

Corticostéroïdes : un bien ou un mal ? - 2005

Conférence du 26 novembre 2005, hôpital cantonal, Lucerne
Intervenant : PD Dr Thomas Stoll, hôpital cantonal, Schaffhouse
Résumé : René Amstutz; Traduction : Marie-Louise Hagen-Perrenoud

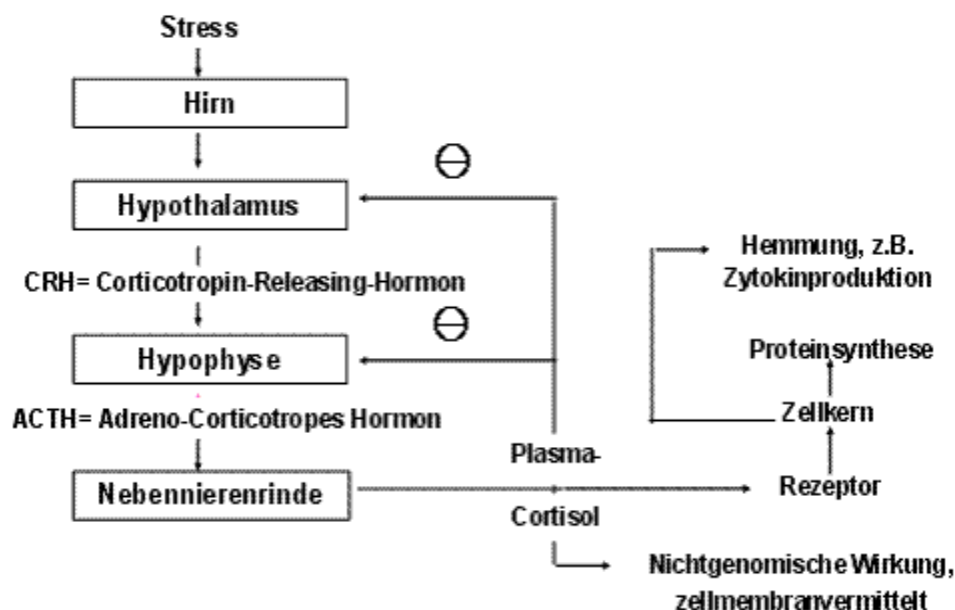
L'histoire des corticostéroïdes

En 1855, le chercheur Thomas Addison découvre le syndrome d'Addison : carence d'une hormone (la cortisone) produite normalement par le corps qui peut provoquer des troubles graves tels que faiblesse générale, adynamie, pigmentation de la peau, perte de poids, chute de la tension artérielle, hypoglycémie, troubles mentaux et décès.

En 1903, Arthur Biedl découvre que la cortisone est produite par les glandes surrénales. En 1937, plusieurs groupes de travail, autour des chercheurs Kendall, Wintersteiner et Reichstein essayent d'isoler de la cortisone à partir de glandes surrénales de veaux. L'extraction était cependant très difficile : il fallait 20'000 veaux pour obtenir 1 gramme de cortisone. C'est seulement en 1946 que Kendall parvient à fabriquer de la cortisone synthétique. Ce nouveau médicament est utilisé pour la première fois en 1948 par un médecin américain, Philip Hench qui traite une patiente atteinte d'arthrite rhumatoïde. En 1950, Kendall, Reichstein et Hench reçoivent le Prix Nobel de médecine pour leurs découvertes concernant les hormones produites par les surrénales, leur structure et leurs effets biologiques.

Production et effets des corticostéroïdes

Kortikosteroide : Steuerung



La partie inférieure du mésencéphale, région intermédiaire du cerveau, l'hypothalamus, donne à l'hypophyse l'ordre chimique de produire l'hormone ACTH (hormone adrénocorticotrope) qui active les surrénales pour produire du cortisol. La production ne s'arrête que lorsqu'une quantité suffisante de cortisol est déversée dans la circulation. Le cortisol produit agit sur le noyau cellulaire en passant par des récepteurs et inhibe la production des médiateurs d'inflammation.

Effets des corticostéroïdes:

- Anti-inflammatoire (inhibition cyclo-oxygénase 2 et phospholipase A2).
- Inhibition de la production de cytokines (cytokine = protéine contenant du sucre ayant une fonction régulatrice de la croissance et de la différenciation des cellules du corps):
TNF-alpha, IFN, IL-1 (provoque une diminution de la masse osseuse), IL-2, IL-3.
Selon la situation, p.ex. lors d'un lupus très actif, on obtient un effet positif grâce aux corticostéroïdes, c'est ainsi que la diminution de l'inflammation imputable aux corticostéroïdes a un effet positif sur l'ostéoporose.
- Effets sur le sang:
 - Leucocytose (augmentation des leucocytes c.à.d. des globules blancs)
 - Lympho-monocytopénie (diminution des lympho-monocytes)
 - Modulation des lymphocytes de type B se traduisant par une diminution de la production pathologique d'anticorps
Inhibition de la chémotaxis
 -
- Stimulation de la production de surfactant indispensable à la maturation des poumons du fœtus à l'intérieur de l'utérus maternel.
Résolution de l'œdème du cerveau, Antivomitif

Traitement médicamenteux du LED

Manifestations	Thérapies les plus importantes
Arthrite, exanthème	AINS; Inhibiteurs COX-2
Symptômes constitutionnels	Hydroxychloroquine Methotrexate Leflunomid
Sérosité	prednisone 20-40 mg/jour
Anémie hémolytique Trombopénie	prednisone 60-80 mg/jour

Glomérulonéphrite stades WHO 3 et 4 Atteinte du système nerveux Myocardite Pneumonie (atteinte pulmonaire) Vasculite	Cyclophosphamide i.v. ou mycophénolate - mofetil ou aziathropine, dans de rares cas cyclosporine + P
Syndrome des anticorps Anticoagulants	Anticoagulants (voie orale, ou injections d'héparine) rarement salicylés

Des doses élevées de corticostéroïdes sont utilisées dans les cas suivants:

- néphrites
- lupus neuropsychiatrique
- hémorragie alvéolaire
- atteinte cardiaque
- vasculite
- thrombocytopénie, anémie hémolytique auto-immune

La durée nécessaire à produire un effet peut s'étendre de quelques heures à quelques jours. Lors d'une atteinte grave, les corticostéroïdes sont administrés à haute dose par voie intraveineuse et souvent en association avec un immunosuppresseur pour obtenir le résultat souhaité. Contrairement aux corticostéroïdes, les immunosuppresseurs (par ex. Imurek) doivent être absorbés cependant pendant plusieurs semaines ou même plusieurs mois avant que leur pleine efficacité ne se déploie.

Les corticostéroïdes par voie orales doivent être pris le matin car la production de cortisol par l'organisme est maximale à ce moment-là et la prise de médicament correspond au rythme naturel. Exception : lors d'un lupus très actif, trois doses réparties sur la journée peuvent être administrées.

Pendant la grossesse, une dose allant jusqu'à 20 mg d'équivalents de prednisone par jour ne pose pas de problème, car la barrière placentaire désactive la cortisone. Les corticostéroïdes tels que le bêta- ou le dexaméthasone ne sont en revanche pas désactivés par le placenta et auront donc un effet positif sur la maturation des poumons du fœtus.

En revanche, certaines études ont montré que l'efficacité de la prednisone dans la prévention des poussées de lupus est limitée. L'augmentation immédiate de la dose journalière de la prednisone à 30 mg, lors d'une augmentation du taux d'anticorps anti-dsDNS à l'occasion d'une forte poussée de lupus n'apporte pas d'amélioration significative.

Des doses différentes sont nécessaires pour obtenir le même effet selon

les diverses préparations disponibles sur le marché. La tablelle suivante compare l'équivalence des doses des différents corticostéroïdes.

Equivalence des doses des différents corticostéroïdes valables pour une utilisation systémique

Äquivalenzdosis verschiedener Kortikosteroide

gültig für systemische Anwendung

Corticosteroid	Äquivalenz-dosis	Plasma $\tau_{1/2}$ (h)	Biologische $\tau_{1/2}$ (h)
Cortison/l	15-20 mg	1-1 ½	8-12
Predniso(lo)n	5 mg	2-3	18-36
Deflazacort	6-9 mg	2	?
6-Methyl-prednisolon	4 mg	1 ½ -3	18-36
Triamcinolon	4 mg	3-5	24-48
Beta-, Dexamethason	0.75 mg-1 mg	5-7	36-72

Lors de problèmes articulaires, une injection dans l'articulation touchée peut donner un bon résultat, ceci avec des effets secondaires limités et sans entrave significative de la cortico-surrénale. La dose maximale est fixée à 4 injections par année pour chaque articulation. Lors d'une série d'injections dans diverses articulations, un maximum de 3 injections en 10 jours ne devrait pas être dépassé. En présence d'infection locale ou systémique ou lors d'un risque élevé de saignements dû à une anti-coagulation (prise d'anti-coagulants), il vaut mieux renoncer aux injections intraarticulaires. La prise d'Aspirine ne pose cependant pas de problème.

Ces injections peuvent produire des effets secondaires systémiques de courte durée (quelques jours) tels que sensation de chaleur, rougeur (surtout du visage), insomnies, augmentation de la tension artérielle, de la pression oculaire (glaucome) ou du taux de sucre dans le sang. Des effets secondaires locaux ont également été relevés, par exemple une synovite microcristalline (inflammation articulaire), une perte de tissus graisseux ou une rupture tendineuse.

Effets non désirés lors d'une thérapie à long terme avec des corticostéroïdes

Avec les corticostéroïdes comme avec les autres médicaments, il n'y a pas d'effet thérapeutique sans effets secondaires potentiels.

Les effets négatifs suivants peuvent survenir :

- appareil moteur :
 - ostéoporose
 - myopathie (inflammation musculaire)
 - rupture des tendons
 - ostéonécrose (nécrose du tissu osseux)
- facteurs de risques cardiovasculaires :
 - hypertension artérielle (hausse de la tension artérielle)
 - diabète (troubles du métabolisme)
 - augmentation du cholestérol (le Plaquenil le fait baisser)
 - prise de poids, syndrome de Cushing (visage lunaire)
tendance aux infections (dose de prednisone >10-20 mg/jour)
- cataracte, glaucome, atrophie de la peau, saignements (atrophie, stries), acné, cicatrisation difficile
- troubles de la menstruation, impuissance, perte des cheveux, chez les enfants : troubles de la croissance
- psychose (rare)

D'autre part une insuffisance iatrogène (provoquée par le traitement) de la cortico-surrénale peut également survenir, c'est-à-dire que la production naturelle de cortisone diminue. Ce dérangement vient de l'hypothalamus et de l'hypophyse et apparaît au plus tôt après 6-12 semaines de traitement aux corticostéroïdes à une dose de prednisone de >7.5-15 mg/jour ou après plus de 4 injections par année. Dans un tel cas, la dose de stéroïdes doit être diminuée très lentement.

Lorsque la prise de corticostéroïdes doit être interrompue après plusieurs années de traitement, les surrénales sont capables de reprendre la production après une certaine latence. Il est cependant important de diminuer la dose de manière très lente.

Prévention des effets secondaires lors d'une thérapie aux corticostéroïdes à long terme :

Afin d'obtenir un rapport efficace entre l'effet souhaité et les effets non désirés, le médicament doit être administré à une dose minimale et la durée nécessaire minimale doit être observée.

Dans la mesure du possible, les corticostéroïdes devraient être administrés de manière locale et non par voie systémique. Afin de préserver la matière osseuse, la prise de calcium combiné avec de la vitamine D est conseillée ainsi que des mesures régulières de la densité osseuse. En outre, les facteurs de risque cardiovasculaire tels que la tension et le diabète, le poids et le cholestérol doivent être dépistés afin de pouvoir intervenir en cas de résultat positif. Si une infection est suspectée, le médecin doit être consulté au plus vite.

Corticostéroïdes: un bien ou un mal ? Les corticostéroïdes sont un bien mais à une dose optimale afin d'optimiser la relation entre les effets positifs et les effets secondaires.