CHAPITRE I : Généralités sur les corticoïdes

très vascularisée, d'origine neuroectoblastique, et de la corticosurrénale ou cortex surrénalien qui l'entoure, d'origine mésoblastique.(7)

Les glandes surrénales ont pour rôle de sécréter des hormones impliquées dans différents processus. D'une part, la corticosurrénale est responsable de la production des minéralocorticoïdes (aldostérone : assure l'homéostasie du potassium et du sodium), des glucocorticoïdes (cortisone : rôle dans la libération du glucose stocké et donc vitaliser l'organisme), et des sexocorticoïdes (androgène « testostérone » produit par les gonades) au sein de trois zones glomérulée, fasciculée et réticulée fonctionnellement distinctes mais anatomiquement imparfaitement délimitées. D'autre part, la médullosurrénale participe à la production des catécholamines (groupe d'hormones comportant l'adrénaline et la noradrénaline qui agissent en augmentant la pression artérielle et le rythme cardiaque).(8)

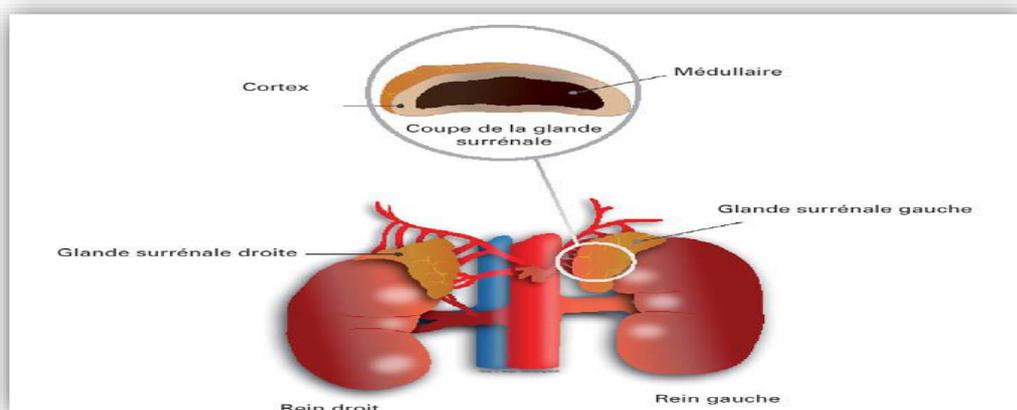


Figure 2: Les glandes surrénales

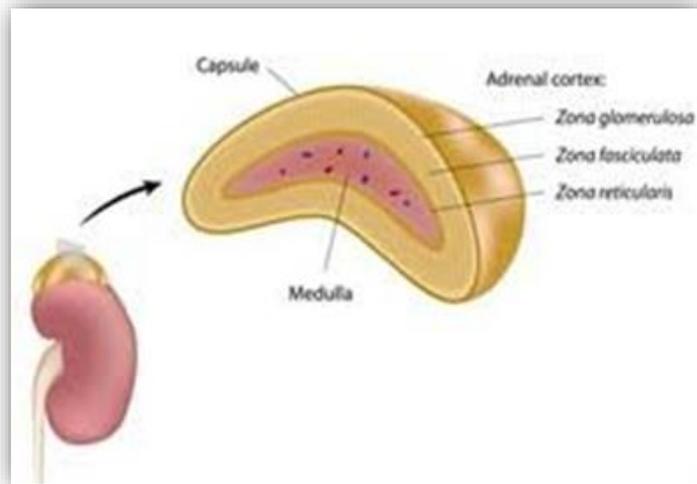


Figure 3: cortex surrénal

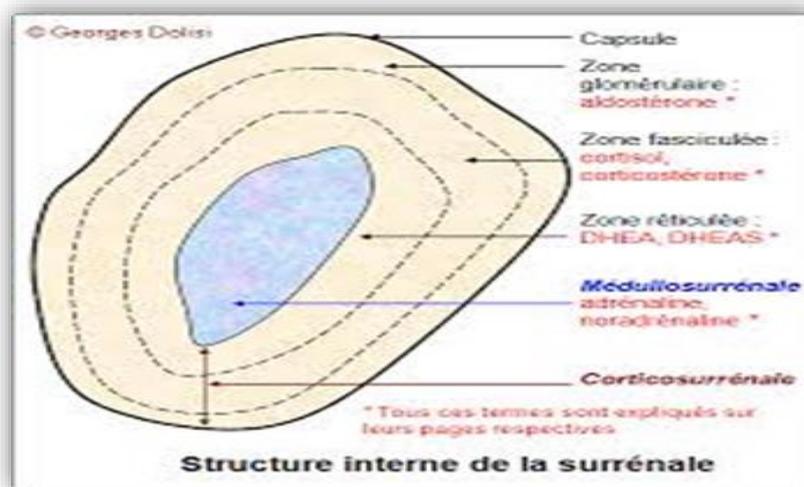


Figure 4: Structure interne de la surrénale

CHAPITRE I : Généralités sur les corticoïdes

Tableau 1 : Les molécules synthétisées par la glande surrénale.(1)

Zone de la corticosurrénale :	Glomérulée	Fasciculée	Réticulée
Activation par :	Angiotensine	CRH et ACTH	
Classe par :	Minéralocorticoïdes	Glucocorticoïdes	Androgène
Molécules synthétisées	Aldostérone	Cortisol	DHEA et la delta-4-androstènedione

ACTH: adrèno-corticotrophine hormone

CRH: corticotropin releasing

DHEA : dehydroépiandrostérone

3.2.2. L'axe hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien :

La sécrétion de cortisol par les glandes surrénales est contrôlée par une réponse intégrée au niveau hypothalamo-hypophysaire. L'hypothalamus sécrète du CRF et d'AVP qui sont de puissants stimulateurs de la sécrétion de l'ACTH par l'hypophyse ce qui induit la synthèse et la libération de cortisol au niveau surrénalien. L'ACTH est sécrétée de façon pulsée avec un pic matinal et possède un effet trophique sur les glandes surrénales. Le cortisol dont la sécrétion suit le rythme circadien de sécrétion d'ACTH, a un effet rétrocontrôle négatif sur la sécrétion hypothalamique de CRF et sur la sécrétion d'ACTH par l'hypophyse antérieure.

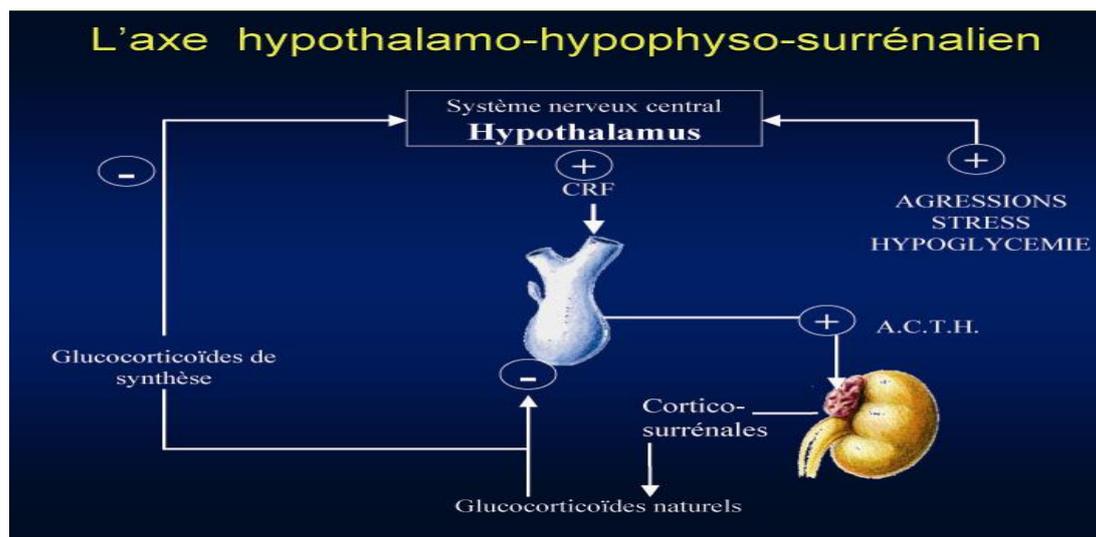


Figure 5: L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

Des méthodes de mesures estiment que la production journalière de cortisol est de l'ordre de 5,5-5,7 mg/m² ou 15,5-16,0 mmol/m²/24heures,(1, 9) soit approximativement 10 à 15 mg/j pour un adulte. Dans une situation clinique habituelle, la dose substitutive quotidienne de 30 mg d'hydrocortisone ou de 7,5 mg de prednisone peut donc déjà être reconnue comme supraphysiologique.

CHAPITRE I : Généralités sur les corticoïdes

L'administration de glucocorticoïdes (lors de doses supraphysiologiques) inhibe la libération de CRF et d'ACTH et par conséquent la production endogène de cortisol. Une inhibition prolongée de la sécrétion pulsatile d'ACTH peut induire une atrophie des glandes surrénales. L'atrophie surrénalienne est le substrat anatomique de la persistance, souvent prolongée, d'une insuffisance surrénalienne relative, pouvant se manifester lors de situations de stress.

Lors de l'arrêt de la corticothérapie, la cinétique de retour à la norme de l'axe HHS suit une évolution précise mais dont la durée peut varier considérablement d'un individu à un autre en fonction de la dose et de la durée de glucocorticoïdes prescrits. Habituellement, on assiste d'abord à une normalisation progressive de la sécrétion d'ACTH par l'hypophyse antérieure, puis par une sécrétion physiologique de cortisol par la glande surrénalienne. La littérature décrit des durées allant jusqu'à une année pour un retour progressif à la normale de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien.(10)

3.2.3. Rythme circadien et rôle physiologique du corticoïde :

La sécrétion de cortisol est contrôlée par les horloges biologiques localisées dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus et dans le cortex surrénalien. Ces horloges sont programmées génétiquement, génèrent un rythme circadien (24 heures) qui synchronise de multiples fonctions biologiques en vue d'anticiper les changements périodiques du milieu extérieur. Au cours de la journée, la cortisolémie est plus élevée tôt le matin (acrophase), puis elle décroît progressivement pour atteindre le nadir en première partie de nuit. Dans les conditions physiologiques normales, le cycle de sécrétion du cortisol est en opposition de phase avec celui de la mélatonine. La production de cette hormone par la glande pinéale est dépendante de l'exposition à la lumière ou à l'obscurité.

Il a été démontré que la mélatonine, en se liant à des récepteurs de type 1 exprimés par les cellules cortisolosécrétantes humaines, réduit in vivo la réponse du cortisol à l'ACTH. Il est probable que la sécrétion de mélatonine en début de nuit contribue à l'effondrement de la cortisolémie et à la synchronisation du rythme de production du cortisol.

Il est maintenant bien établi que, en fonction des saisons, les variations de l'ensoleillement sont capables de modifier le rythme de sécrétion de la mélatonine et des glucocorticoïdes. Ces variations hormonales saisonnières sont compensées par la standardisation de la durée d'une journée de travail tout au long de l'année et l'éclairage artificiel utilisé dans les pays industrialisés. Des expériences réalisées chez les rongeurs ont révélé que la sécrétion de glucocorticoïdes varie proportionnellement à l'intensité photonique de la lumière artificielle. La cortisolémie atteint alors son maximum en fin

CHAPITRE I : Généralités sur les corticoïdes

de période diurne de sommeil. Donc les rythmes circadiens et circannuel de la sécrétion de cortisol sont majoritairement sous l'influence des variations de la lumière et des phases de sommeil. La synchronisation est relayée par le système nerveux central, le système nerveux sympathique et l'hypophyse.(11)

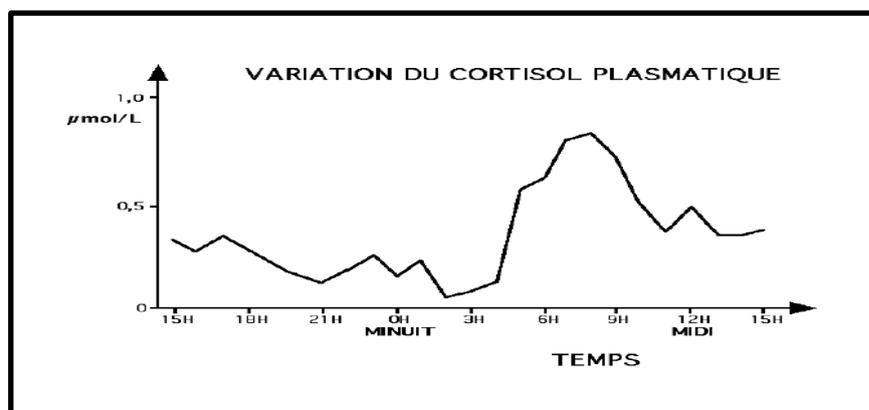


Figure 6: Rythme circadien du cortisol.

4. Corticoïdes de synthèse :

4.1. Définition :

Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou glucocorticoïdes sont des dérivés synthétiques des hormones naturelles (cortisol et cortisone)(3), ils ont une durée d'action plus longue, une activité anti-inflammatoire plus importante et des propriétés minéralocorticoïdes moindre que la molécule mère (corticoïdes naturels).(12) Ils sont une des classes médicamenteuses les plus largement utilisées en médecine à travers l'ensemble des spécialités, comme anti-inflammatoires, anti-œdémateux et comme immunosuppresseurs et aussi bien utilisés en cure courte comme traitement d'appoint qu'au long cours comme traitement de fond de nombreuses maladies systémiques.

Les corticoïdes les plus utilisés sont : Prednisone, Prednisolone, Méthylprednisolone.

Les principaux corticoïdes sont mentionnés dans le tableau (2), avec leur effet anti-inflammatoire par rapport à l'hydrocortisone et leur effet frénateur sur l'axe corticotrope.(13)

CHAPITRE I : Généralités sur les corticoïdes

Tableau 2: Dérivés corticoïdes avec leur activité anti-inflammatoire par rapport à l'hydrocortisone et leur effet freinateur de l'axe corticotrope.(13)

DCI	Spécialité	AAI	Effet freinateur (heures)
Hydrocortisone	Hydrocortisone	1	8 à 12
Prednisone	Cortancyl	4	12 à 24
Prednisolone	Solupred	4	12 à 24
Méthylprednisolone	Médrol	5	12 à 24
Triamcinolone (F)	Kénacort	5	24 à 36
Béthamétasone (F)	Célestène	25	> 36
Dexamétasone (F)	Dectancyl	30	> 36

(F) : Fluoré

4.2. Propriétés physico-chimiques :

Les stéroïdes de synthèses se présentent sous forme de poudres cristallines blanches et inodores. Ces molécules sont toutes très peu hydrosolubles, moyennement solubles dans les alcools et relativement solubles dans les solvants organiques. Du fait de leur nombreux substituants, ce sont des produits hautement réactifs et donnent lieu à des réactions ayant un intérêt en thérapeutique.(14)

4.3. Relation structure activité :

Les glucocorticoïdes présentent une homogénéité de structure avec le noyau prégnane (figure 7) qui possède des fonctions indispensables à l'activité biologique et des fonctions modulant cette activité.(12)

Hydrocortisone ou cortisol est caractérisée par une insaturation en 4-5, des fonctions cétones en 3 et 20 et un OH en 21 (action minéralocorticoïde) selon la figure (8).

Les différences entre les composants sont dues aux substitutions en 17 α et en 11 (OH en β pour le cortisol et cétone pour la cortisone) essentielles pour l'activité glucocorticoïde.

De nombreuses tentatives de substitution et de désaturation ont lieu à partir de ces molécules princeps pour trouver des dérivés aux propriétés anti-inflammatoires majoritaires tout en diminuant leurs propriétés minéralocorticoïdes afin de limiter les effets latéraux obligatoires par une affinité plus ou moins importante pour les récepteurs minéralocorticoïdes. Les résultats ont plus ou moins de succès.

Les plus simples sont les dérivés définis par une double liaison 1-2 qui intensifie l'activité anti-inflammatoire.

CHAPITRE I : Généralités sur les corticoïdes

En fonction des substitutions sur les différents carbones, les propriétés varient :

- ✓ La fluoration en C6 ou C9 augmente l'activité anti-inflammatoire mais aussi l'activité minéralocorticoïde.
- ✓ La rétention hydro-sodée est diminuée par les substitutions OH ou CH₃ en C16 ou C17 ; ce qui permet d'obtenir un pouvoir anti-inflammatoire multiplié par 5 à 40, un pouvoir de rétention hydro-sodée minime mais un effet freinateur hypophysaire accru.
- ✓ La méthylation améliore la solubilité comme la Méthylprednisolone.

Un certain nombre de modifications supplémentaires rendent les molécules encore plus lipophiles destinées alors à une action topique. (3)

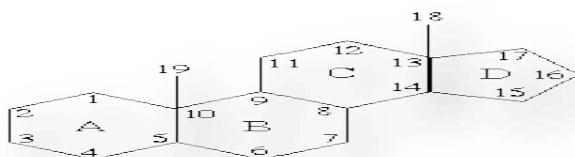


Figure 7: Noyau prégnane.

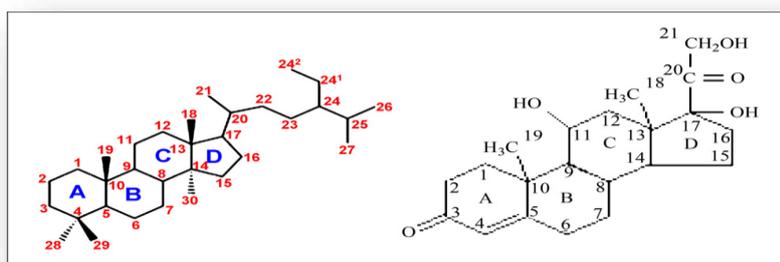


Figure 8: Structure chimique du cortisol.

Tableau 3: Relation structure activité des glucocorticoïdes.(3)

Fonctions nécessaires à l'activité Glucocorticoïde	Fonctions augmentant l'activité anti-inflammatoire
Cétone (C=O) en 3	Double liaison 1-2
Cétone en 20	Fluor en 6 α ou 9 α
Double liaison 4-5 sur le cycle A	Méthylation en 6 α
Hydroxy (OH) en 11 β	Hydroxy en 17 et en 21

4.4. Classification des glucocorticoïdes :

Tableau 4: Les différents corticoïdes et leur puissance anti-inflammatoire.(15)

TABLEAU 1 Les différents corticoïdes et leur puissance anti-inflammatoire						
DCI	Nom de spécialité	Voie d'administration	Équivalence en mg	Effet anti-inflammatoire	Effet minéralocorticoïde	Demi-vie biologique (h)
Cortisol	Hydrocortisone	po	20	1	1	8-12
Prednisone	Cortancyl	po	5	4	0,8	18-36
Prednisolone	Solupred	po	5	4	0,8	18-36
Méthyprednisolone	Médrol Solu-Médrol	po IV	4	5	0,5	18-36
Dexaméthasone	Dectancyl Soludécadron	po IV	0,75	25-30	0	36-54
Bétaméthasone	Célestene Betnesol	po	0,75	25-30	0	36-54
Triamcinolone	Kenacort retard	IM	4	5	0	36-54
Cortivazol	Altim	locale	0,3	60	0	> 60

po : per os ; IV : intraveineux ; IM : intramusculaire.

Cortisol, hormone naturelle. Cortivazol uniquement en utilisation locale (infiltrations). Triamcinolone à éviter ; effet rebond

4.5. Modalités de prescription :

❖ Type de corticoïde :

De nombreux glucocorticoïdes sont disponibles. Cependant, les molécules les plus utilisées sont la prednisone (Cortancyl®), la prednisolone (Solupred®) et la méthyprednisolone (Solu-Médrol®). Ces glucocorticoïdes ont la particularité d'avoir une demi-vie intermédiaire de 12 à 36 heures et une activité anti-inflammatoire relative moyenne 4 à 5 fois plus élevée que celle de l'hydrocortisone.

Choix d'un glucocorticoïde :

Le choix d'un glucocorticoïde doit être guidé par son activité anti-inflammatoire, son activité minéralo-corticoïde et sa demi-vie plasmatique (durée après laquelle sa concentration dans le plasma est diminuée de 50 %) et biologique (durée de l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien). La Prednisone et la Prednisolone ne sont pas identiques. En effet, après la prise de prednisone, le pic plasmatique de prednisolone (métabolite actif obtenu par 11β-hydroxylation hépatique de la prednisone) est plus élevé et plus précoce, et la biodisponibilité de la prednisone est meilleure, expliquant au moins en partie l'efficacité supérieure de la prednisone à dose équivalente.(2)

CHAPITRE I : Généralités sur les corticoïdes

❖ Mode d'administration :

Il faut différencier les voies d'administration générale (per os, intraveineux, intramusculaire) et locales (intra-articulaires, cutanée, oculaire, auriculaire, rectale, nasale).(3)

A. Voies d'administration générale :

- **Voie orale** : pour les traitements systémiques, la voie orale est la voie la plus utilisée et adaptée à un traitement de longue durée.(3, 16)

La Prednisone est la plus utilisée dans toutes les maladies inflammatoires et systémiques, sa biodisponibilité est meilleure que celle de la Prednisolone.(15)

- **Voie intraveineuse** : La voie parentérale correspond souvent aux urgences sous forme de bolus (pulse therapy) à des doses fortes de 500 à 1000 mg d'équivalent de Prednisone.(3, 16)

La Méthylprednisolone est la molécule de choix à fortes doses (7,5 à 15 mg/kg/j pendant 1 à 3 jours), lorsqu'une rapidité d'action est indispensable (vascularite nécrosante, glomérulonéphrite lupique proliférative, lymphome de haut grade...), ou en cas d'intolérance alimentaire, de troubles de conscience ou de malabsorption.

- **La voie intramusculaire** : n'a pas d'intérêt, sauf en cas d'inaccessibilité au réseau veineux. L'utilisation de triamcinolone retard expose au risque de rebond de la maladie.(15)

B. Voies locales :

Pour les traitements locaux, on administre les corticoïdes par la voie oculaire, nasale, auriculaire, rectale (en lavement) et en application cutanée (dermocorticoïdes),(3) leur utilisation par cette voie diminue les effets secondaires systémiques sans les faire disparaître totalement, notamment lors d'usages répétés et à fortes doses.(15)

- **Corticoïdes inhalés** : les produits disponibles sont le Budésonide, le Fluticasone, la Béclométasone. Ils sont indiqués dans le traitement de fond de l'asthme, à des posologies variables suivant la gravité de celui-ci : asthme persistant léger : 200 à 500 µg/j, asthme persistant modéré : 500-800 µg/j, asthme persistant sévère : 800-2000 µg/j.
- **Dermocorticoïdes** : ils sont très utilisés en dermatologie et permettent d'éviter le recours aux corticoïdes par voie générale. Ils ne sont cependant pas dénués d'effets secondaires. Les dermocorticoïdes entraînent une vasoconstriction des vaisseaux dermiques, ont un effet anti-inflammatoire (diminution de l'érythème et de l'œdème) et antiprolifératif (effet atrophiant). Ils sont classés en fonction de leur niveau d'activité de la classe 1 (très forte) à la classe 4 (faible) (tableau 5).

CHAPITRE I : Généralités sur les corticoïdes

Les dermocorticoïdes sont utilisés pour leurs propriétés anti-inflammatoires (dermatite allergique...) et antiprolifératives (psoriasis...) (tableau 6). Les associations sont à éviter en dehors de celle avec l'acide acétylsalicylique, qui peut être utile au cours du psoriasis.(15)

Tableau 5: Classification des principaux dermocorticoïdes en fonction de leur niveau d'activité.(15)

Classe	Activité	DCI	Nom commercial
1	Très forte	-Clobétasol -Bétaméthasone dipropionate	-Dermoveal -Diprolène
2	Forte	-Bétaméthasone valérate -Bétaméthasone dipropionate -Hydrocortisone butyrate	-Betneval -Diprosone -Locoïd
3	Modérée	-Désônide	-Locapred, Tridésônit
4	Faible	-Hydrocortisone	-Hydrocortisone

Tableau 6: Indications des dermocorticoïdes.(15)

▪ Dermatite de contact	▪ Lichen plan	▪ Sarcoïdose
▪ Dermatite Atopique	▪ Prurigo	▪ Lupus cutané
▪ Eczémas	▪ Dermatoses bulleuses : pemphigoïde bulleuse	▪ Cicatrices Hypertrophiques et chéloïdes
▪ Dyshidrose	▪ Lichénification	
▪ Photo-dermatoses	▪ Psoriasis	
▪ Prurits localisés		

❖ **Durée de traitement :**

La durée du traitement n'est pas définie a priori dans le traitement des maladies auto-immunes et inflammatoires. Elle va dépendre de la réponse thérapeutique aux corticoïdes, de la survenue d'une corticodépendance ou corticorésistance et de l'efficacité des traitements immunosuppresseurs associés. Dans la plupart des cas, la prescription de petites doses de corticoïdes sera poursuivie sur plusieurs mois ou années. Il est important d'expliquer au patient que la corticothérapie sera poursuivie pendant plusieurs mois, sans toutefois parler de traitement à vie. Comme la durée du traitement est inconnue a priori, il est important d'insister sur l'information et l'éducation

CHAPITRE I : Généralités sur les corticoïdes

thérapeutique au moment de la prescription des corticoïdes et son renouvellement à chaque consultation.

❖ **Posologie :**

L'effet désiré ne correspond pas à des taux plasmatiques codifiés, la dose choisie dépend donc essentiellement de la sévérité de la maladie et des habitudes du thérapeute. On parle de posologie forte (1 mg/kg par jour), de posologie moyenne (0,5 mg/kg par jour), de posologie faible (0,1 mg/kg par jour). En pratique, il est préférable de débiter par de fortes posologies (action immunodépressive), puis de réduire les doses lorsque l'inflammation est contrôlée, plutôt que de sous-estimer la posologie initiale. La répartition de la posologie dans la journée se discute dans certaines pathologies inflammatoires (maladie de Still, polychondrite atrophique, etc.) pour couvrir tout le nycthémère.(16)

❖ **Trois R: résistance, rebond, rechute :**

A. Résistance :

On parle de résistance à la corticothérapie que si la dose d'attaque a été suffisante, si l'observance thérapeutique est parfaite et si aucune erreur n'est commise (pas d'interaction médicamenteuse, pas de changement intempestif du corticoïde prescrit, etc.).(16)

La résistance aux glucocorticoïdes est une mutation du gène du récepteur de glucocorticoïde (GR) qui est un facteur de transcription ligand-dépendant. La mutation altère la transduction du signal glucocorticoïde ainsi que la sensibilité des tissus aux glucocorticoïdes.(17)

B. Rebond :

Le rebond est lié à la réduction rapide de la corticothérapie, il s'agit de la reprise du syndrome inflammatoire biologique et clinique, éventuellement d'intensité supérieure à la symptomatologie initiale. On en voit, le danger potentiel est le risque pris par le patient d'un défaut d'observance ou d'un arrêt intempestif du traitement. Afin de l'éviter tout en recherchant la dose de corticoïdes la plus faible possible pour contrôler la maladie, il est recommandé de baisser la posologie par paliers. Une baisse de 10 % du taux antérieur, par paliers de 5 à 15 jours, est en règle suffisante. La baisse est d'autant plus prudente et les paliers d'autant plus longs que la dose de corticoïdes est plus basse ou qu'une rechute a été observée pour des doses analogues.

C. Rechute :

CHAPITRE I : Généralités sur les corticoïdes

Se manifeste par la reprise de la maladie sous-jacente soit après l'arrêt plus ou moins prolongé du traitement soit de la réapparition le plus souvent insidieuse des symptômes malgré la prolongation de la durée des paliers ou la remontée d'un ou de deux paliers de la corticothérapie ; lors de l'apparition de cette rechute on parle de la corticodépendance (16).

4.6. Pharmacologie des glucocorticoïdes :

4.6.1. Propriétés pharmacocinétiques :

Absorption : la majorité des corticoïdes sont de nature lipophile et donc bien absorbés (80%) sous forme active (inchangés), seule la Prednisone est une pro-drogue métabolisée en Prednisolone par le foie.

Distribution : la distribution s'effectue en fonction de la fixation aux protéines plasmatiques et de la pathologie elle-même.

La fixation protéique des corticoïdes est variable, de 70 à 90 % selon les molécules. Les corticoïdes sont transportés par l'albumine (forte capacité mais faible affinité) et la transcortine (faible capacité mais forte affinité). Seule la fraction libre traverse la membrane cellulaire.(3, 18)

La mesure de la durée de l'inhibition de l'axe corticotrope permet de déterminer la demi-vie biologique du glucocorticoïde.

Les glucocorticoïdes dont la durée d'action est moyenne (demi-vie biologique 12-36 h) sont les dérivés les plus maniables. Ce sont les glucocorticoïdes de référence en thérapeutique : Prednisone, Prednisolone et Méthylprednisolone. La demi-vie plasmatique de ces trois corticoïdes est superposable (1,5 à 3,5 h).(19)

Métabolisme : les corticoïdes ont un effet de premier passage hépatique important, ils sont métabolisés dans le foie par hydroxylation et conjugaison. Ces métabolismes sont le fait des cytochromes et de la P glycoprotéine.

La Prednisone est transformée en Prednisolone au niveau hépatique par 11- β -hydroxylation. Le métabolisme est mal connu, mais dépendant du cytochrome CYP3A4 au niveau hépatique. La Méthylprednisolone est très sensible aux inducteurs et inhibiteurs enzymatiques. Le Budésonide subit un effet de premier passage important expliquant son action locale dans les entérocolites inflammatoires.

Élimination : Les corticoïdes sont éliminés par la voie rénale sous forme inactive. (3, 18).

4.6.2. Propriétés pharmacodynamiques :

A. Effet anti-inflammatoire :

Les corticoïdes sont les anti-inflammatoires les plus puissants et cette propriété essentielle justifie leur utilisation en thérapeutique.

Les glucocorticoïdes et leurs récepteurs jouent un rôle majeur dans la régulation des différentes voies de l'inflammation et plus particulièrement dans les voies de signalisation menant à la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes. Ils entraînent trois mécanismes différents : le premier est l'induction et l'activation de l'annexine 1 (ou lipocortine I, puissant inhibiteur des phospholipases cytosoliques A2 α). Ils empêchent l'interaction entre les phospholipides membranaires et la cPLA2 α , et ainsi la formation de l'acide arachidonique. Sans l'acide arachidonique, la voie de la cyclo-oxygénase et de la lipo-oxygénase sont bloquées, empêchant la synthèse de prostaglandines et de leucotriènes.

Les corticoïdes induisent également la production d'une seconde protéine anti-inflammatoire, la MAP kinase phosphatase 1. Cette protéine agit, d'une part, en inactivant la Jun-N-terminal kinase et, d'autre part, en inactivant la cPLA2 α .

Enfin, le complexe corticoïde-récepteur soluble bloque NF-KB et empêche la synthèse de la cyclo-oxygénase 2, enzyme essentielle à la production des prostaglandines. L'effet anti-inflammatoire des corticoïdes résulte donc de l'inhibition de l'ensemble des médiateurs de l'inflammation issus de l'acide arachidonique. Les corticoïdes ont également la propriété de diminuer la stabilité des ARNm d'autres protéines pro-inflammatoires comme le VEGF ou la cyclo-oxygénase 2.

Les corticoïdes possèdent également une action anti-inflammatoire tissulaire en agissant sur les trois étapes de l'inflammation. A une phase initiale, ils diminuent la vasodilatation et l'hyperperméabilité vasculaire, réduisant ainsi l'extravasation liquidienne et cellulaire; à la phase cellulaire, ils diminuent le chimiotactisme des leucocytes vers la lésion inflammatoire et réduisent la phagocytose; à la phase terminale, ils diminuent la prolifération fibroblastique et donc la synthèse de collagène et de mucopolysaccharides.(2)

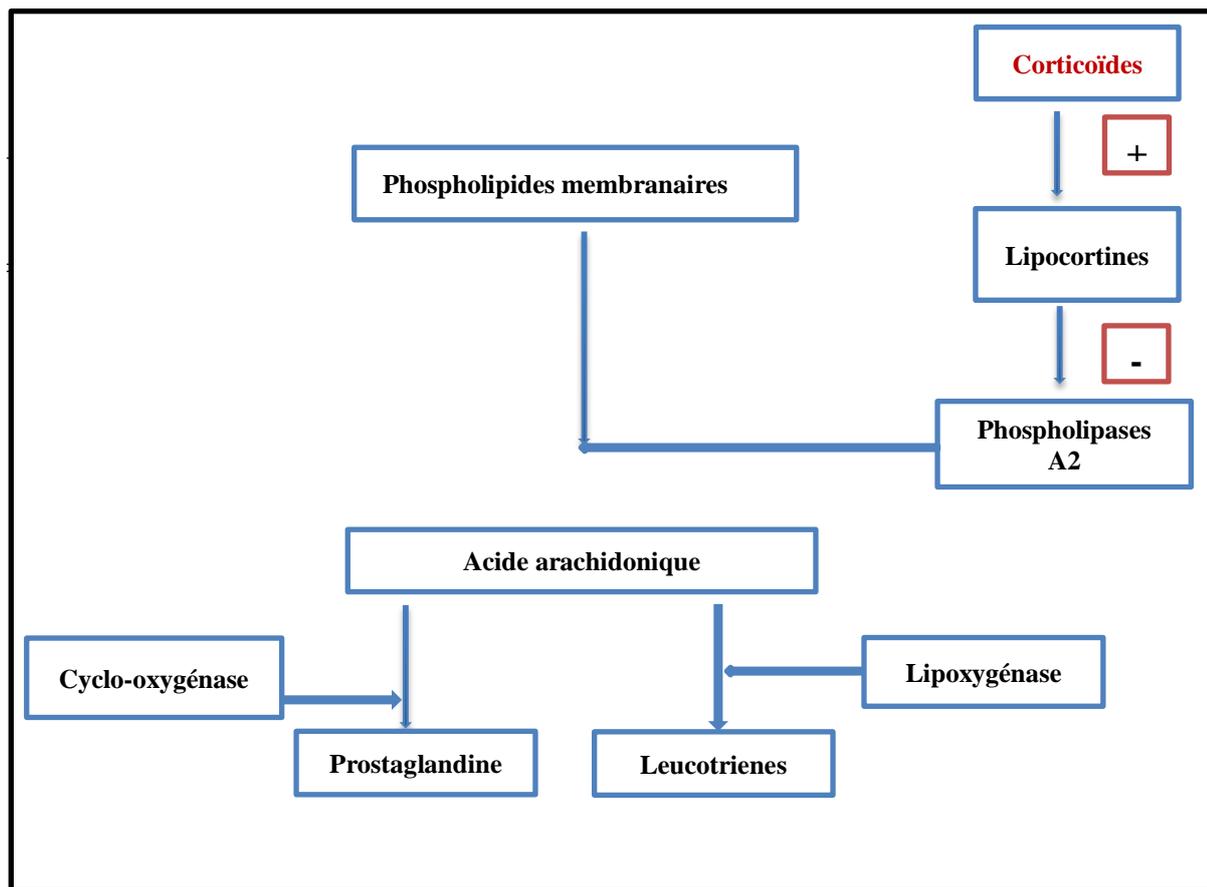


Figure 9: Inhibition des médiateurs de l'inflammation par les corticoïdes.

B. Effet Immuno-modulateur : est un effet au long terme, il est lié à l'action sur les lymphocytes ce qui explique le rôle des GC dans la prévention du rejet de greffe et à forte dose inhibent la synthèse des IgG et IgA.(3)

Les corticoïdes inhibent la prolifération des lymphocytes T, diminuent la coopération entre monocytes-macrophages et lymphocytes ainsi que la liaison des facteurs du complément, de l'IgG et de l'IgE aux récepteurs des leucocytes.

Ils inhibent la production d'IL-1 par les monocytes-macrophages et celle d'IL-2 et d'interféron par les cellules T activées. Les corticoïdes inhibent ainsi les différentes étapes de la réponse immune: prolifération lymphocytaire T IL-1- et IL-2-dépendante, cytotoxicité (lymphocytes T et cellules NK) interféron- et IL-2-dépendante et présentation des antigènes à la surface des monocytes-macrophages. En revanche, l'action des corticoïdes sur les lymphocytes B est moindre. L'effet inhibiteur de la prolifération des lymphocytes B par les corticoïdes est faible; cet effet est minime sur les plasmocytes. Enfin, les corticoïdes inhibent modérément la synthèse des immunoglobulines.

CHAPITRE I : Généralités sur les corticoïdes

Les corticoïdes ont un effet lymphopéniant et monocytopéniant précoce (4 à 6 heures) et transitoire, par séquestration des lymphocytes et diminution de la sortie des monocytes de la moelle. Ils entraînent également une diminution des éosinophiles et des basophiles circulants. Sous corticoïdes, l'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, qui est persistante, résulte de la démargination des leucocytes à partir de l'endothélium et d'une libération accélérée des granulocytes de la moelle.(2)

C. Effet antiallergique : c'est un effet puissant et rapide se base sur l'empêchement de la dégranulation des mastocytes et des basophiles, sous l'influence de l'allergène et des IgE spécifiques.(3)

Les réactions allergiques sont déclenchées après l'interaction entre l'allergène et des IgE spécifiques, elles-mêmes fixées par leurs régions constantes (portion Fc) aux récepteurs aux IgE de haute affinité (FcεRI) abondamment exprimés à la surface des mastocytes et des polynucléaires basophiles. Cette fixation déclenche l'agrégation des récepteurs, puis la scission du phosphatidyl inositol diphosphate intramembranaire, activant la dégranulation cellulaire et libérant ainsi les médiateurs de l'allergie (histamine, sérotonine, leucotriènes . . .). Les corticoïdes, en inhibant cette scission, bloquent le relargage des médiateurs ; les IgE fixées sur leurs récepteurs spécifiques à la surface du basophile ou du mastocyte deviennent incapable de les activer. L'effet antiallergique des corticoïdes est puissant et très rapide, s'exerçant alors même que l'allergène et les IgE spécifiques de cet allergène sont présents.(2)

D. Effet vasoconstricteur : Les corticoïdes possèdent un effet vasoconstricteur propre en particulier au niveau des petits vaisseaux cutanés. Ils diminuent la perméabilité capillaire.(18)

4.6.3. Indications :

L'utilisation des GC est très largement réponde et efficace en thérapeutique dans de nombreuses pathologies :

- **Maladies inflammatoires, auto-immunes et systémiques :**

Les corticoïdes, et principalement la prednisone, sont le traitement de base de nombreuses maladies inflammatoires, à des posologies variables, parfois en association à des immunosuppresseurs, par exemple dans les vascularites nécrosantes et dans les formes graves de lupus.

CHAPITRE I : Généralités sur les corticoïdes

La méthylprednisolone à fortes doses (bolus, assauts : 15 mg/kg/j) est indiquée lorsqu'un effet rapide est indispensable (formes graves de maladies systémiques) et lors des poussées de sclérose en plaques.

▪ **Maladies infectieuses :**

L'intérêt des corticoïdes dans les infections en association au traitement anti-infectieux a été démontré :

Dans les pneumocystoses graves ($\text{PaO}_2 < 75 \text{ mmHg}$) au cours de l'infection par le VIH : l'adjonction de corticoïdes permet d'éviter l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë.

Lors de la restauration immunitaire observée au cours de l'infection par le VIH.

Dans les méningites à pneumocoques : l'adjonction de Dexaméthasone diminue la mortalité et les séquelles neurologiques et auditives. L'injection de Dexaméthasone (10 mg chez l'adulte et de 0,15 mg/kg chez l'enfant, toutes les 6 heures pendant 4 jours) et donc recommandée immédiatement avant ou de façon concomitante à la première injection d'antibiotiques en cas de méningite à pneumocoque ou à méningocoque chez l'adulte et à pneumocoque ou *Hæmophilus influenzae* chez l'enfant.

Dans les tuberculoses pleurales : ils limitent les séquelles pleurales fibrosantes et restrictives.

Dans les tuberculoses péricardiques : ils limitent le risque d'évolution vers la constriction.

Dans les tuberculoses ganglionnaires, en cas d'expansion paradoxale sous traitement antituberculeux bien conduit : ils concourent à la régression des masses ganglionnaires.

Dans le choc septique : l'utilisation de 300 mg d'hydrocortisone/j est recommandée.

▪ **Maladies allergiques :**

L'asthme : les corticoïdes inhalés sont à privilégier dans le traitement de l'asthme, toutefois une corticothérapie par voie générale est parfois nécessaire lors d'une exacerbation aiguë, une poussée d'insuffisance respiratoire, voire au long cours dans les asthmes persistants sévères.

L'urticaire : ils sont souvent prescrits en association à un antihistaminique anti-H1 sur des périodes courtes dans les urticaires aiguës, généralisées. Ils sont indispensables par voie intraveineuse dans l'œdème de Quincke. Mais la corticothérapie n'a pas d'intérêt dans le traitement de l'urticaire chronique.

Les infections ORL (sinusites) : les corticoïdes (prednisone ou prednisolone 0,8 mg/kg/j pendant 3 jours) peuvent être utilisés dans les sinusites hyperalgiques en association à l'antibiothérapie.

▪ **Utilisation des corticoïdes en oncologie :**

CHAPITRE I : Généralités sur les corticoïdes

Les corticoïdes en association aux chimiothérapies ont une action anti-tumorale, principalement dans les hémopathies malignes (lymphomes non hodgkiniens et hodgkiniens, myélomes...).

La méthylprednisolone et la prednisone sont principalement utilisées lors des cures de chimiothérapie, la dexaméthasone au cours des myélomes.

Les corticoïdes ont une action antiémétique sur les vomissements aigus et retardés, ils potentialisent l'action des antagonistes des récepteurs 5HT₃ (sétrons) et des antagonistes des récepteurs de la neurokinine (aprépitant) au cours des chimiothérapies émétisantes.

Les corticoïdes sont indiqués dans les soins palliatifs, à cause de leurs propriétés anti-inflammatoires et orexigènes.

▪ **Autres indications :**

La maturation fœtale pulmonaire : en cas de menace d'accouchement prématuré, l'administration à la mère de bétaméthasone en une cure unique permet d'accélérer la maturation fœtale pulmonaire ; de ce fait, il existe une diminution de la mortalité néonatale, du risque de maladie des membranes hyalines, des hémorragies intra-ventriculaires cérébrales néonatales, des entérocolites ulcéro-nécrosantes.

L'insuffisance surrénale : une posologie de 30 mg/j d'hydrocortisone est indispensable en cas d'insuffisance surrénale quelle qu'en soit la cause (tuberculeuse, auto-immune ou post-corticothérapie). La dose doit être doublée en cas de stress, d'infection, de chirurgie. Dans l'insuffisance surrénale aiguë, l'hémisuccinate d'hydrocortisone (200 mg/24 h en intraveineux) est utilisée par voie intraveineuse.(15)

4.6.4. Mécanismes d'action :

Les corticoïdes sont des agonistes des récepteurs appelés GR pour les glucocorticoïdes et MR pour les minéralocorticoïdes. Les corticoïdes physiologiques présentent une affinité pour les deux types de récepteurs tandis que les dérivés de synthèse ont une grande sélectivité pour les GR par conséquence une minimisation des effets minéralocorticoïdes.

Vu les différentes propriétés pharmacologiques, les glucocorticoïdes ont une action nucléaire par des mécanismes génomiques (action direct et indirect sur la transcription), et des mécanismes non génomique. La liaison entre glucocorticoïdes et leurs récepteurs est le principal mécanisme d'action, une protéine pouvant agir comme un facteur de transcription ligand-dépendant et régulant ainsi l'expression de gènes de réponse aux glucocorticoïdes.

CHAPITRE I : Généralités sur les corticoïdes

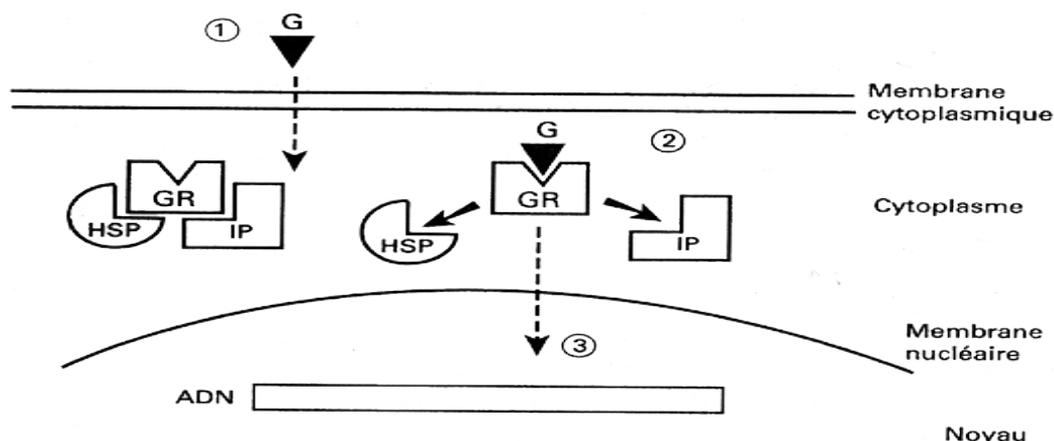


Figure 10: Arrivé du ligand (G) sur le récepteur glucocorticoïde (GR) maintenu en état d'équilibre par plusieurs protéines (HSP et IP).

✓ Récepteur de glucocorticoïde :

Les GR intracellulaire appartenant à la superfamille des récepteurs nucléaire aux stéroïdes (glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, progestérones, œstrogènes et les androgènes). Ces récepteurs de nature protéique possèdent en commun l'organisation en trois zones spécifiques :

- Un domaine de régulation transcriptionnelle, partie N-terminal (NTD).
- Un domaine de liaison à l'ADN, partie intermédiaire (DBD).
- Un domaine de liaison au ligand, partie C-terminal (LBD).(17, 20)

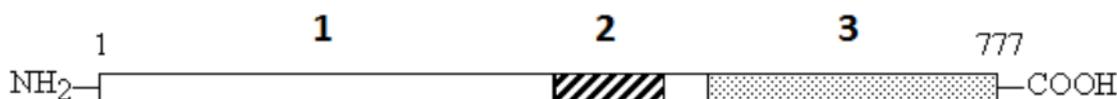


Figure 11: Récepteur aux glucocorticoïdes.

Le gène codant pour les GR localisé sur le chromosome 5, est composé de 9 exons, un épissage alternatif dans l'exon 9 génère deux isoformes du récepteur α et β ; qui sont identiques jusqu'à l'acide aminé 727 puis elles divergent : isoforme α (GR α) comportant 50 acides aminés supplémentaires (formant une protéine de 777 acides aminés) contre 15 acides aminés non homologues (formant une protéine de 742 acides aminés) pour l'isoforme β (GR β).

L'isoforme α fonctionne comme facteur de transcription ligand-dépendant alors l'isoforme β ne fixe pas les agonistes glucocorticoïdes et exerce un effet négatif sur la transcription du GR α .(20, 21)

CHAPITRE I : Généralités sur les corticoïdes

a. Action génomique :

Les corticoïdes pénètrent librement à travers la membrane plasmique des cellules inflammatoires et se lient avec le récepteur, le récepteur aux corticoïdes (GR) qui se trouve principalement dans le cytoplasme ainsi que dans le noyau : il circule continuellement entre ces deux compartiments via des pores de la membrane nucléaire, qui dans sa forme inactivée, est lié à des protéines de la famille des HSP et l'immunophiline. La fixation du cortisol sur le GR provoque la dissociation des sous-unités portant les HSP, exposant ainsi les sites de fixation d'ADN.

Le complexe corticoïde-récepteur pénètre dans le noyau et interagit avec des séquences d'ADN spécifiques (glucocorticoid-responsive elements) localisées dans la région promotrice de nombreux gènes.

Le complexe une fois activé interagit, d'une part avec le NF-IL6 (facteur nucléaire) stimulant la transcription de protéines anti-inflammatoires et d'autre part avec AP-1 et NF-Kappa B inhibant la synthèse de nombreux agents pro-inflammatoires. Par ailleurs, le complexe corticoïde-GR induit l'expression de NF-Kappa B alpha qui séquestre les dimères NF-Kappa B dans le cytoplasme 11.

Les corticoïdes empêchent la migration des cellules inflammatoires vers les tissus en bloquant la synthèse des chémokines 12, bloquent la synthèse de la plupart des molécules pro-inflammatoires, IL1, IL-2, IL3, IL6, INF-gamma, GM-CSF et TNF-alpha et stimulant la production des MIF 13. De plus, en stimulant la synthèse de lipocortine-1, les corticoïdes inhibent la phospholipase A2 et donc la cascade d'acide arachidonique réduisant la production de leucotriènes.

Les corticoïdes inhibent la synthèse de cyclooxygénase-2 et d'oxyde nitrique synthase, se sont les deux enzymes clés de la réaction inflammatoire au sepsis.

b. Action non génomique :

Les effets passant par la régulation transcriptionnelle apparaissent nécessairement avec un délai dans le temps. Des effets non génomiques expliqueraient le caractère instantané plus ou moins rapide de certaines actions des GC. Ces effets passent dans un certain nombre de cas par des récepteurs membranaires.(22)

L'action non génomique des GR est décrite par des mécanismes directs et indirects faisant intervenir des interactions protéine-protéine (entre protéine de membrane ou intra-cytoplasmique avec les transporteurs des GC). Il existe aussi des interactions spécifiques des GC avec des GR présent au niveau des membranes cellulaires,(23) des effets non génomiques médiés par la fixation aux GR cytosoliques(24) ; ainsi les GC ont un effet sur la perméabilité des lipides membranaires avec un effet stabilisant de la membrane.

Ces effets non génomiques comprennent l'action permissive rapide sur l'AMP cyclique intracellulaire, l'inhibition partielle de la contraction musculaire provoquée par l'histamine ou

CHAPITRE I : Généralités sur les corticoïdes

l'acétylcholine dans les modèles expérimentaux, sur les transporteurs ioniques et l'effet antioxydant.(22)

4.6.5. Interactions médicamenteuses :

L'association des corticoïdes de synthèse avec certains médicaments entraîne des interactions médicamenteuses citées dans le tableau suivant :

Tableau 7: Principales interactions médicamenteuses des glucocorticoïdes(18).

Anti-arythmique	Le Bépridil, le Disopyramide, le Sotalol et l'Amiodarone sont susceptibles d'entraîner des torsades de pointe, favorisées par une hypokaliémie.
Anticoagulants oraux	La corticothérapie peut avoir un impact éventuel sur le métabolisme des anticoagulants oraux et sur celui des facteurs de la coagulation. Un risque hémorragique existe à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours. Lorsque l'association est justifiée, il convient de renforcer la surveillance : contrôle biologique au 8 ^e jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.
Antihypertenseurs	Une diminution de l'effet antihypertenseur doit être prise en compte.
Ciclosporines	La méthylprednisolone augmente les concentrations sériques de la ciclosporine. Une diminution de l'élimination hépatique de la ciclosporine serait évoquée. La prednisolone voit ses effets accrus (aspect cushingoïde, réduction de la tolérance aux glucides) par diminution de sa clairance.
Digitaliques	L'hypokaliémie favorise les effets toxiques des digitaliques. Il est nécessaire d'établir une surveillance de la kaliémie. Un ECG est éventuellement conseillé.
Erythromycine intraveineuse (IV), sultopride, vincamine	Des torsades de pointe ont été souvent signalées, favorisées par l'hypokaliémie.
Hypokaliémiant	L'amphotéricine B (voie IV), les diurétiques hypokaliémiant (seuls ou associés) et les laxatifs stimulants entraînent un risque accru d'hypokaliémie qui impose la surveillance de la kaliémie.
Inducteurs enzymatiques (phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifampicine)	Il est constaté une diminution de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur catabolisme. Les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens et en cas de transplantation. Ceci impose une surveillance clinique et biologique et une adaptation de la posologie des corticoïdes pendant l'association et après l'arrêt de l'inducteur enzymatique.

CHAPITRE I : Généralités sur les corticoïdes

Insuline et antidiabétiques oraux	<p>Une diminution de la tolérance aux glucides par les corticoïdes peut entraîner une élévation de la glycémie, parfois avec cétose.</p> <p>Il est nécessaire de prévenir le patient et de renforcer l'auto-surveillance sanguine et urinaire, surtout en début de traitement.</p> <p>L'adaptation éventuelle de la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt est parfois nécessaire. Un déséquilibre diabétique ne doit jamais faire arrêter brutalement la corticothérapie.</p>
Interféron alpha	Risque d'inefficacité.
Isoniazide	Diminution du taux plasmatique.
Kétoconazole	La méthylprednisolone augmente les taux circulants de kétoconazole par inhibition du métabolisme hépatique.
Lithium	Il est constaté une diminution de la lithémie.
Praziquantel	En cas de traitement concomitant à la dexaméthasone, il faut prendre en compte un risque de diminution des concentrations plasmatiques de praziquantel.
Salicylés	<p>Les corticoïdes augmentent l'élimination des salicylés : il est constaté une diminution de la salicylémie.</p> <p>Un risque de surdosage salicylé après arrêt des corticoïdes est également à craindre. Il convient d'adapter les doses de salicylés pendant l'association et après l'arrêt du traitement par les corticoïdes.</p>
Topiques gastro-intestinaux	Il existe un risque de diminution de l'absorption digestive des glucocorticoïdes.
Vaccins à virus vivants atténués	Cette association est susceptible d'entraîner une maladie généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente.

4.6.6. Contre-indications :

La principale contre-indication à la corticothérapie est un processus infectieux sévère et évolutif non contrôlé par un traitement (herpès, hépatite B) qui constitue une contre-indication absolue.(15) Cette contre-indication peut néanmoins ne pas être retenue si la corticothérapie est indispensable notamment comme dans la maladie de Horton avec complications ophtalmologiques.

Il y'a d'autres contre-indications qui sont plus relatives en cas de :

- Ulcère gastroduodéal.
- Diabète non équilibré.
- Hypertension artérielle sévère non contrôlée.
- Insuffisance cardiaque congestive.
- Antécédent psychotique ou psychose évolutive.
- Ostéoporose sévère.

Aussi les corticoïdes de synthèse sont contre-indiqués en cas :

- Syndrome infectieux bactériens sévère non contrôlés par un traitement spécifique.
- Certaines viroses en évolution : hépatites, herpès, varicelle, zona.
- Etats psychotique non contrôlés.
- Utilisation de vaccins vivants (si la dose de corticothérapie \geq 30 mg/jour.
- Hypersensibilité à l'un des constituants.(19)
- Des troubles de la coagulation (coagulopathie).(25)

4.6.7. Grossesse et allaitement :

Grossesse :

Les corticoïdes peuvent être utilisés pendant la grossesse. Les fortes doses augmentent le risque de prématurité, d'hypertension gravidique et de diabète gestationnel ; le risque d'insuffisance surrénale chez l'enfant est exceptionnel.(15)

Les effets tératogènes des corticoïdes démontrés chez l'animal n'ont pas été confirmés chez l'homme. Les dérivés non fluorés (prednisone et prednisolone) sont a employé en première intention car leur passage placentaire est très faible. Un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Il n'y a pas de risque d'insuffisance surrénale en dehors de l'utilisation de dérivés fluorés. L'utilisation de bolus intraveineux est possible. Une attention particulière est nécessaire en cas de traitement associer par β 2-mimétiques, du fait de risque de l'hypokaliémie.(26)

Allaitement :

Pour des doses inférieures à 20 mg/j d'équivalent de Prednisone, le passage dans le lait maternel est négligeable et permet un allaitement normal.

Pour des doses plus fortes, il est recommandé à la mère de nourrir son enfant à distance de la prise du corticoïde (en général, un délai de 4h est conseillé).

Pour des traitements prolongés à fortes doses, l'allaitement est déconseillé.(26)

4.6.8. Effets indésirables des glucocorticoïdes :

Les glucocorticoïdes sont des traitements efficaces et permettent d'obtenir des résultats majeurs dans de nombreuses pathologies. Ils sont largement prescrits par les médecins spécialistes (internistes, rhumatologues...) et aussi par les médecins généralistes. Ils ont des effets indésirables qui dépendent de la dose reçue et de la durée de traitement, certains apparaissent après un traitement prolongé par GC (ex : insuffisance surrénalienne, hypercholestérolémie) d'autres après quelques jours (ex : augmentation de l'appétit).

▪ **Complications nutritionnelle :**

Les GC sont des puissant orexigène et par conséquence le patient développe une prise de poids.(15)

▪ **Complications digestifs :**

Les GC sont moins toxiques que les AINS pour le tractus gastro-intestinal. Les effets indésirables sont de type dyspepsie, ulcère gastroduodéal, ulcération de l'œsophage, de l'intestin grêle, du colon et du rectum, perforation et hémorragie, pancréatites chroniques et aiguës surtout chez les enfants.(12)

▪ **Complication dermatologiques :**

Les GC sont à l'origine des effets indésirables cutanés en rapport avec leurs propriétés pharmacologiques et qui peuvent être observés quel que soit la voie d'administration par voie systémique, en application locale ou par inhalation. La sévérité et la fréquence de ces effets secondaires varient en fonction des facteurs liés au patient (ex : l'âge, les comorbidités, les antécédents médicaux ou chirurgicaux) et d'autres liés au mode d'utilisation (ex : la voie d'administration, la dose journalière et la durée du traitement). Les propriétés métaboliques et immunosuppressives sont à l'origine de ces effets indésirables des GC.(27)

a. Effets métaboliques :

Ils correspondent à l'imprégnation cortisonique iatrogène et simule la plupart des signes de maladie de **CUSHING**, en particulier les anomalies de répartition des graisses au niveau de la face et du tronc.

L'atrophie cutanée : elle apparait au cours du traitement prolongé par la corticothérapie à dose élevée, son aspect clinique est superposable à la dermatose(28) ; présentant quatre stades :

- Au stade 1 : la peau est fine avec un aspect pseudo-cicatriciels et une fragilité vasculaire entraînant des hématomes.
- Au stade 2 : des déchirures cutanées sont provoquées par le moindre traumatisme.
- Au stade 3 : des érosions superficielles larges et en retard de cicatrisation.
- Au stade 4 : des hémorragies sous-cutanées entraînant des hématomes voir des nécroses superficielles.

-Souvent elles se manifestent sur les zones photo-exposées des sujets âgés, en particulier les avant-bras et la face antérieure des jambes.

CHAPITRE I : Généralités sur les corticoïdes

Les vergetures : elles surviennent sur les zones de tension de la peau particulièrement autour de l'ombilic, sur les seins, le dos, les faces internes des cuisses ou les aisselles. Elles ont une couleur pourpre lors de leur apparition.(29)

L'acné cortisonique : l'éruption débute après l'introduction des GC dans les deux à quatre semaines. L'aspect clinique est celui d'une acné monomorphe, faite de petites papules érythémateuse et inflammatoire rapidement pustuleuse. (30)

Cette acné résiste au traitement classique (cycline voir isotrétinoïne) et ne s'atténue qu'avec la baisse, voire l'arrêt du traitement.

Hirsutisme et alopecie : Une hyperpilosité peut s'observer au niveau du visage, des bras ou du tronc. Elle peut s'associer à un effluvium télogène provoquant un aspect proche de l'alopecie androgénique.

Retard de cicatrisation : Il s'observe lors de plaies aiguës comme chirurgicales ou traumatiques et lors des plaies chroniques voir les ulcères des jambes. Aussi au niveau des lésions érosives de l'atrophie cutanée.

Troubles de pigmentation : Une hyperpigmentation peut être observée au cours de traitements prolongés, c'est l'hyperpigmentation diffuse donnant un aspect homogène de mélanodermie.

Les télangiectasies : elles peuvent se présenter sous forme de dilatations vasculaires superficielles notamment au niveau du visage, aboutissant à une couperose plus ou moins sévère qui peut se compléter d'acné rosacée cortico-induite avec papulo-pustules inflammatoires.

Après l'arrêt de la corticothérapie, les cyclines sont le traitement de choix pour la rosacée ; la couperose peut s'améliorer par le laser à visée vasculaire et donc limiter les télangiectasies.(31)

b. Effet immunosuppresseur :

Les patients recevant une corticothérapie systémique au long cours sont particulièrement sensibles aux infections cutanées, qu'elles soient mycosiques, parasitaires, bactériennes ou virales.(31)

▪ Complications infectieuses :

Les patients sous corticothérapie présentent une susceptibilité accrue à la survenue des infections multifactorielles, une hypo-gamma-globulinémie peut s'observer chez les patients sous une forte dose de GC et de manière prolongée. Des infections bactériennes à pyogènes (infections à staphylocoques, bacilles à Gram négatif, Listeria, Legionella), et aussi des infections à bactéries à croissance lente (infections à Nocardia ou des Actinomycoses).(18)

Alors, les infections induites par la corticothérapie sont la conséquence d'une moindre résistance aux agents bactériens, viraux ou fongiques et qui se manifeste à partir d'une dose de 20mg/jour d'équivalent Prednisone et l'immunodépression liée à la maladie sous-jacente ou aux thérapeutiques et état morbides associés. Il peut s'agir soit de la reviviscence d'une infection latente « enclose » (par exemple : tuberculose, anguillulose, toxoplasmose, herpès, zona....) ou d'une surinfection, parfois due à un germe opportuniste.(32)

▪ **Complications cardiovasculaires :**

Parmi les complications cardiovasculaires de la corticothérapie, on a ceux qui sont particulièrement connues par les praticiens : athérosclérose, hypertension artérielle ou lipodystrophie cortico-induite. Ces complications peuvent altérer à court terme le pronostic vital et fonctionnel du patient et aboutir dans la plupart des cas à une prise en charge thérapeutique rapide. Elles apparaissent souvent précocement après l'instauration du traitement et s'améliorent ou disparaissent lors de l'arrêt du traitement ou diminution de la dose. D'autres complications sont par contre plus insidieuses, initialement non symptomatiques et apparaissant après plusieurs semaines ou mois de traitement.(33)

Tous les mécanismes de l'atteinte cardiovasculaire ne sont pas encore élucidés, mais certains mieux compris permettent de prévenir ces complications. Il est admis que le risque global de maladie cardiovasculaire augmente par la corticothérapie forte dose, alors que les plus faibles doses ne semblent être associées qu'à une augmentation des événements cardiovasculaires majeurs (figure 12).(34)

Des études de population ont confirmé une augmentation marquée du risque d'infarctus, AVC et de mortalité cardiovasculaire pour des doses 7,5 mg/j en équivalents prednisone.(35)

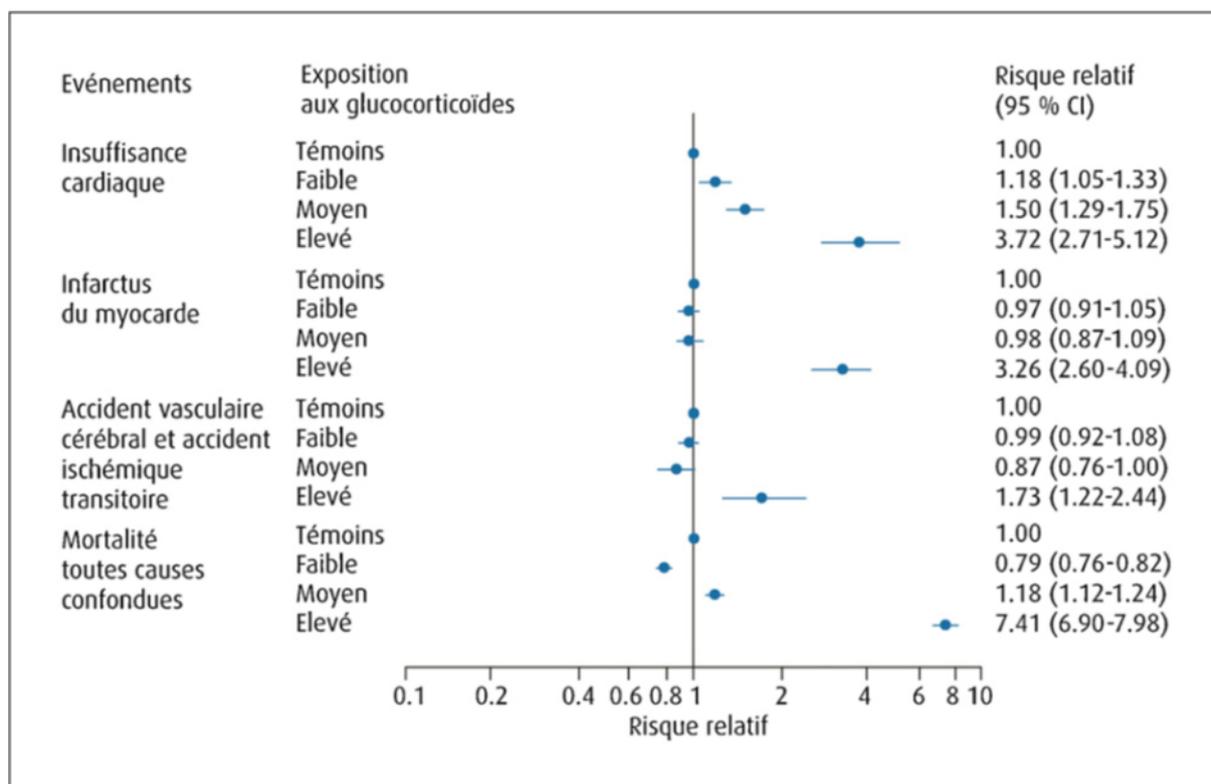


Figure 12: Risque de maladie cardiovasculaire chez les patients recevant une thérapie anti-inflammatoire par glucocorticoïde.

Hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle est une complication classique de la corticothérapie. Dans le cas du sepsis sévère, des études ont mis en évidence une augmentation significative de la pression artérielle lors d'une administration de fortes doses de corticoïdes pendant une durée brève.

Effet minéralocorticoïde : il est recommandé depuis plusieurs années, de réduire la consommation de sel afin de limiter les risques d'hypertension artérielle. Cependant, les résultats de nombreuses études sur la relation entre apports sodés et variation de pression artérielle sont parfois discordants.

A l'heure actuelle aucune recommandation consensuelle quant à la prescription systématique d'un régime hyposodé chez les patients traités par glucocorticoïdes, d'autant que l'augmentation de la pression artérielle lors d'une corticothérapie administrée par voie orale, semble indépendante de l'activité minéralocorticoïde.(34)

Le minéralocorticoïde le plus pur est l'aldostérone, mais le cortisol n'est pas dénué d'effet de ce type. Il augmente la réabsorption tubulaire du Na⁺ au niveau du tube contourné distal et du tube collecteur (avec œdèmes et augmentation de la pression artérielle) et une fuite potassique expliquant l'hypokaliémie.(3)

CHAPITRE I : Généralités sur les corticoïdes

Cependant, contrairement à une notion répandue, l'action minéralocorticoïde est quasi-inexistante. L'hypertension cortico-induite n'est donc probablement pas liée à cette activité comme le démontrent certaines études.

Syndrome de Cushing : le « syndrome cushingoïde », ou « obésité tronculaire » correspondant à une lipodystrophie cortico-induite. Il correspond à une redistribution du tissu adipeux, une lipo-hypertrophie facio-tronculaire et lipo-atrophie des membres.

La mise en évidence d'une hypertension artérielle en cas de syndrome de Cushing est un argument en faveur du caractère causal de l'association entre majoration du risque d'HTA et corticothérapie.

Autres : il a été suggéré que les glucocorticoïdes pouvaient augmenter les résistances vasculaires périphériques et la contractilité myocardique. Ainsi, de nombreuses études ont apporté la preuve indirecte que l'augmentation de la tension artérielle médiée par la dexaméthasone, un glucocorticoïde sans activité minéralocorticoïde, est due à une augmentation de la résistance vasculaire systémique.

Athérosclérose :

La pathogénie de l'athérosclérose n'est pas totalement résolue et fait appel à de nombreux mécanismes : génétiques, environnementaux, métaboliques, inflammatoires, infectieux et immunologiques.

Les corticoïdes ont des effets délétères sur le métabolisme lipidique (hypertriglycémie et baisse du HDL cholestérol), glucidique et la tension artérielle. On pourrait donc facilement penser qu'ils puissent favoriser l'athérosclérose. Par ailleurs, ils semblent aussi agir sur l'endothélium vasculaire, en augmentant la production de radicaux libres et donc la consommation de NO. Cette diminution de la disponibilité en NO pouvant induire une dysfonction endothéliale conduisant à l'hypertension artérielle et à l'athérosclérose. (34)

▪ **Ostéoporose :**

L'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes reste la forme la plus fréquente d'ostéoporose secondaire chez l'adulte jeune à cause de l'utilisation courante des GC pour une grande variété de troubles inflammatoires.(36)

Les GC exercent des effets directs sur les différentes lignées cellulaires osseuses avec une inhibition de la formation osseuse comme caractéristique principale et d'autres effets de façon indirecte. Les corticoïdes entraînent une perte osseuse de 4 à 10 % par an dans les traitements prolongés. Ils augmentent la résorption osseuse et diminuent l'action des ostéoblastes. Ils s'opposent à l'absorption intestinale du calcium et diminuent sa réabsorption tubulaire.

CHAPITRE I : Généralités sur les corticoïdes

Ils diminuent également la transformation de la vitamine D en composé actif, ce qui est à l'origine d'une hyperparathyroïdie réactionnelle venant aggraver la déminéralisation osseuse. Par ailleurs, les corticoïdes augmentent le catabolisme azoté et diminuent la trame collagène. L'os trabéculaire est le plus sensible.(3)

L'importance de la survenue de l'ostéoporose dépend du capital osseux en début du traitement (les patients à risque sont les personnes âgées et les femmes ménopausées), de la durée du traitement et de sa posologie (>7,5 mg/j pendant plus de trois mois), de l'existence d'autres facteurs de risque d'ostéoporose associés.(15)

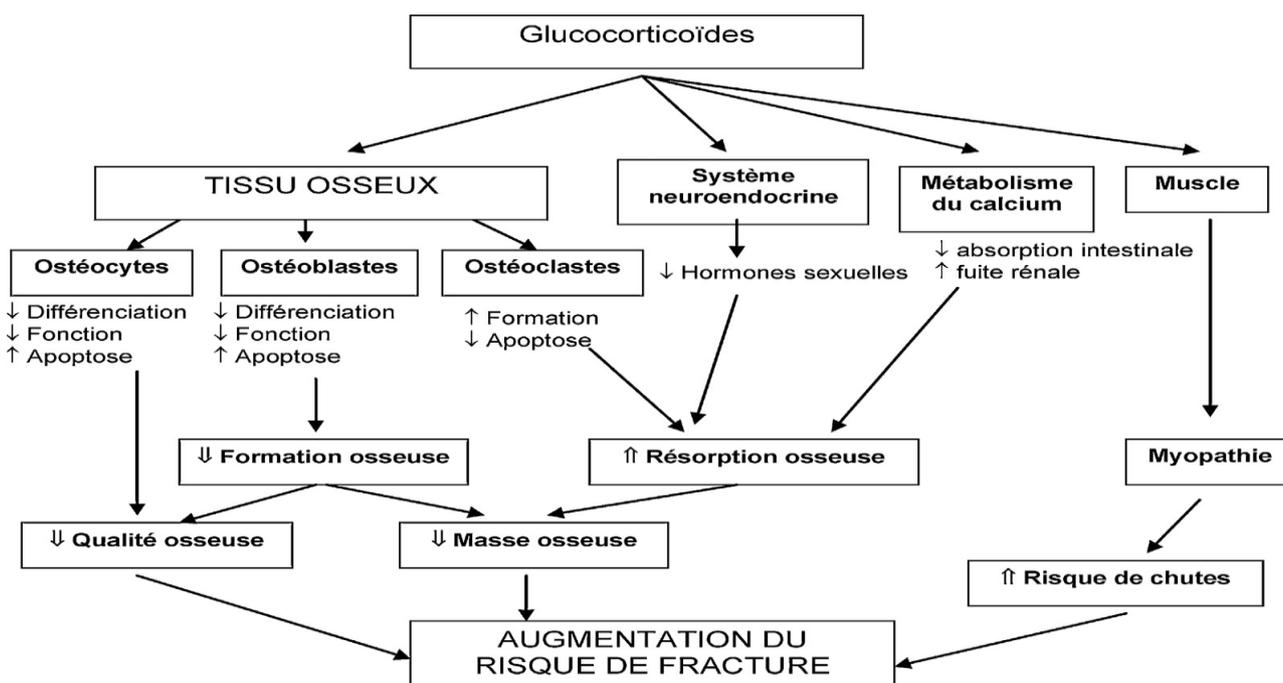


Figure 13: Physiopathologie de l'ostéoporose cortisonique.

▪ Ostéonécrose :

Les GC sont susceptibles de provoquer l'ostéonécrose aseptique (nécrose avasculaire). Le risque d'apparition de cette complication augmente avec la dose des GC et la durée de traitement. Elle peut aussi se manifester chez les patients recevant de fortes doses de GC pendant une période limitée de temps ou après quelques injections par voie intra-articulaire. L'ostéonécrose affecte souvent la tête fémorale ou la tête de l'humérus ; sa fréquence est très élevée en cas de corticothérapie prolongée. Le 1/3 des cas d'ostéonécrose idiopathique ont été associés à un traitement antérieur aux GC.(37)

▪ **Complications musculaires :**

L'atteinte musculaire liée à la prise des corticoïdes est une complication très fréquente à cause de la toxicité musculaire des GC (myotoxine)(38). Elle est décrite souvent lors de traitement prolongé et reste difficile à diagnostiquer que ce soit dans son évaluation, ses facteurs de risque ou ses traitements (39). Vu que la myopathie survient chez les patients souffrant d'une maladie pouvant elle-même induire une atteinte musculaire, donc le diagnostic de la forme chronique de la myopathie reste difficile tandis que la forme aiguë est facile à diagnostiquer dans un contexte de réanimation.

Les GC agissent sur les muscles striés comme pour la plus part des muscles par la diminution de la synthèse protéique par l'inhibition de transports des acides aminés vers le muscle, d'autre part les GC inhibent l'action anabolique qui stimule l'insuline, l'IGF-1 et les acides aminés (leucine) sur la phosphorylation du eIF4E binding protein (4E-BP1) et de la protéine ribosomale S6 Kinase 1 (S6K1), ce sont deux facteurs important dans la synthèse protéique.

▪ **Complications oculaires :**

Les doses plus élevées et l'utilisation prolongée des GC peut donner une cataracte sous-capsulaire qui est souvent bilatérale, elle régresse exceptionnellement mais accessible à un traitement spécifique. Le glaucome à angle ouvert est rare mais grave, il est favorisé par l'existence d'un diabète, polyarthrite rhumatoïde ou une myopie. D'autres complications plus rare peuvent se voir : atteinte infectieuse (endophtalmie purulente, kératite herpétique), aussi œdème papillaire, ptosis, choroïdite, décoloration de la sclérotique.(16)

▪ **Les complications neuropsychiatriques :**

Les patients qui sont sous corticothérapie éprouvent souvent un sentiment de bien-être amélioré plusieurs jours après le début du traitement, mais une légère euphorie ou une anxiété peuvent survenir. Au début du traitement ; les réactions hypomaniaques et les états activés sont plus fréquents que la dépression mais la prévalence de la dépression est plus grande chez les patients traités au cours d'une longue durée par les GC. L'administration prolongée des doses de Prednisone supérieurs à 20 mg/jour peut donner une psychose.

Des troubles du sommeil sont rapportés, en particulier avec des doses fractionnées pouvant nuire au mode normal de production de cortisol diurne. L'akathisie (agitation motrice) est un effet secondaire courant des glucocorticoïdes.

Le risque de survenue de ces troubles neuropsychiatriques après une corticothérapie peut être augmenté chez les patients aux antécédents de ces affections.(40)

▪ **Complications immunitaire:**

Les corticoïdes exercent de nombreux effets sur les cellules du système immunitaire, aboutissant à une immunodépression quantitative et qualitative et à une susceptibilité accrue aux infections. Ces effets concernent les lymphocytes, les neutrophiles, les monocytes-macrophages et d'autres types de cellules impliquées dans l'immunité, expliquant le risque accru d'infections bactériennes, virales et fongiques. L'apparition d'une lymphopénie après l'administration de corticoïdes survient très précocement et est maximale dans les 4 heures suivant la prise, pour se corriger dans les 24 heures. Cet effet immunosuppresseur des corticoïdes est réversible et survient principalement pour des corticothérapies de durée prolongée, même à une faible dose. La corticothérapie par voie locale, en particulier inhalée ne semble pas quant à elle perturber l'immunité.(2)

▪ **Complications métaboliques :**

Effet des GC sur les glucides : les glucocorticoïdes ont une action protectrice sur les fonctions gluco-dépendantes du SNC et du cœur. La fonction de synthèse glucidique est préservée aux dépens des utilisations périphériques. Les acides aminés et les protéines sont mobilisés à partir des muscles squelettiques, des os et de la peau pour concourir à la formation de glucose et à son stockage sous forme de glycogène hépatique.(3)

L'augmentation de la néoglucogenèse et la diminution de l'utilisation périphérique du glucose concourent à une hyperglycémie,(19) expliquant la possibilité d'un diabète cortico-induit et la décompensation d'un diabète bien équilibré chez le diabétique traité voire d'un diabète gestationnel qui est plus fréquent chez les femmes traitées par les corticoïdes pendant la grossesse.(3)

Effet des GC sur les protéides : Le catabolisme azoté est parallèle à la synthèse glucidique.(3) La négativation de la balance azotée par augmentation du catabolisme protéidique et diminution de la synthèse protéidique hépatique. À long terme, une atrophie et une faiblesse musculaire peuvent survenir. Cette fonte musculaire est plus marquée avec les corticoïdes fluorés. Ces atteintes musculaires peuvent être prévenues ou diminuées par un régime riche en protéides et une activité physique régulière. La myopathie cortisonique est d'apparition progressive et indolore. Elle peut survenir après quelques semaines ou après quelques mois de traitement et peut toucher les muscles respiratoires. Elle n'est pas liée à la dose reçue.(19)

Effet des GC sur les lipides : la redistribution de la graisse et la libération des triglycérides à partir du tissu adipeux est à l'origine d'une obésité facio-tronculaire aspect classique de « Buffalo neck » au cours du syndrome de Cushing avec faciès lunaire et un comblement des creux sus-claviculaires.

CHAPITRE I : Généralités sur les corticoïdes

Biologiquement, il existe une augmentation des triglycérides, une augmentation des LDL et une diminution des HDL majorant ainsi le profil athérogène des corticoïdes. Les corticoïdes ont une action permissive sur d'autres agents lipolytiques (hormone de croissance, agonistes β).⁽³⁾

Action hydro-électrolytique des GC: Ils augmentent la réabsorption tubulaire du Na^+ au niveau du tube contourné distal et du tube collecteur et favorise en proportion équivalente l'élimination du K^+ et des ions H^+ .⁽³⁾ cette rétention hydro-sodée allant de la simple prise de poids jusqu'aux œdèmes périphériques et une HTA avec risque de décompensation d'une insuffisance cardiaque gauche sous-jacente.

L'hypokaliémie qui résulte de la fuite potassique doit être évoquée devant l'apparition d'une asthénie, de paresthésies, de crampes ou d'une constipation.

La kaliémie doit être surveillée d'autant plus qu'il existe une co-prescription de médicaments potentiellement hypokaliémisants.⁽¹⁹⁾

Par ailleurs, les corticoïdes diminuent l'absorption intestinale du Ca et augmentent son excrétion tubulaire, par interaction avec le métabolisme de la vitamine D.⁽³⁾

▪ **Complications hématologiques :**

Les corticoïdes entraînent une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, une lymphopénie et une diminution des éosinophiles.⁽¹⁵⁾

▪ **Insuffisance surrénalienne :**

Se manifeste par un rétrocontrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ; les hormones cortico-surréniennes freinent, au niveau de l'hypothalamus, la sécrétion de CRH et au niveau hypophysaire, la sécrétion d'ACTH et par conséquent leur propre sécrétion par la surrénale. Les corticoïdes de synthèse ont le même effet de rétrocontrôle, mais plus marqué.⁽¹⁸⁾

Le risque de survenue de l'insuffisance surrénale aiguë à l'arrêt du traitement dépend du retentissement de la corticothérapie sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien qui est variable d'un individu à un autre et dépend aussi de :

La posologie (recherche de la dose minimale efficace), de la durée du traitement (inertie de l'axe corticotrope d'autant plus nette que la corticothérapie est prolongée), du mode d'administration (réduction de la freination par une administration en prise unique matinale ou à jours alternés).

Le corticoïde utilisé : les corticoïdes de demi-vie biologique inférieure à 36 heures (prednisone, prednisolone, méthylprednisolone) ont une activité frénatrice moindre que les corticoïdes à longue durée d'action (bétaméthasone, dexaméthasone).⁽²⁶⁾

- Les effets indésirables des corticoïdes locaux sont principalement : raucité de la voix, candidose buccale. Ils peuvent être prévenus par le rinçage de la bouche après utilisation. Les effets systémiques sont faibles mais pas nuls, surtout à posologies élevées ($> 1\ 500\ \mu\text{g/j}$ chez l'adulte, $400\ \mu\text{g/j}$ chez l'enfant) : inhibition de l'axe corticotrope, ostéoporose.(15)

- **Autres complications :**

- **Crampe :**

La survenue de crampes musculaires n'est pas rare. Il s'agit le plus souvent de crampes en extension dans les doigts. Elle est la traduction de l'hyperexcitabilité neuromusculaire induite par les corticoïdes. Les crampes sont l'occasion de vérifier la kaliémie et la calcémie, généralement normales. Cet effet indésirable régressant le plus souvent avec la diminution de la posologie. (41)

- **Retard de croissance :**

Le retard de croissance observé au cours de la corticothérapie est proportionnel à la dose totale reçue, mais peut survenir pour de faibles doses de corticoïdes « $5\ \text{mg/j}$).

Les mécanismes à l'origine de ce retard impliquent des perturbations de la prolifération chondroblastique. Ce retard de croissance peut être réversible si la corticothérapie est arrêtée suffisamment tôt avant la puberté, et la récupération du retard complète si la durée du traitement corticoïde ne dépasse pas un an.(2)

4.6.9. Syndrome de sevrage :

Au cours du sevrage de la corticothérapie, différents types de manifestations peuvent survenir : une insuffisance surrénalienne en rapport avec le freinage de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, une dépendance physique et psychique aux corticoïdes (syndrome de sevrage) et une reprise évolutive de la maladie ayant motivé le traitement corticoïde.

Le risque de survenue de l'insuffisance surrénalienne aiguë dépend de la nature de la molécule utilisée (Dexaméthasone $>$ Prednisone $>$ Hydrocortisone), de la durée du traitement (≥ 4 semaines) et de la posologie de ce dernier qui doit être supérieure à $5\ \text{mg/j}$ d'équivalent Prednisone. Une insuffisance surrénalienne peut survenir soit à l'arrêt de la corticothérapie, soit lorsque la dose est faible en présence d'un stress physique ou psychique.

- **Les symptômes du sevrage en corticoïdes :**

Le syndrome de sevrage, lorsqu'il survient, se manifeste par l'apparition de symptômes à type d'anxiété, d'asthénie, de dépression, d'apathie, de douleurs diffuses et de fièvre. Ce syndrome, lié à l'effet psychostimulant des corticoïdes, peut entraîner une tendance à l'automédication et à l'augmentation des doses de corticoïdes consommées par le patient.(2)

4.6.10. Bolus des glucocorticoïdes :

De nombreuses affections inflammatoires et/ou auto-immunes nécessitent des bolus de corticoïdes en début de prise en charge. Leur intérêt réside essentiellement dans la maîtrise rapide de l'inflammation et probablement aussi dans la réduction de la dose totale cumulée de corticoïdes au long cours. Le terme de bolus ou « pulse therapy » désigne une perfusion intraveineuse de 250 mg à 1000 mg de Méthylprednisolone effectuée entre 30 minutes à 3 heures en moyenne, éventuellement répété trois jours consécutifs.(42)

Un bilan minimal doit être fait avant l'administration de bolus : mesure de pression artérielle, recherche d'une infection, kaliémie, créatinine, ECG, FNS et CRP. Pas d'apport de potassium systématique (sauf si hypokaliémie préexistante ou prise concomitante de traitement hypokaliémiant).

- Chez patients à risques (HTA, coronaropathie, troubles du rythme ou de la conduction, insuffisance rénale) : bolus moins rapide et apport de potassium avec suivi biologique
- ATCD cardiopathie ou insuffisance rénale : ECG et kaliémie dans les 48 heures suivant le bolus.(42)

- **Bilan initial :**

- 1) Clinique :

- Poids, taille.
- Pression artérielle.
- Recherche de foyers infectieux (ORL, dentaires, pulmonaires, urinaires...)

NB : Examen ophtalmologique pour la surveillance annuelle.

- 2) Examens complémentaires :

- ECG.
- Radiographie pulmonaire.
- IDR à la tuberculine.
- Ostéodensitométrie osseuse.
- Glycémie.
- Kaliémie, calcémie.
- FNS.
- Bilan lipidique.
- Sérologie de l'hépatite B.
- Parasitologie des selles (si séjour récent dans une région tropicale).(15)

4.7. Modalité de surveillance :

4.7.1. Les mesures de prévention des complications de la corticothérapie :

La meilleure façon de prévenir les complications de la corticothérapie est de ne pas donner les GC ou d'en donner le moins possible et surtout le moins longtemps possible. Quand le traitement est inévitable quelques mesures doivent être envisagées pour limiter ces complications.

➤ Les mesures hygiéno-diététiques :

1) Régime hyposodée :

1 gramme de sel ou 1 gramme de chlorure de sodium (Na Cl) = 400 mg de sodium (Na) + 600 mg de chlorure (Cl).

Vu l'effet secondaire de la corticothérapie qui est la rétention hydro-sodée, un régime pauvre en chlorure de sodium est recommandé pour prévenir l'hypertension artérielle (HTA) et le risque de rétention hydro-sodée (longtemps mises sur le compte des effets minéralocorticoïdes).

2) Régime hypoglucidique :

Un régime limitant l'apport des sucres d'absorption rapide peut réduire le risque de survenue d'un diabète et de décompensation d'un diabète existant. Il est donc important de proposer rapidement et systématiquement des règles diététiques, d'autant plus que les corticoïdes augmentent l'appétit et favorisant la prise de poids. Le diabète cortico-induit est généralement réversible dès l'arrêt du traitement, mais parfois plus tardivement.

Une surveillance régulière de la glycémie est de règle durant les traitements au longs cours.

Les patients diabétiques renforceront leur surveillance biologique et une adaptation de leur traitement hypoglycémiant sera parfois nécessaire.(26)

3) Régime contrôlé en lipide :

Un régime pauvre en graisse et en hydrates de carbone réduit le risque de l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie qui sont associées ou non à une obésité facio-tronculaire, et de survenue de l'aspect cushingoïde qui est lié à une mauvaise distribution des graisse au niveau du cou, du dos et de la face.(26)

Régime riche en protéine :

Compte tenu de l'effet orexigène, les patients sont invités à manger moins pour éviter une prise de poids tout en gardant un apport en protides suffisant pour limiter la fonte musculaire due à la néoglucogenèse.(43) Les atteintes musculaires peuvent être limitées ou évitées par un régime riche en protides.(26)

CHAPITRE I : Généralités sur les corticoïdes

4) Activité physique :

L'activité physique régulière permet de minimiser la protéolyse musculaire et de lutter contre l'insulinorésistance.(44)

5) Apports potassique :

La rétention hydro-sodée entraîne une fuite potassique, la kaliémie doit être donc surveillée. Il faut conseiller au patient de consommer des aliments riches en potassium pour pallier à la déplétion potassique.

6) Apports en calcium et en vitamine D :

Un apport riche en calcium et en vitamine D suffisant est recommandé pour limiter l'ostéoporose résultant du catabolisme protidique induit. Le but de la supplémentation vitaminocalcique est d'augmenter l'absorption intestinale du calcium qui serait diminuée par les glucocorticoïdes et de réduire l'hyperparathyroïdie induite.(43, 45)

Les apports en calcium recommandés par le Programme National Nutrition Santé sont de 800–1200 grammes. Pour couvrir ces besoins, il faut consommer 4 produits laitiers par jour (yaourts, fromages frais, laits fermentés, fromages, lait...). (46)

Face à une situation de fragilité osseuse potentielle lié à la maladie inflammatoire sous-jacente et à l'utilisation des GC (47), le dosage du taux sérique de vitamine D (25 OH vitamine D) est indiqué. Il est recommandé d'obtenir une concentration sérique optimale de 25 OH vitamine D. Ce seuil optimal est de 30 ng/ml (75 nmol/L) basé sur les résultats d'études biologiques et cliniques non spécifiques à l'ostéoporose cortico-induite.(46, 47)

Tableau 8: Les valeurs recommandées de 25-(OH)-vitamine D circulante.

	Taux de 25-(OH)-vitamine D	
	ng/ml	nmol/l
Carence vitaminique D	< 10	< 25
Insuffisance vitaminique D	10 à < 30	25 à < 75
Taux recommandés	30 à 70	75 à 175
Possible intoxication vitaminique D	> 150	> 375

Ainsi, lorsqu'une corticothérapie prolongée est nécessaire, il est recommandé à un patient un régime pauvre en sel, pauvre en sucre à index glycémique élevé, hypocalorique mais hyperprotidique, riche en calcium et supplémente en vitamine D, éventuellement supplémente en potassium.(43)

4.7.2. Traitement adjuvant :

1. Prévention et traitement de l'ostéoporose cortisonique :

a) Supplémentation en calcium et vitamine D :

La prescription systématique d'une supplémentation médicamenteuse de calcium n'est pas recommandée.(46)

En cas d'insuffisance ou de carence vitaminique D, il est recommandé de prescrire un traitement « d'attaque » qui permettra d'obtenir un taux de 25-(OH)-vitamine D au-dessus de la valeur cible de 30 ng /ml.(46, 47)

L'administration de calcium et vitamine D est largement réalisée lors de la prescription de corticoïdes, mais son bénéfice n'est pas établi. En effet, l'observation des groupes placebo des grands essais thérapeutiques, qui reçoivent des doses physiologiques de calcium et vitamine D, montre que la perte osseuse et les fractures ne sont pas prévenues dans ces groupes. Il est logique de compenser les carences alimentaires en calcium, et d'assurer une concentration sérique optimale de 25-hydroxyvitamine D ; dans la population générale, ce seuil optimal « 30 ng/ml (75 nmol/L) », mais cette valeur optimale n'a pas été établie dans l'ostéoporose cortisonique. Les dérivés dihydroxylés de la vitamine D ne peuvent pas être recommandés compte-tenu, en particulier, du risque d'augmentation de la calciurie.(48)

b) Bisphosphonates :

Les bisphosphonates sont des médicaments recommandés au cours de l'ostéoporose cortisonique. Trois bisphosphonates sont utilisés : l'alendronate (5mg/j), du risédronate (5mg/j), de l'étidronate (400mg/j, 14 jours par trimestre)(2) et acide zolédronique.(48)

Ils ne sont que très difficilement résorbés par les ostéoclastes, cellules qui habituellement résorbent l'os ancien pendant que les ostéoblastes en fabriquent du nouveau. Les bisphosphonates, contenant un groupe azote (tous sauf l'étidronate), inhibent l'enzyme farnésyl-pyrophosphate synthase des ostéoclastes, indispensable à leur fonction.(49)

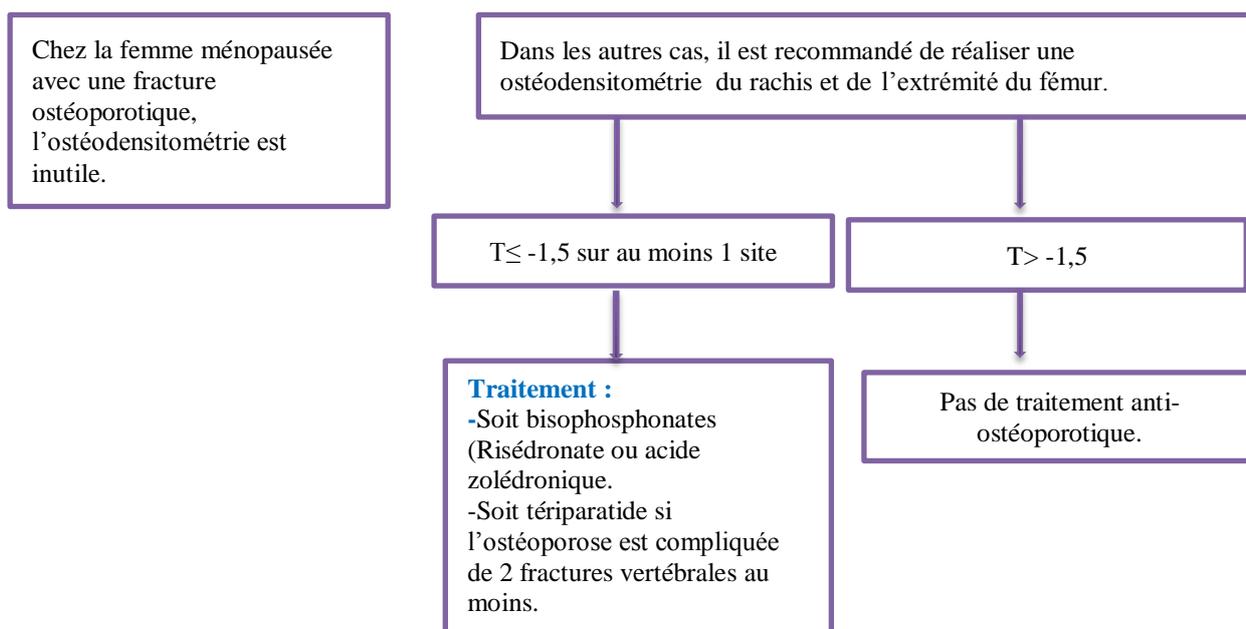


Figure 14: Indication des biphosphonates en fonction de la DMO.

c) Téréparatide (FORSTEO®) :

Des études ont montrées que l'utilisation de téréparatide en cas d'ostéoporose cortico-induite augmente la densité osseuse de manière importante et diminue l'incidence des fractures vertébrales.(48)

2) Prévention et traitement du risque infectieux :

Il n'y a pas d'argument pour proposer une prophylaxie anti-infectieuse, sauf dans le cas du virus de l'hépatite B pour éviter une réactivation virale et de la pneumocystose (par Bactrim®) surtout chez les patients très immunodéprimés.(16)

Certaines vaccinations sont particulièrement indiquées pour les patients traités par les corticoïdes à dose immunosuppressive:

- La vaccination antigrippale annuelle par le vaccin inactivé.
- La vaccination contre le pneumocoque.
- La vaccination contre le pneumocoque peut être réalisée en même temps que celle contre la grippe saisonnière (si la situation se présente), mais pas au même point d'injection.(50)

CHAPITRE I : Généralités sur les corticoïdes

3) Mesures préventives des complications digestives :

Il est inutile de prescrire un traitement antiacide préventif chez les patients traités par corticothérapie. Un pansement gastrique peut être introduit en cas d'épigastralgies, la prise de ce traitement devant se faire à distance de 1 heure 30 du repas, car les corticoïdes ne sont pas absorbés lorsqu'ils sont pris au moment du repas.(2)

4) Prévention et traitement des complications psychiatriques :

Un traitement hypnotique peut être proposé en cas d'insomnie. Les neuroleptiques sont réservés aux rares états psychotiques.(2)

Tableau 9: Complications de la corticothérapie en fonction de l'organe cible et mesures préventives(16).

Organe cible	Complications	Mesures préventives
Atteinte osseuse	Ostéoporose, ostéonécrose aseptique.	-Supplémentation en vitamine D et en calcium, biphosphonate. -Stratégies d'épargne cortisonique.
Atteinte digestif	-Epigastralgie.	-Discuter un inhibiteur de la pompe à proton.
Atteinte cutanée	-Fragilité cutanée, purpura, ecchymose, lipodystrophie cortisonique.	-Stratégies d'épargne cortisonique.
Atteinte neurologique	-Insomnies, tremblements. -Décompensation pathologique sous-jacente. -Psychose cortico-induit.	-Prise unique le matin des corticoïdes et réduction des doses. - Avis psychiatrique spécialisé pré- thérapeutique. -Prise en charge spécialisée (neuroleptique) et stratégies d'épargne cortisonique.
Atteinte musculotendineuse	-Myopathie, rupture tendineuse.	-Corticoïdes non fluorés, stratégies d'épargne cortisonique.
Atteinte métabolique	-Prise de poids. -Diabète cortico-induit. -Hypokaliémie. -Rétention hydrosodée. -Hypertension artérielle.	-Consultation diététique, régime hyperprotidique, pauvre en graisses, en sucre (lent et rapide). - Antidiabétiques oraux ou insuline, stratégie d'épargne cortisonique. -Supplémentation potassique. -Restriction salé adaptée au terrain. - Restriction salé, antihypertenseurs, stratégie d'épargne cortisonique.
Atteinte endocrinologique.	-Insuffisance surrénale.	-Pas d'arrêt brutal du traitement, procédure de sevrage des corticoïdes.
Atteinte oculaire	-Cataracte, glaucome.	-Prise en charge spécifique, stratégie d'épargne cortisonique.

CHAPITRE I : Généralités sur les corticoïdes

Atteinte infectieux	-Anguillulose maligne. -Pneumocystose. -VHB.	-Traitement antiparasitaire d'épreuve. -Traitement prophylactique. -Prévention de la réactivation : traitement suspensif du VHB Entécavir ou Ténofovir.
----------------------------	--	---

4.8. Schéma de l'arrêt d'un traitement par les glucocorticoïdes :

Un arrêt du traitement par GC est généralement envisagé :

- Quand les effets thérapeutiques souhaités ont été obtenus et que la maladie sous-jacente est stabilisée ou en rémission.
- Quand le traitement n'a pas fait la preuve de son efficacité malgré des doses et une durée suffisante ou quand des effets indésirables surviennent. Cette arrêt sera généralement progressif sauf si la durée totale du traitement n'a pas excédé 3 semaines ou lors de la survenue de deux complications graves nécessitant l'arrêt immédiat et complet du traitement :

Une psychose aiguë ne répondant pas à un traitement antipsychotique bien conduit; un ulcère herpétique de la cornée pouvant rapidement se compliquer par une perforation et une perte de l'œil.

En dehors de ces cas particuliers, le schéma de diminution dépendra essentiellement de l'indication initiale, du type de GC utilisé et des paramètres dose-durée-facteurs individuels.

Le but de ces schémas de diminution progressive du traitement est double : prévenir l'insuffisance surrénalienne liée à la suppression persistante de l'axe hypothalamo-hypophysaire et éviter une récurrence de l'affection initiale (les symptômes peuvent parfois être confondants).

En cas de récurrence des symptômes de la maladie sous-jacente, il peut être nécessaire de remonter d'un palier (ou plus) et d'envisager une diminution plus lente des doses de GC.(51)

Schéma d'arrêt pour le Prednisone :

- Sevrage des corticoïdes au long cours : en fonction de la posologie et de l'indication
 - 1) Dose d'attaque : pendant 4 à 6 semaines (exemple 1mg/kg/j correspondant à 60 mg de prednisone)
 - 2) Phase de dégression rapide : environ 10% de la dose chaque 10 à 15 jours jusqu'à mi dose. (ex : 5mg chaque 10 à 15 jours)
 - 3) Phase de plateau : maintenir la mi dose pendant 1 mois (30 mg pendant 1 mois)
 - 4) Phase de dégression lente : environ 5% de la dose chaque 3 semaines jusqu'à 7.5 mg/j et tenir compte du risque d'insuffisance surrénalienne. (ex : 2.5mg chaque 3 semaines)
- L'arrêt peut être suivi de la prescription temporaire d'hydrocortisone.

CHAPITRE II : Facteurs de risque cardiovasculaire majeurs

1. Diabète :

Le diabète sucré est une affection métabolique, caractérisée par une hyperglycémie chronique secondaire à une insulino-pénie et/ou une insulino-résistance.

Elle se définit par :

- Une glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l (7 mmol/l) à **deux reprises**.
- Ou une glycémie > 2 g/l (11,1 mmol/l) à **n'importe quel moment de la journée**.
- Ou une glycémie **2 h** après ingestion de 75 g de sucre par voie orale ≥ 2 g/l.
- Ou une HbA1c $\geq 6.5\%$.

L'hyperglycémie prolongée pendant plusieurs années est responsable de microangiopathie et de macroangiopathie.

Toutefois, un bon contrôle de la maladie peut permettre de réduire considérablement les risques de complications.(52)

L'atteinte des petites artères, que l'on appelle micro-angiopathie, qu'elle se situe au niveau de l'œil (rétinopathie), du rein (néphropathie) ou du nerf (neuropathie) constitue une complication caractéristique de l'hyperglycémie chronique c'est à dire du diabète mal équilibré. L'apparition de cette micro-angiopathie dépend de la durée du diabète et de la qualité du contrôle glycémique (HbA1c). On peut avoir une rétinopathie même pour une augmentation modeste de l'HbA1c.

L'atteinte des grosses artères, que l'on appelle macroangiopathie, est due à la sclérose des vaisseaux (athérosclérose) secondaire à un dépôt à l'intérieur des vaisseaux, que l'on appelle "plaque d'athérome", ce dépôt entraîne donc un rétrécissement des artères. Le mot "athérombose" signifie que l'artère est bouchée au niveau d'une plaque par un caillot, que l'on appelle encore un thrombus. Les artères les plus touchées sont les artères du cœur, des jambes et du cou.

- Au niveau du cœur, ce sont les artères coronaires qui se bouchent, entraînant l'angor ou angine de poitrine avec le risque d'infarctus du myocarde. On appelle encore cette atteinte la "coronaropathie" et en terme courant la "crise cardiaque".

- Au niveau des artères des jambes, le risque est l'artérite des membres inférieurs, avec ses complications de gangrène qui peuvent aboutir à l'amputation.

- Au niveau des artères du cou, le risque est l'accident vasculaire cérébral avec ses conséquences.

Selon l'ADA (The American Diabetes Association), le diabète peut être classé dans les catégories générales suivantes :

➤ **Diabète de type 1** : il est dû à une destruction auto-immune des cellules β du pancréas productrice de l'insuline, conduisant à un déficit absolu en insuline.

➤

CHAPITRE II : Facteurs de risque cardiovasculaire majeurs

- **Diabète de type 2** : il s'agit d'une perte progressive de la sécrétion d'insuline des cellules β du pancréas fréquemment sur fond de résistance à l'insuline.
- **Diabète gestationnel** : c'est un type de diabète diagnostiqué au cours du deuxième ou du troisième trimestre de la grossesse et qui n'était pas clairement déclaré avant la gestation.(53, 54)
- **Diabète iatrogène** : les diabètes iatrogènes occupent une place non négligeable et doivent être connus des cliniciens. Dans ce type de diabète, les hyperglycémies sont provoquées par des médicaments tels que : les corticoïdes, antipsychotiques, les traitements ciblés en cancérologie, les statines, les antiviraux, etc.(55)

Types spécifiques de diabète dus à d'autres causes, par exemple : syndromes de diabète monogéniques (tels que le diabète néonatal et le diabète de début de maturité chez les jeunes « **MODY** »), les maladies associées au pancréas exocrine (exemples : la fibrose kystique et la pancréatite ; diabète d'origine chimique (par exemple lors de l'utilisation des glucocorticoïdes, dans le traitement du VIH/SIDA ou après une greffe d'organe).(54)

Le diabète de type 1 et le diabète de type 2 sont des maladies hétérogènes dans lesquelles la présentation clinique et la progression de la maladie peuvent varier considérablement. (53, 56)

Diabète type 1 a toujours été rangé parmi les diabètes insulino-dépendants, parce que insulino-privé et céto-acidosique. Aussi, il est caractérisé par la présence d'une réaction auto-immune qui participe à la destruction des îlots de Langerhans ; tandis que le diabète type 2 anciennement appelé « non-insulino-dépendant », ce qualificatif exclusif lui ayant ultérieurement retiré. Le diabète type 2 a un caractère très hétérogène donc il recouvre plusieurs entités bien différentes ; la forme la plus classique des diabètes type 2 est l'insulinorésistance avec insulinopénie d'abord relative et puis parfois absolue.

Des auteurs scandinaves ont cherché à distinguer différentes catégories « **clusters** » de diabète à partir de six variables : les anti-GAD, l'âge au moment du diagnostic, l'IMC, l'HbA1c, et le HOMA de l'insulinosécrétion et de l'insulinorésistance. Les clusters proposés ont été sélectionnés a priori à partir des caractéristiques principales des patients, et confirmés a posteriori en utilisant les six variables citées ci-dessus.(57)

Trois formes sévères :

- **Cluster 1** :

Diabète auto-immun sévère (SAID, 6 à 15 % des patients), habituellement appelé diabète de type 1 ou LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults). Cette forme de diabète était associée au variant génétique rs2854275 au niveau du locus HLA.

CHAPITRE II : Facteurs de risque cardiovasculaire majeurs

➤ **Cluster 2 :**

Diabète insulino-déficient sévère (SIDD, 9 à 20 % des patients). Personnes relativement jeunes avec un IMC plutôt faible, une déficience en insuline (indexe HOMA2-B faible), une HbA1c élevée et un mauvais contrôle métabolique sous traitement mais sans auto-anticorps (contrairement au diabète type1). Cette forme n'était pas associée au variant génétique rs2854275.

Le cluster 2 était associé à un risque significativement plus élevé de rétinopathie diabétique.

➤ **Cluster 3 :**

Diabète insulino-résistant sévère (SIRD, 11 à 17 % des patients). Ce groupe a une insulino-résistance sévère, un IMC élevé. Une association génétique a été observée avec le variant rs10401969 mais pas avec le variant rs7903146.

Le cluster 3 avait un risque significativement plus élevé de maladie chronique et de complications rénales et coronariennes après un suivi moyen de 3,9 ans. Il avait également le risque de néphropathie diabétique et de micro-albuminurie le plus élevé (RR=2,18) et le risque d'insuffisance rénale terminale le plus élevé (RR cluster 5 = 4,89).

« Contrairement au type SAID qui se superpose au diabète de type 1 et au LADA, les formes SIDD et SIRD représentent deux nouvelles formes sévères de diabète qui jusqu'ici étaient perdues dans la masse des diabètes de type 2. Il semblerait raisonnable d'intensifier les traitements chez ces patients pour limiter les complications », soulignent les chercheurs.

Parmi les formes plus modérées :

➤ **Cluster 4 :**

Diabète léger lié à l'obésité (MOD, 18 à 23 % des patients). Principalement observé chez les patients obèses (pas de résistance à l'insuline). Personnes présentant peu de troubles métaboliques et peu de complications rénales et cardiovasculaires.

➤ **Cluster 5 :**

Diabète léger lié à l'âge (MARD, 39 à 47 %). Patients plus âgés que ceux des autres groupes. Personnes présentant peu de troubles métaboliques et peu de complications rénales et cardiovasculaires.

Au niveau génétique, les 5 types de diabètes étaient distincts, sans mutation commune, ce qui renforce l'idée qu'ils ne sont pas simplement des stades différents de la même maladie.(58, 59)

La classification est importante pour déterminer le traitement, mais certaines personnes ne peuvent pas être clairement classées comme ayant un diabète de type 1 ou de type 2 au moment du diagnostic. Les paradigmes traditionnels du diabète de type 2 existant uniquement chez l'adulte et du diabète de type 1 uniquement chez l'enfant ne sont plus précis, car les deux maladies surviennent dans les deux groupes d'âge.

CHAPITRE II : Facteurs de risque cardiovasculaire majeurs

Les enfants atteints de diabète de type 1 présentent généralement les symptômes caractéristiques de la polyurie /polydipsie et environ un tiers d'entre eux présentent une acidocétose diabétique.(53, 56) L'apparition du diabète de type 1 peut être plus variable chez les adultes et ne pas présenter les symptômes classique observés chez les enfants. Des patients atteints de diabète de type 2 peuvent présenter une acidocétose diabétique, en particulier des minorités ethniques.(53, 60)

Tableau 10: clusters (agrégats de variables) sélectionnés a priori pour établir une nouvelle classification des états diabétiques(57).

Clusters	1	2	3	4	5
Age de découverte / survenue du diabète	Sujet jeune ou relativement jeune	Sujet jeune ou relativement jeune	Non précisé	Non précisé	Age moyen
Indice de masse corporelle (IMC)	Faible	Faible	Fort	Fort	Modérément augmenté
Contrôle métabolique au moment de la découverte	Mauvais	Mauvais	Mauvais	Désordre modérée	Désordre modérée
Déficit insulinaire présumé	Sévère	Sévère	Moyen	Moyen	Moyen
Anticorps anti-GAD	+++	0	0	0	0

Anti-GAD :anti-glutamate acide décarboxylase

CHAPITRE II : Facteurs de risque cardiovasculaire majeurs

Tableau 11: Clusters (agrégats de variables) sélectionnés a posteriori pour établir une nouvelle classification des états diabétiques(57).

Clusters	1	2	3	4	5
Age de découverte / survenue du diabète (année)	53 [36-65]	57 [50-65]	66 [60-72]	50 [43-56]	67 [60-73]
IMC (kg/m²)	26 [23-31]	28 [25-32]	33 [31-36]	35 [32-38]	27 [25-30]
HbA1C (mmol/mol)	75 [51-102]	100 [90-110]	50 [43-58]	52 [43-64]	48 [41-53]
HOMA-B (%)	Diminué 50 [25-90]	Diminué 45 [28-60]	Augmenté 145 [115-180]	Intermédiaire 95 [80-110]	Intermédiaire 90 [78-100]
HOMA-IR	Diminué 1,5 [1,0-2,0]	Intermédiaire 2 [1,7-2,7]	Augmenté 4,5 [3,0-6,5]	Intermédiaire 2,5 [2,0-2,8]	Intermédiaire 1,7 [1,5-2,0]

Dans les diabètes de type 1 et de type 2, divers facteurs génétique et environnementaux peuvent entraîner la perte progressive de la masse et/ou de la fonction des cellules β , se traduisant cliniquement par une hyperglycémie. Une fois l'hyperglycémie apparue, les patients atteints de tous les types de diabète risquent de développer les mêmes complications chroniques, bien que les taux de progression puissent varier. L'identification future de thérapies individualisées pour le diabète nécessitera une meilleure caractérisation des nombreuses voies menant à la perte ou au dysfonctionnement des cellules β .(53, 61)

CHAPITRE II : Facteurs de risque cardiovasculaire majeurs

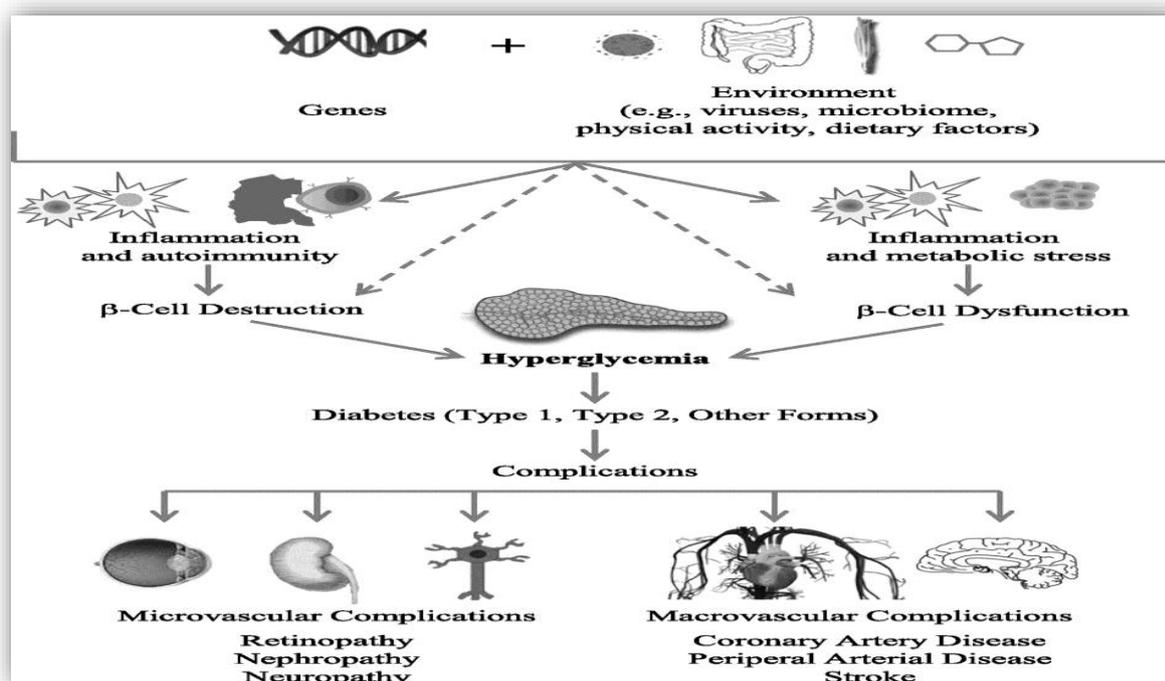


Figure 15: L'impact des facteurs de risque génétiques et environnementaux sur les cellules β .

Les facteurs de risque génétiques et environnementaux ont un impact sur l'inflammation, l'auto-immunité et le stress métabolique. Ces états affectent la masse et / ou la fonction des cellules β de sorte que les taux d'insuline finissent par être incapables de répondre suffisamment à la demande d'insuline, ce qui conduit à des niveaux d'hyperglycémie suffisants pour diagnostiquer le diabète. Dans certains cas, les facteurs de risque génétiques et environnementaux et les interactions gène-environnement peuvent avoir un impact direct sur la masse et / ou la fonction des cellules β . Quelle que soit la physiopathologie du diabète, une hyperglycémie chronique est associée à des complications micro-vasculaires et macro-vasculaires qui augmentent la morbidité et la mortalité chez les personnes atteintes de diabète. Ce modèle positionne la destruction et / ou le dysfonctionnement des cellules β comme le facteur commun nécessaire à toutes les formes de diabète.

2. Hypertension artérielle :

2.1. Définition :

L'hypertension artérielle est une maladie chronique, due à une élévation de la pression du sang dans les artères. Elle est basée sur 2 paramètres tensionnels mesurés en position couchée ou assise : la pression artérielle maximale (systolique (PAS)) ≥ 140 mmHg et/ou la pression artérielle minimale (diastolique (PAD)) ≥ 90 mmHg, selon les recommandations européennes de 2018 (62). Cette anomalie est constatée de manière permanente, c'est-à-dire observée de façon constante à des examens successifs chez des sujets non traités.(62, 63)

La pression artérielle doit être mesurée en position assise ou allongée, après 5 à 10 minutes de repos. Le diagnostic d'hypertension se pose sur des mesures répétées lors de plusieurs consultations, à moins qu'il y ait une raison impérieuse de mettre en route un traitement rapidement. La mesure de la PA en ambulatoire pendant 24 heures est établie comme meilleure que la mesure de la PA par le médecin pour évaluer le risque cardiovasculaire.

Les valeurs normales de la MAPA sont rapportées dans le tableau :

Tableau 12: Valeurs normales de MAPA et d'automesure.(64)

Définition de l'hypertension artérielle			
MAPA : mesure ambulatoire de la pression artérielle.			
Catégories	Pression systolique (mmHg)		Pression diastolique (mmHg)
Cabinet	≥ 140	et/ou	≥ 90
MAPA			
• Jour (éveil)	≥ 135	et/ou	≥ 85
• Nuit (sommeil)	≥ 120	et/ou	≥ 70
• 24 heures	≥ 130	et/ou	≥ 80
Automesure	≥ 135	et/ou	≥ 85

L'automesure de la PA a un impact favorable sur l'observance thérapeutique du malade. Pour prendre une décision diagnostique ou thérapeutique, le mieux est de demander au malade de mesurer sa PA à trois reprises, matin et soir, pendant trois jours consécutifs.

Les indications cliniques de la MAPA et de l'automesure de la pression artérielle sont :

- Suspicion d'hypertension «blouse blanche».

CHAPITRE II : Facteurs de risque cardiovasculaire majeurs

- Hypertension de degré 1 au cabinet (PAS : 140-159 mmHg et/ou PAD : 90-99 mmHg).
- Pression artérielle élevée au cabinet en l'absence d'atteinte d'organe cible ou en présence d'un risque cardiovasculaire bas.
 - Suspicion d'hypertension masquée.
- Pression artérielle au cabinet normale élevée (PAS : 130-139 mmHg et/ou PAD : 85-90 mmHg).
- Pression artérielle normale au cabinet en présence d'une atteinte d'organe asymptomatique ou d'un risque cardiovasculaire élevé.
 - Identification d'un effet «blouse blanche» chez les malades hypertendus.(64)
 - Variations importantes de la pression artérielle pendant une consultation ou entre plusieurs consultations
 - Suspicion d'épisodes d'hypotension
 - Pression artérielle élevée chez la femme enceinte
 - Identification des hypertensions résistantes vraies

A relever qu'il est impératif de suivre régulièrement les individus présentant une hypertension «blouse blanche», car ils sont enclins à développer une hypertension permanente et présentent un risque cardiovasculaire accru à long terme.

2.2. Normes de PA pour la population générale :

Tableau 13: Normes de PA pour la population générale.(63)

Catégories de PA	PA systolique (mmHg)	PA diastolique (mmHg)
Optimale	<120	<80
Normale	120-129	80-84
Normale haute	130-139	85-89
HTA grade 1	140-159	90-99
HTA grade 2	160-179	100-109
HTA grade 3	>180	>110
HTA systolique isolée	>140	<90

2.3. Facteurs de risque :

- Antécédents familiaux.
- Terrain artéritique.
- Consommation élevée de sel.
- Alcoolisme.
- Tabagisme.

- Excès pondéral.
- Sédentarité.
- Stress.(63)

2.4. La physiopathologie de l'HTA :

L'élévation prolongée de la pression artérielle est due à l'association de multiples facteurs et parmi eux, l'interaction entre le système nerveux sympathique et le système rénine-angiotensine-aldostérone. L'innervation sympathique de l'appareil juxta-glomérulaire du rein libère de la rénine ; l'angiotensine stimule les centres nerveux végétatifs du cerveau et augmente le tonus sympathique. L'angiotensine stimule aussi la synthèse d'aldostérone, ce qui provoque une rétention de sodium (Na) ; des taux excessifs de Na intracellulaire augmentent la réactivité du muscle vasculaire lisse à la stimulation sympathique.

On peut avoir aussi des anomalies du transport du Na transmembranaire dues à une perturbation ou une inhibition de la pompe à Na-K (Na⁺, K⁺ ATPase) ou à une perméabilité accrue au Na⁺. Il en résulte une augmentation du Na intracellulaire, ce qui rend la cellule plus sensible à l'hypertonie sympathique. Parce que le calcium (Ca) suit le Na, on suppose que c'est l'accumulation intracellulaire de Ca qui est responsable de l'hypersensibilité. La Na⁺, K⁺ATPase peut aussi être responsable de la recapture de la noradrénaline par le neurone sympathique pour inactiver ce neurotransmetteur. Ainsi, l'inhibition de ce mécanisme pourrait augmenter considérablement les effets de la noradrénaline.

L'HTA peut être due aussi à un déficit d'une substance vasodilatatrice plutôt qu'à l'excès d'un vasoconstricteur comme l'angiotensine ou la noradrénaline. Le système kallikréine, qui synthétise la bradykinine, un puissant vasodilatateur, pourrait intervenir.

Enfin, les cellules endothéliales produisent de puissants vasodilatateurs tels l'oxyde nitrique (NO), la prostacycline et le plus puissant vasoconstricteur connu qui est l'endothéline. De ce fait, une dysfonction endothéliale peut avoir un impact majeur sur la pression artérielle.(65)

2.5. Traitement de l'hypertension artérielle selon les recommandations françaises :(62)

Tableau 14: Traitement de l'hypertension artérielle selon les recommandations françaises(62).

Traitement	
Première intention	Thiazides, bêtabloquants, INCA, bloqueurs du SRA
Deuxième intention	Combiner, sauf bloqueur du SRA ensemble Précaution si bêtabloquants et diurétiques
Troisième intention	Bloqueurs du SRA + Thiazides + INCA
Diabétiques	Bloqueurs du SRA
Insuffisance rénale chronique	Bloqueurs du SRA

3. Dyslipidémie :

Une dyslipidémie est une concentration anormalement élevée ou diminuée de lipides (cholestérol, triglycérides, phospholipides ou acides gras libres) dans le sang.

➤ Causes de dyslipidémie :

Avant de traiter, il faut distinguer les trois classes étiologiques qui ont une prise en charge différente:

- 1. Les dyslipidémies secondaires à une autre pathologie :** qui incluent les hépatopathies cholestatiques, le syndrome néphrotique, l'anorexie nerveuse, l'hypothyroïdie et la grossesse, provoquant principalement une élévation du LDL-cholestérol (LDL) ; le diabète de type 2, l'insuffisance rénale et l'obésité, causant une hypertriglycémie et une diminution du HDL-cholestérol (HDL) ; le tabagisme, à l'origine d'une diminution du HDL ; l'alcool et de nombreux médicaments (thiazides, bêtabloquants, corticostéroïdes, œstrogènes, inhibiteurs de protéases, rétinoïdes, ciclosporine), conduisant à une hypertriglycémie. Ces maladies doivent en particulier être recherchées avant un traitement ou lorsque le trouble lipidique se péjore malgré un traitement adéquat.
- 2. Les formes familiales génétiques :** à évoquer lors d'anamnèse personnelle ou familiale positive pour une maladie cardiovasculaire précoce, d'un cholestérol total > 7 mmol/l, d'un LDL > 5 mmol/l, de triglycérides > 5 mmol/l, ou de signes cliniques suggestifs, comme un gérontoxon avant l'âge de 45 ans ou des xanthomes tendineux ou cutanés.
- 3. Les dyslipidémies d'origine commune (environnementale et polygénique) :** sont les plus fréquentes.

CHAPITRE II : Facteurs de risque cardiovasculaire majeurs

➤ Classification des dyslipidémies :

- Hypercholestérolémie pure (LDL cholestérol élevé).
- Hypertriglycéridémie pure.
- Hyperlipidémie mixte (LDL cholestérol et triglycérides élevés).

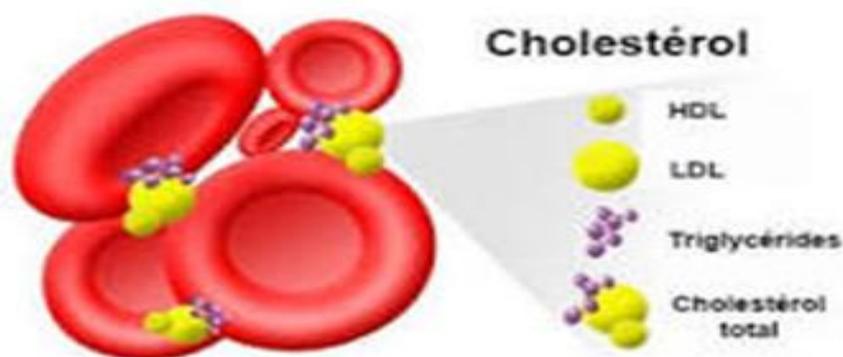


Figure 16: Cholestérol.

➤ Prise en charge :

La prise en charge dépend du risque cardiovasculaire estimé. Il faut toujours introduire des modifications du style de vie en premier – arrêt du tabac, consommation d'alcool modérée, activité physique, alimentation de type méditerranéen, légère perte de poids lors de surcharge pondérale. Lors d'indication à un traitement médicamenteux, les statines restent le premier choix, avec un niveau d'évidence élevé en présence d'un risque cardiovasculaire élevé (nombreuses études randomisées).

Après initiation du traitement, il faut en vérifier la tolérance, l'adhérence et l'effet sur le bilan lipidique à 6 semaines, sauf après un événement aigu, où les valeurs de cholestérol total et LDL sont faussement abaissées et les triglycérides faussement élevées dès 12-24h et jusqu'à 3 mois après l'événement. Un suivi annuel suffit lorsque l'équilibre thérapeutique est atteint. (66)

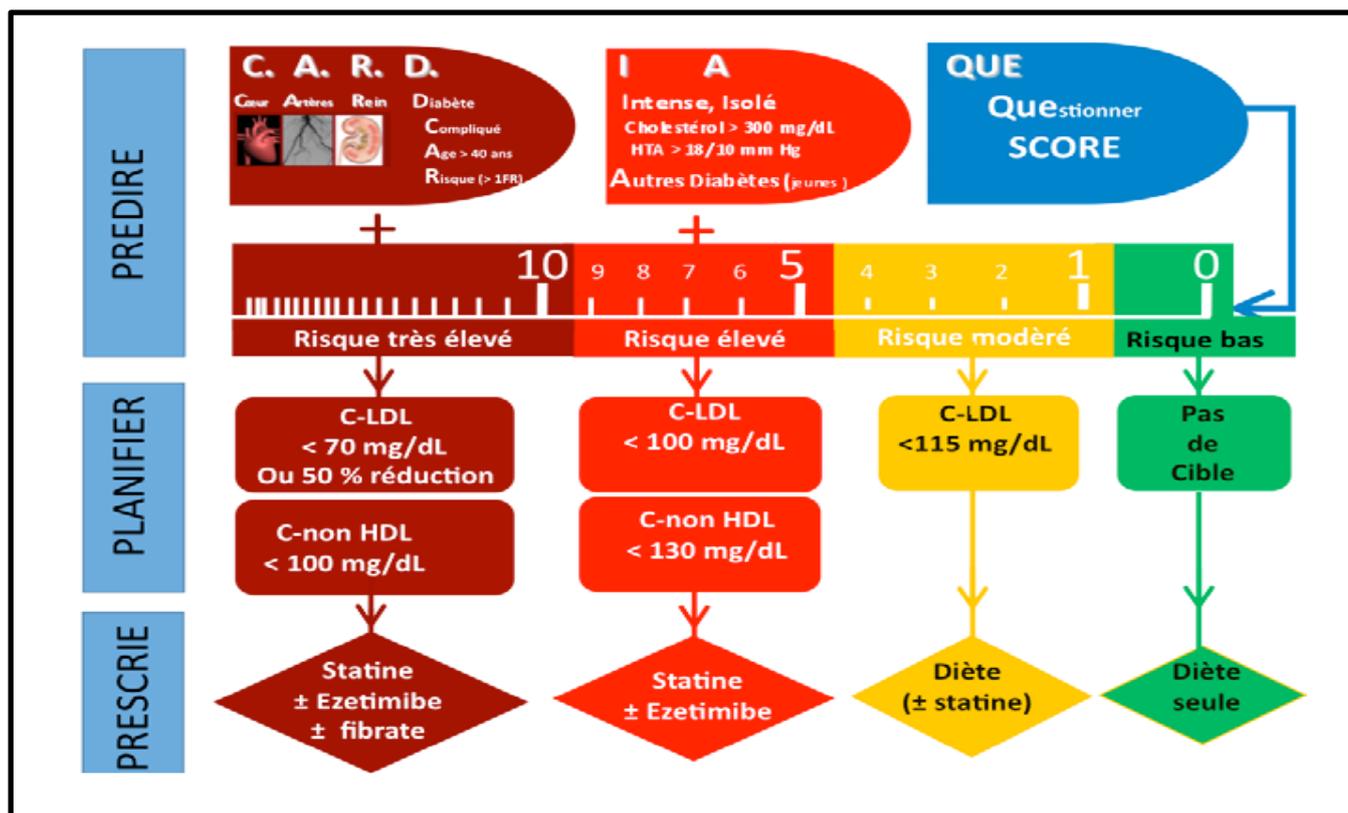


Figure 17: Algorithme de la prise en charge en prévention cardiovasculaire.

▪ Le Non HDL Cholestérol :

Le cholestérol non HDL [Non HDL-C] résulte d'un simple calcul :

Cholestérol non HDL-C = cholestérol total – HDL-C. Ce paramètre résume (selon la formule de Friedewald) la somme des deux fractions potentiellement athérogènes du cholestérol : cholestérol-LDL + cholestérol VLDL ; ce dernier (VLDL-C) étant particulièrement élevé en présence d'un HDL-C bas et de TG élevés notamment dans le diabète.

Leur utilisation en pratique se résume :

- Dans tous les cas où les taux de triglycérides (TG) restent élevés et/ou les taux de cholestérol HDL (HDL-C) restent bas malgré la correction du LDL-C selon la cible recommandée, plutôt que de viser des taux « idéaux » de TG et de HDL-C avec toutes les frustrations que cela implique, l'attitude recommandée est de calculer le cholestérol non HDL (Non HDL-C) et de prescrire les traitements utiles à lui faire atteindre ses cibles (Figure 18).
- Chez les patients considérés à « risque cardiovasculaire élevé », même si le taux de LDL-C a pu être corrigé en dessous de 100 mg/dl, on recommande de tenter de réduire aussi le taux de cholestérol non HDL en dessous à 130 mg/dL.

CHAPITRE II : Facteurs de risque cardiovasculaire majeurs

Chez les patients considérés à risque cardiovasculaire « très élevé », même si le taux de LDL-C a pu être abaissé en dessous de 70 mg/dl, on recommande de tenter de réduire le taux de cholestérol non HDL en dessous de 100 mg/dl. L'abaissement du cholestérol non HDL nécessitera parfois l'association à la statine déjà prescrite de l'ézétimibe (pour réduire plus encore la fraction LDL-C du non HDL-C) Le calcul du non HDL-C prend également tout son intérêt chez les patients dont le taux de LDL-C n'est pas mesurable (lorsque le taux de TG est supérieur à 400 mg/dL). Dans l'impossibilité d'évaluer notre efficacité sur base du taux de LDL-C, on peut le faire à partir du taux de non HDL-C.(67)

Le « non HDL cholestérol » est le résultat d'un simple calcul : cholestérol non HDL = cholestérol total – HDL-C.

C'est aussi selon la formule de Friedewald (formule communément utilisée en laboratoire pour calculer le cholestérol LDL : cholestérol LDL = cholestérol total – cholestérol HDL – cholestérol VLDL (=TG/5)) la somme des deux fractions potentiellement athérogènes du cholestérol : cholestérol-LDL + cholestérol VLDL.

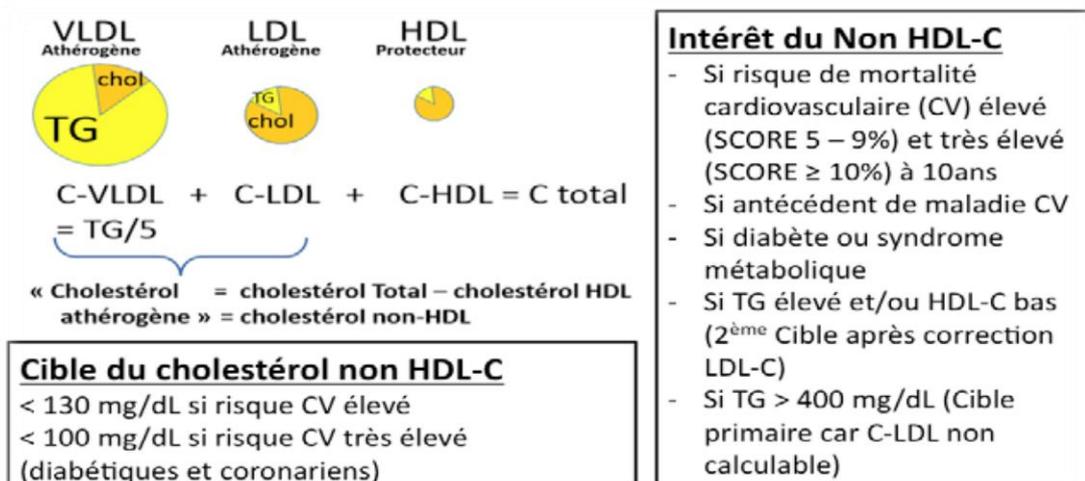


Figure18: Cholestérol non HDL (Non HDL-C) et son intérêt en pratique.

4. Obésité :

4.1. Définition :

L'obésité est une maladie chronique, d'évolution spontanément défavorable, ayant un impact en santé publique, qui altère la qualité de vie et est à l'origine de complications somatiques, psychologiques et sociales publique.

En médecine, l'obésité se définit comme un excès de masse grasse résultant d'un défaut de régulation de l'équilibre énergétique.

CHAPITRE II : Facteurs de risque cardiovasculaire majeurs

Le critère de référence pour identifier un excès de masse grasse est un indice de masse corporelle (IMC : rapport du poids en kg sur le carré de la taille en m) supérieur au seuil de 30 Kg/m².(68, 69)
L'obésité est associée à une mortalité accrue par surmortalité cardiovasculaire et ce d'autant plus que l'obésité survient plus tôt dans la vie. La prédominance viscérale de l'obésité accroît nettement ce risque.(69)

L'obésité évolue en plusieurs phases : phase de prise de poids, phase d'obésité constituée, phase de perte de poids et phase de rechutes.

4.2. Classification en fonction de l'IMC :

Tableau 15: Classification en fonction de l'IMC.(70)

Classification	IMC (kg/m ²)	
surpoids	25-29,9	
obésité	Modérée (type 1)	30-34,9
	Sévère (type 2)	35-39,9
	Massive, morbide (type 3)	≥ 40

4.3. Étiologie :

L'obésité est une maladie multifactorielle dans laquelle interviennent des facteurs génétiques et environnementaux.

A. Obésités génétiques :

Les obésités génétiques se voient d'abord chez l'enfant et de l'adolescent. Il faut néanmoins savoir envisager une obésité génétique chez un sujet adulte obèse dont l'obésité a débuté très précocement (dans les 24 premiers mois de vie), qu'elle a été associée à des troubles du comportement et plus particulièrement à des troubles du comportement alimentaire à type de compulsions et à un retard des acquisitions et enfin qu'il s'agit d'une obésité très sévère.

B. Obésités communes :

La majorité des obésités sont des obésités communes liées à des facteurs environnementaux. Parmi ceux-ci, le déséquilibre entre les apports caloriques et la dépense énergétique.

a) Rôle de l'apport calorique :

Les changements dans le mode d'alimentation ont contribué au développement de l'obésité. Ce sont en particulier l'accès facile à une nourriture bon marché, palatable, énergétiquement dense. D'autres éléments comme l'augmentation de la taille des portions, la diminution des repas partagés en famille sont aussi impliqués.

b) Rôle de la dépense énergétique :

Un mode de vie sédentaire est associé à une diminution de la dépense énergétique et à une obésité.

c) Facteurs iatrogènes :

Un certain nombre de médicaments peuvent entraîner une prise de poids. Ce sont en particulier les antipsychotiques (antipsychotiques atypiques tels que la clozapine et l'olanzapine), ainsi les glucocorticoïdes sont associés à des prises pondérales, certains régulateurs de l'humeur, antidépresseurs, antiépileptiques ou encore antidiabétiques peuvent aussi entraîner des prises de poids.

d) Facteurs hormonaux :

L'hypothyroïdie n'est associée qu'à un gain de poids très modeste. L'hypercortisolisme n'est qu'exceptionnellement une cause d'obésité secondaire. Les vergetures rosées sont fréquentes chez les patients obèses qui ont des variations de poids rapide, mais ne doivent pas conduire à rechercher un hypercortisolisme.

e) Autres facteurs impliqués dans la prise de poids :

▪ Arrêt du tabac :

L'arrêt du tabac est très fréquemment associé à une prise de poids. Cet effet est en partie dû au sevrage en nicotine qui est associé à une augmentation de la prise alimentaire et à une diminution de la dépense énergétique.

▪ Privation de sommeil :

Des études observationnelles suggèrent une association possible entre la restriction de sommeil et l'obésité.

▪ Obésité hypothalamique :

L'obésité hypothalamique est une cause rare d'obésité liée à une atteinte tumorale ou iatrogène de l'hypothalamus ventromédian ou paraventriculaire, régions impliquées dans l'intégration des signaux métaboliques provenant de la périphérie.(70)

CHAPITRE II : Facteurs de risque cardiovasculaire majeurs

4. Complications de l'obésité : résumées dans le tableau 15. (70)

Tableau 16: Les complications de l'obésité.

Métaboliques	Insulinorésistance Diabète type2 Dyslipidémie
Cardiovasculaires	Hypertension artérielle Coronaropathie AVC Insuffisance cardiaque Thrombose veineuse
Respiratoires	Syndrome d'apnées de sommeil Hypoventilation alvéolaire Insuffisance respiratoire
Ostéoarticulaires	Gonarthrose Coxarthrose Lombalgie
Digestives	Stéatose hépatique Lithiase biliaire Hernie hiatale Reflux gastro-œsophagien
Rénales	Hyalinose segmentaire et focale Protéinurie
Gynécologiques	Syndrome des ovaires poly-kystiques Trouble de fertilité
Cutanées	Mycoses des plis Lymphœdème Lipœdème
Néoplasiques	Cancer de la prostate, du colon, du sein, de l'endomètre
Psychosociales	Dépression discrimination Diminution de la qualité de vie

**CHAPITRE III : L'impact des glucocorticoïdes sur les facteurs
de risque cardiovasculaires majeurs**

CHAPITRE III : L'impact des glucocorticoïdes sur les facteurs de risque cardiovasculaires majeurs

Diabète, dyslipidémie, prise de poids sont des anomalies métaboliques fréquemment observées chez les patients exposés de façon chronique à une corticothérapie.(71)

1. Corticoïdes et glycémie (diabète, états pré-diabétiques et équilibre glycémique) :

Le cortisol fait partie des hormones de la contre-régulation glycémique qui ont une action opposée à l'insuline (la seule hormone hypoglycémisante) entraînant une hyperglycémie. L'action régulatrice de ces hormones s'exerce dans des situations qui nécessitent la mobilisation du glucose (le glucagon pour le jeûne, les catécholamines pour l'activité physique, l'hormone de croissance pour la croissance et les glucocorticoïdes dans les situations d'agression). L'industrie pharmaceutique espère développer des agonistes des récepteurs aux glucocorticoïdes dépourvus des effets métaboliques en gardant les effets anti-inflammatoires, mais les glucocorticoïdes qui sont disponibles actuellement sont diabétogènes.(72)

Les corticoïdes sont associés à des complications métaboliques, y compris l'hyperglycémie qui est associée à des prolongations de congés de maladie, hospitalisations et mortalité.(73)

Les corticostéroïdes provoquent une hyperglycémie par augmentation de la résistance à l'insuline; et quand ils sont utilisés pour traiter des maladies chez les personnes atteintes de diabète, une hyperglycémie significative en résulte.(74)

Les mécanismes de l'hyperglycémie liée aux glucocorticoïdes se présentent en : la disponibilité accrue de cortisol, la diminution de l'absorption de glucose postprandiale, la synthèse du glycogène par les muscles squelettiques, l'augmentation de la gluconéogenèse hépatique et une insulino-résistance ; une réduction précoce de l'insulinosécrétion, des acidocétoses ont même été rapportées chez des sujets non diabétiques. L'effet est plus prononcé le soir que le matin ce qui correspond bien aux profils glycémiques que les enregistrements continus permettent d'observer depuis quelques années. (72, 74)

CHAPITRE III : L'impact des glucocorticoïdes sur les facteurs de risque cardiovasculaires majeurs

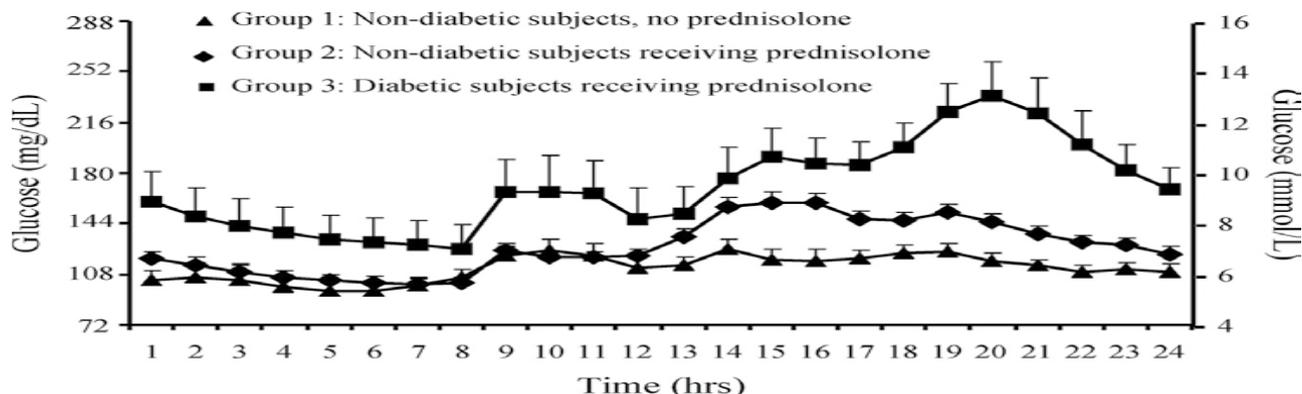


Figure 18: Courbes d'enregistrements glycémiques continus, avec ou sans corticothérapie. On notera l'élévation glycémique l'après-midi sous corticoïdes.

1.1. Mécanismes d'apparition du diabète cortico-induit :

Les GC sont considérés comme des antagonistes fonctionnels de l'insuline. En fait, au niveau systémique ces hormones provoquent une résistance à l'insuline « insulino-résistance » par une augmentation de la néoglucogenèse hépatique, une diminution de la captation de glucose au niveau des tissus périphériques, une diminution de la tolérance au glucose et une diminution du transport du glucose dans les organes cibles pour l'insuline. Les GC augmentent la production de glucose dans le foie et diminuent son efficacité dans les tissus périphériques.(75, 76)

Dès la faible dose de 7,5 mg/j de Prednisolone, la suppression de la production endogène de glucose et la suppression de la lipolyse par l'insuline sont altérées. Avec 30 mg/j de Prednisolone, la production endogène de glucose est élevée à jeun. Bien que de fortes doses de glucocorticoïdes soient diabétogènes. L'action anti-inflammatoire des glucocorticoïdes, en modérant cet effet hyperglycémiant, peut rendre variable l'effet métabolique selon les individus.(72, 77)

- Le rôle diabétogène des glucocorticoïdes s'exerce en agissant sur :

1.1.1. Dysfonctionnement latent des cellules bêta des îlots de Langerhans :

Les GC sont capables d'induire une insulino-résistance. Ainsi, chez des rats traités par dexaméthasone (DXM) « la dexaméthasone est le corticoïde le plus fréquemment étudié in vitro en raison de sa simplicité d'utilisation et de son absence d'effet minéralocorticoïde (76) ».

Plusieurs résultats expérimentaux suggèrent fortement qu'il existe un effet délétère direct des GC sur la capacité insulino-sécrétoire de la cellule bêta, qui exprime des récepteurs aux GC. En effet, la DXM inhibe in vitro la sécrétion insulinoïque des îlots pancréatiques de souris de manière réversible, en diminuant l'efficacité du signal calcium sur le processus sécrétoire.

CHAPITRE III : L'impact des glucocorticoïdes sur les facteurs de risque cardiovasculaires majeurs

De plus, chez des souris transgéniques sur-exprimant le récepteur aux GC à la surface de la cellule bêta, la réponse insulinique à un bolus intraveineux de glucose est diminuée. Mais les effets diabétogènes de la DXM sont variables selon le fond génétique de l'animal étudié : après injection prolongée de DXM, les rats Wistar augmentent de volume leurs îlots de Langerhans, deviennent insulino-résistants mais rarement diabétiques, alors que les rats obèses fa/fa Zucker n'augmentent pas la taille de leurs îlots, qui est initialement bien supérieure à celle des rats Wistar mais deviennent diabétiques. En outre, la DXM entraînerait une diminution de l'expression pancréatique des transporteurs du glucose GLUT2 au niveau des cellules bêta de Langerhans.

À l'instar de leurs effets sur les adipocytes, les GC exerceraient des effets contradictoires sur le pancréas endocrine, pouvant être pro-apoptotique sur la cellule β mais restant essentiel au développement pancréatique. Ainsi, les GC peuvent jouer un rôle négatif sur le développement pancréatique dans un modèle de malnutrition chez la rate enceinte. Toutefois, le récepteur aux GC est impliqué dans l'organisation du tissu pancréatique et dans sa survie, notamment en modulant l'expansion du contingent de cellules β dans les stades fœtaux tardifs. Ainsi les GC pourraient moduler le développement du pancréas et sa différenciation endocrine. Enfin les GC augmentent la sécrétion de glucagon.(78)

1.1.2. Hypersensibilité aux glucocorticoïdes :

Une hypersensibilité génétiquement déterminée aux GC pourrait également favoriser l'apparition d'un diabète cortico-induit. Les polymorphismes du gène du récepteur aux GC seraient impliqués et en particulier le polymorphisme N363S, qui serait associé à une hypersensibilité aux GCS.(78)

En effet, chez les individus hétérozygotes pour le polymorphisme N363S, une dose faible de DXM entraîne un freinage plus efficace de la sécrétion du cortisol, ainsi qu'une réponse insulinique plus forte avec une glycémie comparable. L'insulinorésistance induite par la DXM serait plus importante chez les sujets porteurs du polymorphisme N363S, ce qui entraînerait secondairement une sécrétion insulinique plus forte. Inversement, d'autres polymorphismes favoriseraient une résistance aux GCS (78, 79). Enfin, l'expression accrue du récepteur aux GC au niveau musculaire pourrait favoriser l'apparition du diabète, car elle est corrélée à l'IMC, à la résistance à l'insuline et à la quantité de masse grasse (78, 80). Ainsi, ces anomalies métaboliques seraient secondaires à un effet majoré de GC endogènes, associées à une expression accrue des récepteurs aux GC.

Cette conception de l'hypersensibilité aux GC liée à un polymorphisme du récepteur ne fait toutefois pas l'unanimité et l'impact sur la réponse aux GC n'est pas clairement établi (en particulier leur action sur leurs gènes cibles) (78, 81).

CHAPITRE III : L'impact des glucocorticoïdes sur les facteurs de risque cardiovasculaires majeurs

1.1.3. Effets sur le métabolisme hépatique du glucose :

Les effets des GC sur le métabolisme hépatique du glucose reposent sur l'activation du glycogène synthétase, qui entraîne une augmentation de la synthèse du glycogène au niveau hépatique mais aussi au niveau musculaire.

L'action anabolique des GC sur la synthèse de glycogène est synergique de celle de l'insuline mais s'accompagne à forte dose de GC d'une inhibition de l'action hépatique de l'insuline.

En effet, chez des sujets sains après une perfusion de cortisol pendant 24 h et chez les patients atteints de maladie de Cushing et intolérants aux hydrates de carbone, on note, à l'occasion d'un clamp euglycémique hyper-insulinémique, que la production hépatique de glucose est significativement moins freinée chez les sujets hypercortisolémiques, à insulinémie comparable. Cet effet serait lié à une modulation de la transduction du signal et non à une augmentation du nombre de récepteurs, comme cela a pu être montré dans un modèle de rats traités par DXM, où était observée une diminution de l'autophosphorylation du récepteur insulinaire IRS-1 et une diminution de l'activation de la PI-3 kinase en présence d'insuline.

Un autre effet des GC porte sur la néoglucogenèse hépatique. Celle-ci est favorisée par les GC par de multiples mécanismes : augmentation de la disponibilité de précurseurs de la néoglucogenèse comme les acides aminés ou le glycérol ; stimulation de la sécrétion de glucagon et surtout stimulation de la transcription d'enzymes clés de la néoglucogenèse (pyruvate carboxylase phosphoénolpyruvate carboxykinase, glucose-6-phosphatase). Ainsi, des souris transgéniques sur exprimant le gène de la PEPCK ont un diabète en raison de l'augmentation de la libération hépatique du glucose. Cet effet sur les enzymes de la néoglucogenèse hépatique pourrait être dépendant de la présence de cofacteurs comme le HNF 3 ou 4, dont l'inactivation réduit l'effet des GC sur la transcription des enzymes hépatique.

CHAPITRE III : L'impact des glucocorticoïdes sur les facteurs de risque cardiovasculaires majeurs

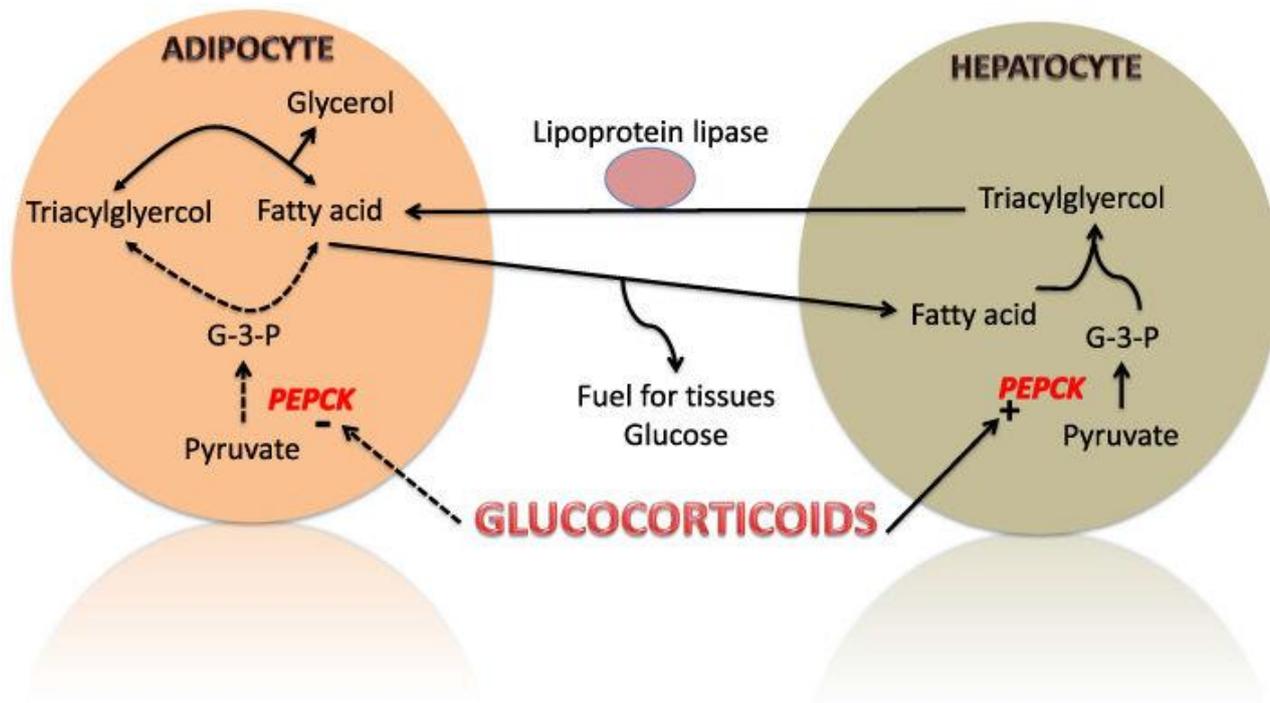


Figure 19: L'effet des glucocorticoïdes sur la glycéronéogenèse dans le tissu.

1.1.4. Effets sur le muscle :

L'effet des GCS sur l'utilisation périphérique, notamment musculaire, du glucose a aussi été évalué, comme dans le syndrome de Cushing, lors d'un clamp euglycémique hyper-insulinémique.

Chez des volontaires sains recevant une perfusion continue de cortisol, à insuline comparable, l'utilisation périphérique du glucose est plus faible que celle des sujets témoins non traités par cortisol.

Une diminution de l'affinité de l'insuline pour son récepteur (sans diminution du nombre de ces récepteurs) pourrait expliquer ce phénomène, mais il semblerait qu'il soit en rapport avec une modulation de transduction du signal en aval du récepteur. Chez des sujets sains, l'administration de 2 mg/j de DXM pendant deux jours a pour effet de diminuer l'action de l'insuline sur le transport du glucose et de diminuer l'oxydation du glucose.

En outre, la DXM serait capable d'induire une diminution du transport du glucose par une translocation inverse des transporteurs de glucose, de la membrane plasmatique vers un compartiment intracytosolique.

CHAPITRE III : L'impact des glucocorticoïdes sur les facteurs de risque cardiovasculaires majeurs

Une augmentation du contenu intracellulaire en GLUT-4 sous l'effet des GC, associée à une diminution de l'expression de ces transporteurs au niveau de la membrane est également observée. L'impact des GC serait donc très « distal », au niveau des mécanismes de transport vers la membrane (translocation inversée et/ou alternée).

Un effet des GC sur la transduction du signal de l'insuline, similaire à celui observé dans le foie, n'est pas formellement démontré au niveau musculaire : chez des rats après action de l'insuline en présence de DXM, on n'observe pas de diminution de l'autophosphorylation du récepteur ni d'IRS-1, et une faible diminution de l'activité PI-3 kinase.

L'effet des GC sur la diminution de l'oxydation intracellulaire du glucose pourrait être direct, en inhibant l'effet activateur de l'insuline sur la pyruvate kinase ou au contraire indirect et secondaire à l'action des acides gras libres dont la concentration augmente sous GC. En effet, chez des sujets sains, un inhibiteur de la lipolyse, qui a pour effet d'inhiber l'augmentation des acides gras libres sous GC, diminue l'effet inhibiteur des GC sur l'oxydation intracellulaire du glucose. Un autre mécanisme indirect pourrait faire intervenir une diminution du taux d'adiponectine. Des données expérimentales obtenues dans la lignée adipocytaire 3T3-L1 montrent en effet que l'expression du gène de celle-ci est inhibée par les GC.

Ainsi, les effets adipocytaires des GC sont complexes, car ils peuvent inhiber la captation du glucose, activer la lipolyse, mais aussi être essentiels à la différenciation adipocytaire. Enfin, au niveau du muscle myocardique, la DXM serait capable d'induire, chez le rat, une insulino-résistance, une réduction de l'oxydation du glucose et un stockage de celui-ci sous forme de glycogène.

1.2. Facteur de risque du diabète cortico-induit :

Les facteurs de risque de diabète cortico-induit sont superposables à ceux du diabète de type 2 (âge, ATCD familiaux, ATCD de macrosomie chez les descendants, obésité abdominale).

L'âge est le facteur de risque le plus fréquemment retrouvé, car l'âge s'accompagne d'une diminution de la capacité insulinosécrétoire et d'une accentuation de l'insulino-résistance. Les autres facteurs de risque (mais non systématiquement retrouvés) sont le surpoids et la présence d'un antécédent familial de diabète qui majorerait le risque d'un facteur 4 ou 5. Toutefois, ces données ont été obtenues dans des situations de transplantation d'organe et leur analyse doit prendre en compte les effets diabétogènes de certains médicaments antirejet comme les inhibiteurs des calcineurines. Enfin, le risque de diabète cortico-induit semble être corrélé à la dose de GC quotidienne et à la dose cumulée.(78)

CHAPITRE III : L'impact des glucocorticoïdes sur les facteurs de risque cardiovasculaires majeurs

1.3. Prévention et traitement :

Un exercice physique régulier doit être recommandé. Un régime adapté (hypocalorique ou hypoglycémique) doit être prescrit aux patients les plus à risque (patients en surpoids notamment). Le traitement optimal d'un diabète cortico-induit installé n'est pas codifié. Des antidiabétiques oraux sont habituellement prescrits dans un premier temps, en privilégiant probablement les molécules qui augmentent la sensibilité à l'insuline (metformine).

Les agonistes du GLP1 (exénatide, liraglutide) pourraient être intéressants car, contrairement aux autres molécules, ils induisent fréquemment une perte de poids qui pourrait contrebalancer le gain pondéral cortico-induit. Par ailleurs, chez des sujets sains, il a été montré qu'ils permettaient de prévenir l'insulino-résistance et la dysfonction pancréatique cortico-induits. Lorsque ces traitements sont insuffisants, une insulinothérapie peut être nécessaire (jusqu'à 30 à 50 % des patients développant un diabète cortico-induit nécessitent une insulinothérapie dans des séries de patients transplantés). Quand elle est possible, la réduction de la posologie des glucocorticoïdes (ou l'arrêt du traitement) permet habituellement d'améliorer les indices d'insulino-résistance et les chiffres glycémiques mais certains patients ayant développé un diabète cortico-induit ne retrouvent pas leur état glycémique basal lors de l'arrêt de la corticothérapie.(33)

2. Corticoïdes et hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle est une complication classique de la corticothérapie. Dans le cas du sepsis sévère, des études ont mis en évidence une augmentation significative de la pression artérielle lors d'une administration de fortes doses de corticoïdes pendant une durée brève. Ces résultats démontrent l'implication du cortisol dans le maintien de la pression artérielle. Les données scientifiques sur l'hypertension artérielle (HTA) cortico-induite sont minces et l'incidence de cette HTA de novo sous corticoïdes peut varier suivant les études de 0 à 100 %. Cependant, la plupart des études montrent que 10 à 15 % des patients développent une HTA lors d'une corticothérapie systémique prolongée.(42)

2.1. Mécanisme :

Il est facile de penser que les mécanismes à l'origine de l'hypertension cortico-induite font principalement intervenir une rétention hydro-sodée par l'intermédiaire d'une stimulation du récepteur des minéralocorticoïdes. Les choses sont en fait beaucoup plus complexes que cela et le rôle de l'activité minéralocorticoïde semble mineur.

CHAPITRE III : L'impact des glucocorticoïdes sur les facteurs de risque cardiovasculaires majeurs

On sait notamment que l'action minéralocorticoïde des glucocorticoïdes de synthèse est faible et cela est corroboré par le fait que l'administration de spironolactones, antagoniste du récepteur aux minéralocorticoïdes, ne permet ni de prévenir ni de traiter l'hypertension artérielle cortico-induite. Enfin, les variations de pression artérielle sous corticoïdes ne dépendent pas des apports sodés, des apports sodés nuls ne permettant pas de prévenir l'augmentation cortico-induite des pressions artérielles. Les mécanismes de l'hypertension artérielle cortico-induite pourraient en revanche faire intervenir une hypercontractilité cardiaque, une augmentation des résistances vasculaires périphériques par l'intermédiaire du métabolisme de nombreuses substances vasoactives (monoxyde d'azote, catécholamines, etc.) ou une activation du système rénine-angiotensine.

2.2. Facteurs de risque d'HTA cortico-induite :

Les facteurs de risque d'hypertension artérielle cortico-induite sont très mal connus. Le risque semble augmenter avec le temps. Des antécédents familiaux d'hypertension pourraient augmenter ce risque ainsi que certains polymorphismes génétiques.

Le risque augmente avec la posologie reçue de glucocorticoïdes et pourrait être accru dès 7,5 mg/j. Ainsi, dans l'étude de Panoulas et al. (400 patients consécutifs souffrant de polyarthrite rhumatoïde), le risque d'hypertension artérielle était 2,5 fois plus élevé chez les patients exposés au long cours à des posologies supérieures ou égales à 7,5 mg/j comparativement à des patients exposés à des posologies plus faibles ou non exposés à des glucocorticoïdes.

2.3. Prévention et traitement :

La prévention de l'hypertension artérielle cortico-induite n'est pas connue. En raison des mécanismes physiopathologiques décrits plus haut et des quelques études disponibles, il semble qu'un régime désodé ait peu d'intérêt. Plus des deux tiers des internistes français prescrivent néanmoins ce régime contraignant de façon quasi systématique. Des mesures médicamenteuses sont souvent nécessaires. Les spironolactones, antagonistes du récepteur des minéralocorticoïdes, ne semblent pas être les molécules de choix. En raison des mécanismes physiopathologiques évoqués précédemment, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les sartans pourraient être les molécules à prescrire en première intention. Les inhibiteurs calciques semblent également efficaces. La kaliémie doit être surveillée en cas de prescription de thiazidique ou de furosémide. La pratique d'un exercice physique régulier et la limitation d'un éventuel gain pondéral cortico-induit ne peuvent être qu'encouragées.(33)

CHAPITRE III : L'impact des glucocorticoïdes sur les facteurs de risque cardiovasculaires majeurs

3. Corticoïdes et dyslipidémie :

La corticothérapie prolongée peut entraîner une hypertriglycéridémie, conséquence d'une augmentation de la synthèse des triglycérides endogènes. Cette hypertriglycéridémie est responsable d'une augmentation du risque de développer des lésions d'athérosclérose.(2)

Les données disponibles concernant le risque et la présentation des dyslipidémies induites par les glucocorticoïdes sont rares et discordantes. Si on exclut les études réalisées chez des patients transplantés d'organe (patients recevant par ailleurs de nombreux autres traitements rendant aléatoire l'interprétation des bilans lipidiques), on constate que des travaux ont rapporté un risque isolé d'hypertriglycéridémie, d'autres une augmentation concomitante des taux de cholestérol et de triglycérides, avec ou sans diminution des taux de HDL-cholestérol, d'autres l'absence de modification des paramètres lipidiques et enfin, d'autres une amélioration du profil lipidique avec augmentation du taux de HDL-cholestérol. Ces résultats contradictoires s'expliquent probablement par l'extrême hétérogénéité des populations traitées (âge, sexe, pathologie sous-jacente, posologie de glucocorticoïdes, traitements associés).

3.1. Mécanismes :

Les effets des glucocorticoïdes sur le métabolisme lipidique sont imparfaitement connus. Le cortisol active de façon directe et indirecte la lipolyse et exerce une action directe sur la production et le turnover des acides gras libres ainsi que sur l'expression et l'activité de différentes enzymes du métabolisme lipidique (ex : lipoprotéine lipase, AMPK).

3.2. Facteurs de risque :

La grande hétérogénéité des résultats disponibles concernant les dyslipidémies cortico-induites rend délicate la recherche de facteurs de risque. Il semblerait que l'évolution du profil lipidique sous corticoïdes soit plus favorable chez les personnes âgées, mais l'absence de prise en compte des posologies et de la pathologie sous-jacente dans cette étude complique l'interprétation des résultats. La présence de modifications morphologiques de type lipodystrophie est associée à un profil lipidique défavorable avec hypertriglycéridémie et altération du ratio cholestérol total/HDL-cholestérol.

3.3. Traitement :

Le traitement optimal des dyslipidémies cortico-induites n'est pas codifié, que cela soit pour l'hypercorticisme exogène ou pour l'hypercorticisme endogène. L'intérêt d'un régime alimentaire spécifique adapté n'a pas été évalué. L'exercice physique semble améliorer le profil lipidique, tout du moins chez le rat. Un traitement par hypolipémiant de type statine est souvent nécessaire.(33)

CHAPITRE III : L'impact des glucocorticoïdes sur les facteurs de risque cardiovasculaires majeurs

4. Corticoïdes et obésité :

L'exposition excessive à des glucocorticoïdes endogènes ou exogènes entraîne une prise de poids fréquente et parfois importante.(33)

La corticothérapie entraîne des anomalies de la répartition des graisses, appelées obésité faciotronculaire, identiques à celles observées au cours du syndrome de Cushing. Cette obésité résulte de l'accumulation des graisses au niveau de la partie supérieure du corps et d'une amyotrophie des ceintures et des quadriceps.

Le visage a un aspect arrondi ou lunaire, avec adiposité du cou et comblement des creux sus-claviculaires. L'accumulation de la graisse au niveau du cou et de la nuque réalise l'aspect de bosse de bison (buffalo neck).(2)

4.1. Mécanisme :

Les mécanismes à l'origine de la prise de poids et de la lipodystrophie cortico-induite sont imparfaitement connus. L'hyperphagie cortico-induite peut favoriser la prise de poids. On sait par ailleurs que la régulation par les glucocorticoïdes de la différenciation adipocytaire, de l'activité d'enzymes (lipoprotéine lipase par exemple) ou de gènes impliqués dans le métabolisme des lipides et de la sensibilité à l'insuline n'est pas la même dans le tissu adipeux viscéral et dans le tissu adipeux sous-cutané ce qui peut en partie du moins rendre compte des anomalies de répartition du tissu adipeux cortico-induits. Les glucocorticoïdes augmentent par exemple la lipolyse périphérique alors qu'ils favorisent la différenciation adipocytaire au niveau du tissu adipeux viscéral.

4.2. Facteurs de risque :

Le risque de prise de poids est associé à l'intensité de l'exposition aux corticoïdes. Il augmente avec la dose cumulée reçue et le risque est augmenté dès 5 à 7,5 mg/j d'équivalent Prednisone. Le risque de lipodystrophie est plus important chez les femmes et chez les sujets les plus jeunes. Il augmente avec l'indice de masse corporelle et avec les apports caloriques.

Enfin, le profil adipokinique initial semble influencer la probabilité de développer des anomalies de répartition du tissu adipeux sous corticoïdes.

4.3. Traitement :

La prise de poids et la lipodystrophie s'améliorent habituellement lorsque l'hypercorticisme est contrôlé, sans néanmoins se corriger systématiquement totalement, au moins chez les patients présentant un hypercorticisme endogène. Un régime hypocalorique semble justifié bien qu'il soit souvent difficile en raison de l'hyperphagie cortico-induite.

CHAPITRE III : L'impact des glucocorticoïdes sur les facteurs de risque cardiovasculaires majeurs

La pratique régulière d'un exercice physique ne peut être qu'encouragée. Un traitement précoce des anomalies métaboliques et cardiovasculaires associées est impératif.(33)

PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE I : Présentation de l'étude

CHAPITRE I : Présentation de l'étude

1. Objectif de l'étude :

1.1. Objectif principal :

Évaluer l'effet de la corticothérapie au long cours sur les facteurs de risque cardiovasculaire majeurs (HTA, diabète, dyslipidémie).

1.2. Objectif secondaire :

Évaluer l'effet des glucocorticoïdes au long cours sur le poids, l'IMC, le tour de taille, le tour de cou et le tour de bras.

2. Matériels et méthodes :

2.1. Type et durée d'étude :

Il s'agit d'une étude analytique observationnelle prospective longitudinale sur la période allant de juillet 2018 à juin 2019.

2.2. Lieu de l'étude :

Notre étude a été réalisée dans le service de Médecine Interne du CHU TIDJANI DAMERDJI de Tlemcen.

2.3. Facteurs étudiés et critères de jugements :

- Effet des corticoïdes sur une période de 3mois sur les facteurs de risque cardiovasculaire.
- L'évaluation des paramètres cliniques et biologiques est faite à J 0, à \pm J 45, et à J 90.

2.3.1. Critères principaux :

- Pression artérielle en consultation et en auto mesure sur 3 jours.
- Glycémie à jeun veineuse.
- HbA1c.
- Cholesterol total, HDL, LDL, Triglycerides.

2.3.2. Critères secondaires :

- Poids
- L'indice de masse corporelle.
- Tour de taille.
- Tour de cou.
- Tour de bras.

CHAPITRE I : Présentation de l'étude

2.4. Population de l'étude :

La population de l'étude est constituée de patients hospitalisés au service de médecine interne du CHU de Tlemcen pour la prise en charge d'une maladie systémique (connectivite, vascularites, granulomatoses, rhumatismes inflammatoires) nécessitant une corticothérapie au long cours.

2.4.1. Critères d'inclusion :

- Age \geq 15 ans.
- Corticothérapie prévue pour une durée \geq 3 mois et une dose \geq 15 mg/ jour d'équivalent de Prednisone.
- Absence de prise antérieure de corticothérapie au long cours pendant au moins 6 mois.

2.4.2. Critères d'exclusion :

- Age $<$ 15 ans.
- Prise antérieure de corticothérapie au long cours dans les 6 mois précédant et avec une dose supérieure à 7,5 mg/jour d'équivalent de Prednisone.
- Corticothérapie prévue pour une dose $<$ à 15mg /jour d'équivalent de Prednisone.
- Bolus de corticoïdes isolés sans relais à la corticothérapie orale.

2.5. Recueil des données :

La collecte des données est faite à l'aide d'un questionnaire qui contient les différentes informations suivantes :

2.5.1. Fiche Corticoïdes et facteurs de risque cardio-vasculaire majeurs : (annexe 1)

a) Informations relatives au patient :

- Nom et prénom du patient.
- L'âge, le poids et la taille du patient.
- Les antécédents personnels.
- Les antécédents familiaux.
- Les corticoïdes déjà pris par le patient.
- La date d'hospitalisation.

b) Informations relatives à la maladie : le diagnostic.

c) Informations relatives au traitement corticoïdes :

- Le corticoïde prescrit forme et la voie d'administration.
- La posologie.
- Dose journalière (mg/kg/J).
- La durée du traitement.

CHAPITRE I : Présentation de l'étude

d) Les paramètres d'évaluation

2.5.2. La fiche d'auto-mesure de la pression artérielle (annexe 2)

2.6. Consentement des patients :

Les patients doivent donner leur consentement éclairé sur l'enquête.

2.7. Méthodes de mesure des paramètres cliniques :

▪ **Pression artérielle en consultation :**

On mesure la pression artérielle avec un tensiomètre électronique (OMRON model : M3 (HEM-7131-E) (annexe 3) aux bras en suivant les étapes :

- Patient au repos pendant au moins 5 minutes.
- On demande au patient de dénuder son bras gauche et de s'asseoir sur une chaise.
- On enfile le bras dans le brassard et on le serre fortement, de façon à ce que le tensiomètre tienne bien en place.
- on allume l'appareil, l'allumage de l'appareil déclenche automatiquement le gonflement du brassard et le début des mesures après une ou deux secondes.
- Enfin une fois le brassard dégonflé on recueille les résultats de la pression systolique, la pression diastolique et du pouls. (Selon l'annexe 4)

▪ **L'auto mesure de la pression artérielle sur 3 jours :**

On prend la pression artérielle en auto-mesure en demandant au patient de :

- 1) Réaliser 3 mesures espacées d'une à deux minutes le matin.
- 2) Effectuer également 3 mesures espacées d'une à deux minutes le soir.
- 3) Répéter ces mesures biquotidiennes pendant 3 jours de suite.

▪ **IMC :**

Pour évaluer la masse corporelle d'une personne, on calcule l'indice de masse corporelle que l'on obtient en divisant le poids en Kg par le carré de la taille en mètres.

▪ **Tour de taille :**

On mesure le tour de taille avec un mètre ruban. On tenant le patient debout, bien droit, les pieds joints et l'abdomen détendu. On positionne le mètre ruban sur le ventre nu sur le nombril et faire tout le tour de taille en passant dans le dos.

▪ **Tour de cou :**

On mesure le tour de cou par un mètre- ruban. On tenant le patient debout, bien droit, en passant le ruban autour de cou au-dessus de pomme d'Adam.

CHAPITRE I : Présentation de l'étude

2.8. Méthodes de dosage des paramètres biologiques :

2.8.1. Conditions de prélèvement :

Les prélèvements sanguins ont été réalisés au niveau du service de médecine interne du CHU-Tlemcen, transportés au service de biochimie où s'effectue le dosage des différents paramètres à l'aides des automates étalonnés chaque jour avant leurs utilisation ce qui répond à un bon contrôle qualité.

Les prises de sang sont effectués chez les patients, le matin à jeun (12 heures de jeun) sur les tubes suivants :

- Un tube hépariné pour le dosage des fractions lipidiques (HDL-c, LDL-c, cholestérol, triglycérides) et la glycémie.
- Un tube à l'EDTA pour le dosage de l'hémoglobine glyquée.

Les tubes sont identifiés par le nom, le prénom du patient et un numéro d'enregistrement.

2.8.2. Dosage du glucose :

La détermination quantitative du glucose dans le sérum, le plasma, l'urine et le LCR humains sur les ADVIA Chemistry systems. Ces dosages sont utilisés pour le diagnostic et le traitement des troubles du métabolisme des glucides, notamment le diabète sucré, hypoglycémie néonatale, hypoglycémie idiopathique et le surdosage d'insuline.



Figure 20: Automate SIEMENS ADVIA 1800 Chemistry systems.

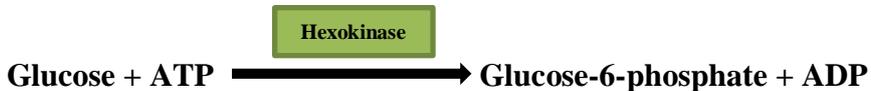
CHAPITRE I : Présentation de l'étude

Principe de la procédure :

L'hexokinase catalyse la phosphorylation du glucose en présence d'adénosine-5'-triphosphate pour former du glucose-6-phosphate (G-6-P) et de l'adénosine diphosphate. Le G-6-P est ensuite oxydé par la glucose-6-phosphate déshydrogénase en présence de NAD pour produire 6-phosphogluconate et du NADH.

Une mole de NAD est réduite en une mole de NADH pour chaque mole de glucose présente. L'absorbance due au NADH (et donc, à la concentration de glucose) est déterminée au point de virage de la réaction (340/410nm).

Equation de la réaction :



2.8.3. Dosage de l'hémoglobine glyquée :

On dose l'HbA1c dans le sang total humain (héparinate de lithium ou EDTA potassique) par le système BIO-RAD D-10 qui utilise les principes de la chromatographie liquide haute performance à échange d'ions (la méthode HPLC « High-performance liquid chromatography » certifiée NGSP).



Figure 21: Automate D-10.

CHAPITRE I : Présentation de l'étude

Principe de la procédure :

Les échantillons sont automatiquement dilués dans le système D-10, puis injectés dans le circuit d'écoulement analytique et appliqués à la cartouche analytique.

Le système D-10 envoie un gradient programmé de tampon de force ionique croissante dans la cartouche, les molécules d'Hb sont alors séparées en fonction de leur interaction ionique avec le matériau contenu dans la cartouche. Elles traversent ensuite la cellule à la circulation du photomètre filtre où sont mesurés les changements d'absorbance à 415 nm. Le logiciel D-10 intègre les données brutes recueillies lors de chaque analyse. Un compte rendu d'analyse et chromatogramme sont générés pour chaque échantillon.

La surface de l'HbA1c est calculée à l'aide d'un algorithme gaussien exponentiellement modifié qui permet d'exclure la surface des pics dus à l'HbA1c labile et à l'Hb carbamylée de la surface du pic A1c.

2.8.4. Dosage du cholestérol total:

La détermination quantitative du cholestérol dans le sérum et le plasma humains (héparinate de lithium) sur les ADVIA Chemistry systems.

La méthode Cholestérol (**CHOL**) est basé sur une technique enzymatique faisant appel à une conversion par la cholestérol estérase et la cholestérol oxydase, appréciée au point de virage de réactif de trinder.

Principe de procédure :

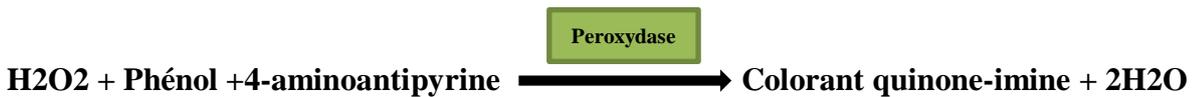
Les estères de cholestérol sont hydrolysés par le cholestérol estérase en cholestérol et en acides gras libres. Le cholestérol est converti en cholestérol-3-one par le cholestérol oxydase en présence d'oxygène pour former du peroxyde d'hydrogène.

Un complexe coloré se forme à partir du peroxyde d'hydrogène, de la 4-aminoantipyrine et du phénol sous l'action catalytique de la peroxydase.

L'absorbance du complexe est mesuré au point de virage de la réaction à 505/694 nm.

CHAPITRE I : Présentation de l'étude

Equation de la réaction :



2.8.5. Dosage du HDL-c :

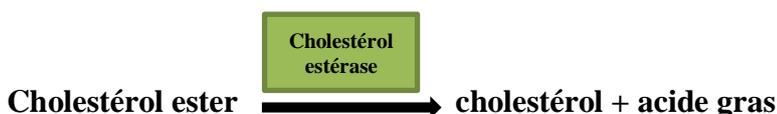
La méthode cholestérol HDL directe dose le HDL-c dans le sérum et le plasma sans séparation préalable. Elle est basée sur les procédures développées par Izawa, Okada, Matsui. Le cholestérol provenant des particules non-HDL est libéré et éliminé au cours de la première étape de la réaction. Le cholestérol des particules HDL est libéré au cours de la deuxième étape par le détergent contenu dans le R2. Le HDL-c est mesuré par la réaction de Trinder.

Principe de procédure :

La méthode est constituée de deux étapes réactives distinctes :

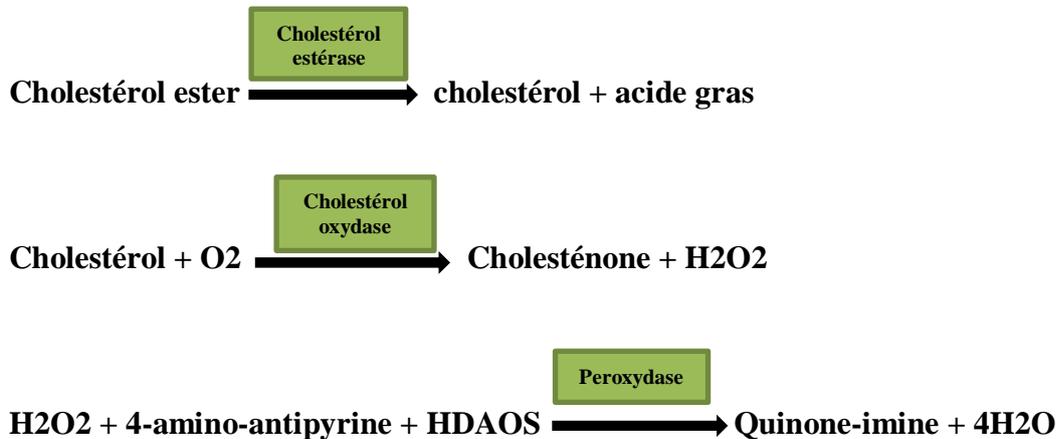
1. élimination des chylomicrons, du cholestérol VLDL et de cholestérol LDL par la cholestérol-estérase et cholestérol- oxydase.

Le peroxyde produit par l'oxydase est éliminé par la catalase.



CHAPITRE I : Présentation de l'étude

2. Mesure spécifique du HDL-c après libération de HDL-c par le surfactant contenu dans le réactif. La catalase de l'étape 1 est inhibée par l'azide de sodium du R2. L'intensité de la production de quinone-imine colorée par la réaction de Trinder, mesurée à 596 nm, est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol.



Où HDAOS= N-(2-hydroxy-3-sulfopropyl)-3,5-diméthoxyaniline.

2.8.6. Dosage des triglycérides:

La méthode **TGL** utilisée sur le système de chimie clinique Dimension® est un test diagnostique in vitro conçu pour la détermination quantitative des triglycérides dans le sérum et plasma humains.

Principe de dosage :

La méthode des triglycérides se fonde sur une procédure enzymatique. L'échantillon est incubé avec un réactif enzymatique, la lipoprotéine lipase, qui transforme les triglycérides en glycérol libre et en acides gras. La glycérol kinase catalyse la phosphorylation du glycérol par l'adenosine-5-triphosphate en glycérol-3-phosphate. La glycérol-3-phosphate-oxydase oxyde le glycérol-3-phosphate en dihydroxyacétone phosphate et en peroxyde d'hydrogène. L'action catalytique de la peroxydase forme de la quinonéimine à partir de l'H₂O₂, de l'aminoantipyrine et du 4-chlorophénol. Le changement d'absorbance dû à la formation de quinonéimine est directement proportionnel à la quantité totale de glycérol et de ses précurseurs dans l'échantillon et se mesure grâce à une technique bichromatique (510, 700 nm) en point final.

CHAPITRE I : Présentation de l'étude

Triglycérides \longrightarrow glycérol + acides gras

Glycérol + ATP $\xrightarrow{\text{Glycérol kinase}}$ glycérol-3-phosphate + ADP

Glycérol-3-phosphate + O₂ $\xrightarrow{\text{GPO}}$ dihydroxyacétone phosphate + H₂O₂

2 H₂O₂ + aminoantipyrine + 4-chlorophénol $\xrightarrow{\text{Peroxydase}}$ quinonéimine + HCL + 4H₂O

2.9. Analyse statistique :

- Les données ont été analysées statistiquement avec le logiciel SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 23.
- Les résultats ont été présentés sous forme de moyennes \pm l'erreur standard de la moyenne.
- Les différentes variables ont été testées par le test T de Student à échantillon appariés au seuil de 5%.
- La différence était significative pour $p < 0,05$.

Chapitre II : Résultats

Chapitre II : Résultats

1. Présentation de la population :

La population de notre étude est constituée de 22 patients dans laquelle on a eu 2 décès et un perdu de vu. L'évaluation des paramètres étudiés a porté sur 19 patients.

2. Données épidémiologiques :

2.1. Répartition de la population selon le sexe :

La répartition a été comme suit :

- 5 hommes soit 26%.
- 14 femmes soit 74%.

Avec un sexe ratio de 0,35.

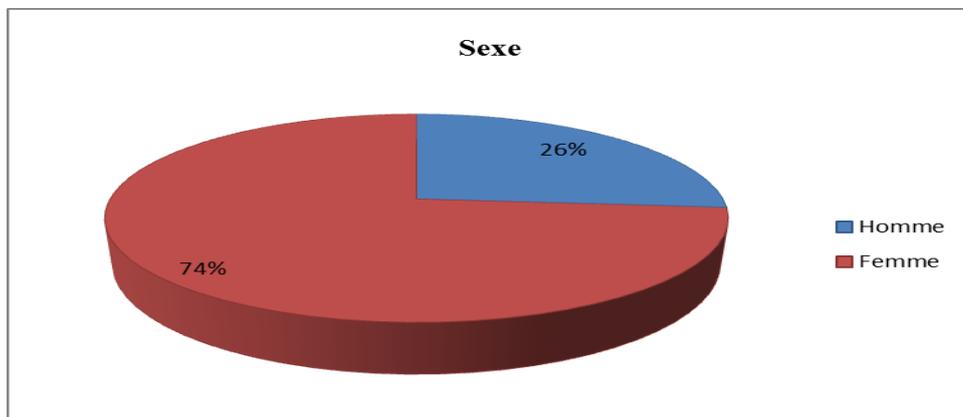


Figure 22: Répartition des patients selon le sexe

2.2. Répartition des patients selon la tranche d'âge :

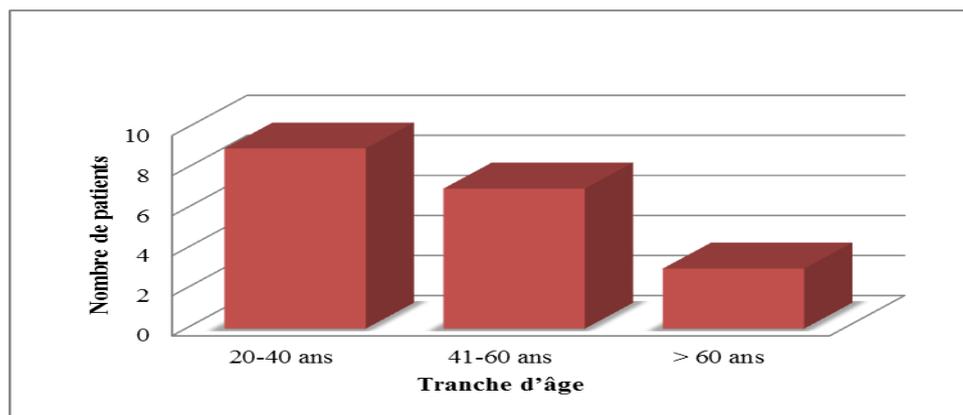


Figure 23: Répartition des patients selon les tranches d'âge.

Chapitre II : Résultats

La moyenne d'âge de notre population est de 42,74 ans.

9 patients (47,4%) ont entre 20 et 40 ans.

7 patients (36,8%) ont entre 41 et 60 ans.

3 patients (15,8%) ont un âge supérieur à 60 ans.

2.3. Les pathologies rencontrées chez les patients :

Tableau 17: Les pathologies rencontrées chez les patients.

Pathologie	Fréquence	pourcentage
Lupus systémique	4	21,1
Sarcoïdose	3	15,8
Myopathie inflammatoire	2	10,5
Vascularite de Horton	1	5,3
Uvéite idiopathique	1	5,3
SPA	1	5,3
Syndrome de Gougerot-Sjogren	1	5,3
Maladie de Behçet	1	5,3
VKH	1	5,3
Rhumatisme articulaire aigu	1	5,3
Vascularite de Wegener	1	5,3
Syndrome des orteils bleus	1	5,3
vascularite idiopathique	1	5,3

Les patients traités par les corticoïdes suivis au service souffraient de pathologies inflammatoires variables, mais la plus fréquemment rencontrée dans notre étude étaient le lupus systémique et la sarcoïdose. Ces deux pathologies constituent 36,9% des cas étudiés.

Chapitre II : Résultats

2.4. Répartition des patients selon les antécédents personnels :

Tableau 18: Les ATCD rencontrés chez les patients de la population étudiée.

ATCD	Le nombre de patients	Le pourcentage %
Aucun	8	42,10
HTA	6	31,57
Diabète	4	21,05
Insuffisance rénale aiguë	1	5,26
Insuffisance rénale chronique	5	26,31
Epilepsie	2	10,52
Asthme	2	10,52
Hyperthyroïdie	1	5,26
Hypothyroïdie	1	5,26
Lithiase urinaire	1	5,26
Carcinome papillaire de la thyroïde	1	5,26
Thrombose veineuse	1	5,26

Dans notre population 42,1 % des patients n'ont aucun antécédent personnel. 31,6% des patients sont hypertendus ; 21,1% sont diabétiques, 26,31% ont une insuffisance rénale chronique, 5,26% ont une insuffisance rénale aiguë, 10,5% sont épileptiques et 10,5% sont asthmatiques.

3. Données concernant la corticothérapie :

3.1. Dose initiale des corticoïdes :

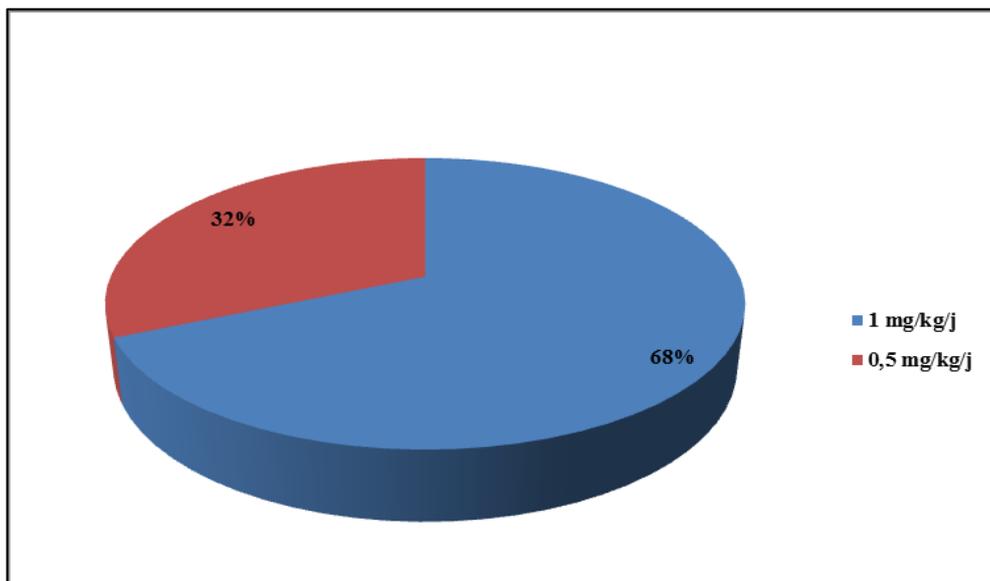


Figure 24: Répartition des patients selon la dose initiale des corticoïdes.

Chapitre II : Résultats

Les patients de notre étude ont initié le traitement corticoïdes par une dose de 1mg/kg/jour chez 68% et une dose de 0,5mg/kg/jour chez 32%.

3.2. La durée du traitement prévue :

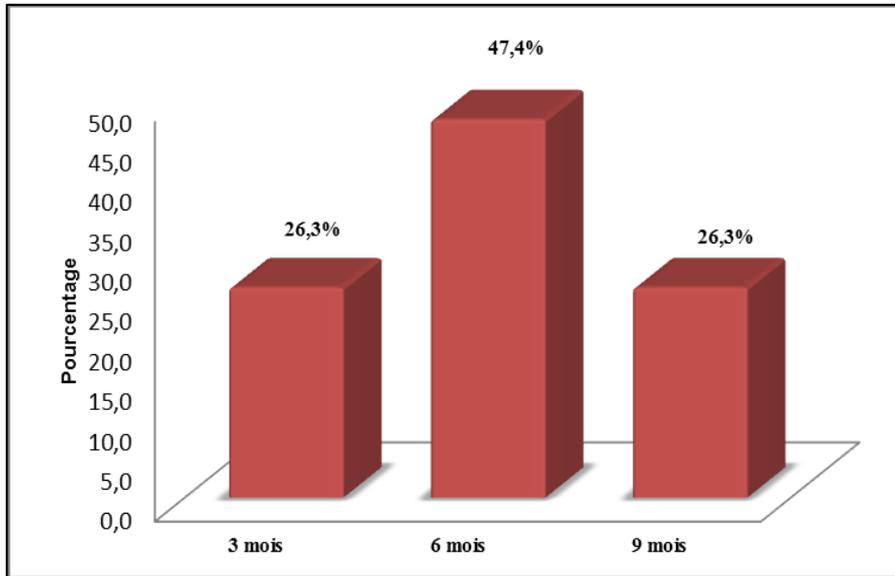


Figure 25: Répartition des patients selon la durée prévue des corticoïdes.

Tous les patients suivis ont reçu une corticothérapie systémique d'une durée supérieure ou égale à 3 mois dont 47,4% pour une durée prévue de 6 mois.

3.3. Répartition des patients selon l'administration des bolus de corticoïde :

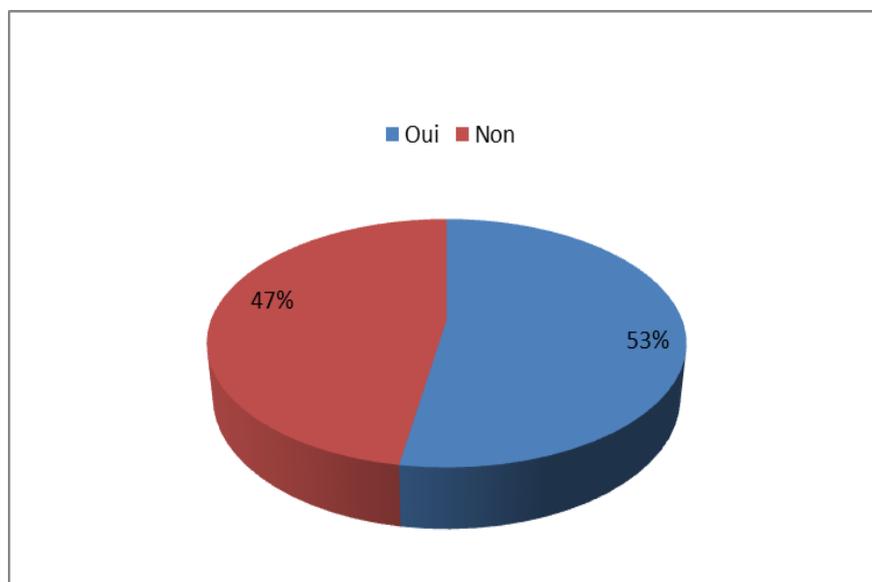


Figure 26: Répartition des patients selon le reçu des bolus.

Chapitre II : Résultats

Dans notre série 10 patients soit 53% ont reçu un bolus de corticoïde et 9 patients soit 47% ne l'ont pas reçu.

3.4. Répartition des patients selon la prise antérieure de corticoïde :

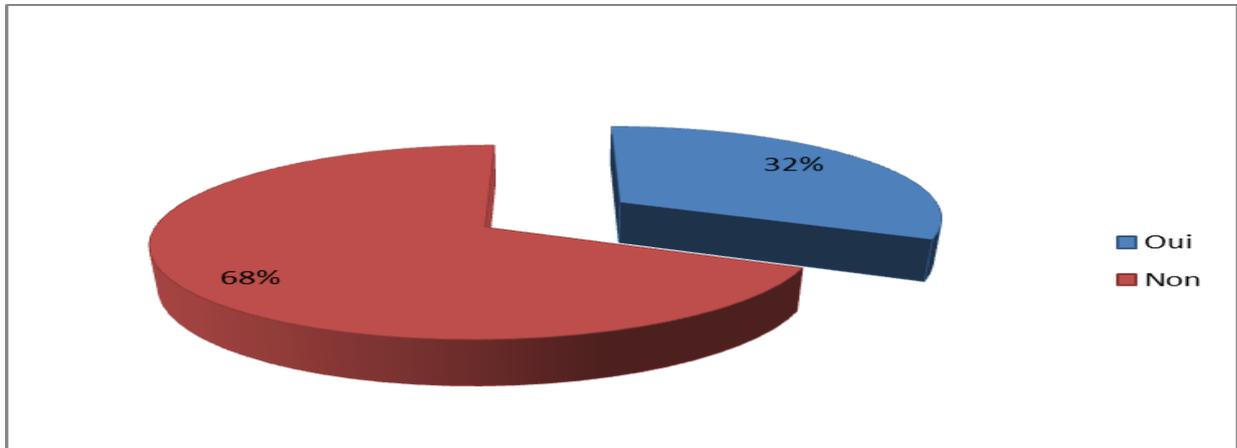


Figure 27: Répartition des patients selon la prise antérieure des corticoïdes.

- 32% des patients avaient déjà pris une corticothérapie antérieure.

3.5. Répartition de la population selon les facteurs de risque cardiovasculaires connus :

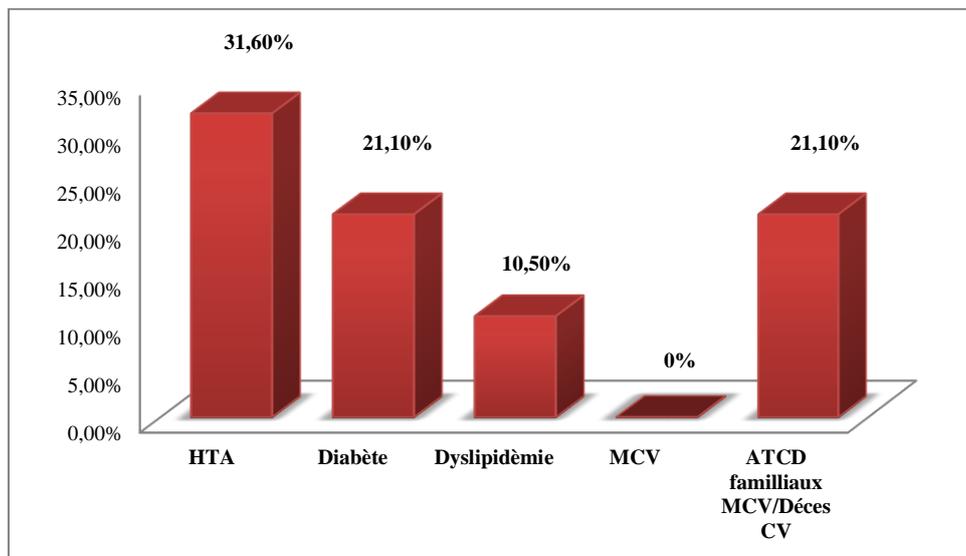


Figure 28: Répartition des patients selon les facteurs de risque CV.

Sur les 19 patients inclus dans l'étude, 31,6% étaient hypertendus, 21,1% étaient diabétiques, 10,5% avaient un profil lipidique perturbé, 21,1% avaient des antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires majeures ou décès cardiovasculaire chez un proche parent avant l'âge de 60 ans.

Chapitre II : Résultats

On note l'absence de maladie cardiovasculaire (coronaropathie, AVC, AOMI) chez tous les patients.

4. Les paramètres d'évaluation : à J0, ±J45 et J90

4.1. La pression artérielle en consultation et en auto-mesure :

Tableau 19: Variation de la moyenne ± Ecart type de la pression artérielle chez les patients avant, pendant et après un traitement par les glucocorticoïdes.

Paramètre	La moyenne ± Ecart type			P 1	P 2
	Avant traitement	A 6 semaines	A 3 mois		
PAS en consultation	121,84±18,536	126,53±20,148	125,79±21,996	0,327	0,382
PAD en consultation	82,79±11,346	81,05±11,693	82,37±14,040	0,569	0,891
PAS auto-mesure	118,037	/	121,632	/	0,311
PAD auto-mesure	77,163	/	80,579	/	0,171

P 1 : signification entre avant traitement et à 6 semaines.

P 2 : signification entre avant traitement et à 3 mois.

Il n'existe pas de différence significative dans les moyennes de PAS et de la PAD en consultation entre J0, 6 semaines et après 3 mois de traitement.

La moyenne de variation de PAS en consultation est de 8,36 mmHg à 6 semaines et de 6,21 mmHg à 3 mois et la moyenne de variation de PAD en consultation est de -0,84 mmHg à 6 semaines et -0,32 mmHg à 3 mois (Tableau 30).

Il n'existe pas de différence significative dans les moyennes de PAS et de la PAD en auto-mesure entre T0, 6 semaines et après 3 mois du traitement.

Chapitre II : Résultats

4.2. Glycémie à jeun veineuse :

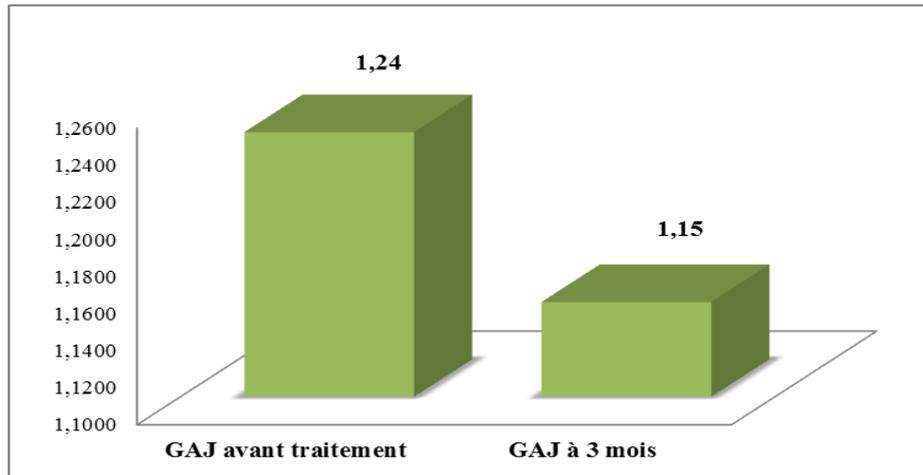


Figure 29: Variation de la moyenne de la glycémie veineuse en g/l chez les patients avant et après un traitement par les glucocorticoïdes.

Tableau 20: Variation de la moyenne \pm Ecart type de la glycémie veineuse chez les patients avant et après un traitement par les glucocorticoïdes.

Paramètre	La moyenne \pm Ecart type		p
	Avant traitement	A 3 mois	
GAJ	1,242 \pm 0,618	1,151 \pm ,468	0,349

P : signification entre avant traitement et à 3 mois.

Il n'existe pas de différence significative entre les moyennes de la glycémie avant et après 3 mois de traitement.

La population a présenté une diminution de la glycémie après 3 mois du traitement dont la moyenne de variation est de -0,09 g/l. Sur les 19 patients il y'avait une augmentation de la glycémie à jeun chez 12 patients (Tableau 30).

Chapitre II : Résultats

4.3. Hémoglobine glyquée « HbA1c » :

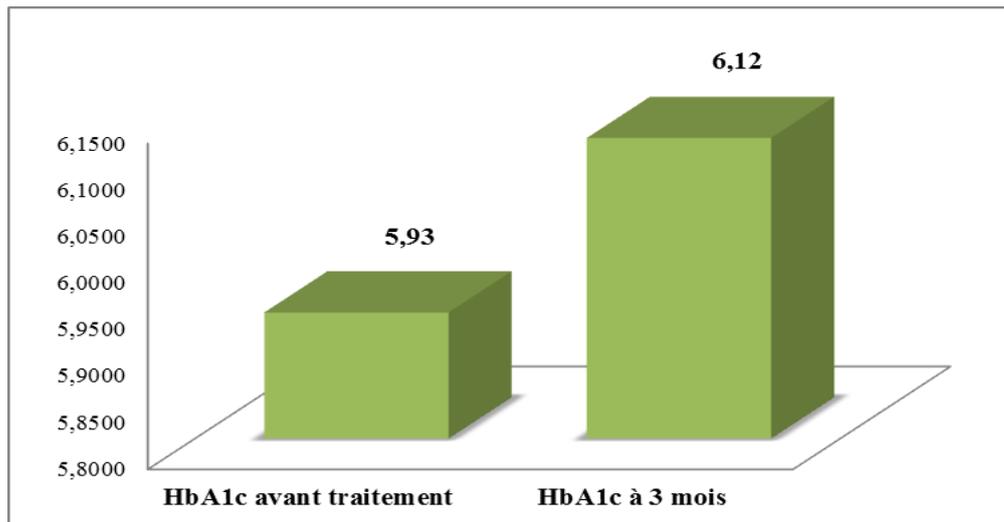


Figure 30: Variation de la moyenne de HbA1c en % chez les patients avant et après un traitement par les glucocorticoïdes.

Tableau 21: Variation de la moyenne \pm Ecart type de HbA1c chez les patients avant et après un traitement par les glucocorticoïdes..

Paramètre	La moyenne \pm Ecart type		P
	Avant traitement	A 3 mois	
Hb1Ac	5,935 \pm 1,310	6,1226 \pm 1,371	0,022

Il existe une différence significative dans les moyennes HbA1c avant et après 3 mois de traitement. La moyenne de variation de HbA1c chez les patients est de 0,20 %. Sur les 19 patients il y'avait une augmentation de l'HbA1c chez 14 patients (Tableau 30).

Chapitre II : Résultats

4.4. Bilan lipidique :

4.4.1. Cholestérol total :

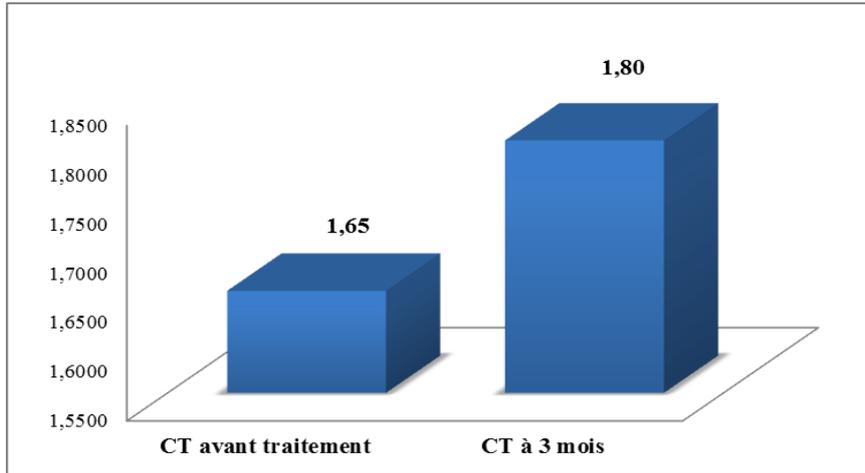


Figure 31: Variation de la moyenne de cholestérol total en g/l chez les patients avant et après un traitement par les glucocorticoïdes.

Tableau 22: Variation de la moyenne \pm Ecart type de cholestérol total chez les patients avant et après un traitement par les glucocorticoïdes.

Paramètre	La moyenne \pm Ecart type		p
	Avant traitement	A 3 mois	
Cholestérol total	1,653 \pm 0,377	1,806 \pm 0,478	0,056

Il n'existe pas de différence significative ($p=0,056$) dans les moyennes de cholestérol total avant et après 3 mois d'administration du traitement.

La moyenne de variation du cholestérol total chez les patients est de 0,15 g/l. Sur les 19 patients il y'avait une augmentation du cholestérol total chez 17 patients (Tableau 30).

4.4.2. LDL cholestérol :

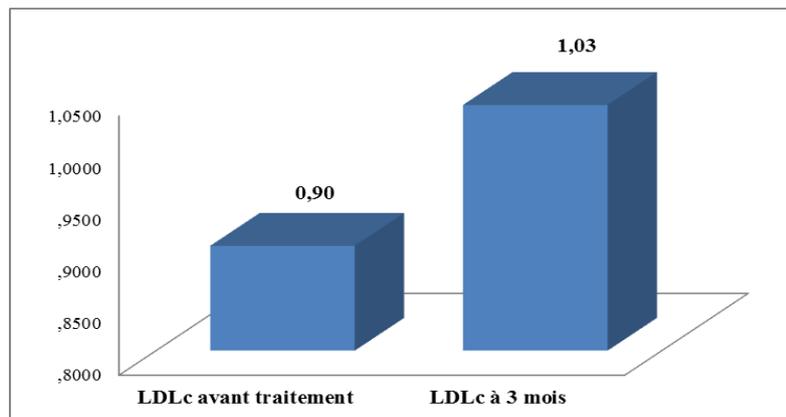


Figure 32: Variation de la moyenne de LDLc en g/l chez les patients avant et après un traitement par les glucocorticoïdes.

Chapitre II : Résultats

Tableau 23: Variation de la moyenne \pm Ecart type de LDLc chez les patients avant et après un traitement par les glucocorticoïdes.

Paramètre	La moyenne \pm Ecart type		P
	Avant traitement	A 3 mois	
LDL cholestérol	0,901 \pm 0,418	1,036 \pm 0,393	0,034

Il existe une différence significative ($p=0,034$) des moyennes de LDL cholestérol avant et après 3 mois du traitement.

La population a présenté une variation du LDL cholestérol avec une moyenne de 0,14 g/l dont 14 patients ont présenté une augmentation et 5 patients une diminution du LDL cholestérol (Tableau 30).

4.4.3. HDL cholestérol :

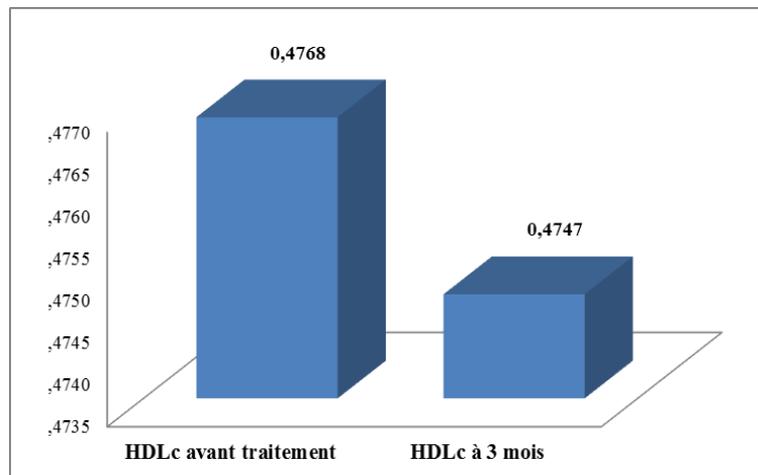


Figure 33: Variation de la moyenne de HDLc en g/l chez les patients avant et après un traitement par les glucocorticoïdes.

Tableau 24: Variation de la moyenne \pm Ecart type de HDLc chez les patients avant et après un traitement par les glucocorticoïdes.

Paramètre	La moyenne \pm Ecart type		P
	Avant traitement	A 3 mois	
HDL cholestérol	0,476 \pm 0,193	0,474 \pm 0,220	0,965

Il n'existe pas de différence significative ($p=0,965$) des moyennes de HDL cholestérol avant et après 3 mois du traitement.

Chapitre II : Résultats

La moyenne de variation de HDL cholestérol est de -0,007 g/l dont 14 patients ont présenté une diminution et 5 patients ont présenté une augmentation du HDL cholestérol.

4.4.4. Triglycérides :

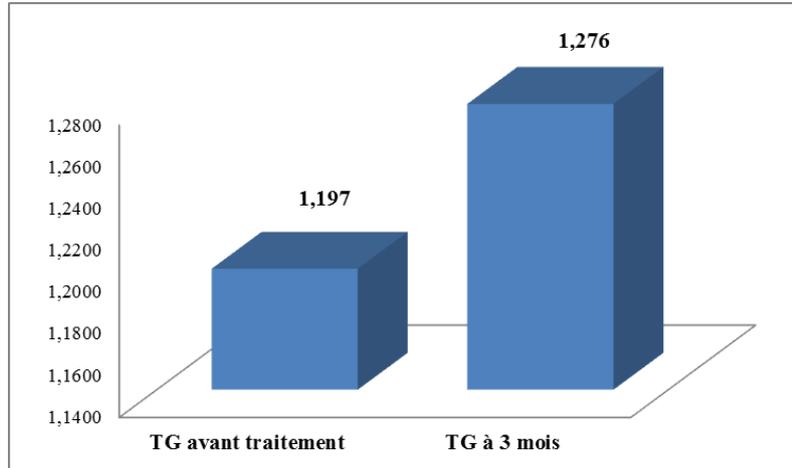


Figure 34: Variation de la moyenne des triglycérides chez les patients avant et après un traitement par les glucocorticoïdes.

Tableau 25: Variation de la moyenne \pm Ecart type des triglycérides chez les patients avant et après un traitement par les glucocorticoïdes.

Paramètre	La moyenne \pm Ecart type		P
	Avant traitement	A 3 mois	
Triglycérides	1,197 \pm 0,513	1,276 \pm 0,492	0,582

Il n'existe pas de différence significative ($p=0,582$) des moyennes des triglycérides avant et après 3 mois du traitement.

Dans notre population la moyenne de variation de triglycéride est de 0,08 g/l dont 13 patients ont présenté une augmentation de TG et 6 patients une diminution de TG.

Chapitre II : Résultats

4.5. Poids :

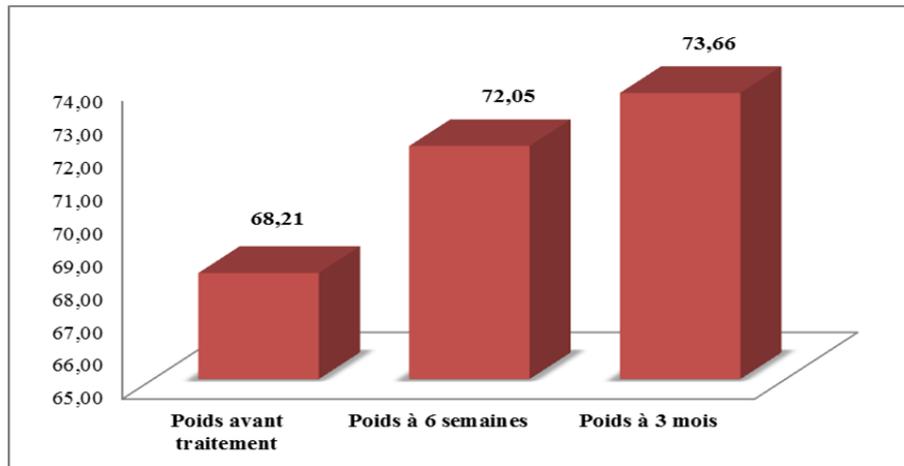


Figure 35: Variation de la moyenne du poids chez les patients avant, pendant et après un traitement par les glucocorticoïdes.

Tableau 26: Variation de la moyenne du poids \pm Ecart type chez les patients avant, pendant et après un traitement par les glucocorticoïdes.

Paramètre	La moyenne \pm Ecart type			P1	P2
	Avant traitement	A 6 semaines	A 3 mois		
Poids	68,21 \pm 17,511	72,05 \pm 18,124	73,66 \pm 17,982	0,001	0,001

P 1 : signification entre avant traitement et à 6 semaines.

P 2 : signification entre avant traitement et à 3 mois.

La figure 35 montre l'existence d'une variation avec augmentation des moyennes du poids avant l'administration du traitement, à 6 semaines et à 3 mois de traitement. La différence est significative entre les moyennes à J0/6semaines ($p=0,001$) et entre les moyennes à J0/3mois ($p=0,001$) (tableau 25).

On observe une variation du poids des patients à six semaines d'une moyenne de 3,8 kg dont 15 patients ont présenté un gain du poids, 2 patients ont présenté une perte et le reste des patients n'ont pas de changement dans leurs poids.

Après 3 mois de traitement par les corticoïdes, les patients ont variés le poids avec une moyenne de 5,45 kg par rapport à T0 (avant traitement) dont 2 patients ont perdu du poids, un seul patient qui ne présente aucun changement de poids et le reste des patients ont pris du poids. (Tableau 30)

Chapitre II : Résultats

4.6. Indice de masse corporelle :

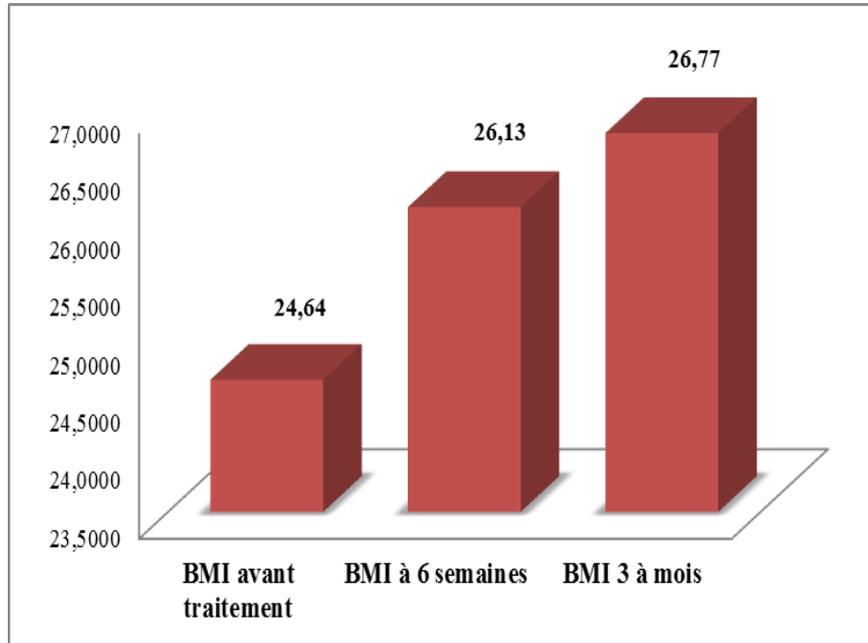


Figure 36: Variation de la moyenne de l'indice de masse corporelle chez les patients avant et après un traitement par les glucocorticoïdes.

Tableau 27: Variation de la moyenne de l'indice de masse corporelle \pm Ecart type chez les patients avant et après un traitement par les glucocorticoïdes.

Paramètre	La moyenne \pm Ecart type			P 1	P 2
	Avant traitement	A 6 semaines	A 3 mois		
IMC	24,642 \pm 5,654	26,135 \pm 5,522	26,774 \pm 5,257	0,001	0,001

P 1 : signification entre avant traitement et à 6 semaines.

P 2 : signification entre avant traitement et à 3 mois.

On observe une augmentation de la moyenne de l'IMC qui est significative en comparant d'une part entre la moyenne avant traitement et la moyenne à 6 semaines ($p_1=0,001$) et d'autre part entre la moyenne avant traitement et la moyenne après 3 mois du traitement ($p_2=0,001$).

Chapitre II : Résultats

4.7. Tour de taille :

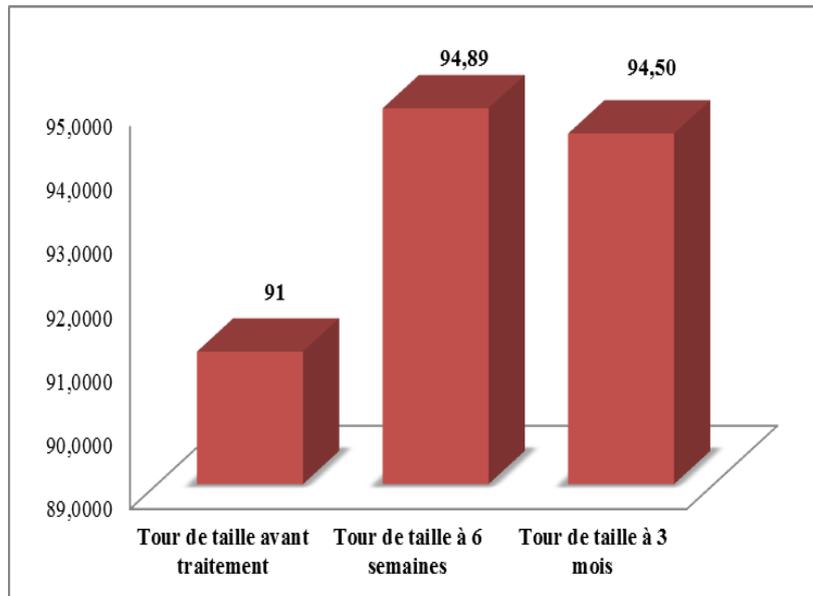


Figure 37: Variation de la moyenne du tour de taille en cm chez les patients avant, pendant et après un traitement par les glucocorticoïdes.

Tableau 28: Variation de la moyenne du tour de taille \pm Ecart type en cm chez les patients avant, pendant et après un traitement par les glucocorticoïdes.

Paramètre	La moyenne \pm Ecart type			P 1	P 2
	Avant traitement	A 6 semaines	A 3 mois		
TT	91,078 \pm 15,019	94,894 \pm 13,068	94,5 \pm 13,294	0,009	0,026

La moyenne de tour de taille des patients a variée avec une différence significative entre J0/6 semaines ($p_1=0,009$) et entre J0/3 mois ($p_2=0,026$).

La moyenne de variation de tour de taille à 6 semaines est de 3,84 cm dont 14 patients ont présenté une augmentation de tour de taille et 5 patients ont présenté une diminution de leur tour de taille.

Après trois mois du traitement la population a présenté une variation de tour de taille avec une moyenne de 3 cm, soit deux patients n'ont pas de changement dans leurs tour de taille, 3 autres ont perdu quelques centimètres et le reste de la population a présenté une augmentation de leur tour de taille (tableau 30).

Chapitre II : Résultats

4.8. Tour du cou :

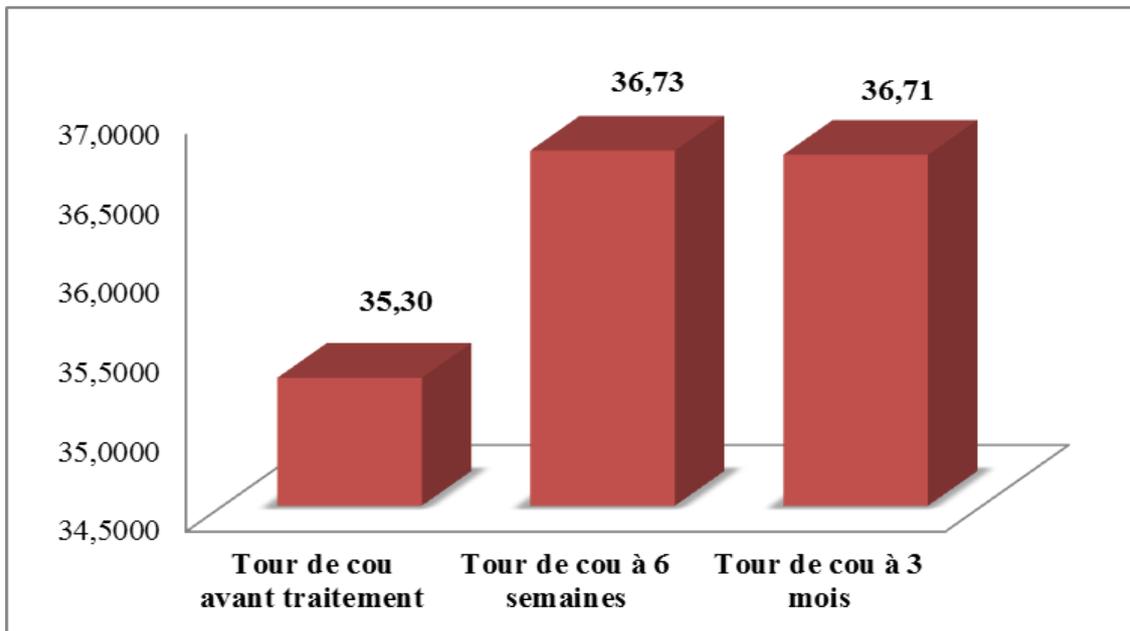


Figure 38: Variation de la moyenne du tour de cou en cm chez les patients avant, pendant et après un traitement par les glucocorticoïdes.

Tableau 29: Variation de la moyenne du tour de cou \pm Ecart type en cm chez les patients avant, pendant et après un traitement par les glucocorticoïdes.

Paramètre	La moyenne \pm Ecart type			P 1	P 2
	Avant traitement	A 6 semaines	A 3 mois		
TC	35,305 \pm 4,926	36,736 \pm 4,513	36,710 \pm 4,114	0,051	0,047

La moyenne de tour de cou des patients a variée avec une différence non significative entre J0/6 semaines ($p_1=0,051$) et une différence significative entre J0/3 mois ($p_2=0,047$).

Chapitre II : Résultats

4.9. Tour du bras :

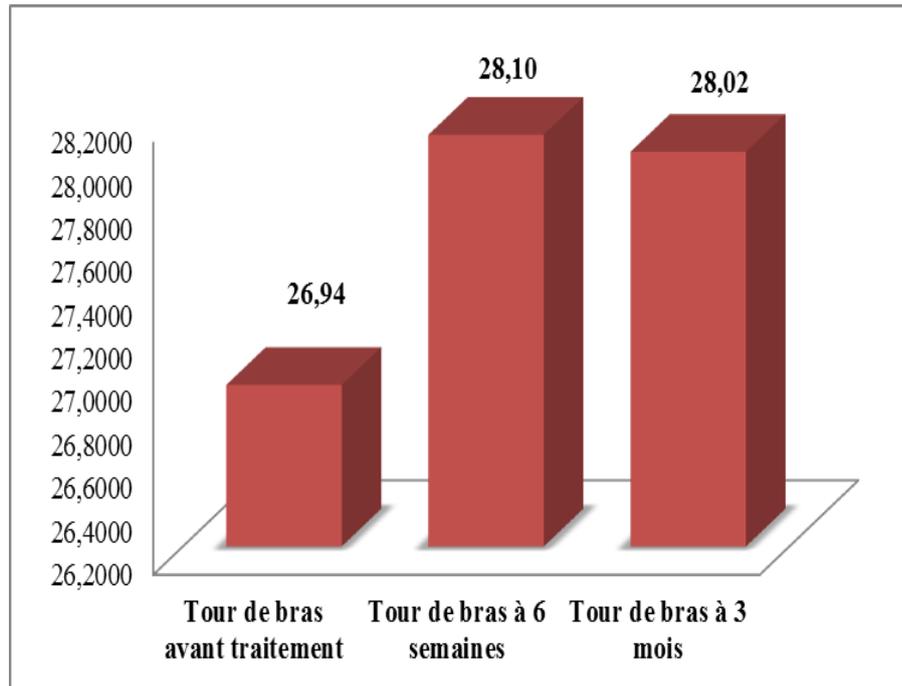


Figure 39: Variation de la moyenne du tour de bras en cm chez les patients avant, pendant et après un traitement par les glucocorticoïdes.

Tableau 30: Variation de la moyenne du tour de bras \pm Ecart type en cm chez les patients avant, pendant et après un traitement par les glucocorticoïdes.

Paramètre	La moyenne \pm Ecart type			P 1	P 2
TB	Avant traitement	A 6 semaines	A 3 mois		
	26,947 \pm 5,309	28,105 \pm 4,026	28,026 \pm 4,067	0,078	0,064

La moyenne de tour de bras des patients a variée avec une différence non significative entre J0/6 semaines ($p_1=0,078$) et entre J0/3 mois ($p_2=0,064$).

Chapitre II : Résultats

Tableau 31: Les moyennes des variations des paramètres évalués.

	Poids	TT	GAJ	HbA1c	PAS	PAD	CT	TG	LDL	HDL
1 T0	54	87	1.09	6,4	130	70	1,53	1,57	1,07	0,41
V1	0	+1	/	/	+5	0	/	/	/	/
V2	+1	-1,5	+0,03	+0,7	+26	-7	+0,25	+0,43	-0,24	-0,02
2 T0	45	86	0.78	5,7	100	80	1,83	0,87	1,29	0,59
V1	+5	+2	/	/	+40	+10	/	/	/	/
V2	+6	+2	-0,04	+0,2	+21	-5	-0,2	-0,11	-0,31	-0,23
3 T0	39	60	1.12	5,8	90	50	1,84	2,09	1,46	0,26
V1	+5	+10	/	/	+10	+25	/	/	/	/
V2	+6	+14	-0,35	-0,5	+10	+20	+0,03	-1,29	-0,25	+0,24
4 T0	50	74	0.83	5	116	85	1,36	0,66	0,91	0,31
V1	+4	+14	/	/	-15	-27	/	/	/	/
V2	+5	+7	+0,07	+0,6	-23	-30	+0,24	+0,32	+0,19	-0,01
5 T0	65	91	0.92	5,1	130	89	1,23	0,81	0,50	0,21
V1	+7	+1,5	/	/	+7	-2	/	/	/	/
V2	+7	+2	-0,24	+0,2	+17	+9	+0,07	+0,36	+0,15	-0,01
6 T0	92	104	0.85	4,9	136	103	1,50	1,44	0,90	0,6
V1	+1	-1	/	/	+15	-1	/	/	/	/
V2	+2	0	+0,23	+0,3	+14	+3	+0,05	+0,16	+0,8	-0,21
7 T0	78	92	1.18	5,8	140	75	1,73	0,88	0,91	0,54
V1	+9	+11	/	/	+27	+12	/	/	/	/
V2	+11,5	+5	+0,02	+0,2	+20	+3	+0,17	+1,06	+0,19	-0,04
8 T0	70	85	1.18	5	110	80	2,72	2,29	2,06	0,21
V1	-6	-1,5	/	/	+47	+12	/	/	/	/
V2	0	0	-0,39	+0,1	+32	+26	+0,23	-0,38	-0,11	+0,46
9 T0	72	89	2	8	160	90	1,59	1,15	1,25	0,52
V1	+10	+12	/	/	+24	+17	/	/	/	/
V2	+13	+12	+0,13	+0,8	+12	+1	+1,33	-0,63	+0,48	+0,56
10 T0	55	81	0.98	4,9	115	83	1,89	1,67	0,90	0,44
V1	+8	+14	/	/	+8	-13	/	/	/	/
V2	+22	+11	+0,03	+0,1	-5	-8	-0,36	-0,93	+0,14	-0,11
11 T0	81	110	0.75	5,4	132	85	1,35	0,96	0,41	0,5
V1	+2	-5	/	/	+8	+15	/	/	/	/
V2	+4	-11	+0,3	+0,4	+18	+15	+0,02	+1,35	+0,2	-0,2
12 T0	69	95	1.05	5,1	99	82	1,69	0,74	0,61	0,59
V1	+10	+3	/	/	+27	-8	/	/	/	/

Chapitre II : Résultats

V2	+11	+4	-0,42	-0,1	+11	-12	+0,01	+0,06	-0,01	-0,1
13 T0	100	122	1,28	4,4	134	94	1,69	0,89	1,11	0,40
V1	+9	-1	/	/	-13	-24	/	/	/	/
V2	+9	+1	-0,25	-0,1	-32	-12	+0,08	+0,54	+0,09	-0,02
14 T0	70	92,5	0,89	6,37	139	92	1,78	1,80	0,33	1,09
V1	+6	+4,5	/	/	-1	-9	/	/	/	/
V2	+7	+1,5	+0,22	+0,16	-1	-7	+0,16	-0,12	+0,3	-0,12
15 T0	67	96,5	3,15	6,8	133	90	1,63	0,74	0,95	0,46
V1	-2	-1,5	/	/	-17	-14	/	/	/	/
V2	-6	-6,5	-1,55	-0,3	-25	-6	+0,01	+0,16	0,15	+0,04
16 T0	40	63	0,82	5,8	88	69	1,72	1,23	0,59	0,45
V1	+1	+1	/	/	+22	+1	/	/	/	/
V2	+2	+2	+0,2	+0,1	+22	+11	+0,18	+0,07	+0,21	-0,05
17 T0	75	104	2,39	10	120	83	2,15	0,95	0,69	0,60
V1	+3	+3	/	/	-24	-11	/	/	/	/
V2	+5	+7	+0,06	0	-5	-11	+0,22	+0,04	+0,28	-0,04
18 T0	86	99	1,17	6,5	118	89	1,11	1,56	0,59	0,46
V1	0	+5	/	/	-8	+1	/	/	/	/
V2	-4	+5	+0,13	+0,2	+1	0	+0,19	+0,24	+0,21	-0,06
19 T0	88	100	1,18	5,5	123	84	1,08	0,50	0,59	0,46
V1	+1	+1	/	/	-3	0	/	/	/	/
V2	+2	+2	+0,08	+0,5	+5	+4	+0,22	+0,20	+0,11	+0,06
Moyennes des variations	V1= 3,8 V2= 5,45	V1= 3,84 V2=3	V2= -0,09	V2= 0,20	V1= 8,36 V2= 6,21	V1= -0,84 V2= -0,32	V2= 0,15	V2= 0,08	V2= 0,14	V2= -0,007

Chapitre III : Discussion des résultats

Chapitre III : Discussion des résultats

1. Diabète cortico-induit :

Une étude rétrospective a été réalisée dans la période de janvier 1999 à décembre 2002 portant sur 80 patients souffrant de diabète de type 2, la moitié d'entre sont également hypertendus. Ils ont reçu durant trois jours des bolus intraveineux de méthylprednisolone (principalement 250 ou 500 mg/j) pour les troubles de la vue. Il a été montré que 64 % des patients nécessitaient une insulinothérapie temporaire en raison de glycémies à jeun supérieures à 14 mmol/L (250 mg/dl).(33, 82)

Une étude rétrospective de cohorte portant sur 222 patients dont l'âge se situe entre 51 et 91ans atteints de pseudopolyarthrite rhizomélique traités avec des glucocorticoïdes à faible dose avec une durée moyenne du traitement GC de 46 ± 22 mois. Ils ont constatés que 95 patients (43%) avaient au moins un événement indésirable après une durée moyenne de traitement par GC de 31 ± 22 mois ; parmi eux 11 patients qui ont développés un diabète sucré.(83)

Une étude cas-témoins menée auprès de personnes inscrites au programme Medicaid du New Jersey âgés de 35 ans ou plus et portant sur 11 855 patients traités par corticoïdes. Ils ont été évalués pour la mise sous traitement hypoglycémiant (oral ou insuline) entre 1981 et 1990. Cette étude a montré que le risque relatif de développer un diabète était de 2,23.(43, 84)

L'étude de Kim et coll portant sur une cohorte de 231 patients âgés de plus de 20 ans de 3 hôpitaux affiliés au centre médical universitaire de Seoul, atteints maladies respiratoires diverses ayant commencé une corticothérapie orale entre janvier 2003 et décembre 2008, a plus de 20 mg/j pendant plus de 4 semaines. Elle a montré que 14,7% ont développé un diabète sur une durée moyenne de 90 jours, soit la moitié dans les trois premiers mois.(85)

Une étude Canadienne rétrospective de cohorte était réalisée dans la période du 1 Juillet 1991 à 31 mars 1999 portant sur des patients âgés de 65 ans ou plus, il a été montré que 4,3% des patients exposés à une corticothérapie systémique développaient un diabète au cours de la première année de traitement contre 1,9% pour des patients non exposés. Ces chiffres étaient respectivement de 11% et 4,9% après 3 ans d'exposition.(86)

Chapitre III : Discussion des résultats

Une étude rétrospective cas témoins portée sur 75 patients âgés de 28 à 94 ans atteints de maladie auto-immune suivis dans le département de médecine interne du centre hospitalier universitaire Lariboisière (Université de Paris). La date d'entrée dans l'étude correspondait à la date à laquelle les patients démarraient le traitement par corticoïde ; celle-ci était entre 1994 et 2015. 26,7% des patients ont développés un diabète cortico-induit.(87)

D'après nos résultats sur 19 patients, on a trouvé :

Une différence non significative ($p=0,349$) entre les moyennes de la glycémie veineuse à jeun avant et après 3 mois de la corticothérapie.

Une différence significative ($p=0,022$) entre les moyennes de HbA1c avant et après 3 mois de la corticothérapie ; dont 73,68% des patients ont présentés une augmentation de HbA1c après 3 mois du traitement par les glucocorticoïdes.

Sur les 15 patients non diabétiques, on a 13,3% soit 2 patients qui ont développés un diabète cortico-induit après 3 mois du traitement par les glucocorticoïdes dont HbA1c > à 6,5%. Ces 2 patients étaient pré-diabétiques avant de commencer le traitement avec respectivement des HbA1c à 6,4 % et 6,5 % qui ont nécessités un traitement par insuline.

Chez les 4 patients connus diabétiques avant le début du traitement par les glucocorticoïdes, on a observé une perturbation dans le taux de la glycémie veineuse à jeun et dans le taux de HbA1c. 75% d'entre eux ont présenté une augmentation de la glycémie avec une moyenne de 1,94g/l. 50% d'entre eux ont présenté une augmentation de HbA1c avec une moyenne de 7,4%.

Notre étude est assez similaire avec celle de la littérature sur la fréquence du diabète cortico-induit. (Tableau 31).

Notre étude a permis de mettre en évidence quelques facteurs de risque potentiel de développer un diabète cortico-induit que sont la surcharge pondérale ($BMI>25$), l'âge et l'état pré-diabétique.

Chapitre III : Discussion des résultats

Tableau 32: Comparaison des fréquences de diabète cortico-induit de notre étude avec celle de la littérature.

Caractéristiques de l'étude	Notre étude	Etude 1 : canadienne	Etude 2 :	Etude 3 : Kim et coll	Etude 4 : française
Type d'étude	Prospective	Rétrospective	Cas-témoins	Cohorte	Rétrospective (cas témoin)
Nombre de population	19	/	11855	231	75
Age	24-78 ans	≥ 65 ans	≥ 35 ans	Plus de 20 ans	28-94 ans
Nombre de sujet diabétique	21.1%	/	/	/	/
Pathologie	Différente maladies auto-inflammatoires	/	/	Maladies respiratoire divers	Maladie auto-immune
Dose de corticoïde	1mg/Kg/j 0.5mg/Kg/j	/	/	20 mg/j	> 20mg/j
Durée de corticoïde	3 mois	3 ans	9 ans	5 Ans	> 3 mois
Fréquence de diabète cortico-induit	13.3%	11%	RR=2.23	14.7%	26,7%

2. HTA cortico-induite :

Plusieurs études sur l'HTA cortico-induite chez les patients sous une corticothérapie ont été établies dans différents pays dans le monde.

Une large méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés, contre placebo, a montré que le risque d'hypertension artérielle était 2,2 (1,4–3,8) fois plus élevé chez les patients exposés à des glucocorticoïdes comparativement aux patients ayant reçu un placebo. (33, 88)

Une étude de cohorte a été faite dans deux centres français dans la période de juin 2003 à mai 2005 incluant 88 patients soit 80 qui ont été suivie (les patients avec moins de 3 mois de suivi ont été exclu de l'analyse) âgé de plus de 18 ans ; sous prednisone à long terme (≥ 3 mois) et à forte dose (≥ 20 mg par jour). Cette étude a montré que près de 10 % des patients avaient développé une HTA.(89)

Chapitre III : Discussion des résultats

L'étude de Sato et al a été faite au Japon dans la période de 1975 à 1993 ; 35 patients hospitalisés et ambulatoires atteints de différentes maladies auto-inflammatoires (l'arthrite est le signe clinique le plus fréquent) âgés plus de 65 ans ont participé à l'étude. 13 patients ont développé une hypertension induite par les corticoïdes soit une incidence de 37% d'HTA. (33, 90)

Une étude rétrospective sur dossiers de juillet 1993 à février 1997 de 163 enfants âgés de plus de 9 ans (âge moyen de 14 ans) avec asthme sévère traités par GC inhalé à haute dose ($1675 \pm 94 \mu\text{g} / \text{j}$) et en moyenne 6 injections de GC systémiques par an dont 50% sous corticothérapie orale a montré une prévalence de l'hypertension artérielle de 88%. (33, 91)

Une étude réalisée sur 400 patients atteints de PR ont été classés en trois groupes selon l'exposition au GC: exposition nulle ou limitée; une exposition à long terme à faible dose ($<7,5 \text{ mg}$) et exposition moyenne ($\geq 7,5 \text{ mg}$) à long terme. L'hypertension artérielle était plus prévalente dans le groupe d'exposition moyenne à long terme (84,7%) que dans les 2 autres groupes d'exposition à long terme à faible dose ($<7,5 \text{ mg}$) et le groupe d'exposition nulle ou limitée (70,7 et 67,3%), respectivement ($p = 0,028$). L'exposition moyenne à long terme est associée à une prévalence très élevée de l'HTA. (33, 92)

Une étude rétrospective de cohorte portant sur 222 patients dont l'âge se situe entre 51 et 91 ans atteints de pseudopolyarthrite rhizomélique traités avec des glucocorticoïdes à faible dose avec une durée moyenne du traitement GC de 46 ± 22 mois. Ils sont constatés que 95 patients (43%) avaient au moins un événement indésirable après une durée moyenne de traitement par GC de 31 ± 22 mois ; parmi eux 27 patients (12%) qui ont développés une HTA cortico-induite. (83)

D'après nos résultats sur 19 patients, on a trouvé une différence non significative de la PAS ($p=0,382$) et la PAD ($p=0,891$) entre les moyennes avant et après 3 mois de la corticothérapie.

Sur les 13 patients non hypertendus, on a 23,07% soit 3 patients qui ont développés une HTA cortico-induite après 3 mois du traitement par les glucocorticoïdes avec la PAS $\geq 140 \text{ mmHg}$ et/ou PAD $\geq 90 \text{ mmHg}$.

Chapitre III : Discussion des résultats

Chez les 6 patients connus hypertendus avant le début du traitement par les glucocorticoïdes, on a observé un déséquilibre chez 66,6% soit 4 patients : 2 patients ont présenté une augmentation isolée de la PAS \geq 140 mmHg et 2 patients ont présenté une augmentation des deux chiffres tensionnels systolique et diastolique (PAS \geq 140 mmHg et PAD \geq 90 mmHg).

La fréquence d'HTA cortico-induite reste assez variable dans la littérature en fonction des populations étudiés de profil assez différents (Tableau 32).

Notre étude a permis de mettre en évidence quelques facteurs de risque potentiel de développer une HTA cortico-induite notamment le surpoids et l'hypercholestérolémie.

Tableau 33: Comparaison des fréquences d'HTA cortico-induite de notre étude avec celle de la littérature.

Caractéristiques de l'étude	Notre étude	Etude 1	Etude 2	Etude 3 : de Sato et al japonaise
Type d'étude	Prospective	Méta-analyse	Rétrospective de cohorte	/
Nombre de population	19	/	222	35
Age	24-78 ans	/	51-91 ans	> 65 ans
Pathologie	Différentes maladies auto-inflammatoires	/	Pseudo polyarthrite rhizomélisque	Différentes maladies auto-inflammatoires
Dose de corticoïde	1mg/Kg/j 0.5mg/Kg/j	/	Faible dose	/
Durée de corticoïde	3 mois	/	46± 22 mois	18 ans
Fréquence d'HTA-cortico-induite	23.07%	RR=2.2	12%	37 %

Chapitre III : Discussion des résultats

3. Dyslipidémie cortico-induite :

À partir des données de 15 004 participants âgés de 20 ans et plus ayant participé à la Troisième enquête nationale d'examen de santé et de nutrition (1988-1994), ils sont examinés la relation entre l'utilisation de glucocorticoïdes et les profils lipidiques sériques. La consommation de glucocorticoïdes a été déterminée à partir de l'enquête à domicile concernant l'utilisation de médicaments sur ordonnance.

La consommation de glucocorticoïdes était associée à un taux de cholestérol HDL (cholestérol HDL) et à un taux de cholestérol total / HDL plus bas chez les sujets âgés de 60 ans ou plus (différence multivariée de 9,0 mg / dl et -0,6 mg / dl respectivement) mais pas chez ceux âgés de moins de 60 ans (différence multivariée -1,5 mg / dl et 0,1 mg / dl respectivement).(93)

Une étude portant sur 100 patientes asthmatiques (âgées de 29 à 75 ans) sous traitement continu par la prednisone 5-15 mg /jour pour des périodes allant de 4 à 13 ans. L'analyse des résultats a montré qu'il n'existait pas de risque significatif dans la prévalence des anomalies lipidiques entre patients recevant les trois régimes de stéroïdes (prednisone seul, prednisone plus gel de corticotrophine ou tétracosactrine). (94)

Une étude dans un hôpital de soins tertiaires portant sur 25 volontaires masculins en bonne santé, âgés de 19 à 39 ans. Les sujets ont reçu soit 3 mg de dexaméthasone deux fois par jour ou placebo. Les sujets ont également reçu une faible dose (0,5 mg) test de suppression de la dexaméthasone pendant la nuit. La dexaméthasone a augmenté la lipoprotéine-cholestérol à haute densité. Il n'y avait pas d'effet sur triglycérides, lipoprotéines de basse densité cholestérol.(95)

D'après notre étude :

Pour le cholestérol total : D'après nos résultats le taux du cholestérol total a varié avec une différence non significative ($p=0.056$) en comparant les moyennes de cholestérol total avant et après 3 mois du traitement par les glucocorticoïdes.

Après 3 mois de traitement la majorité de la population soit 89,47% a présenté une augmentation du taux sanguin de cholestérol soit :

1 patient soit 5,88% a développé une hypercholestérolémie (Cholestérol total > 2g/l)

2 patients ont présenté une hypercholestérolémie avant et après 3 mois du traitement par GC.

Le reste des patients ont présenté une augmentation du taux de cholestérol total mais qui reste dans la normale.

Chapitre III : Discussion des résultats

Pour les triglycérides : Dans notre résultat on a trouvé une variation non significative des TG ($p=0.582$) en comparant les moyennes de TG avant et après 3 mois de corticothérapie.

Avant traitement on avait : 13 patients dont le taux de TG est inférieur à 1.50g/l ; 6 patients dont le taux de TG est supérieur à 1.50g/l.

Après 3 mois du traitement : 68,42% des patients ont présenté une augmentation du taux sanguin des TG dont 3 patients soit 7,69% ont développé une hypertriglycéridémie (taux sanguin TG > 1,50g/l).

Pour le LDLc : nous avons obtenu d'après nos résultats une différence significative ($p=0.034$) entre les moyennes de LDLc avant et après 3 mois du traitement par les GC.

73.68% avaient une augmentation du taux de LDLc après trois mois du traitement par les corticoïdes dont 2 patients soit 11,76% ont développés un taux de LDLc > 1,30 g/l.

Pour le HDL : on n'a pas trouvé une différence significative ($p=0.965$) du taux de HDL chez nos patients après trois mois de traitement par les corticoïdes.

84,21% des patients ont présenté une diminution du taux sanguin de HDLc après 3 mois de la corticothérapie dont la moyenne de variation est de (-0,007 g/l) ; parmi eux 6 patients soit 40% qui ont développés un taux de HDLc <0,40 g/l.

Nos résultats sur les paramètres lipidiques sont différents de ceux de la littérature (Tableau 33).

Chapitre III : Discussion des résultats

Tableau 34: Comparaison des fréquences de dyslipidémie cortico-induite de notre étude avec celle de la littérature.

Caractéristiques de l'étude	Notre étude	Etude1 :	Etude 2 :
Type d'étude	prospective	/	Etude randomisée contrôlée contre placebo
Nombre de population	19	100	25
Age	24-78 ans	29-75 ans	19-39 ans
Pathologie	Différente maladies auto-inflammatoires	Asthme	/
Dose de corticoïde	1mg/Kg/j 0.5mg/Kg/j	5-15 mg/j	6 mg/j
Durée de corticoïde	3 mois	4 à 13 ans	/
Fréquence d'Hypercholestérolémie	5,88%	/	/
Fréquence d'hypertriglycéridémie	7,69%	/	/
Fréquence de la diminution d'HDL	40%	/	↑ HDL
Fréquence de l'augmentation de LDL	11,76%	/	/

4. Obésité cortico-induite :

Une étude prospective de 80 patients ayant débuté une corticothérapie systémique prolongée et à posologie initiale élevée (≥ 20 mg/j) a constaté une prise de poids notable (c'est-à-dire, supérieure ou égale à 3 kg par rapport au poids « de forme ») chez 15 % et 34 % des patients, respectivement après trois et six mois d'exposition.(33, 89)

Une enquête transversale en ligne portée sur 604 participants adultes prenant des GC recrutés via Healthunlocked.com, un réseau social en ligne pour la santé. Les histogrammes des scores d'effets secondaires montraient un biais faible pour la prise de poids.(96)

Une étude de cohorte rétrospective chez des patients sarcoïdosiens nouvellement diagnostiqués et ayant bénéficié de l'intégralité de leurs soins médicaux dans un système de santé unique. Ils ont analysés le délai d'obtention d'un critère d'effet toxicologique composite, comprenant le diabète, l'hypertension, la prise de poids, l'hyperlipidémie, une faible densité osseuse et les complications oculaires de la GC, à l'aide de l'analyse des risques proportionnels de Cox.

Chapitre III : Discussion des résultats

Ils sont trouvés 105 patients ont déjà été traités par GC, alors que 49 ne l'ont pas été au cours d'un suivi médian de 101 mois. Les patients traités par GC ont développé une toxicité de $1,3 \pm 1,1$ au cours du traitement, par rapport à $0,6 \pm 1,0$ dans le groupe non traité. La prise de poids (HR= 2,04) été associée à l'utilisation des GC.(97)

D'après nos résultats on a trouvé une différence significative de poids ($p=0,001$), IMC ($p= 0,001$) et de tour de taille ($p= 0,026$) après 3 mois de la corticothérapie dont la majorité des patients (84,21% soit 16 patients) ont développé une prise de poids avec une moyenne de variation de 5,45 kg associé à une augmentation de tour de taille. On peut expliquer ce résultat par l'effet orexigène (augmentation de l'appétit) des corticoïdes et l'augmentation des apports caloriques.

Tableau 35: Comparaison des fréquences d'obésité cortico-induite de notre étude avec celle de la littérature.

Caractéristiques de l'étude	Notre étude	Etude : 1	Etude : 2
Type d'étude	Prospective	prospective	Cohorte rétrospective
Nombre de population	19	80	49
Age	24-78 ans	/	/
Pathologie	Différente maladies auto-inflammatoires	/	sarcoïdose
Dose de corticoïde	1mg/Kg/j 0.5mg/Kg/j	≥ 20 mg/j	/
durée	3 mois	3-6 mois	/
Fréquence de prise de poids	84,21%	15% -34%	HR=2.04

5. Les limites de l'étude :

Les limites de notre étude sont une taille d'échantillons réduite, une période d'étude courte de 3 mois pour chaque patient et sur un total d'une année, la diversité des pathologies et de la dose de corticoïdes (entre 0.5 à 1 mg/kg/j), l'existence au préalable de facteurs de risque cardiovasculaire (HTA, diabète, dyslipidémie...), une variabilité des âges des patients allant de 24 à 76 ans avec une moyenne d'âge de 40 ans plutôt jeune. Certaines complications métaboliques et cardiovasculaires apparaissent plus chez des sujets plus âgés et après une période plus longue, ce qui est différent de notre étude.

Conclusion

Conclusion

Les corticoïdes, par leurs propriétés anti-inflammatoire, antiallergique et immunosuppressive, ont révolutionné la prise en charge des pathologies systémiques.

Néanmoins, en dépit de leur efficacité thérapeutique, ces médicaments ont de nombreux effets secondaires particulièrement fréquents dans les traitements au long cours.

Les complications propres des corticoïdes administrés au long cours deviennent des facteurs prépondérants de morbidité et de mortalité chez les patients dont les maladies sont de mieux en mieux contrôlées.

Au terme de notre étude prospective 13,3% des patients ont développé un diabète cortico-induit, 23% ont développés une HTA cortico-induite ; 5,8% ont une hypercholestérolémie ; 7,6% ont une hypertriglycémie ; 11,7% ont un taux de LDLc supérieur à la normale ; 40% ont un taux de HDLc inférieur à la normale et une prise de poids est retrouvée chez 84,2% associé à une augmentation de tour de taille.

La corticothérapie à forte dose et au long cours dans notre étude influence les facteurs de risque cardiovasculaire mais d'une manière significative seulement sur l'HbA1c, le LDL cholestérol, le poids et le tour de taille.

ANNEXES

Annexes

Annexe 1 : Fiche Corticoïdes et facteurs de risque cardio-vasculaire majeurs :

	UNIVERSITE ABOUBAKR BELKAID FACULTE DE MEDECINE BENAOUA BENZERDJEB CHU TIDJANI DAMERDJI SERVICE DE MEDECINE INTERNE Pr. A. LOUNICI (Tel/Fax : 043 41 74 57)	 V_Bestaoui240718
---	---	---

Fiche Corticoïdes et facteurs de risque cardio-vasculaire majeurs

N° de Fiche :

Date Evaluation initiale :	Médecin traitant :	Mobile :
Nom :	Prénom :	Sexe : H/ F
	DDN :	

Diagnostic principal :	Diagnostics associées :
Dose initiale de corticoïdes :	Durée prévue :
molécule :	Bolus : (oui / non) Dose du bolus : durée :
Prise antérieure de corticoïdes : (O/N)	Durée d'exposition antérieure :

Facteurs de risque cardiovasculaires connus			
HTA (O/N) :	Diabète : (O/N)	Type du diabète : 1 / 2 / Autres	Dyslipidémie : (O/N)
MCV connue (O/N): Coronaropathie/ AVC/ AOMI		Antcds familiaux de MCV majeures ou décès CV chez un proche parent avant âge de 60 ans : (O/N)	
DFG (CKD-EPI) :	Uricémie :		

Traitements en cours autres que les corticoïdes :
-
-
-
-
-

Paramètres d'évaluation	Avant traitement	6 semaines	3 mois
Poids			
BMI			
TT			
Tour du cou			
Tour de Bras			
PAS/PAD (en consultation)			
PAS/PAD Auto-mesure (moyenne)		X	
GAJ veineuse		X	
HbA1c		X	
CT		X	
LDLc		X	
HDLc		X	
TG		X	

Annexes

Annexe 2 : Tableau du report des auto-mesures de la pression artérielle pour la fiche CTC et facteurs de risque cardiovasculaire :

	UNIVERSITE ABOUBEKR BELKAID FACULTE DE MEDECINE BENAOUA BENZERDJEB CHU TIDJANI DAMERDJI SERVICE DE MEDECINE INTERNE Pr. A. LOUNICI (Fax : 043 41 74 57 / Mobile : 0657 111 947)	
---	---	---

TABLEAU DU REPORT DES AUTOMESURES DE LA PRESSION ARTERIELLE
Pour la fiche CTC et facteurs de risque cardiovasculaires

Nom :	Prénom :	DDN :	Médecin traitant :
HTA connue (N/O) Si oui depuis :		Date remise :	Date réception :

DIUR(N/O) → posologie : depuis :	IEC(N/O) → posologie : depuis :	BB(N/O) → posologie : depuis :
ARAI(N/O) → posologie : depuis :	IC(N/O) → posologie : depuis :	Autres Trts anti HTA (N/O) Molécule et posologie

		MATIN			SOIR		
		SYSTOLIQUE	DIASTOLIQUE	Pouls	SYSTOLIQUE	DIASTOLIQUE	Pouls
Jour 1 اليوم 1	Mesure 1						
	Mesure 2						
	Mesure 3						
Jour 2 اليوم 2	Mesure 1						
	Mesure 2						
	Mesure 3						
Jour 3 اليوم 3	Mesure 1						
	Mesure 2						
	Mesure 3						
MOYENNES							

MOYENNE GLOBALE SYSTOLIQUE	
MOYENNE GLOBALE DIASTOLIQUE	

Annexe 3 : Tensiomètre électronique OMRON :

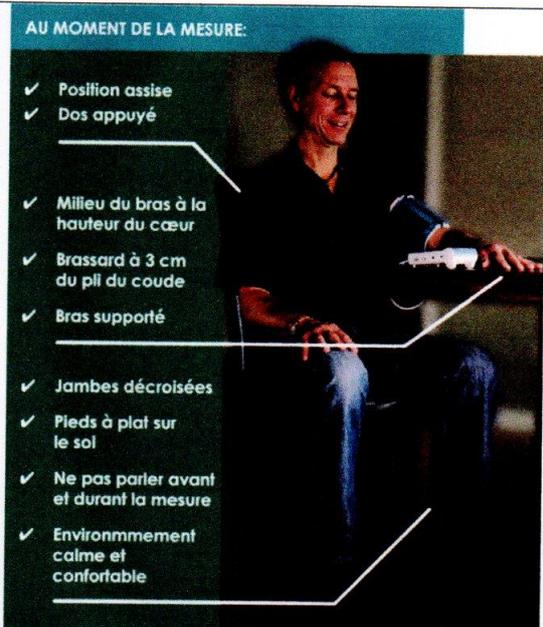


Annexe 4: Fiche patient d'auto-mesure de la pression artérielle.

	<p>UNIVERSITE ABOUBEKR BELKAID FACULTE DE MEDECINE BENAOUA BENZERDJEB CHU TIDJANI DAMERDJI SERVICE DE MEDECINE INTERNE Pr. A. LOUNICI (Fax : 043 41 74 57 / Mobile : 0657 111 947)</p>	
---	--	---

FICHE PATIENT AUTOMESURE PRESSION ARTERIELLE (Tabti_15052018)

MESUREZ VOUS-MEME VOTRE PRESSION ARTERIELLE

<p>COMMENT MESURER VOTRE PRESSION ARTERIELLE</p> <ol style="list-style-type: none">1. Reposez-vous 5 minutes environ. (30 minutes sans tabac ou café)2. Installez l'appareil sur une table.3. Asseyez-vous confortablement, votre dos maintenu (adossé), jambes non croisées, pieds au sol4. Remontez votre manche et enfitez le brassard gonflable au niveau de votre bras qui est sans vêtement.5. Ajustez-le à la bonne hauteur dans le sens indiqué par le fabricant.6. Placez votre bras sur la table à la hauteur de votre cœur, (c'est-à-dire au niveau de votre poitrine à hauteur de votre sein).7. Il doit être fléchi, comme sur le dessin.8. Une fois bien installé, déclenchez l'appareil pour gonfler le brassard.9. Pendant le gonflage et le dégonflage ne bougez pas, restez relaxé, ne parlez pas10. Afin de bien vous familiariser avec l'appareil, faites plusieurs essais sans tenir compte des premiers résultats.	<p>AU MOMENT DE LA MESURE:</p> <ul style="list-style-type: none">✓ Position assise✓ Dos appuyé✓ Milieu du bras à la hauteur du cœur✓ Brassard à 3 cm du pli du coude✓ Bras supporté✓ Jambes décroisées✓ Pieds à plat sur le sol✓ Ne pas parler avant et durant la mesure✓ Environnement calme et confortable 
--	---

QUAND MESURER

Au bon moment : le matin et le soir, 3 fois de suite

- Mesurez votre tension, matin et soir pendant 7 jours consécutifs:
 - Le matin, avant le petit-déjeuner, avant de prendre vos médicaments ;
 - Le soir, avant de vous coucher ;
- Le matin et le soir, répétez la manœuvre 3 fois de suite, à 1 ou 2 minutes d'intervalle.

Il ne sert à rien de mesurer votre pression artérielle dans d'autres moments de la journée, sauf exception. Ces mesures supplémentaires compliqueraient inutilement l'analyse de votre médecin.

COMMUNIQUEZ VOS RESULTATS A VOTRE MEDECIN

Recopiez tous les résultats de vos mesures dans la case correspondante du tableau remis.

N'éliminez pas certaines mesures sous prétexte qu'elles vous paraissent trop élevées.

À domicile avec un tensiomètre électronique, la moyenne de vos mesures doit être inférieure à 135/85mmHg pour être considérée comme normale.

Références bibliographiques:

1. Kerrigan JR, Veldhuis JD, Leyo SA, Iranmanesh A, Rogol AD. Estimation of daily cortisol production and clearance rates in normal pubertal males by deconvolution analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1993;76(6):1505-10.
2. Loïc Guillevin OMeJS. *Traité des maladies et syndromes systémiques*. (livre). 2008:1485.
3. Le Jeune C. *Pharmacologie des glucocorticoïdes*. La Presse Médicale. 2012;41(4):370-7.
4. Trijau S, Pradel V, Pham T, Lafforgue P. Épidémiologie de la corticothérapie en France. *Revue du Rhumatisme*. 2016;83:A297-A8.
5. BASTIAN ML. LA CORTICOTHÉRAPIE : PRÉCAUTIONS D'EMPLOI ET CONSEILS À L'OFFICINE. ÉTUDE SUR LA QUALITÉ DE VIE DE PATIENTS SOUS CORTICOTHÉRAPIE PROLONGÉE. 2015.
6. Faure S. anti-inflammatoire stéroïdiens. 2009:51-6.
7. Folligan K, Bouvier R, Targe F, Morel Y, Trouillas J. Le développement de la surrénale humaine. *Annales d'Endocrinologie*. 2005;66(4):325-32.
8. J.-L.Wémeau. *Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition*. Elsevier Masson SAS. 2014:109-36.
9. Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, Zawadzki JK, Booth JD, Winterer JC, et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1991;72(1):39-45.
10. Vollenweider P, Waeber G. Stratégie thérapeutique lors d'un sevrage aux glucocorticoïdes. *Médecine et hygiène*. 2001;59(2334):366-73.
11. Louiset E. Disturbances of the cortisol circadian rhythm. CORRESPONDANCES EN METABOLISMES HORMONES DIABETES ET NUTRITION. 2009;13(3):115-9.
12. CURIE PPLsdpdfmPeM. *Pharmacologie*. 2006-2007:349.
13. BERTIN RTeP. La corticothérapie au cours de la polyarthrite rhumatoïde. 2002:153,1,53-60.
14. Richard D, Senon J-L, Roblot P. *Corticoïdes et corticothérapie*: Hermann; 1997.
15. Jeune CL. *Traité De Rhumatologie*. (LIVRE). Tsunami. 2012;1325:47.
16. M.Pineton de chambrum BW, D.Saadoum. *Corticothérapie*. EMC-Traité de Médecine. 2013:8.
17. Dejean C, Richard D. Mécanismes d'action des glucocorticoïdes. *La Revue de Médecine Interne*. 2013;34(5):264-8.
18. Pillon F. les corticoïdes. *Actualité pharmaceutiques*. 2011;50(503):14-21.
19. M.-H. Vieillard R-MF. *Place de la corticothérapie par voie générale en pratique rhumatologique*. Elsevier Masson SAS. 2008:7.
20. Nicolaides NC, Galata Z, Kino T, Chrousos GP, Charmandari E. The human glucocorticoid receptor: molecular basis of biologic function. *Steroids*. 2010;75(1):1-12.
21. Kino T, Su YA, Chrousos GP. Human glucocorticoid receptor isoform β : recent understanding of its potential implications in physiology and pathophysiology. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2009;66(21):3435-48.
22. Wechsler B, Chosidow O. *Corticoïdes et corticothérapie (livre)*: John Libbey Eurotext; 1997 1997.
23. Strehl C, Gaber T, Lowenberg M, Hommes DW, Verhaar AP, Schellmann S, et al. Origin and functional activity of the membrane-bound glucocorticoid receptor. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(12):3779-88.
24. Alangari AA. Genomic and non-genomic actions of glucocorticoids in asthma. *Ann Thorac Med*. 2010;5(3):133-9.
25. COFER CFdEeR. Item 174 : Prescriptions et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. 2010-2011:24.
26. B. Devulder P-YH, E. Hachulla. Préface du Professeur Pierre Godeau. . *Médecine Interne*.(livre). Masson 2002:465.
27. Guillot BJLRdmi. Effets indésirables cutanés des glucocorticoïdes. 2013;34(5):310-4.
28. Kaya G, Saurat JH. Dermatoporosis: a chronic cutaneous insufficiency/fragility syndrome. Clinicopathological features, mechanisms, prevention and potential treatments. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2007;215(4):284-94.

-
29. Kang S, Kim KJ, Griffiths CE, Wong TY, Talwar HS, Fisher GJ, et al. Topical tretinoin (retinoic acid) improves early stretch marks. *Archives of dermatology*. 1996;132(5):519-26.
 30. Du-Thanh A, Kluger N, Bensalleh H, Guillot B. Drug-induced acneiform eruption. *American journal of clinical dermatology*. 2011;12(4):233-45.
 31. Guillot B. Effets indésirables cutanés des glucocorticoïdes. *La Revue de Médecine Interne*. 2013;34(5):310-4.
 32. Item 174: Prescriptions et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. 2010-2011:24.
 33. Fardet LJRdmi. Effets indésirables métaboliques et cardiovasculaires des corticothérapies systémiques. 2013;34(5):303-9.
 34. Szwebel T-A, Le Jeune C. Risques cardiovasculaires d'une corticothérapie. *La Presse Médicale*. 2012;41(4):384-92.
 35. Kuhn J-M, Prévost G. Comment gérer l'arrêt d'une corticothérapie ? *La Presse Médicale*. 2014;43(4, Part 1):453-9.
 36. Adler RA. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Short-term and long-term management. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*. 2018.
 37. A.C.B.Cato HS, K.Asadullah Recent Advances in Glucocorticoid Receptor Action. Ernst Shering Research Foundation Workshop 40. 2002;390:57.
 38. Valiyil R, Christopher-Stine L. Drug-related myopathies of which the clinician should be aware. *Current rheumatology reports*. 2010;12(3):213-20.
 39. Dirks-Naylor AJ, Griffiths CL. Glucocorticoid-induced apoptosis and cellular mechanisms of myopathy. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2009;117(1-3):1-7.
 40. Yasir M, Sonthalia S. Corticosteroid Adverse Effects. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing StatPearls Publishing LLC.; 2018.
 41. Sailler L, Pugnet G, Arlet P. Corticothérapie systémique : les mesures d'accompagnement. *La Revue de Médecine Interne*. 2013;34(5):279-83.
 42. Szwebel TA, Le Jeune C. [Cardiovascular risks of corticosteroids]. *Presse Med*. 2012;41(4):384-92.
 43. Le Jeune C, Aslangul EJLRdmi. Corticothérapie prolongée et alimentation. 2013;34(5):284-6.
 44. Monnier L, Schlienger J-L. Manuel de nutrition pour le patient diabétique:+ Fiches repas téléchargeables: Elsevier Health Sciences; 2018.
 45. Perrot S, Le Jeune C. Ostéoporose cortisonique. *La Presse Médicale*. 2012;41(4):406-13.
 46. Briot K, Cortet B, Roux C, Fardet L, Abitbol V, Bacchetta J, et al. Actualisation 2014 des recommandations sur la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortico-induite. *Revue du Rhumatisme*. 2014;81(5):385-94.
 47. Benhamou CL SJ, Cortet B, et al. Pour le Groupe de Recherche et d'information sur les Ostéoporoses (GRIO). La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO. *La Presse Médicale*. 2011;40(7-8):673-82.
 48. Briot K, Roux C. Ostéoporose cortico-induite. *La Revue de médecine interne*. 2013;34(5):315-23.
 49. Russell R, Watts N, Ebetino F, Rogers M. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporosis international*. 2008;19(6):733-59.
 50. Conduite à tenir en cas de vaccination.
 51. Maiter D. Usage des glucocorticoïdes synthétiques: effets secondaires en pratique clinique. *Louvain médical*. 2017;136.
 52. Fagot-Campagna A, Romon I, Fosse S, Roudier C. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. Synthèse épidémiologique Saint-Maurice: InVS. 2010.
 53. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes — 2018. *Diabetes care*. 2018;41(Supplement 1):S13-S27.
 54. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2014;37(Supplement 1):S81-S90.
 55. SCHEEN A. Diabètes iatrogènes: importance d'une analyse critique du rapport bénéfices/risques des traitements en cause. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2015;9(3):1-3.

-
56. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics*. 2014;ped. 2013-795.
 57. Monnier L, Colette C. Une étude scandinave propose de démembrer les deux grands types de diabète de l'adulte en cinq catégories: même les Scandinaves peuvent perdre le Nord! *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2018;12(4):375-80.
 58. Sladek R. The many faces of diabetes: addressing heterogeneity of a complex disease. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018;6(5):348-9.
 59. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018;6(5):361-9.
 60. Newton CA, Raskin P. Diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes mellitus: clinical and biochemical differences. *Archives of internal medicine*. 2004;164(17):1925-31.
 61. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes*. 2017;66(2):241-55.
 62. Vallée A, Safar ME, Blacher J. Hypertension artérielle permanente essentielle: définitions et revue hémodynamique, clinique et thérapeutique. *La Presse Médicale*. 2019.
 63. Mallard B. cardiologie : principaux processus. 2011:201.
 64. Waeber B, Wuerzner G. Nouvelles recommandations de l'ESH/ESC: des changements en douceur pour le malade hypertendu [New recommendations of the ESH/ESC: smooth changes for the hypertensive patient]. *Revue Médicale Suisse*. 2013;9(397):1639-44.
 65. Stéphan J-M. Hypertension artérielle : acupuncture expérimentale. *acupuncture: de la tradition à la science*. 2010:10.
 66. Carole E. Aubert NR. Nouvelles recommandations pour les dyslipidémies en 2018 : une revue critique des preuves. 2018;14. 456-460.
 67. Descamps OS. NOUVEAUTÉS 2016 EN DYSLIPIDÉMIE. 2016.
 68. Basdevant A. Médecine et chirurgie de l'obésité: Lavoisier; 2011.
 69. Schlienger J-L. Diététique en Pratique Médicale Courante (2e édition). Elsevier Masson SAS. 2017:Pages 98-114.
 70. Basdevant A. Médecine de l'obésité: une trajectoire personnelle. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2016;10(7):671-6.
 71. Lahlou K, Doubi S, Amrani Hannoudi Z, Ajdi F. Corticothérapie systémique et perturbations métaboliques : à propos de 118 patients. *Annales d'Endocrinologie*. 2014;75(5-6):458.
 72. Capucine Bertrand LC, Pr Kamel Mohammedi, Pr Vincent Rigalleau*. corticoïdes_et_diabete. *Endocrinologie-diabétologie-nutrition, Centre hospitalier universitaire de Bordeaux, Hôpital Haut-Lévêque, Pessac. 2018;15:5.
 73. Breakey S, Sharp SJ, Adler AI, Challis BG. Glucocorticoid-induced hyperglycaemia in respiratory disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2016;18(12):1274-8.
 74. Khowaja A, Alkhaddo JB, Rana Z, Fish L. Glycemic Control in Hospitalized Patients with Diabetes Receiving Corticosteroids Using a Neutral Protamine Hagedorn Insulin Protocol: A Randomized Clinical Trial. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*. 2018;9(4):1647-55.
 75. Goudochnikov V. Role of Glucocorticoids and Stress in Pathogeny of Diabetes Mellitus and Related Disorders. *J Diabetes Metab Dis-ord*. 2018;5:022.
 76. C. Garcia¹ FB, L. Bordier¹, J.-P. Leberre¹, H. Mayaudon¹, O. Dupuy¹, G. Defuentes³, B. Bauduceau¹. Diabète et corticothérapie *Médecine des maladies Métaboliques* (Elsevier Masson SAS). 2008;2:6.
 77. den Uyl D, van Raalte DH, Nurmohamed MT, Lems WF, Bijlsma JW, Hoes JN, et al. Metabolic effects of high-dose prednisolone treatment in early rheumatoid arthritis: Balance between diabetogenic effects and inflammation reduction. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(3):639-46.
 78. Gagliardi L, Le Jeune C. Corticothérapie et diabète. *La Presse Médicale*. 2012;41(4):393-9.
 79. van Rossum EF, Koper JW, Huizenga NA, Uitterlinden AG, Janssen JA, Brinkmann AO, et al. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene, which decreases sensitivity to glucocorticoids in vivo, is associated with low insulin and cholesterol levels. *Diabetes*. 2002;51(10):3128-34.

-
80. Whorwood CB, Donovan SJ, Flanagan D, Phillips DI, Byrne CD. Increased glucocorticoid receptor expression in human skeletal muscle cells may contribute to the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2002;51(4):1066-75.
 81. Gross KL, Lu NZ, Cidlowski JA. Molecular mechanisms regulating glucocorticoid sensitivity and resistance. *Molecular and cellular endocrinology*. 2009;300(1-2):7-16.
 82. Feldman-Billard S, Lissak B, Kassaei R, Benrabah R, Héron E. Short-term tolerance of pulse methylprednisolone therapy in patients with diabetes mellitus. *Ophthalmology*. 2005;112(3):511-5.
 83. Mazzantini M, Torre C, Miccoli M, Baggiani A, Talarico R, Bombardieri S, et al. Adverse events during longterm low-dose glucocorticoid treatment of polymyalgia rheumatica: a retrospective study. *The Journal of rheumatology*. 2012;39(3):552-7.
 84. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H, Avorn J. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Archives of internal medicine*. 1994;154(1):97-101.
 85. Kim SY, Yoo C-G, Lee CT, Chung HS, Kim YW, Han SK, et al. Incidence and risk factors of steroid-induced diabetes in patients with respiratory disease. *Journal of Korean medical science*. 2011;26(2):264-7.
 86. Blackburn D, Hux J, Mamdani M. Quantification of the risk of corticosteroid-induced diabetes mellitus among the elderly. *Journal of general internal medicine*. 2002;17(9):717-20.
 87. Uzan J, Lechtman S, Lloret-Linarès C, Champion K, Guillausseau P, Sene D. Identification de facteurs prédictifs du diabète cortico-induit à partir d'une cohorte de 75 patients suivis pour une maladie systémique. *La Revue de Médecine Interne*. 2016;37:A122.
 88. Conn H, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *Journal of internal medicine*. 1994;236(6):619-32.
 89. Fardet L, Flahault A, Kettaneh A, Tiev K-P, Génereau T, Tolédano C, et al. Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient's opinion. *British Journal of Dermatology*. 2007;157(1):142-8.
 90. Sato A, Funder JW, Okubo M, Kubota E, Saruta T. Glucocorticoid-induced hypertension in the elderly relation to serum calcium and family history of essential hypertension. *American journal of hypertension*. 1995;8(8):823-8.
 91. Covar RA, Leung DY, McCormick D, Steelman J, Zeitler P, Spahn JD. Risk factors associated with glucocorticoid-induced adverse effects in children with severe asthma. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2000;106(4):651-9.
 92. Panoulas VF, Douglas KM, Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Nightingale P, Kita M, et al. Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2008;47(1):72-5.
 93. Choi HK, Seeger JD. Glucocorticoid use and serum lipid levels in US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2005;53(4):528-35.
 94. El-Shaboury A, Hayes T. Hyperlipidaemia in asthmatic patients receiving long-term steroid therapy. *Br Med J*. 1973;2(5858):85-6.
 95. Brotman DJ, Girod JP, Garcia MJ, Patel JV, Gupta M, Posch A, et al. Effects of short-term glucocorticoids on cardiovascular biomarkers. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(6):3202-8.
 96. Costello R, Patel R, Humphreys J, McBeth J, Dixon WG. Patient perceptions of glucocorticoid side effects: a cross-sectional survey of users in an online health community. *BMJ open*. 2017;7(4):e014603.
 97. Khan NA, Donatelli CV, Tonelli AR, Wiesen J, Neto MLR, Sahoo D, et al. Toxicity risk from glucocorticoids in sarcoidosis patients. *Respiratory medicine*. 2017;132:9-14.

Résumé:

Introduction :

Les glucocorticoïdes sont efficaces dans le traitement de nombreuses maladies systémiques, cependant ils peuvent être à l'origine de complications métaboliques et cardiovasculaires.

Objectif de l'étude :

Évaluer l'effet de la corticothérapie sur les facteurs de risque cardiovasculaire majeurs (HTA, diabète et dyslipidémie).

Méthodes :

Etude observationnelle prospective longitudinale entre juillet 2018 et juin 2019 réalisée chez des patients mis sous corticoïdes à fortes doses hospitalisés au service de médecine interne du CHU de Tlemcen pour la prise en charge d'une maladie systémique. Les paramètres évalués sont la pression artérielle en consultation et en auto-mesure, la glycémie à jeun, l'HbA1c, le cholestérol total, le LDL cholestérol, le HDL cholestérol, les triglycérides, le poids, l'IMC et le tour de taille avant traitement et après 3 mois.

Résultats :

Nous avons inclus 19 patients avec un âge moyen de 42 ans et une prédominance féminine à 74%.

31% ont une HTA ; 21% ont un diabète sucré ; 10,5% ont une dyslipidémie et 21% ont une insuffisance rénale chronique.

L'analyse avant et après 3 mois de traitement par les corticoïdes retrouve une différence non significative sur l'augmentation de la pression artérielle systolique de consultation ($p=0.382$), diastolique de consultation ($p=0.891$), systolique en automesure ($p=0.311$) et diastolique en automesure ($p=0.171$). Une différence non significative sur la variation de la glycémie à jeun ($p=0.349$) mais significative sur l'augmentation de l'HbA1c ($p=0.022$). Sur le bilan lipidique, on retrouve une différence non significative sur l'augmentation du cholestérol total ($p=0.056$) et des triglycérides ($p=0.582$) ainsi que sur la diminution du HDL cholestérol ($p=0.965$) ; une différence significative est retrouvée sur l'augmentation du LDL cholestérol ($p=0.034$). Une différence significative est retrouvée sur la prise de poids ($p=0.001$) et l'augmentation du tour de taille ($p=0.026$).

Les moyennes de variation sont pour la PAS de consultation de 6,2 mmHg, la PAD de consultation de - 0,32 mmHg, l'HbA1c de 0,19%, le cholestérol total de 0,15g/l, le LDL de 0,14g/l, le HDL de - 0,007, les triglycérides de 0,08 g/l, le poids de 5,4 Kg et le tour de taille de 3cm.

Après 3 mois, 13% des patients ont développé un diabète cortico-induit, 23% une HTA cortico-induite, 5,8% une hypercholestérolémie, 7,6% une hypertriglycéridémie, 11,7% ont un taux de LDLc supérieur à la normale, 40% un taux de HDLc inférieur à la normale et 84 % ont pris du poids avec augmentation du tour de taille.

Conclusion : Après 3 mois d'une corticothérapie à fortes doses chez des patients atteints de maladies systémiques, l'impact métabolique est significatif sur la prise de poids, l'augmentation de l'HbA1c et le LDL cholestérol.

Mots clés : Corticoïde, HTA, diabète, dyslipidémie, obésité, facteurs de risque cardiovasculaire.

Abstract:

Introduction: Glucocorticoids are effective in the treatment of many systemic diseases; however they can cause metabolic and cardiovascular complications.

Goal of the study: To evaluate the effect of corticosteroids on major cardiovascular risk factors (hypertension, diabetes and dyslipidemia).

Methods: Longitudinal prospective observational study between July 2018 and June 2019 carried out in patients treated with high-dose corticosteroids hospitalized in the internal medicine department of the Tlemcen University Hospital for the management of a systemic disease. The parameters evaluated are blood pressure in consultation and self-measurement, fasting blood glucose, HbA1c, total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, weight, BMI and waist circumference before treatment and after 3 months.

Results: We included 19 patients with an average age of 42 years and a female predominance of 74%. 31% have an HTA; 21% have diabetes mellitus; 10.5% have dyslipidemia and 21% have chronic renal failure.

Analysis before and after 3 months of treatment with corticosteroids found a non-significant difference in the increase in systolic blood pressure ($p = 0.382$), diastolic consultation ($p = 0.891$), systolic self-measurement ($p = 0.311$) and diastolic self-measurement ($p = 0.171$). A non-significant difference in the fasting glucose level ($p = 0.349$) but significant in the increase in HbA1c ($p = 0.022$). On the lipid balance, there is a non-significant difference in the increase in total cholesterol ($p = 0.056$) and triglycerides ($p = 0.582$) and in the decrease of HDL cholesterol ($p = 0.965$); a significant difference is found in the increase of LDL cholesterol ($p = 0.034$). A significant difference was found in weight gain ($p = 0.001$) and increase in waist circumference ($p = 0.026$).

The means of variation are for the 6.2 mmHg consultation PAS, the - 0.32 mmHg consultation PAD, the 0.19% HbA1c, the 0.15 g /l total cholesterol, the LDL of 0.14g /l, HDL -0.007, triglycerides of 0.08 g /l, weight of 5.4 Kg and waist circumference of 3cm.

After 3 months, 13% of patients developed corticosteroid-induced diabetes, 23% corticosteroid-induced hypertension, 5.8% hypercholesterolemia, 7.6% hypertriglyceridemia, and 11.7% had LDLc levels above normal, 40% lower than normal HDLc and 84% gained weight with increased waist circumference.

Conclusion: After 3 months of high dose corticosteroid therapy in patients with systemic diseases, the metabolic impact is significant on weight gain, increase in HbA1c and LDL cholesterol.

Key words : Corticosteroid, hypertension, diabetes, dyslipidemia, obesity, cardiovascular risk factors.

ملخص

مقدمة:

الجلوكورتيكويد فعالة في علاج العديد من الأمراض الجهازية، ومع ذلك يمكن أن تسبب مضاعفات الأيض والقلب والأوعية الدموية.

الهدف من الدراسة:

لتقييم تأثير الستيرويدات على عوامل الخطر القلبية الوعائية الرئيسية (ارتفاع ضغط الدم والسكري وخلل الدهون في الدم).

الأساليب:

أجريت دراسة رقابية بين يوليو 2018 ويونيو 2019 على المرضى الذين عولجوا بالكورتيكوستيرويدات بجرعة عالية في قسم الطب الداخلي في مستشفى جامعة تلمسان من أجل التكفل بالأمراض الجهازية. المعطيات التي تم تقييمها هي ضغط الدم عند الفحص والقياس الذاتي، نسبة الجلوكوز في الدم، HbA1c، الكوليسترول الكلي، الكوليسترول الضار، الكوليسترول الحميد، الدهون الثلاثية، الوزن، مؤشر كتلة الجسم ومحيط الخصر قبل العلاج وبعد 3 أشهر.

النتائج:

أجريت دراستنا على 19 مريضاً بمتوسط عمر 42 سنة وهيمنة الإناث بنسبة 74%.

31% لديهم ضغط الدم و 21% يعانون من مرض السكري. 10.5% يعانون من دسليبيديا و 21% لديهم فشل كلوي مزمن.

وجدنا في التحليل قبل وبعد 3 أشهر من العلاج بالكورتيكويد فرقاً غير مهم في زيادة ضغط الدم PAS ($p=0.382$) PAD ($p=0.891$)، القياس الذاتي PAS ($p=0.311$) والقياس الذاتي PAD ($p=0.171$). فرق غير مهم في مستوى الجلوكوز في الصيام ($p=0.349$) ولكنه مهم في الزيادة في نسبة HbA1c ($p=0.022$). أما بالنسبة للتوازن الدهني، هناك فرق غير مهم في الزيادة في إجمالي الكوليسترول ($p=0.056$) والدهون الثلاثية ($p=0.582$) وفي انخفاض الكوليسترول الحميد ($p=0.965$)؛ تم العثور على اختلاف كبير في زيادة الكوليسترول LDL ($p=0.034$). تم العثور على اختلاف كبير في زيادة الوزن ($p=0.001$) وزيادة في محيط الخصر ($p=0.026$).

وسائل التباين هي PAS عند المعالجة بحجم 6.2 مم زئبق، و PAD - 0.32 مم زئبق، ونسبة HbA1c بنسبة 0.19%، ونسبة الكوليسترول الكلي 0.15 غ / لتر، و LDL 0.14 غ / لتر، HDL -0.007، الدهون الثلاثية 0.08 غ / لتر، ووزن 5.4 كغ ومحيط الخصر 3 سم.

بعد 3 أشهر، أصيب 13% من المرضى بمرض السكري الناتج عن الكورتيكوستيرويد، و 23% من ارتفاع ضغط الدم الناتج عن الكورتيكوستيرويد، و 5.8% ارتفاع الكوليسترول في الدم، و 7.6% من ارتفاع الدهون الثلاثية في الدم، و 11.7% لديهم مستويات LDLc أعلى طبيعى، 40% أقل من HDLc العادي و 84% اكتسبت الوزن مع زيادة محيط الخصر.

الخلاصة:

بعد 3 أشهر من العلاج بالكورتيكوستيرويد بجرعة عالية في المرضى الذين يعانون من أمراض جهازية، يكون التأثير الأيضي مهماً في زيادة الوزن وزيادة الكوليسترول في الدم HbA1c و LDL.

كلمات مفتاحية:

كورتيكوستيرويد، ارتفاع ضغط الدم، مرض السكري، دسليبيديا، السمنة، عوامل الخطر القلبية الوعائية.