

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2015

N° 170

T H È S E

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

(DES de MÉDECINE GÉNÉRALE)

Par

Raphaële BACHTARZI
née le 29 avril 1988

Présentée et soutenue publiquement le 28 octobre 2015

CORTICOTHÉRAPIE PROLONGÉE CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE : ANALYSE DE
PRATIQUES EN MÉDECINE GÉNÉRALE

Président : Monsieur le Professeur Gilles BERRUT

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jean-Marie BRISSEAU

REMERCIEMENTS

Je remercie le Professeur Gilles Berrut, qui me fait l'honneur d'être le Président du jury. Qu'il trouve ici l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

Je remercie également le Professeur Christian Agard et le Professeur Yves Maugars, qui me font l'honneur de juger mon travail.

Je remercie Jean-Marie Brisseau pour sa pédagogie, sa bienveillance et la confiance qu'il m'a apportée lors de ce projet ainsi qu'au cours de ma formation d'interne. Merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse.

Je remercie tous les praticiens qui ont participé à cette étude, en répondant à mes questions. Merci pour votre disponibilité et votre patience.

Merci à mes parents et à mes frères, Nicolas et Jonathan, pour vos encouragements et votre soutien tout au long de mes études. Je remercie toute ma famille pour leur soutien.

Merci à mes amis, qui ont toujours été à mes côtés, notamment Léa, Pauline et Caro, et tous ceux que j'ai rencontré pendant mes études de médecine à Strasbourg, le G9, Thomas, tant de souvenirs.

Merci à mes co-internes et à toutes les personnes que j'ai rencontré au cours de mon internat à Nantes.

Merci à mes coloc's, Sev, Tito, Doro et John pour leur joie de vivre.

Merci à tous ceux qui ont participé à ma formation d'interne, en particulier à Laurent et Marine.

Table des matières

PREMIERE PARTIE - INTRODUCTION	7
DEUXIEME PARTIE - MATERIEL ET METHODES	9
TROISIEME PARTIE - RESULTATS.....	11
1) DONNEES SOCIALES ET DEMOGRAPHIQUES :.....	11
2) DONNEES GENERALES :	12
3) CARACTERISTIQUES DE LA CORTICOTHERAPIE :	14
4) MESURES ADJUVANTES ET COMPLICATIONS DE LA CORTICOTHERAPIE.....	16
QUATRIEME PARTIE - DISCUSSION	21
1) CARACTERISTIQUES GÉNÉRALES	21
2) COMPLICATION METABOLIQUES ET CARDIOVASCULAIRES	22
2.1 Diabète	22
2.1.2 : Les mécanismes	23
2.1.3 Prévalence et facteurs de risque:.....	23
2.1.3.1 Prévalence	23
2.1.3.2 Facteurs de risque	23
2.1.3 Dépistage et surveillance	24
2.1.4 Prévention et traitement:.....	24
2.1.4.1 : Traitement non médicamenteux.....	25
2.1.4.1.1 Éducation thérapeutique.....	25
2.1.4.1.2 Conseils hygiéno-diététiques	25
2.1.4.1.3 Activité physique.....	25
2.1.4.2 : <i>Traitement médicamenteux</i>	25
2.2 Hypertension artérielle	26
2.2.1 Mécanismes.....	26
2.2.2 Incidence	27
2.2.3 Facteurs de risque	27
2.2.4 Dépistage	27
2.2.5 Prévention et traitement.....	27
2.2.5.1 Traitement non médicamenteux.....	27
2.2.5.2 Traitement médicamenteux	28
2.3 Dyslipidémie.....	29
2.3.1 Mécanismes.....	29
2.4 Lipodystrophie et prise de poids.....	29
2.4.1 Mécanismes.....	29
2.4.2 Incidence	30
2.4.3 Facteurs de risque	30
2.4.4 Dépistage.....	30
2.4.5 Traitement.....	31
2.5 Risque cardio-vasculaire global.....	31
3) OSTEOPOROSE CORTISONIQUE	33
3.1 Mécanismes	33

3.2 Facteurs de risque.....	34
3.2.1 Perte osseuse.....	34
3.2.2 Risque de fracture	35
3.2.3 Evaluation du risque fracturaire chez les patients traités par corticothérapie prolongée	35
3.3 Prévention et traitement de l'ostéoporose cortisonique.....	36
3.3.1 Evaluation du risque d'ostéoporose et de fracture.....	36
3.3.1.1 Recherche d'un antécédent personnel de fracture.....	36
3.3.1.2 Mesure de la densité minérale osseuse.....	37
3.3.1.3 Calcul du FRAX®.....	37
3.3.2 Les mesures générales	37
3.3.3 Stratégie thérapeutique chez les patients de plus de 75 ans.....	38
3.3.3.1 les médicaments de l'ostéoporose cortisonique	38
3.3.3.2 Stratégie thérapeutique chez les femmes ménopausées et les hommes de plus de 50 ans	39
4) Myopathie cortisonique	41
5) Crampes	42
6) OSTÉONÉCROSE ASEPTIQUE CORTICO-INDUITE	43
7) SYMPTÔMES NEURO-PSYCHIATRIQUES.....	43
7.1 Troubles neuro-psychiatriques cortico-induits.....	43
7.1.1 Les effets psychiatriques mineurs ou manifestations d'imprégnation	43
7.1.2 Les symptômes d'alarme.....	44
7.1.3 Les troubles graves.....	44
7.1.4 Les troubles mnésiques	44
7.2 Délais d'apparition	44
7.3 Facteurs de risque.....	45
7.4 Traitement des troubles psychiatriques cortico-induits	46
8) TOXICITÉ DIGESTIVES.....	46
9) COMPLICATIONS CUTANÉES	48
9.1 Les facteurs de risque.....	48
9.2 Les complications cutanées des corticoïdes systémiques.....	48
9.2.1 Complications liées aux effets métaboliques.....	48
9.2.1.1 Atrophie cutanée.....	48
9.2.1.2 Vergetures	49
9.2.1.3 Acné cortisonique	49
9.2.1.4 Télangiectasies	49
9.2.1.5 Hirsutisme et alopecie	49
9.2.1.6 Retard de cicatrisation.....	49
9.2.2 Complications liées aux effets immunosuppresseurs.....	49
9.2.2.1 Mycoses	49
9.2.2.2 Parasitoses	50
9.2.2.3 Infections bactériennes	50
9.2.2.4 Infections virales.....	50
9.3 Prévention et traitement.....	50
10) COMPLICATIONS OPHTALMOLOGIQUES	50
10.1 Glaucome.....	51
10.1.1 Facteurs de risque	51
10.1.2 Prévention et traitement.....	51
10.2 Cataracte sous capsulaire postérieure	51
10.3 Chorioretinopathie séreuse centrale	52
11) INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE.....	52
11.1 Physiopathologie	52
11.2 Présentation clinique.....	53
11.3 Risque d'IS en cas de stress.....	53
11.4 Risque d'IS post-corticothérapie	54

11.5 Diagnostic de l'IS post-corticothérapie.....	54
11.6 En pratique.....	55
12) COMPLICATIONS INFECTUEUSES	56
CINQUIEME PARTIE - CONCLUSION	62
BIBLIOGRAPHIE	64
ANNEXES	72
SERMENT MEDICAL	75

ABRÉVIATIONS

ACR : American College of Rheumatology
ACTH : Adrenocorticotrophic Hormone
ADH : hormone antidiurétique
ADL : Activities of daily living
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMM : autorisation de mise sur le marché
ATCD : antécédents
DSM IV : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV
EHPAD : établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
EDTSA : échographie doppler des troncs supra-aortiques
ETT : échographie trans-thoracique
EULAR : European Ligue Against Rhumatism
FOGD : fibroscopie oeso-gastro-duodénale
g/l : grammes par litre
HAS : Haute Autorité de Santé
HbA1c : hémoglobine glyquée
HTA : hypertension artérielle
IADL : instrumental activities of daily living
IC 95% : intervalle de confiance à 95%
IDR : intradermo réaction
IMC : indice de masse corporelle
IPP : inhibiteurs de la pompe à protons
IS : insuffisance surrénalienne
ITL : infection tuberculeuse latente
MMS : mini mental state
PPR : pseudopolyarthrite rhizomélitique
PR : polyarthrite rhumatoïde
RR : risque relatif
UGD : ulcère gastro-duodénal

Première partie - INTRODUCTION

La population française ne cesse de vieillir ces dernières années avec une augmentation du nombre des personnes âgées de plus de 75 ans, qui représentait 8,8% de la population générale il y a 10 ans, contre 9,1% au 1^{er} janvier 2015 (1).

Ce vieillissement de la population française est d'ailleurs prévisible avec la génération des « baby boomers » qui arrive à l'âge de la retraite. Ainsi, en 2060, une personne sur trois aura plus de 60 ans et les personnes âgées de plus de 75 ans représenteront 16,2% de la population générale, soit 11,9 millions de personnes (2).

Ces modifications du paysage démographique ne sont pas sans conséquences et amènent à une réflexion afin d'adapter nos prises en charge des syndromes gériatriques.

Les premières données sur le rôle et l'efficacité des corticoïdes remontent à la fin des années 1940 (3) (4). La découverte de cette classe pharmacologique, il y a une soixantaine d'années, est le fruit des travaux partagés de T.Reichstein, E.C.Kendall et P.Hench. Les corticoïdes ont alors révolutionné la prise en charge des maladies auto-immunes, allergiques ou néoplasiques.

Depuis, les indications des corticoïdes n'ont cessé de se multiplier, mais l'enthousiasme rencontré par ces derniers est contrebalancé par l'importance des effets indésirables décrits, surtout au long cours. À ce jour, les glucocorticoïdes restent le principal traitement des maladies systémiques inflammatoires et auto-immunes.

Les indications de la corticothérapie dans la population gériatrique sont dominées par les pathologies inflammatoires rhumatismales. Les six principales pathologies motivant la prescription d'une corticothérapie prolongée sont la polyarthrite rhumatoïde (PR), la pseudopolyarthrite rhizomélisque (PPR), l'asthme et la broncho pneumopathie chronique obstructive, mais aussi la maladie de Horton et les maladies inflammatoires de l'intestin (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) (5).

L'arrivée de nouvelles thérapies plus ciblées telles que l'anti TNF aurait pu modifier les modèles d'utilisation des corticoïdes, pourtant, les prescriptions de corticothérapies systémiques prolongées ont augmenté de plus de 30% ces 20 dernières années (5). Cette augmentation de la prévalence de la corticothérapie est due à une augmentation de la durée du traitement, qui est plus longue chez les personnes âgées que chez les patients jeunes, et non pas à une augmentation de l'incidence des pathologies inflammatoires ou auto-immunes.

Près de 0,85% de la population générale recevrait une corticothérapie et 0,75% recevrait une corticothérapie prolongée (5). Chez les personnes âgées de plus de 70 ans, ce chiffre monte jusqu'à 2,5% (6).

Chez les patients déjà sous corticothérapie très prolongée, il est peu probable qu'ils soient sevrés de celle-ci par rapport aux autres patients, pour lesquels la corticothérapie a été débutée plus récemment ; ce qui sous-entend que les pratiques médicales ont évolué (5).

L'utilisation des glucocorticoïdes a diminué dans les populations souffrant d'asthme et de BPCO, pour lesquelles des recommandations ont été établies. En revanche, chez les patients ayant une PR ou PPR, on remarque une augmentation de ces prescriptions qui peut être en rapport avec l'absence de recommandations officielles bien définies.

Le coût d'une corticothérapie prolongée, constitue, de part les moyens mis en œuvre pour la prise en charge des nombreux effets secondaires décrits, un problème de santé publique.

Enfin, la population gériatrique en médecine générale, sous corticothérapie prolongée a rarement été étudiée en France.

L'objectif principal de cette étude est de décrire les indications, la durée, la tolérance, les complications, les modalités de surveillance et les mesures associées de la corticothérapie prolongée dans une population gériatrique, non hospitalisée et suivie en médecine générale.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'implication des syndromes gériatriques et de redéfinir, à l'issue de notre étude, un guide de bonnes pratiques en médecine générale, se référant aux données de la littérature et en l'adaptant à la personne âgée.

Deuxième partie - MATÉRIEL ET MÉTHODES

Nous avons réalisé une étude descriptive, prospective auprès des médecins généralistes en Loire Atlantique.

Le recueil des données a été réalisé entre le 27 juin 2015 et le 14 août 2015.

Un questionnaire (annexe 1) par patient était renseigné par le médecin généraliste.

Les patients devaient être âgés de 75 ans et plus au moment du recueil de données et devaient suivre une corticothérapie prolongée par voie orale.

La corticothérapie était prolongée si elle était supérieure ou égale à 3 mois, comme cela est habituellement décrit dans la littérature (5) (7).

Les médecins généralistes ont été contactés par appel téléphonique afin de répondre à un questionnaire, soit de manière aléatoire, soit à l'issue de l'hospitalisation de leur patient dans le service de Soins de Suite et de Réadaptation (SSR) gériatrique de Bellier, du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes.

Les appels aléatoires ont été réalisés à partir de la liste de l'annuaire des médecins généralistes de Loire Atlantique qui exerçaient en zone urbaine et rurale. Un médecin sur 4 a été contacté. Pour un médecin contacté en zone rurale, un médecin en zone urbaine a été contacté.

Tous les médecins généralistes dont les patients sous corticothérapie prolongée ont été hospitalisés dans le service de SSR gériatrique du CHU de Nantes au moment du recueil de données ont été contactés.

Si le médecin acceptait de participer à cette étude, il lui était proposé de répondre à un questionnaire, soit par entretien téléphonique, soit par entretien individuel dans leur cabinet.

Nous avons arrêté le recueil de données lorsque 40 questionnaires ont été remplis.

Au total, sur 170 médecins généralistes contactés, 29 ont participé à l'étude.

Dix médecins généralistes ont été contactés à l'issue de l'hospitalisation de leurs patients dans le service de SSR gériatrique de Bellier (CHU de Nantes) au moment de l'étude ont et 5 d'entre eux ont répondu chacun à un questionnaire.

Cent soixante médecins généralistes ont été contactés de manière aléatoire. Vingt-quatre d'entre eux ont répondu à 35 questionnaires, dont 14 exerçaient en zone rurale et 10 en zone urbaine.

Les données ont été analysées par le logiciel Excel.

Troisième partie - RÉSULTATS

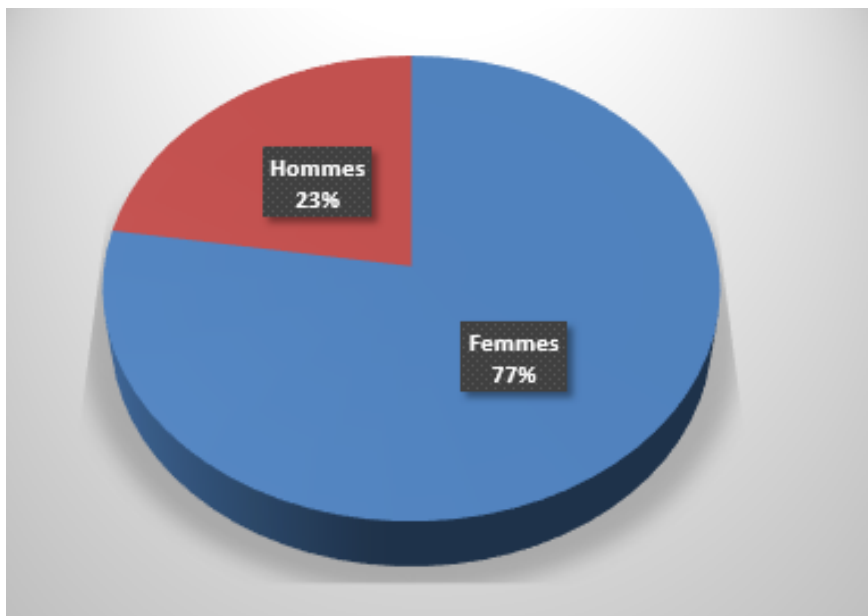
1) DONNEES SOCIALES ET DEMOGRAPHIQUES :

- Âge et sexe :

Au cours de cette étude, les patients avaient en moyenne $83 \pm 6,6$ ans (extrêmes de 75 à 102 ans). Parmi les 40 patients, il y avait 9 hommes (22,5%) et 31 femmes (77,5%), donc un sexe ratio de 3,5 (figure 1).

L'âge moyen des hommes était de 81,3 ans et celui des femmes de 83,9 ans.

Figure 1 : répartition des sexes (n=40)



- Lieu de vie :

Parmi les 40 patients, 36 vivaient à domicile (90%) et 4 en EHPAD (10%).

- Hospitalisation au moment du recueil des données :

Cinq patients (12,5%) sur les 40 ont été hospitalisés durant l'étude.

- *Autonomie/Gestion du traitement* :

Au sein de l'étude, le traitement était géré par le patient lui-même pour 28 patients (70%) et par une tierce personne pour 12 patients (30%).

2) DONNEES GENERALES :

- *Cognition* :

Parmi les 40 patients, cinq d'entre eux (12,5%) présentaient des troubles cognitifs avant l'introduction des corticoïdes.

- *Comorbidités avant l'introduction de la corticothérapie* :

Vingt-cinq patients (62,5%) présentaient au moins trois comorbidités préexistantes à la corticothérapie : 3 patients (7,5%) avaient un diabète, 26 (65%) avaient une hypertension artérielle (HTA), 5 patients (12,5%) avaient une insuffisance cardiaque, 5 patients (12,8%) avaient une ostéoporose fracturaire (donnée manquante pour un des 40 patients), 2 patients (5%) avaient un antécédent d'ulcère digestif, 2 patients (5%) avaient des troubles psychiatriques, 4 patients (10%) avaient des troubles de l'humeur et 5 patients (12,5%) avaient des troubles cognitifs (tableau 1).

Pour 39 des 40 patients, le médecin généraliste a pu répondre si le patient chutait, parmi lesquels, 6 (15,4%) avaient déjà chuté avant le début de la corticothérapie.

Tableau 1 : Comorbidités des patients avant l'introduction des corticoïdes

	Fréquence	Pourcentage %
Diabète	3	7,5
HTA	26	65
Insuffisance cardiaque	5	12,5
Ostéoporose fracturaire	5	12,8
Ulcère digestif	2	5
Troubles psychiatriques	2	5
Troubles cognitifs	5	12,5
Troubles de l'humeur	4	10
ATCD de chutes	6	15,4

- Polymédication :

Les patients dans cette étude prenaient en moyenne $6,75 \pm 2,75$ médicaments par jour pour une médiane à 7 médicaments par jour (tableau 2).

Tableau 2: nombre de médicaments par jour dans l'ordonnance habituelle

Nombre de médicaments par jour	Fréquence	Pourcentage %
De 0 à 1 médicament	0	0
De 2 à 4 médicaments par jour	9	22,5
5 médicaments et plus par jour	31	77,5

- Données nutritionnelles :

Le poids au moment de l'étude était disponible pour 39 patients et la moyenne était de $62,9 \pm 15,8$ Kg (de 33,8 à 107 Kg) avec une médiane à 62 Kg.

L'indice de masse corporel (IMC) a pu être calculé pour 32 patients. L'IMC moyen était de $24,5 \pm 5,6$ Kg/m² avec une médiane à 24,8 Kg/m².

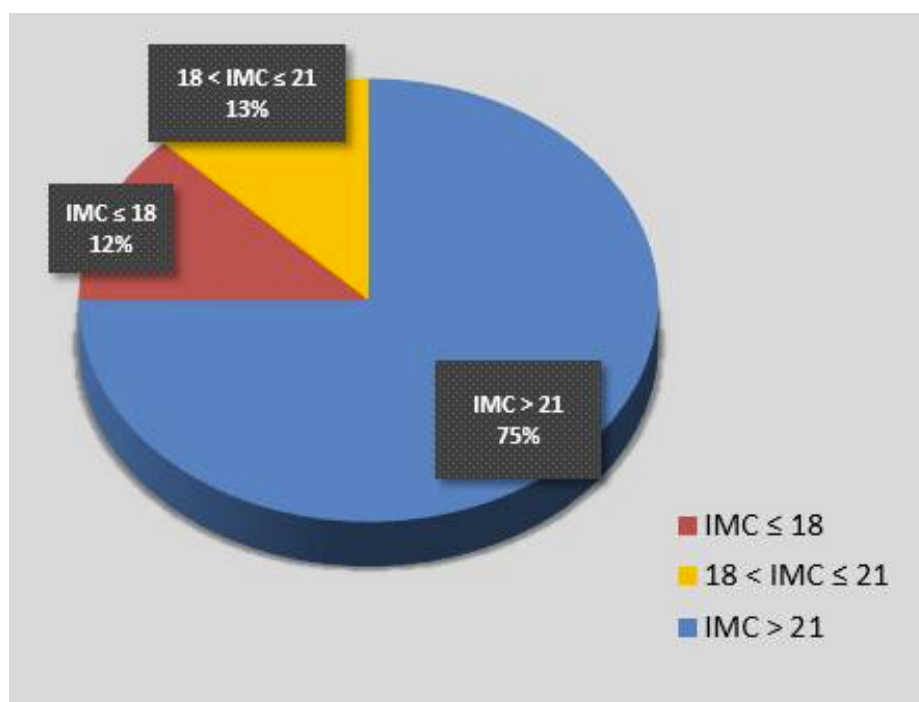
L'albuminémie n'était disponible que pour 10 patients (25%), elle était de $33,7 \pm 5,4$ g/l (de 24,6 à 43 g/l) avec une médiane à 34,5 g/l (tableau 3). Mais le taux d'albuminémie, très dépendant de l'inflammation chronique, aurait été un mauvais reflet de l'état nutritionnel.

Tableau 3 : données anthropométriques

	Moyenne	Écart type	Médiane	minimum	maximum	Pourcentage des données disponibles
Poids en Kg	62,9	15,8	62	33,8	107	97,5
Taille en cm	159	8	160	147	178	80
IMC	24,5	5,6	24,8	15	41,8	80
Albuminémie	33,7	5,4	34,5	24,6	43	25

Considérant l'IMC comme un critère de dénutrition protéino-énergétique, 4 patients (12,5%) étaient dénutris ($IMC \leq 21$) et 4 patients (12,5%) avaient une dénutrition sévère ($IMC \leq 18$) (figure 2).

Figure 2 : Statut nutritionnel des patients selon leurs IMC (n=32)



3) CARACTERISTIQUES DE LA CORTICOTHERAPIE :

- *Indication initiale de la corticothérapie :*

L'indication initiale de la corticothérapie a été renseignée pour la totalité des patients (tableau 4).

Tableau 4 : indication initiale de la corticothérapie

Indication initiale de la corticothérapie	Fréquence	Pourcentage %
PPR	19	47,5
PR	10	25
Maladie de Horton	4	10
Rhumatisme inflammatoire non étiqueté	2	5
Anémie hémolytique auto-immune	1	2,5
Lupus érythémateux diffus	1	2,5
Pleurésie à éosinophiles	1	2,5
Rectocolite hémorragique	1	2,5
Fibrose retro-péritonéale	1	2,5

Les trois pathologies les plus fréquentes étaient la PPR (47,5%), la PR (25%) et la maladie de Horton (10%). Les autres pathologies ayant motivé l'introduction de corticoïdes étaient des rhumatismes inflammatoires non étiquetés, une anémie hémolytique auto-immune, un lupus érythémateux diffus (LED), une pleurésie à éosinophiles, une rectocolite hémorragique et la fibrose rétro-péritonéale.

Parmi les 19 patients traités pour une PPR, il y avait 15 femmes (79%) pour 4 hommes (21%), soit un sexe ratio à 3,75. Ils étaient âgés en moyenne de 85,5 ans.

Les 10 patients traités pour une PR étaient répartis en 8 femmes (80%) et 2 hommes (20%), donc un sexe ratio à 4. Ils étaient âgés en moyenne de 89,1 ans.

Les 4 patients traités pour une maladie de Horton étaient des femmes âgées en moyenne de 84 ans.

- Posologie des corticoïdes au moment du recueil des données :

La posologie moyenne de la corticothérapie au moment de l'étude était de $6,86 \pm 3,66$ mg/j d'équivalent prednisone. La posologie journalière la plus faible était de 0,5 mg/j et la plus élevée de 20 mg/j, avec une médiane à 6 mg/j.

- Type de corticothérapie :

Trente-quatre patients prenaient de la prednisone (85%), 5 patients prenaient de la prednisolone (12,5%) et un patient de la méthylprednisolone (2,5%) (Tableau 5). L'unique indication de la méthylprednisolone était un rhumatisme inflammatoire non étiqueté.

Tableau 5 : type de corticothérapie

Type de corticothérapie	Fréquence	Pourcentage %
Prednisone	34	85
Prednisolone	5	12,5
Méthylprednisolone	1	2,5

- Durée de la corticothérapie :

La durée moyenne de la corticothérapie était de $8,1 \pm 9,8$ ans pour une médiane à 1,8 ans. La plus ancienne des corticothérapies avait été débutée il y a 35 ans et la plus récente, il y a 4 mois (tableau 6).

Tableau 6 : durée de la corticothérapie :

Durée de la corticothérapie	Fréquence	Pourcentage (%)
3 mois ≤ durée < 1 an	8	20
1 an ≤ durée < 3 ans	10	25
3 ans ≤ durée < 5 ans	3	7,5
5 ans ≤ durée < 10 ans	11	27,5
10 ans ≤ durée < 15 ans	2	5
durée ≥ 15 ans	6	15

- Tentatives de sevrage :

Pour 38 patients parmi les 40, on a pu préciser si un sevrage total ou une diminution des doses avait été tenté.

Un sevrage total de la corticothérapie a été tenté pour 11 patients (29%).

Pour les 27 patients n'ayant pas bénéficié d'un sevrage total, une diminution de la posologie avec recherche de la dose minimale efficace avait été effectuée pour 25 patients (65,8%) ; pour deux patients (5,2%), la décroissance progressive des corticoïdes était en cours (corticothérapie très récente).

Le motif d'échec du sevrage était toujours le même : une recrudescence des symptômes liés à la pathologie ayant justifié l'introduction des corticoïdes.

4) MESURES ADJUVANTES ET COMPLICATIONS DE LA CORTICOTHERAPIE

- Complications cardiaques :

Quatre patients (10%) ont aggravés leur HTA au cours de la corticothérapie.

Un seul patient (2,5%) a développé une HTA de novo durant la corticothérapie.

L'unique patient ayant développé une hypertension-artérielle de novo prenait des corticoïdes depuis 2 ans à la dose de 6 mg/j d'équivalent prednisone au moment de l'étude. Les 4 patients ayant aggravé leur hypertension-artérielle préexistante étaient sous corticoïdes depuis en moyenne 6,25 ans à la dose moyenne de 10 mg/j d'équivalent prednisone au moment de l'étude.

Pour 39 patients (sur les 40) la survenue d'une décompensation cardiaque a pu être renseignée.

Parmi ces 39 patients, 8 patients (20,5%) ont fait une décompensation cardiaque dont :

- 3 avaient un antécédent d'insuffisance cardiaque antérieur à la corticothérapie,
- 4 avaient une HTA antérieure à la corticothérapie
- et un patient avait une HTA et une insuffisance cardiaque avant l'introduction des corticoïdes.

Dix patients (25%) ont suivi un régime sans sel, parmi lesquels 4 ont fait une décompensation cardiaque et 2 ont aggravés leur HTA préexistante.

- Diabète cortico-induit :

Deux patients (5%) ont décompensé leur diabète préexistant au cours de la corticothérapie.

Deux patients (5,1%) sur 39 (l'apparition d'un diabète cortico-induit n'a pas pu être renseigné pour un des 40 patients) ont développé un diabète cortico-induit.

Un régime « sans sucre » était suivi par 7 patients (17,5%). Les deux patients qui ont développé un diabète au cours de la corticothérapie étaient sous régime « sans sucre ».

- Toxicité digestive :

Nous avons pu préciser la survenue d'une complication digestive pour 39 patients (donnée manquante pour un patient). Quatre patients (10,3%) ont fait des complications digestives, ils prenaient en moyenne 5,4 mg/j d'équivalent prednisone.

Les complications observées étaient : un ulcère à Helicobacter Piloni, une gastrite, une dysphagie sur hernie hiatale et une hémorragie digestive basse.

Un traitement anti-ulcéreux était prescrit pour 20 patients (50%). Sur les quatre patients ayant fait une complication digestive, trois étaient traités par un traitement antiulcéreux

- Complications infectieuses :

Pour 38 patients, l'apparition ou non d'une complication infectieuse a pu être renseignée. Neuf patients (23,7%) ont fait des complications infectieuses pendant la corticothérapie.

Les complications infectieuses rencontrées étaient les suivantes :

- six infections broncho-pulmonaire,
- un herpès oculaire,
- un érysipèle chronique
- et pour un patient, des infections urinaires à répétition.

Parmi 36 pour lesquels la couverture vaccinale (antigrippale et antipneumococcique) a pu être décrite, 31 patients (86,1%) étaient vaccinés contre la grippe et 8 (22,2%) étaient vaccinés contre le pneumocoque.

- Complications cutanées :

Sept patients (17,5%) ont fait des complications cutanées. Ils prenaient en moyenne 7,6 mg/j d'équivalent prednisone.

Les complications observées étaient : des plaies chroniques pour deux patients, une atrophie cutanée pour un patient, des hématomes pour trois patients et un carcinome pour un des patients.

- Prise de poids :

Douze patients (30,8%) ont pris du poids depuis l'introduction de la corticothérapie. Cette donnée était manquante pour un des 40 patients. Dans notre étude, les douze patients ayant pris du poids pendant la corticothérapie prenaient en moyenne 8,7 mg/j d'équivalent prednisone depuis en moyenne 4,4 ans.

-Complications ophtalmologiques :

Les complications ophtalmologiques recherchées étaient une cataracte ou un glaucome.

Pour quatre patients on note l'absence de données concernant l'apparition ou non d'une complication ophtalmologique au cours du traitement par corticoïdes.

Onze patients (30,6%) ont fait une cataracte ou un glaucome après le début de la corticothérapie. Ils prenaient en moyenne 6,3 mg d'équivalent prednisone par jour depuis en moyenne 9,6 ans.

- Ostéoporose cortico-induite :

L'apparition d'une ostéoporose pendant la corticothérapie a pu être spécifiée pour 37 patients. Dix patients (27%) ont développé une ostéoporose. L'imputabilité de la corticothérapie n'a pas pu être établie. Nous n'avons pas pu déterminer si ce diagnostic d'ostéoporose cortisonique a été posé sur la survenue de fractures ou sur les résultats d'une ostéodensitométrie.

Ces patients prenaient en moyenne 6,3 mg/j d'équivalent prednisone au moment de l'étude et les indications initiales de la corticothérapie étaient : une PR pour 4 patients (40%), une PPR pour 3 patients (30%), une maladie de Horton pour un patient (10%), une rectocolite hémorragique pour un patient (10%) et un rhumatisme inflammatoire non étiqueté pour un patient (10%).

Parmi 38 patients (données non disponibles pour deux patients), 9 patients (23,7%) ont bénéficié d'une ostéodensitométrie avant l'introduction ou au début du traitement par corticoïdes.

Treize (32,5%) patients étaient supplémentés en calcium et 29 (72,5%) en vitamine D.

Onze patients (27,5%) suivaient un traitement anti-ostéoporotique. Nous n'avons pas précisé de quelle molécule s'agissait-il.

Parmi les 10 patients ayant développé une ostéoporose pendant la corticothérapie, on retrouvait la prescription d'un traitement anti-ostéoporotique pour 6 d'entre eux, une supplémentation en vitamine D pour 7 d'entre eux et une supplémentation calcique pour 4 de ces 10 patients.

- Troubles de l'humeur, troubles du sommeil et pathologies psychiatriques :

Pour 7 patients (17,5%), des troubles de l'humeur ont été rapportés depuis l'introduction des corticoïdes. Ces troubles de l'humeur étaient des symptômes à type d'irritabilité pour 3 patients, à type d'agressivité pour 1 patient et un syndrome dépressif pour 3 patients.

Des troubles du sommeil ont été décrits pour 3 patients (7,5%).

La posologie moyenne d'équivalent prednisone chez les patients ayant développé des troubles de l'humeur ou des troubles du sommeil était de 8,8 mg/j.

Aucune pathologie psychiatrique antérieure à l'introduction des corticoïdes n'a été aggravée et aucune pathologie psychiatrique de novo n'est apparue au cours de la corticothérapie.

- Troubles cognitifs :

Des troubles cognitifs préexistants à la corticothérapie se sont aggravés pour deux patients (5%).

Des troubles cognitifs sont apparus au cours du traitement par corticoïdes pour trois patients (7,5%) sans qu'une imputabilité n'ait pu être définie. Ces patients prenaient en moyenne 6,5 mg/j.

- Autres mesures adjuvantes :

Huit patients (20%) bénéficiaient d'une supplémentation en potassium.

Concernant la surveillance du bilan biologique, le ionogramme était surveillé régulièrement chez 39 patients (97,5%), la glycémie chez 32 patients (80%), la vitamine D chez 16 patients (40%) et le bilan lipidique chez 27 patients (67,5%).

- *Synthèse des complications* (tableau 7) :

Tableau 7 : Complications rencontrées au cours de la corticothérapie

Complications	Fréquence	Pourcentage %
Apparition d'une HTA	1	2,5
Aggravation d'une HTA préexistante	4	10
Décompensation cardiaque	8	20,5
Diabète cortico-induit	2	5,1
Décompensation d'un diabète préexistant	2	5
Prise de poids	12	30,8
Ostéoporose	10	27
Complications digestive	4	10,3
Complications infectieuses	9	23,7
Complications ophtalmologiques	11	30,6
Complications cutanées	7	17,5
Troubles de l'humeur	7	17,5
Troubles du sommeil	3	7,5
Aggravation de troubles cognitifs préexistants	2	5
Apparition de troubles cognitifs	3	7,5

Quatrième partie - DISCUSSION

Il ne faut pas perdre de vue que les complications retrouvées chez les personnes âgées de plus de 75 ans sous corticoïdes sont à la fois le résultat de la corticothérapie, de la pathologie sous-jacente ayant motivée la prescription des glucocorticoïdes et du vieillissement.

1) CARACTERISTIQUES GENERALES

Les résultats de cette étude sont uniquement descriptifs car le nombre de patients est insuffisant pour rechercher une imputabilité ou élargir les résultats.

Dans le souci de réaliser un questionnaire le plus concis et le plus court possible afin d'obtenir le plus grand nombre de réponses possible, certaines caractéristiques de la population, des complications ou des mesures adjuvantes sont manquantes. Nous n'avons pas renseigné qui était le prescripteur initial (médecin généraliste ou spécialiste).

La majorité des patients étaient supposés autonomes puisque 70% des patients géraient leur traitement eux même.

L'autonomie n'a pas pu être évaluée par les scores ADL et IADL car ces données sont peu disponibles dans les dossiers des médecins généralistes. Nous avons donc tenté d'approcher le degré d'autonomie des patients, en demandant simplement s'il gérait lui-même son traitement, ou bien si une tierce personne (personnel médical/paramédical ou aidant(e) principal(e)) gérait le traitement du patient.

Le lieu de vie des patients traduit également une certaine autonomie des patients qui vivent pour la plupart à domicile (90%).

Le MMS étant également peu disponible dans les dossiers des médecins généralistes, nous avons demandé aux praticiens s'ils avaient notion de troubles cognitifs avant l'introduction des corticoïdes parmi les patients de l'étude. Des troubles cognitifs avaient été repérés chez 12,5% des patients au début de la corticothérapie, mais ce chiffre est probablement sous-estimé, le dépistage précoce étant souvent non réalisé.

De même, l'évaluation du degré de comorbidité des patients ne tient pas compte d'échelles ou d'indices validés tels que la CIRS ou l'indice de Charlson.

Dans cette étude, les patients avaient de nombreuses comorbidités puisque 62,5% des patients avaient 3 comorbidités ou plus.

Cette tendance se retrouve également à travers la grande polymédication des patients puisqu'ils prenaient en moyenne $6,75 \pm 2,75$ médicaments par jour. Un paramètre retrouvé dans certaines études n'a pas été recherché, l'automédication.

Au cours de cette étude, 77% des patients étaient des femmes, ce qui coïncide avec les autres études.

Les principales indications de la corticothérapie prolongées étaient les pathologies rhumatismales avec en tête de file la PPR (47,5%), suivit par la PR (25%), puis la maladie de Horton (10%). Ces résultats rejoignent les chiffres de la population générale. Les patients traités pour une PPR étaient représentés par 79% de femmes étaient âgés en moyenne de 85,5 ans. Ceux traités pour une PR étaient à 80% des femmes et étaient âgés en moyenne de 89,1 ans. Enfin, les patients traités pour une maladie de Horton n'étaient que des femmes âgées en moyenne de 84 ans.

Les chiffres concernant la durée de la corticothérapie ($8,1 \pm 9,8$ ans en moyenne, médiane à 1,8 ans) avec une grande différence entre la moyenne et la médiane ainsi qu'un grand écart type sont le reflet de l'importante hétérogénéité des pratiques.

2) COMPLICATION METABOLIQUES ET CARDIOVASCULAIRES

2.1 Diabète

L'apparition d'un diabète cortico-induit ou le déséquilibre d'un diabète préexistant fait parti des complications bien connues et redoutées de la corticothérapie. Cependant, leur prise en charge optimale, ainsi que les méthodes de prévention et de dépistage restent très variables entre les praticiens et ne font l'objet d'aucun consensus.

Par ailleurs, il a également été décrit que le métabolisme glucidique est modifié chez la personne âgée, avec une altération de l'insulinosécrétion et une majoration de l'insulinorésistance.

2.1.2 : Les mécanismes

Les mécanismes responsables de la survenue d'un diabète cortico-induit sont multiples et pour certains, controversés. Les principaux mécanismes de l'excès de glucocorticoïdes décrits sont (8) :

- une stimulation de la néoglucogenèse hépatique ;
- une diminution de la sensibilité à l'insuline au niveau du foie et des muscles squelettiques ;
- une insulino-résistance de manière directe en interférant avec le récepteur de l'insuline et de manière indirecte en stimulant la lipolyse et la protéolyse, entraînant une augmentation du nombre d'acides gras et d'acides aminés ;
- une altération de la sécrétion d'insuline par les cellules beta-pancréatique.

Ces mécanismes interviennent dans le métabolisme du glucose en période post-prandiale.

2.1.3 Prévalence et facteurs de risque:

La prévalence et les facteurs de risque du diabète cortico-induit dans le traitement des maladies inflammatoires systémiques restent mal connus.

2.1.3.1 Prévalence

La prévalence du diabète cortico-induit varie en fonction des études et des populations étudiées, allant de 20% (9) (10) chez des patients atteints de maladies systémiques et âgés en moyenne entre 49,5 et 52 ans, à 40% chez des patients avec une néphropathie primaire (11). Mais la durée moyenne de suivi des études ne dépassait pas 17 mois.

Dans notre étude, les chiffres retrouvés sont inférieurs puisque 5,1% des patients ont développé un diabète après l'introduction des corticoïdes.

Le diabète cortico-induit est une complication précoce dont le délais d'apparition moyen est de 3 mois (9). Il peut survenir dès le premier mois d'utilisation des glucocorticoïdes mais également au-delà de 6 mois, d'où l'intérêt de maintenir une surveillance glycémique. Le risque de survenue de diabète cortico-induit précoce est favorisé par des doses initialement élevées de glucocorticoïdes.

2.1.3.2 Facteurs de risque

D'après une étude basée sur une population de patients âgés de plus de 64 ans (75 ans en moyenne), la corticothérapie multiplie par 2,3 le risque de développer un diabète chez les patients non diabétiques (12). Ce risque dépend à la fois de la dose quotidienne de glucocorticoïdes et de la dose cumulée (13) (14).

Les autres facteurs de risques de diabète cortico-induit connus sont un âge avancé, un IMC élevé et la présence d'un antécédent familial de diabète.

Récemment, de nouveaux facteurs de risque ont été mis en évidence comme l'origine ethnique afro-antillaise et l'existence d'au moins 2 facteurs de risque cardio-vasculaire (10).

Chez les patients diabétiques connus, l'administration de corticoïdes augmente de façon quasi systématique les glycémies. En effet, dans une étude à propos de 80 patients diabétiques de type 2 et exposés pendant 3 jours à des bolus intraveineux de méthylprednisolone, 64% nécessitaient une insulinothérapie et les patients âgés de plus de 70 ans avaient 3 fois plus de risque d'y avoir recours (15). Un mauvais contrôle glycémique initial favorisait le recours à un traitement par insuline (15).

Dans notre étude, 3 patients étaient diabétiques avant l'introduction des corticoïdes, dont 2 se sont déséquilibrés au cours de la corticothérapie.

2.1.3 Dépistage et surveillance

Le dépistage et le traitement du diabète cortico-induit ne font l'objet d'aucun consensus et les pratiques sont hétérogènes entre les différents praticiens.

Dans le cadre du dépistage du diabète cortico-induit, la mesure de la glycémie post-prandiale est bien plus pertinente que la glycémie à jeun qui peut-être faussement normale (10). La mesure de l'hémoglobine glyquée ne semble pas être un bon moyen de dépistage (16).

Ces glycémies (post-prandiales) peuvent être initialement réalisées de manière hebdomadaire pendant 1 mois, puis mensuelle selon les caractéristiques du patient (17). Bien sûr, s'il existe un diabète préexistant à la corticothérapie, il faudra renforcer la surveillance glycémique.

Dans notre étude, la glycémie était surveillée de façon régulière chez 32 (80%) patients. Nous n'avons pas précisé à quel rythme cette surveillance était réalisée, mais bien souvent, elle faisait partie du ionogramme standard.

2.1.4 Prévention et traitement:

La prise en charge du diabète cortico-induit s'articule autour d'un traitement médicamenteux et non médicamenteux ; elle doit être adaptée aux particularités de chaque patient.

L'hyperosmolarité, qui est le mode de décompensation du diabète cortico-induit, est la complication aiguë à craindre.

2.1.4.1 : Traitement non médicamenteux

2.1.4.1.1 Éducation thérapeutique

L'éducation diabétique, qui est un élément essentiel de la prise en charge, doit être multidisciplinaire et s'adresse aussi bien au patient qu'à l'entourage (18).

L'éducation de l'entourage est d'autant plus vraie si la personne âgée est dépendante.

2.1.4.1.2 Conseils hygiéno-diététiques

Un régime « pauvre en sucres » est facilement prescrit mais il faut être prudent car chez la personne âgée, la ration calorique est souvent faible et ils souffrent fréquemment de dénutrition. Dans notre étude, 12,5% des patients présentaient une dénutrition et 12,5% une dénutrition sévère. Les conseils diététiques ont donc comme but premier de maintenir un équilibre nutritionnel ; ils doivent prendre en compte les goûts du patient et respecter la dimension sociale du repas (19).

Dans notre étude, un régime pauvre en sucre a été prescrit pour 17,5% des patients et n'a pas permis de prévenir l'apparition d'un diabète cortico-induit. Nous ne savons pas quelle était l'observance de ce régime.

2.4.1.3 Activité physique

L'activité physique doit être encouragée et adaptée aux capacités ainsi qu'aux handicaps sensoriels du patient (19). L'entraînement d'endurance doit être privilégié car il favorise la perte de masse grasse. Il faut toutefois rester vigilant car il existe un risque d'hypoglycémie à distance de l'effort.

2.1.4.2 : Traitement médicamenteux

Généralement, des antidiabétiques oraux sont prescrits en première intention. La Metformine est la molécule habituellement utilisée chez les personnes âgées tout en restant vigilant sur l'adaptation de la posologie à la fonction rénale, le risque de malabsorption en vitamine 12 et le risque d'intolérance digestive.

Les antidiabétiques oraux peuvent être suffisants lorsque de faibles doses de glucocorticoïdes sont administrées sur de longues périodes. Sinon, il faudra avoir recours à une insulinothérapie (20). Dans une étude comprenant 150 patients atteints de maladies systémiques inflammatoires et auto-immunes, 27% des patients ayant développé un diabète cortico-induit ont nécessité une insulinothérapie (10).

D'après les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), les objectifs glycémiques chez les personnes âgées doivent être adaptés à la fragilité du patient. Pour les patients « vigoureux », les glycémies doivent être comprises entre 0,9 et 1,26 g/l avec une HbA1c entre 6,5 et 7,5%. Pour les patients « fragiles » les glycémies doivent être comprises entre 1,26 et 1,60 g/l avec une HbA1c entre 7,5% et 8,5% et pour les personnes âgées « malades », les glycémies doivent être inférieures ou égales à 2 g/l avec une HbA1c inférieure ou égale à 9% (21). Cependant, le contrôle des chiffres glycémiques ne doit pas se faire aux dépens d'hypoglycémies trop fréquentes. Le traitement du diabète cortico-induit doit avoir pour but de diminuer les glycémies mais aussi de prendre en charge les facteurs de risque cardio-vasculaire associés.

2.2 Hypertension artérielle

Tout comme le diabète, l'hypertension artérielle cortico-induite est une complication bien connue et redoutée par les praticiens.

Récemment, une hypothèse distingue deux formes d'HTA cortico-induites (17). La première apparaîtrait précocement au cours des premiers jours voir des premières semaines. Elle serait la plus « cortico-induite » des deux et serait indépendante des facteurs de risque cardio-vasculaires. La deuxième, plus tardive, surviendrait chez les patients ayant pris du poids ou développé une lipodystrophie.

2.2.1 Mécanismes

L'activité minéralocorticoïde des glucocorticoïdes endogènes serait mineure. En effet, l'administration de spironolactone, qui est un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes, ne permet ni la prévention ni le traitement de l'hypertension artérielle cortico-induite (22).

La rétention hydrosodée qui résulte de la stimulation des récepteurs minéralocorticoïdes n'interviendrait donc pas dans l'augmentation des chiffres tensionnels au cours d'une corticothérapie. Il en découle que la variation de la tension artérielle sous corticothérapie ne dépend pas des apports sodés et qu'un régime désodé est ainsi inutile dans la prévention de l'hypertension artérielle cortico-induite (23).

Les mécanismes mis en jeu sont complexes et encore peu connus. Ils feraient intervenir une hypercontractilité cardiaque, une activation du système rénine-angiotensine, ou encore une augmentation des résistances vasculaires périphériques (24).

2.2.2 Incidence

Il est difficile de connaître l'incidence de l'hypertension artérielle de novo lors d'une corticothérapie prolongée, qui varie énormément (de 0 à 90%) en fonction des études selon la population étudiée, la posologie utilisée et la durée du traitement (25) (26).

Cependant, il semblerait d'après la plupart des études, que cette incidence soit de 10 à 15% (27), (28). Dans une étude ne regroupant que des patients de 65 ans et plus, cette incidence est de 37% (22).

Le risque de développer une HTA est 2,2 (1,4-3,8) fois plus élevé sous glucocorticoïdes (29).

Dans notre étude, 1 patient (2,5%) a développé une HTA de novo et 4 patients (10%) ont aggravé une hypertension artérielle préexistante.

2.2.3 Facteurs de risque

Les facteurs de risque sont très mal connus mais l'hypertension artérielle cortico-induite semble être corrélée à la posologie, à la durée des corticoïdes (29), ainsi qu'aux antécédents familiaux d'HTA.

Dans l'étude de Sato et al. (22), les patients qui ont développé une hypertension artérielle de novo recevaient tous 20 mg/j ou plus d'équivalent prednisone.

Dans notre étude, l'unique patient ayant développé une HTA de novo prenait des corticoïdes depuis 2 ans à la dose de 6 mg/j d'équivalent prednisone au moment de l'étude. Les 4 patients ayant aggravé leur HTA préexistante étaient sous corticoïdes depuis en moyenne 6,25 ans à la dose de 10 mg/j d'équivalent prednisone au moment de l'étude.

2.2.4 Dépistage

Il repose sur une mesure de la pression artérielle qui doit être systématique et réalisée dans de bonnes conditions.

2.2.5 Prévention et traitement

La prise en charge préventive de l'hypertension artérielle cortico-induite n'est à ce jour pas codifiée.

2.2.5.1 Traitement non médicamenteux

Depuis des années, un régime sans sel est recommandé afin de réduire l'hypertension artérielle. Pourtant, comme cela a été décrit plus haut, l'action minéralocorticoïde avec rétention hydrosodée n'interviendrait quasiment pas dans l'HTA cortico-induite, rendant désuet la prescription d'un

régime désodé. Une étude croisée randomisée comprenant 49 patients appuie ce constat en ne retrouvant aucune relation significative entre les apports sodés et les variations des chiffres tensionnels sous corticoïdes (23).

Cependant, plus de deux tiers des internistes français le prescrivent encore (30).

Dans notre étude, 10 patients (25%) suivaient un régime pauvre en sel. A noter que nous ne connaissons pas l'observance de ce régime par les patients.

Parmi les patients ayant suivi un régime pauvre en sel, 4 patients ont fait une décompensation cardiaque et 2 patients ont aggravés leur HTA préexistante. Cette observation met en valeur l'absence d'efficacité d'un régime sans sel dans la prévention de l'HTA au cours d'une corticothérapie.

Comme pour le diabète, tous les facteurs de risque cardio-vasculaires associés doivent être pris en charge et un exercice physique régulier et adapté doit être encouragé.

2.2.5.2 Traitement médicamenteux

Les spironolactones, antagonistes du récepteur des minéralocorticoïdes, ne seraient pas les molécules de choix puisque que l'action minéralocorticoïdes des glucocorticoïdes ne semble pas intervenir (24) dans les mécanismes de l'HTA cortico-induite.

En revanche, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les sartans seraient à prescrire en première intention (31).

Les inhibiteurs calciques seraient également efficaces (22).

Par ailleurs, l'absence d'action minéralocorticoïde des glucocorticoïdes rend inutile la supplémentation potassique, sauf en raison de la prescription associée d'un thiazidique ou de furosémide.

Dans notre étude, 8 patients (20%) étaient supplémentés en potassium mais nous n'avons pas détaillé les molécules du traitement associé à corticothérapie. On peut croire, aux vues des nombreuses comorbidités des patients et de la polymédication, que des traitements associés justifiaient cette supplémentation.

2.3 Dyslipidémie

2.3.1 Mécanismes

Les mécanismes des glucocorticoïdes sur le métabolisme lipidique sont eux aussi peu connus. Les données concernant l'incidence de la dyslipidémie cortico-induite sont rares et très discordantes en raison l'hétérogénéité des populations étudiées.

En effet, certaines études soulèvent l'absence de modification des paramètres lipidiques chez les patients traités par glucocorticoïdes (32), alors que d'autres retrouvent même une amélioration du profil lipidique notamment chez les patients âgés de plus de 60 ans (33). Par ailleurs, des auteurs affirment que l'hypercorticisme, entraîne une hypertriglycémie ainsi qu'une hypercholestérolémie (avec une augmentation du LDL-cholestérol et un HDL-cholestérol diminué ou inchangé) (34).

Une lipodystrophie associée serait délétère sur le profil lipidique (35).

Le bilan lipidique doit être surveillé chez les patients sous corticothérapie au long cours. Il n'existe pas de consensus sur la fréquence, mais une surveillance bi-annuelle paraît adaptée (17).

Il n'y a pas de prise en charge codifiée de la dyslipidémie cortico-induite mais elle doit être précoce. Un traitement par une statine peut être nécessaire. La prise en charge de l'ensemble des facteurs de risque cardio-vasculaires va de soi. La pertinence d'un régime n'a pas été évaluée.

2.4 Lipodystrophie et prise de poids

La lipodystrophie est l'effet indésirable le plus redouté par les patients et est associé à une mauvaise observance des corticoïdes en raison de l'impact esthétique (27).

2.4.1 Mécanismes

L'hyperphagie induite par les corticoïdes favorise la prise de poids qui se fait au profit de la masse grasse.

La lipodystrophie consiste en une hypertrophie du tissu adipeux viscéral, mais aussi du visage et de la zone cervico-dorsale.

Ces anomalies de répartition du tissu adipeux cortico-induits peuvent être expliqués par différents mécanismes mal connus :

- une régulation différente du métabolisme lipidique par les glucocorticoïdes dans le tissu adipeux viscéral et sous-cutané,
- une augmentation de la lipolyse périphérique et une activation de la différenciation adipocytaire au niveau du tissu adipeux viscéral par les glucocorticoïdes (36).

2.4.2 Incidence

Dans une étude incluant 80 patients sous corticothérapie systémique à posologie élevée (≥ 20 mg/j) depuis au moins 3 mois, une prise de poids supérieure ou égale à 3Kg a été notée chez 15% et 34% des patients après 3 mois et 6 mois d'exposition (27).

Une autre étude prospective à propos de 37 patients âgés de 75 ans en moyenne, sous corticothérapie pour une maladie de Horton, montre que 48% et 60% des patients ont développé une lipodystrophie cortico-induite, respectivement à 3 mois puis 12 mois d'exposition (37).

Cette prise de poids n'est pas une simple complication « esthétique » puisqu'elle est associée à une apparition précoce de dyslipidémie, de résistance à l'insuline, d'hypertension artérielle, ainsi qu'à une augmentation du risque cardio-vasculaire globale (38).

Dans notre étude, douze patients (30,8%) ont pris du poids depuis l'introduction de la corticothérapie.

2.4.3 Facteurs de risque

Le risque de lipodystrophie est plus important chez la femme et les sujets jeunes, âgés de moins de 50 ans.

La prise de poids augmente avec l'IMC et les apports caloriques. Elle est également associée à l'intensité de l'exposition aux corticoïdes. Au-delà d'une posologie de 20 mg/j, une lipodystrophie est retrouvée chez presque deux tiers des patients (39).

Dans notre étude, les douze patients ayant pris du poids pendant la corticothérapie prenaient en moyenne 8,7 mg/j d'équivalent prednisone depuis en moyenne 4,4 ans.

Le profil adipokinique initial semble également modifier le risque de développer une anomalie de la répartition du tissu adipeux sous corticoïdes (40).

2.4.4 Dépistage

Il est indispensable de suivre le poids et l'IMC des patients régulièrement. La mesure du tour de taille et du tour de hanche est également intéressante.

Un suivi photographique peut également être associé mais son appréciation reste subjective.

2.4.5 Traitement

La lipodystrophie et la prise de poids s'améliorent avec la diminution ou l'arrêt des corticoïdes. En dessous d'une posologie moyenne de 4 mg/j (37), elles disparaissent chez 71% des patients.

Un exercice physique adapté doit être encouragé et l'ensemble des facteurs de risque cardio-vasculaire doit être traité.

Concernant l'alimentation, un régime hypocalorique est recommandé pour la population générale. Cependant, chez la personne âgée il faut être prudent (cf paragraphe 2.1.4.1.2) et ne pas hésiter à avoir recours à une diététicienne.

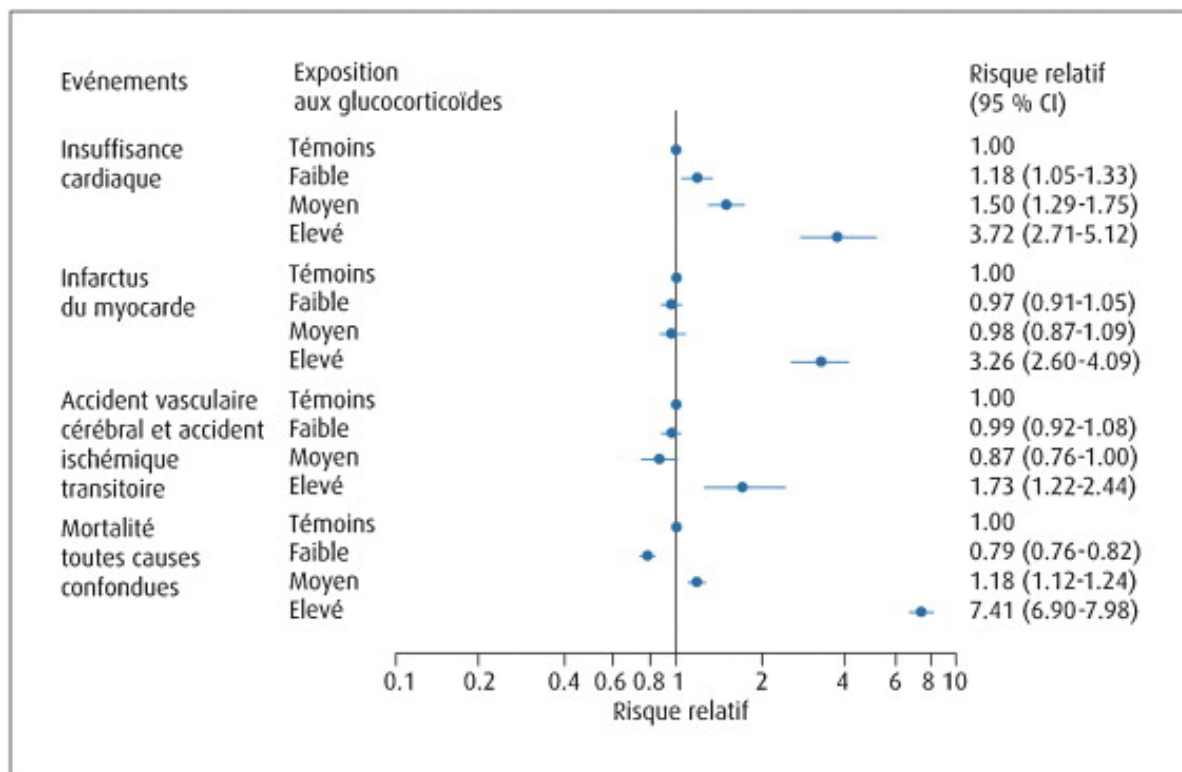
L'albuminémie était disponible pour 10 patients (25%) seulement, elle était de $31,3 \pm 5,35$ g/l (de 24,6 à 43 g/l). Cependant, le taux d'albuminémie, très dépendant de l'inflammation chronique, aurait été un mauvais reflet de l'état nutritionnel.

2.5 Risque cardio-vasculaire global

Le risque cardio-vasculaire global (coronaropathie, insuffisance cardiaque, accidents vasculaires cérébraux) augmenterait à partir de posologies supérieures ou égales à 7,5 mg d'équivalent prednisone par jour (41), notamment en raison d'un état d'hypercoagulabilité. Dans une étude de cohorte de 68781 patients menée par Wei et al., le risque d'accident cardiovasculaire était multiplié par 2,5 sous corticoïdes (41). Il augmente avec l'intensité de l'exposition aux corticoïdes. Il est également associé aux autres facteurs de risque cardio-vasculaires cortico-induits et à la lipodystrophie.

En revanche, pour les corticothérapies de faible dose ($< 7,5$ mg/j) seuls les événements cardio-vasculaires graves sont augmentés (41) (42) (figure 3).

Figure 3 : Risque de maladies cardiovasculaires chez des patients traités par glucocorticoïdes (41)



La place de la réalisation d'un bilan paraclinique pré-thérapeutique n'a pas été définie. Cependant, il paraît souhaitable que les patients avec plusieurs (au moins 3) facteurs de risque cardio-vasculaires bénéficient d'un dépistage de l'artériosclérose et de la dysfonction myocardique.

Dans notre étude, nous n'avons évalué que la prévalence des décompensations cardiaques au cours de la corticothérapie. Huit patients (20,5%) ont fait une décompensation cardiaque au cours de la corticothérapie et tous avaient au moins une insuffisance cardiaque ou une HTA préexistante.

Ces résultats confirment la pertinence de ce dépistage, par exemple par une échographie doppler des troncs supra-aortiques (EDTSA) et par une échographie trans-thoracique (ETT).

3) OSTÉOPOROSE CORTISONIQUE

L'ostéoporose cortisonique est la première cause d'ostéoporose secondaire (43).

Chez la personne âgée, les effets du vieillissement viennent s'additionner à ceux de la corticothérapie : diminution de la densité minérale osseuse et diminution de la résistance mécanique.

En raison d'une forte association aux fractures, l'ostéoporose constitue un problème de santé publique et malgré la disponibilité de thérapeutiques efficaces, peu de patients reçoivent une prévention. Cependant, comme le montre une étude hollandaise, on peut noter une augmentation des prescriptions de biphosphonates chez des patients traités par corticothérapie prolongée entre 2001 et 2005 (54% contre 38%, $p=0,001$) (44).

3.1 Mécanismes

En plus des atteintes osseuses liées aux glucocorticoïdes, il ne faut pas oublier l'effet de l'inflammation liée à la pathologie ayant motivée la prescription de corticoïdes, responsable d'un remodelage osseux anormal avec un déséquilibre en faveur de la résorption osseuse.

Les glucocorticoïdes ont des effets osseux directs et indirects.

Les effets directs des glucocorticoïdes entraînent une inhibition de la formation osseuse (45).

Les corticoïdes agissent sur les ostéoblastes en diminuant leur nombre, leur fonction et en favorisant leur apoptose.

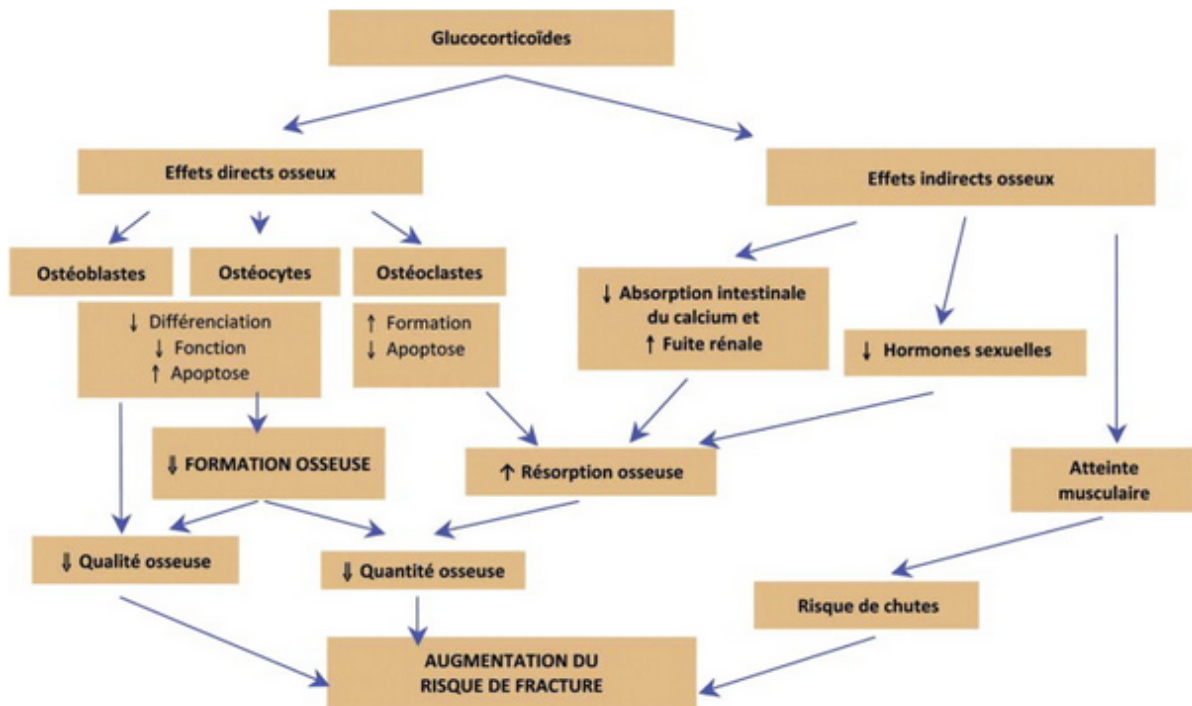
L'action exercée sur les ostéocytes conduit également à une augmentation de leur apoptose.

Enfin, l'action exercée sur les ostéoclastes serait responsable de la perte osseuse précoce observée lors d'une corticothérapie, avec une augmentation du nombre et de la fonction des ostéoclastes et une diminution de leur apoptose.

Les effets osseux indirects des glucocorticoïdes sont la diminution de l'absorption intestinale de calcium avec augmentation de l'excrétion rénale de calcium, l'hypogonadisme et la myopathie cortisonique qui augmente le risque de chute et donc de fracture.

L'éventuel rôle d'une hyperparathyroïdie secondaire n'a pas encore été clairement défini.

Figure 4 : Physiopathologie de l'ostéoporose cortisonique (45)



3.2 Facteurs de risque

3.2.1 Perte osseuse

Les glucocorticoïdes induisent une perte osseuse précoce et rapide, dès les six premiers mois d'exposition, puis diminue tout en restant significative. Dans une méta-analyse de 56 études transversales et 10 études longitudinales publiée en 2002, le taux de perte osseuse atteint 10 à 15% au cours de la première année (46).

Cette perte osseuse prédomine sur l'os trabéculaire et pas cortical, d'où la fréquence des fractures vertébrales et costales.

L'amplitude de cette perte osseuse dépend de la dose cumulée, de la maladie sous-jacente et de son traitement (46).

Cependant, il n'existe aucun critère permettant de prédire la survenue ou l'amplitude de cette perte osseuse chez un individu.

3.2.2 Risque de fracture

Deux larges études (47) (48) ont montré une augmentation du risque fracturaire de 30 à 50% chez les patients traités par corticothérapie prolongée.

Contrairement à la perte osseuse, le risque fracturaire dépend de la dose quotidienne de corticoïde et pas de la dose cumulée. Il apparaît dès 2,5 mais surtout à partir de 7,5 mg/j d'équivalent prednisone.

Tableau 8: Risque relatif de fracture en fonction de la dose de corticoïdes oraux (47)

	Posologie $\leq 2,5$ mg/j (n=50 649)		Posologie entre 2,5 et 7,5 mg/j (n=104 833)		Posologie $\geq 7,5$ mg/j (n=87 949)	
	n	RR (IC 95%)	n	RR (IC 95%)	n	RR (IC 95%)
Fracture périphérique	2 192	1,17 (1,10-1,35)	2 468	1,36 (1,28-1,43)	1 665	1,64 (1,54-1,76)
Fractures de l'avant-bras	531	1,10 (0,96-1,25)	526	1,04 (0,93-1,17)	273	1,19 (1,03-1,39)
Fractures de la hanche	236	0,99 (0,82-1,20)	494	1,77 (1,55-2,02)	328	2,27 (1,94-2,66)
Fracture vertébrale	191	1,55 (1,20-2,01)	440	2,59 (2,16-3,10)	400	5,18 (4,25-6,31)

Le risque fracturaire est précoce mais diminue dès le troisième mois après l'arrêt des glucocorticoïdes.

Chez la personne âgée de plus de 70 ans, le risque de fracture vertébrale est 5 fois plus élevé que chez les patients âgés de moins de 60 ans (49).

Les corticoïdes locaux n'augmenteraient pas le risque de fracture. Concernant les corticoïdes administrés par voie intraveineuse, les données de la littérature sont discordantes et ne permettent pas de conclure sur leurs conséquences osseuses.

3.2.3 Evaluation du risque fracturaire chez les patients traités par corticothérapie prolongée

Le risque de fracture n'est pas seulement expliqué par la corticothérapie, il est multifactoriel.

Il dépend de la situation osseuse sous-jacente (modifications liées au vieillissement), mais aussi de la pathologie inflammatoire sous-jacente (son activité et ses traitements associés), de l'âge, des

facteurs de risque de chute (donc de la sarcopénie), des antécédents de chute et de fracture, de l'IMC, d'une éventuelle exposition tabagique, du statut hormonal (ménopause), de l'hypogonadisme, de l'activité physique, d'une carence en vitamine D, de la malabsorption intestinale et d'une éventuelle hospitalisation récente.

L'antécédent personnel de fracture périphérique est le plus important des facteurs de risque de fracture vertébrale au cours de la polyarthrite rhumatoïde (50). La prévalence des fractures vertébrales serait sous-estimée en raison de l'effet antalgique des corticoïdes.

L'interprétation des résultats de la densitométrie osseuse est difficile dans le contexte de corticothérapie prolongée, car l'incidence des fractures est plus importante que ne le voudrait la densité minérale osseuse. Le seuil de densité osseuse à partir duquel le risque de fracture est considéré comme important est $T=-1,5$ et non pas $T=-2,5$ comme dans l'ostéoporose post-ménopausique (51).

La corticothérapie prolongée est un des facteur de risque du score FRAX®, proposé par l'OMS en 2008. Ce score permet d'estimer le risque absolu de fracture « majeure » à 10 ans chez les patients de 40 ans et plus (52).

Les recommandations internationales actualisées en 2010 par l'American College of Rheumatology (ACR) puis en 2012 par l'International Osteoporosis Foundation (IOF) et l'European Calcified Tissue Society (ECTS) incluent le FRAX® dans les stratégies thérapeutiques (53). Cependant, il ne prend pas en compte la durée ni la dose de la corticothérapie alors que cette dernière influe de manière significative sur le risque de fracture. Il a donc été proposé d'adapter ce score en le diminuant de 20% pour une dose d'équivalent prednisone inférieure ou égale à 2,5 mg/j et de la majorer de 15% pour une dose supérieure ou égale à 7,5 mg/j (54) (55).

3.3 Prévention et traitement de l'ostéoporose cortisonique

3.3.1 Evaluation du risque d'ostéoporose et de fracture

3.3.1.1 Recherche d'un antécédent personnel de fracture

Il est important de rechercher un antécédent de fracture de faible traumatisme car il constitue le principal risque de nouvelle fracture.

D'autre part, il faut rechercher des fractures vertébrales devant les situations suivantes : si le patient présente une perte de taille d'au moins 4 cm par rapport à la taille rapportée à ses 20 ans ou

d'au moins 2 cm au cours du suivi, ou bien s'il présente des rachialgies. Cette recherche de fractures vertébrales peut être réalisée soit par radiographies standards du rachis, soit par le Vertebral Fracture Assessment (VFA) grâce à des appareils d'absorption biphotonique à rayons-X. Cette évaluation peut être réalisée systématiquement chez les patients recevant une corticothérapie supérieure ou égale à 5 mg/j et pendant au moins 3 mois (56). En effet, les corticoïdes sont des antalgiques, les fractures vertébrales peuvent donc passer inaperçues.

3.3.1.2 Mesure de la densité minérale osseuse

Il est recommandé (d'après un accord professionnel) de réaliser une densitométrie osseuse (DMO) pour chaque patient qui débute une corticothérapie orale. En France, cette évaluation est remboursée pour une corticothérapie par voie orale supérieure ou égale à 7,5 mg/j pendant au moins 3 mois.

En revanche, la mesure de la DMO seule est insuffisante pour prédire le risque de fracture ou décider d'un traitement anti-ostéoporotique chez les patients sous corticothérapie orale (54).

3.3.1.3 Calcul du FRAX®

En France, il n'est actuellement pas recommandé d'utiliser le score FRAX® pour la prise en charge de l'ostéoporose cortisonique chez les patients âgés de plus de 75 ans (54).

3.3.2 Les mesures générales

L'usage de la dose minimale efficace doit être une priorité, tout comme l'éradication des autres facteurs de risque d'ostéoporose.

Il est recommandé de compenser les carences alimentaires en calcium et d'assurer une concentration sérique optimale en 25-hydroxyvitamine D. Dans la population générale ce seuil de concentration en 25-hydroxyvitamine D est fixé à 30 ng/ml, mais il n'a pas été établi dans l'ostéoporose cortisonique. Une supplémentation médicamenteuse en calcium est recommandée en cas de carence alimentaire à raison de 800 à 1200 mg/j. Les apports peuvent être évalués par une enquête alimentaire. Cette mesure est largement réalisée lorsque les médecins prescrivent des corticoïdes. D'ailleurs, dans notre étude, 29 patients (72,5%) étaient supplémentés en vitamine D et 13 patients (32,5%) étaient supplémentés en calcium (45).

La prévention du risque de chute (et donc de sarcopénie) est également une mesure importante.

Le tableau 9 reprend l'ensemble de ces recommandations générales.

Tableau 9 : Recommandations générales sur les règles hygiéno-diététiques, l'évaluation et le suivi de l'ostéoporose cortico-induite chez les sujets débutant une corticothérapie pour une durée d'au moins trois mois (55)

Recommandations	Niveau de preuve
Recherche de la dose de corticoïdes la plus faible	C
Privilégier les traitements d'épargne cortisonique	C
Prendre en compte les autres modes d'administration de la corticothérapie (topiques, formes inhalées)	C
Assurer des apports calciques (alimentation) et en vitamine D suffisants	C
Promouvoir une activité physique régulière	C
Promouvoir un arrêt du tabagisme et une diminution de la consommation excessive d'alcool	C
Prévenir le risque de chutes chez le sujet âgé	A

3.3.3 Stratégie thérapeutique chez les patients de plus de 75 ans

Les biphosphonates sont le traitement de référence de l'ostéoporose.

En raison d'un nombre insuffisant de sujets inclus dans les études, il n'y a pas de preuve de réduction du risque de fracture non vertébrale par l'administration de biphosphonate chez les patients traités par corticothérapie prolongée.

D'autre part, la durée optimale d'un traitement anti-ostéoporotique au cours d'une corticothérapie prolongée est inconnue car les essais thérapeutiques dans ce contexte ont été réalisés sur de trop courtes durées.

3.3.3.1 les médicaments de l'ostéoporose cortisonique

Les molécules disponibles et leurs indications ainsi que leurs conditions de remboursement sont décrites dans le tableau 10.

Notons que l'alendronate à la dose de 5 mg/j n'est pas disponible en France et que le téraparatide, qui ne peut être prescrit en première intention qu'en cas de risque élevé de fracture, n'est remboursé que s'il existe au moins deux fractures vertébrales au moment du diagnostic.

Tableau 10 : AMM et conditions de remboursement des traitements de l'ostéoporose cortisonique (57)

Specialités	Indications AMM	Indications remboursables
ACTONEL® 5 mg, comprimé (risédronate)	Maintien ou augmentation de la masse osseuse chez les femmes ménopausées, nécessitant une corticothérapie (supérieure à 3 mois), par voie générale à des doses supérieures ou égales à 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone	Idem AMM
DIDRONEL® 400 mg, comprimé (étidronate)	Prévention de la perte osseuse chez les patients nécessitant une corticothérapie prolongée supérieure à 3 mois par voie générale et à dose supérieure à 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone	Non remboursé
FOSAMAX® 5 mg, comprimé (alendronate)	Prévention de la perte osseuse chez les patients nécessitant une corticothérapie prolongée supérieure à 3 mois par voie générale et à dose supérieure à 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone	Non remboursé Forme non disponible en France
ACLASTA 5 mg en intraveineuse (acide zolédronique)	Traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fracture	Idem AMM
FORSTEO 20 µg injection sous-cutanée (tériparatide)	Traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture recevant une corticothérapie au long cours par voie générale	Remboursé à partir de 2 fractures vertébrales pour une durée maximale de 18 mois

L'étidronate 400 mg et l'alendronate 5 mg ne sont plus distribués en France.

3.3.3.2 Stratégie thérapeutique chez les femmes ménopausées et les hommes de plus de 50 ans

Le risque de fracture chez une femme âgée de 70 ans et plus traitée par corticoïdes est les même que celui d'une femme ménopausée avec un antécédent de fracture.

Selon les recommandations de l'IOF/ECTS en 2012 (54), puis de l'HAS en 2014 (58), un traitement anti-ostéoporotique doit être débuté d'emblée en cas d'antécédent de fracture de faible traumatisme, ou si l'âge est supérieur ou égal à 70 ans, ou encore si la dose de la corticothérapie est supérieure ou égale à 7,5 mg/j d'équivalent prednisone (figure 5). Dans ces situations, la réalisation d'ostéodensitométrie est inutile.

Dans une population gériatrique avec des patients âgés de plus de 75 ans, sous corticoïdes depuis au moins 3 mois, un traitement anti-ostéoporotique est donc indiqué d'emblée et il est inutile de réaliser une densitométrie osseuse.

Dans les autres cas, c'est à dire en l'absence de fracture, avec un âge inférieur ou égal à 70 ans et une dose quotidienne d'équivalent prednisone inférieure ou égale à 7,5 mg/j, la décision d'un traitement anti-ostéoporotique repose sur l'évaluation individuelle des facteurs de risque (avec calcul du calcul du FRAX®) et de la densitométrie osseuse.

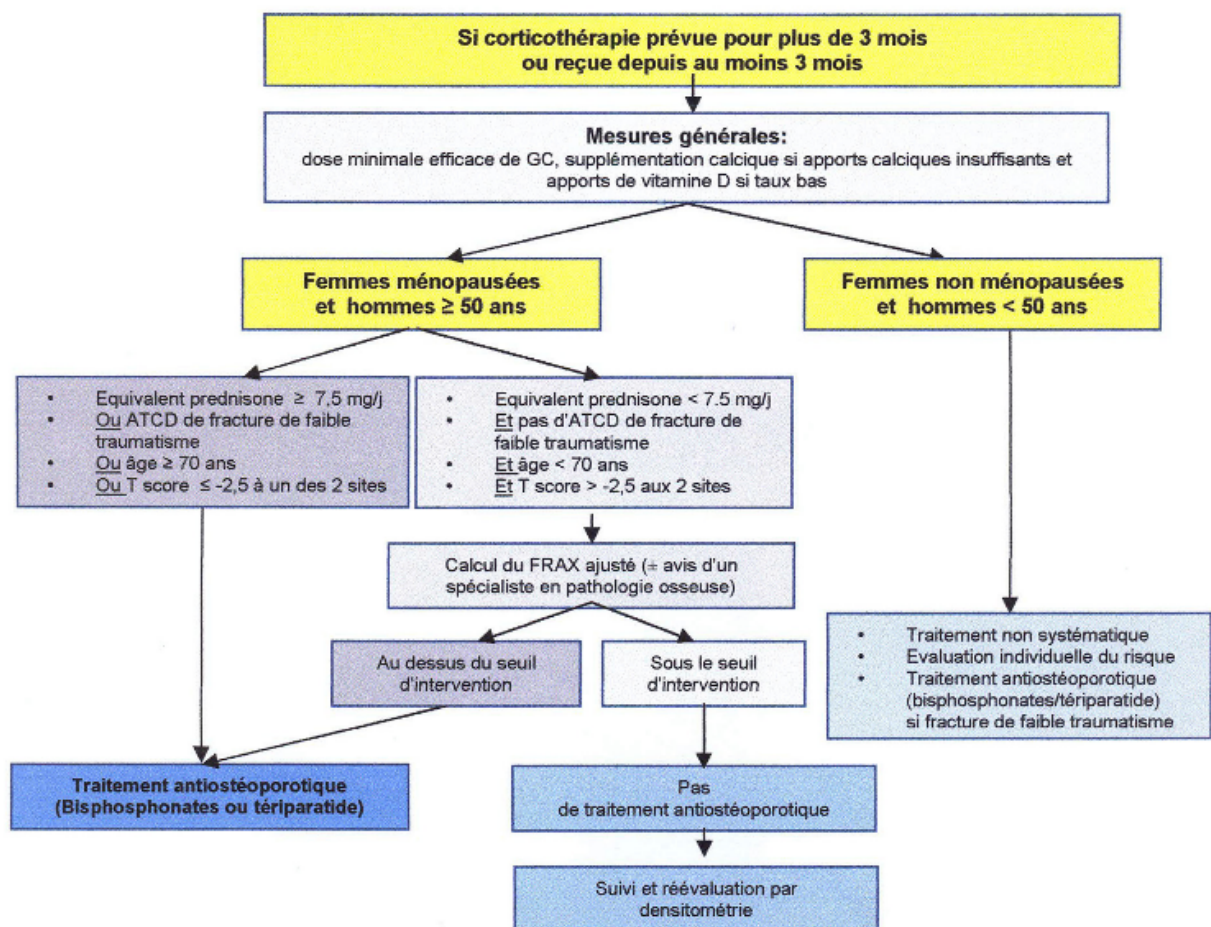


Figure 5 : Décision d'un traitement anti-ostéoporotique (45)

La durée optimale du traitement de l'ostéoporose cortisonique n'est pas connue. L'indication d'un traitement anti-ostéoporotique doit être évaluée de manière individuelle au bout de deux ans en prenant en compte la fragilité osseuse du patient, le contrôle de l'inflammation de la pathologie sous-jacente et la dose nécessaire de glucocorticoïdes.

Le suivi consiste en une évaluation régulière de l'adhésion au traitement, avec une mesure annuelle de la taille et la recherche de fractures vertébrales.

La recherche de fracture vertébrale (par radiographies standards ou VFA) sera réalisée devant une rachialgie ou une perte de taille d'au moins 2 cm au cours du suivi.

En l'absence de traitement anti-ostéoporotique, une densitométrie osseuse annuelle doit être réalisée pendant les deux premières années, puis selon l'évolution (de la densitométrie osseuse, de l'inflammation liée à la maladie sous-jacente) et selon la dose de corticoïdes (45).

En présence d'un traitement anti-ostéoporotique, une ostéodensitométrie osseuse ne sera réalisée qu'en fin de séquence thérapeutique.

Un échec thérapeutique est caractérisé par une perte osseuse supérieure ou égale à 0,03 g/cm³ ou par la survenue d'une fracture par fragilité osseuse. Dans ce cas, l'avis d'un spécialiste doit être demandé (45).

Dans notre étude, dix patients (27%) ont développé une ostéoporose. L'imputabilité de la corticothérapie n'a pas pu être établie.

Ces patients prenaient en moyenne 6,3 mg/j d'équivalent prednisone au moment de l'étude et les indications initiales de la corticothérapie étaient : une PR pour 4 patients (40%), une PPR pour 3 patients (30%), une maladie de Horton pour un patient (10%), une rectocolite hémorragique pour un patient (10%) et un rhumatisme inflammatoire non étiqueté pour un patient (10%).

Nous n'avons pas pu déterminer si ce diagnostic d'ostéoporose a été posé sur la survenue de fractures ou sur les résultats d'une ostéodensitométrie, ni quel était son délais d'apparition par rapport à l'introduction de la corticothérapie.

Parmi les dix patients ayant développé une ostéoporose pendant la corticothérapie, on retrouvait la prescription d'un traitement anti-ostéoporotique au moment du recueil de données pour 6 d'entre eux. Au total, 11 patients (27,5%) bénéficiaient d'un traitement anti-ostéoporotique au moment de l'étude.

Il est possible qu'un certain nombre de patients aient déjà reçu un traitement par biphosphonates avant le recueil de données, mais cet aspect n'a pas été évalué.

Parmi 38 patients (données non disponibles pour deux patients), 9 patients (23,7%) ont bénéficié d'une ostéodensitométrie avant l'introduction ou au début du traitement par corticoïdes.

4) MYOPATHIE CORTISONIQUE

Les symptômes de la myopathie cortisonique (fatigabilité et faiblesse musculaire) sont souvent associés à la désadaptation à l'effort, elle-même liée à la pathologie inflammatoire sous-jacente. Ces symptômes n'ont pas été évalués par notre étude.

La myopathie cortisonique surviendrait chez 15% des patients ayant reçu des doses élevées de corticoïdes au début de leur traitement (27).

Il existerait deux formes de myopathie cortisoniques. La première serait aiguë et surviendrait dans les premiers jours d'exposition à une corticothérapie élevée. Elle serait rare et son mécanisme mal

connu. La deuxième forme de myopathie cortisonique serait la conséquence d'une atrophie musculaire proximale avec une faiblesse et une fatigabilité expliquée par une raréfaction des fibres musculaires de type II.

Par ailleurs, on sait que le vieillissement s'accompagne également d'une diminution des fibres musculaires de type II avec une sarcopénie et une diminution de la force musculaire.

Les conséquences de la myopathie cortisonique sur la qualité de vie n'a pas été mesurée, mais il paraît évident qu'elle aggrave l'ostéoporose cortico-induite et le risque cardio-vasculaire global par la réduction de l'activité physique. Chez la personne âgée, les conséquences sont encore plus lourdes avec une majoration du risque de chute, de fracture, de perte d'autonomie et de décès. Par ailleurs, ces chutes chez les personnes âgées sont d'origine multifactorielles (troubles de la vision, dénutrition, neuropathie diabétique, polymédication).

Aucun médicament ni mesure médicamenteuse n'est indiqué à ce jour pour la prévention ou le traitement de la myopathie cortisonique. Seule l'activité physique régulière permet une amélioration des performances physiques chez les patients traités par glucocorticoïdes au long cours (59).

5) CRAMPES

La survenue de crampes au cours d'une corticothérapie prolongée est fréquente, avec classiquement des crampes en extension dans les doigts.

Elle est le résultat de l'hyperexcitabilité neuromusculaire induite par les corticoïdes.

Il convient de vérifier la kaliémie, la magnésémie et la calcémie, mais elles sont très souvent normales.

Il n'existe pas de traitement efficace, mais ces symptômes régressent bien souvent avec la diminution de la posologie.

Ces symptômes n'ont été évalués par notre étude.

6) OSTEONECROSE ASEPTIQUE CORTICO-INDUITE

L'ostéonécrose aseptique touche préférentiellement la tête fémorale, mais peut également toucher les condyles fémoraux, la tête humérale ou les os du carpe.

La corticothérapie est un facteur de risque d'ostéonécrose (60), mais étant donné sa faible prévalence, aucune étude n'a encore pu mettre en évidence s'il existe un lien avec la dose des corticoïdes, ni s'il existe une dose seuil au-delà de laquelle le risque d'ostéonécrose serait majeur.

Les deux mécanismes évoqués sont la présence d'embolies graisseuses en rapport avec une altération du métabolisme graisseux ou bien, la répétition de micro-fractures responsables d'une ischémie.

La prise en charge est souvent chirurgicale.

7) SYMPTOMES NEURO-PSYCHIATRIQUES

Dès les années 1950 ont été rapportés des cas de psychoses ou de suicides induits par les glucocorticoïdes (61). Pourtant, il existe peu de données dans la littérature concernant les effets des glucocorticoïdes sur le système nerveux central.

L'incidence des troubles psychiatriques cortico-induits observés est extrêmement variable entre les études, en fonction des doses de corticoïde administrées, allant de 1 à 52% (61).

7.1 Troubles neuro-psychiatriques cortico-induits

Les systèmes de classification des troubles psychiatriques cortico-induits utilisés dans les différentes études dépendent de l'époque à laquelle elles ont été réalisées (DSM-IV (Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders), classification de l'ACR), rendant leur exploitation difficile.

7.1.1 Les effets psychiatriques mineurs ou manifestations d'imprégnation

Leur survenue peut toucher 50% voir plus des patients traités par glucocorticoïdes (27). Il s'agit de signes d'excitation mentale tels qu'une réduction du temps de sommeil, une diminution de la sensation de fatigue, une accélération du débit de parole et le sentiment d'être intellectuellement plus efficace. Ils sont bien tolérés.

Dans notre étude, au cours de la corticothérapie, 3 patients (7,5%) ont présentés des troubles du sommeil, 2 patients (5%) ont présenté une irritabilité et 1 patient (2,5%) des troubles de l'humeur à type d'agressivité. Ces chiffres sont probablement sous-estimés en raison de la mauvaise de ces symptômes par les praticiens.

7.1.2 Les symptômes d'alarme

Leur observation est trop aléatoire pour être retenus mais ils sont décrits comme des manifestations anxieuses et/ou dépressives (risques suicidaires, syndromes confusionnels).

Dans notre étude, 3 patients (7,5%) ont présentés un syndrome dépressif après l'introduction des glucocorticoïdes.

7.1.3 Les troubles graves

Ils sont variés mais la symptomatologie thymique prédomine. Dans une étude réalisée en Grande-Bretagne auprès de patients traités par corticoïdes et suivis en médecine générale, le risque de suicidaire ou de conduites suicidaires serait 9 fois plus élevé que dans la population générale (62).

Nous n'avons pas noté de tels événements au cours de notre étude.

7.1.4 Les troubles mnésiques

Des déficits mnésiques ont été rapportés par Newcomer et al. (63). Il faut souligner que cette étude a été réalisée auprès de patients âgés de 18 à 30 ans et en bonne santé (avec peu de comorbidités) et n'est donc pas représentatif de la population que nous avons étudiée.

Dans notre étude, des troubles cognitifs préexistants à la corticothérapie se sont aggravés pour deux patients (5%). Des troubles cognitifs sont apparus au cours du traitement par corticoïdes pour trois patients (7,5%) sans qu'une imputabilité n'ait pu être définie. Là aussi, ces chiffres sont probablement sous-estimés car le MMS est peu évalué chez les personnes âgées suivies en médecine générale.

7.2 Délais d'apparition

Le délais d'apparition des troubles psychiatriques cortico-induits varie selon les études, mais apparaissent globalement très tôt, dès les premiers jours voir les premières semaines, puis disparaissent après la diminution des corticoïdes (61).

D'autres études ont rapporté une prédominance de la symptomatologie dépressive à plus long terme (64).

D'après la définition du trouble psychiatrique cortico-induit la plus utilisée actuellement (DSM-IV), les troubles psychiatriques surviennent dans les huit semaines après l'introduction ou l'augmentation de la corticothérapie systémique et disparaissent après la diminution de la corticothérapie.

7.3 Facteurs de risque

Les troubles psychiatriques cortico-induits observés dans la littérature seraient liés à la dose de corticoïdes administrée. Le risque de développer des symptômes psychiatriques serait présent dès 40 mg/j d'équivalent prednisone. Dans une étude à propos de patients n'ayant pas d'antécédent de troubles psychiatriques avant l'introduction des corticoïdes, 1,3% des patients ont développé des symptômes psychiatriques pour une posologie quotidienne de moins de 40mg contre 18,4% pour les patients traités par une dose quotidienne supérieure ou égale à 80 mg. D'autre part, plus que la simple dose quotidienne de corticoïdes, le rapport du dosage au poids du patient semblerait être un facteur de risque privilégié (65).

Dans notre étude, les patients qui ont fait des complications psychiatriques cortico-induites prenaient en moyenne 7,8 mg/j d'équivalent prednisone. Plus précisément, les patients ayant aggravé ou développé des troubles cognitifs prenaient des corticoïdes à la dose moyenne de 6,5 mg/j et la posologie moyenne de corticoïdes chez les patients ayant développé des troubles de l'humeur ou des troubles du sommeil était de 8,8 mg/j.

La présence d'antécédents psychiatriques non liés à la corticothérapie ne semble pas représenter un facteur de risque et ne contre-indique pas la corticothérapie (66).

Notre étude va dans ce sens puisque nous n'avons pas observé de trouble psychiatrique majeur chez les patients avec un antécédent de trouble psychiatrique antérieur à l'introduction des corticoïdes.

En revanche, la présence d'antécédents psychiatriques sévères sous corticothérapie serait un facteur de risque de troubles psychiatriques cortico-induits lors de la corticothérapie suivante et justifie d'une vigilance accrue et d'une posologie plus faible (62).

Le sexe et l'âge peuvent influencer les symptômes développés par les patients sous corticoïdes. Les personnes âgées seraient plus sujettes au syndrome confusionnel, les sujets plus jeunes seraient à plus grand risque de suicide, les femmes feraient plus d'épisodes dépressifs alors que les hommes souffriraient d'avantage d'épisodes maniaques (62).

Les patients de plus de 70 ans atteints de maladie de Horton ont trois à dix fois plus de risque de faire des complications neuropsychiatriques graves (délire, syndrome confusionnel, épisode maniaque) par rapport aux sujets de moins de 30 ans (62).

Aucun lien de causalité n'a encore été établi, mais le lupus érythémateux disséminé (LED) pourrait être responsable de lésions de la barrière hémato-méningée et être associé à des troubles du comportement induits par les corticoïdes (61).

Enfin, il reste difficile de déterminer dans ces complications neuro-psychiatriques la part de l'impact social de la maladie chronique sous-jacente.

7.4 Traitement des troubles psychiatriques cortico-induits

Aucun traitement préventif n'a encore fait ses preuves.

La première mesure est, bien entendu, l'utilisation de la dose minimale efficace en raison de l'effet dose-déterminant des corticoïdes dans la survenue de troubles psychiatriques.

En cas d'apparition de symptômes psychiatriques graves, le traitement curatif de choix sera un anti-psychotique tel que l'olanzapine (67).

8) TOXICITE DIGESTIVE

La prescription d'un antiulcéreux en prévention primaire au cours d'une corticothérapie est une pratique largement répandue.

Notre étude retrouve également une large prescription d'antiulcéreux puisqu'ils sont prescrits chez 50% des patients.

Notons tout de même que notre étude intéressait une population âgée avec de nombreuses comorbidités et beaucoup de traitements pouvant justifier par ailleurs la prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP).

En 1983, Messer et al. retrouvaient dans leur méta-analyse une association significative entre la prise de corticoïdes et l'apparition d'un ulcère gastro-duodénal (UGD) (risque relatif (RR)=1,8 ; $p=0,04$) (68).

Puis, une autre méta-analyse réalisée en 1994, démontrait, au contraire, l'absence de sur-risque d'UGD chez les patients sous corticothérapie systémique (29).

L'absence de lien entre corticothérapie systémique et UGD a été confirmée par d'autres études plus récentes (69), (70).

L'existence d'un antécédent d'UGD ne contre-indique donc pas la corticothérapie.

Malgré la discordance des études sur l'association entre la prise de corticoïdes et l'apparition d'un UGD, toutes s'accordent sur le risque majeur d'ulcère hémorragique en cas de co-prescription d'un glucocorticoïde avec un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). D'ailleurs, la Haute Autorité de Santé (HAS) ainsi que l'European League Against Rheumatism (EULAR) ne recommandent la prescription d'IPP en prévention primaire, que si des AINS sont prescrits conjointement (71).

Contrairement à la prise d'AINS, les ulcères perforés induits par les corticoïdes sont un facteur de risque de décès (72). La gravité des perforations digestives liées aux corticoïdes est expliquée par un tableau clinique souvent abâtardi en raison de la prise de corticoïdes, ce qui retarde la prise en charge. La perforation digestive est d'autant plus grave que le sujet est âgé et que la posologie des corticoïdes est élevée. On retrouve également des cas de perforations coliques et grêliques. Si un patient traité par corticoïdes au long cours présente une douleur abdominale, même sourde, il doit bénéficier d'une consultation dans un délai bref.

Chez la personne âgée, les complications digestives sont majoritairement représentées par des sigmoïdites et des perforations diverticulaires (et pas par des UGD comme le confirme notre étude).

Dans notre population, seulement quatre patients (10%) ont présenté les complications digestives suivantes : hémorragie digestive basse, ulcère à *Helicobacter Pylori*, gastrite fundique et dysphagie sur hernie hiatale.

Sur les quatre patients ayant fait une complication digestive, trois étaient traités par un traitement antiulcéreux. Ils prenaient en moyenne 5,4 mg/j d'équivalent prednisone.

Chassagny publie en 1994 des recommandations sur le bon usage des protecteurs gastriques au cours d'une corticothérapie prolongée (73).

En cas d'épigastralgies précédant la corticothérapie, une fibroscopie gastrduodénale (FOGD) sera réalisée (si possible avant l'introduction des corticoïdes) et un éventuel UGD sera alors traité.

Si des épigastralgies surviennent au cours de la corticothérapie, des anti-acides seront prescrits en première intention. En cas de persistance des douleurs, il faudra réaliser une FOGD et traiter un éventuel UGD. Le traitement d'épreuve par anti-acides doit être aussi court que possible car leur prise simultanée avec les corticoïdes diminue l'absorption digestive des corticoïdes.

9) COMPLICATIONS CUTANÉES

9.1 Les facteurs de risque

Les complications cutanées sont fréquentes au cours des corticothérapies prolongées, particulièrement chez la femme et les personnes âgées. Les autres facteurs de risque liés au patient sont la maladie ayant motivé la prescription de corticoïdes et les comorbidités. L'importance de ces effets indésirables dépend de la dose quotidienne et de la durée de la corticothérapie (74). En effet, les corticothérapies prolongées sont beaucoup plus souvent associées à des complications cutanées que les corticothérapies aiguës, même à haute dose. Elles sont observées quel que soit le mode d'administration, par voie systémique, locale ou inhalation.

Dans notre étude, sept patients (17,5%) ont fait des complications cutanées. La dose journalière moyenne de ces patients était de 7,6 mg/j.

Les complications cutanées peuvent être sous-estimées dans notre population car elles peuvent prendre l'aspect de la dermatoporose observée habituellement chez les personnes âgées (75).

Les complications observées étaient des retards de cicatrisation, des atrophies cutanées, des hématomes et un carcinome. Cette étude n'a pas permis d'établir de lien entre la survenue de ce carcinome et la corticothérapie.

9.2 Les complications cutanées des corticoïdes systémiques

Ces complications cutanées sont dues aux propriétés métaboliques et immunosuppressives des glucocorticoïdes.

9.2.1 Complications liées aux effets métaboliques

9.2.1.1 Atrophie cutanée

Elle prédomine sur les zones photo-exposées des personnes âgées (avant-bras et face antérieure des jambes). Elle survient surtout lorsque la dose de la corticothérapie est élevée.

Quatre stades ont été décrits (76) :

- Au stade I, la peau a un aspect pseudocicatriciel avec une fragilité vasculaire qui peut provoquer des hématomes au moindre traumatisme, allant jusqu'au purpura ecchymotique de Bateman.
- Au stade II, on peut observer des déchirures cutanées
- Au stade III, on retrouve des érosions superficielles et un retard de cicatrisation

- Au stade IV des hémorragies sous-cutanées peuvent se compliquer d'hématomes disséquants, voire de nécroses superficielles.

9.2.1.2 Vergetures

Localisées préférentiellement au niveau des zones de tension, elles sont de couleur pourpre et sont définitives (76).

9.2.1.3 Acné cortisonique

Elle apparaît initialement au visage, dans les quatre premières semaines de la corticothérapie, puis s'étend au tronc et aux bras. Elle est résistante aux traitements classiques mais diminue avec la diminution des corticoïdes (76).

9.2.1.4 Télangiectasies

Elles se trouvent surtout au niveau du visage et peuvent s'apparenter à un tableau de couperose. Les cyclines sont le traitement de référence mais ne sont efficaces que lorsque la corticothérapie est arrêtée (76).

9.2.1.5 Hirsutisme et alopécie

Une hyperpilosité peut s'observer au niveau du visage, du tronc ou encore des bras (76).

9.2.1.6 Retard de cicatrisation

Le retard de cicatrisation se manifeste aussi bien lors d'une plaie aiguë (traumatisme, chirurgie) que sur des plaies chroniques d'ulcère de jambe.

9.2.2 Complications liées aux effets immunosuppresseurs

Le risque d'infection cutanée est accru chez les patients sous corticothérapie systémique prolongée

9.2.2.1 Mycoses

Des mycoses bénignes telles que le pityriasis versicolors peuvent se montrer particulièrement résistantes au traitement classique par imidazoles. Les dermatophyties sont plus étendues et insidieuses car les signes de l'inflammation sont masqués par les corticoïdes. Enfin, des infections opportunistes peuvent d'observer comme les aspergilloses (76).

9.2.2.2 Parasitoses

La gale peut réaliser un tableau de gale norvégienne particulièrement contagieuse dans les collectivités. Son traitement est le même que celui de la gale dans la population générale (76).

9.2.2.3 Infections bactériennes

Les infections à pyogènes sont nombreuses (abcès, furoncles, impétigo) mais il faut également être attentif au risque d'infection opportuniste à mycobactéries. Dans ce cas, une biopsie doit être réalisée avant de débiter une antibiothérapie probabiliste (76).

9.2.2.4 Infections virales

Le risque de complications neurologiques et pulmonaires en cas d'infection à herpes virus justifie l'introduction, dans les 48h suivant le début de l'éruption, d'un traitement par aciclovir pendant sept à dix jours.

9.3 Prévention et traitement

Il n'existe aucun traitement préventif de ces complications cutanées. Une surveillance clinique rigoureuse, par les soignants et le patient, est de rigueur.

Il faut conseiller au patient d'éviter l'exposition au soleil (cette mesure peut paraître désuète pour les patients dépendants, en institutions). Les soignants doivent faire attention de ne pas appliquer de sparadrap sur les peaux atrophiques, pouvant entraîner des décollements cutanés importants (76).

10) COMPLICATIONS OPHTALMOLOGIQUES

Les complications ophtalmiques au cours de la corticothérapie prolongée sont l'augmentation de la pression intra-oculaire (PIO) avec un glaucome, la cataracte capsulaire postérieure et la chorioretinopathie séreuse, moins connue.

Chez la personne âgée, ces complications sont responsables d'une perte d'autonomie et constituent un facteur de risque de chute.

10.1 Glaucome

Le glaucome cortisonique est souvent méconnu en raison de son caractère insidieux. En effet, l'élévation de la PIO est fréquemment asymptomatique, le glaucome se présentant plutôt sous la forme d'un glaucome chronique à angle ouvert que d'un glaucome aigu. Il résulte de la diminution de l'écoulement de l'humeur aqueuse au niveau trabéculaire.

10.1.1 Facteurs de risque

Les facteurs de risque sont l'âge, la durée et la posologie de la corticothérapie.

Le risque de survenue d'un glaucome au cours d'une corticothérapie prolongée est plus élevé chez les personnes âgées que chez les patients plus jeunes (77) et ce risque augmente avec la dose des glucocorticoïdes.

Dans une étude réalisée au Québec et s'intéressant à une population âgée de 74,9 ans en moyenne (78), le risque de développer un glaucome chez les patients sous corticoïdes est de 1,41 (IC 95% : 1,22-1,63). Ce risque est dose dépendant, avec un odds ratio (OR) à 1,26 (IC 95% : 1,01-1,56) pour une posologie inférieure à 10 mg/j d'équivalent prednisone, contre 1,37 (IC 95% : 1,06-1,76) entre 10 et 20 mg/j d'équivalent prednisone et OR=1,88 (IC 95% : 1,40-2,53) au-delà de 20 mg/j d'équivalent prednisone.

La voie d'administration des corticoïdes n'intervient pas dans l'élévation de la PIO.

10.1.2 Prévention et traitement

Il n'existe pas de recommandation, mais les patients qui débutent une corticothérapie prolongée à plus de 10 mg/j devraient bénéficier d'une mesure de la PIO au début du traitement, puis régulièrement selon l'évolution de la PIO (par exemple à 3, 6 puis 12 mois) et tous les ans au long cours (77).

Les traitements anti-glaucomateux habituels peuvent être utilisés et s'ils sont insuffisants, il faut envisager un traitement chirurgical (trabéculéctomie). Même après l'arrêt des corticoïdes, l'augmentation de la PIO persiste.

10.2 Cataracte sous capsulaire postérieure

La prévalence de la cataracte dans la population générale augmente avec l'âge. Le vieillissement est responsable d'une opacification du cristallin mais qui est localisée dans la région nucléaire ou corticale (et pas postérieure).

Elle est souvent bilatérale mais asymétrique et apparaît dans l'année qui suit l'introduction de la corticothérapie.

La prévalence de la cataracte cortico-induite est très variable selon les études (de 6 à 39%) et dépend de la durée et de la posologie des corticoïdes (79).

Son traitement est, comme pour la cataracte liée au vieillissement, la chirurgie.

10.3 Chorioretinopathie séreuse centrale

Cette complication est rare et doit être évoqué devant une dégradation de l'acuité visuelle, avec métamorphopsie et flou visuel chez les patients atteints de maladie de Horton.

Le diagnostic est apporté par l'angiographie à la fluorescéine et le traitement est la photocoagulation au laser. (80)

Dans notre étude, onze patients (30,6%) ont fait une cataracte ou un glaucome après le début de la corticothérapie. Ils prenaient en moyenne 6,3 mg d'équivalent prednisone par jour depuis en moyenne 9,6 ans. Nous n'avons pas pu établir l'imputabilité de la corticothérapie dans ces complications.

11) INSUFFISANCE SURRENALIENNE

La corticothérapie prolongée est considérée comme la première cause d'insuffisance surrénalienne (IS) secondaire. Cependant, les données de la littérature sont pauvres, son incidence réelle est inconnue et probablement surestimée. Les cas déclarés sont rares et la prévalence de l'IS secondaire lors de l'arrêt d'une corticothérapie serait de 1/10 000 (81).

11.1 Physiopathologie

Dès 5 mg/j d'équivalent prednisone, les glucocorticoïdes exercent un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire qui inhibe la sécrétion d'ACTH (Adrenocorticotrophic Hormone) et entraînent ainsi une atrophie surrénalienne.

Lors de l'arrêt d'une corticothérapie, l'ACTH est le premier paramètre qui se normalise, mais la diminution de la stimulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien persiste jusqu'à dix-huit mois après l'arrêt du traitement(82).

Lors d'un stress (pathologie aiguë ou intervention chirurgicale), la cortisolémie de base (10 mg/j) peut monter jusqu'à 300 mg/j et permet d'éviter les complications métaboliques et hémodynamiques.

Le seuil de cortisolémie minimale requis en cas de stress n'est pour autant pas défini (82).

11.2 Présentation clinique

La littérature mentionne beaucoup l'IS « biologique » mais peu l'IS « clinique ».

L'IS induite par les corticoïdes est asymptomatique et souvent paucisymptomatique. Contrairement à l'IS primaire, il n'y a pas de mélanodermie ni de signe en rapport avec un déficit en minéralocorticoïdes (l'hypotension et les troubles ioniques sont peu marqués).

Les diagnostics différentiels de l'IS secondaire cortico-induite sont la rechute de la maladie inflammatoire (fatigue, anorexie, nausée, myalgies, arthralgies) et le syndrome de sevrage aux corticoïdes.

Le bilan biologique peut retrouver une anémie normocytaire normochrome, une neutropénie, une lymphocytose, une éosinophilie ou une hyponatrémie liée à un syndrome de sécrétion inappropriée de l'ADH.

11.3 Risque d'IS en cas de stress

Lors d'un stress (pathologie aiguë ou intervention chirurgicale), la cortisolémie de base (10 mg/j) peut monter jusqu'à 300 mg/j et permet d'éviter les complications métaboliques et hémodynamiques.

Le seuil de cortisolémie minimale requis en cas de stress n'est pour autant pas défini.

Le tableau 11 propose un schéma de supplémentation en glucocorticoïdes en cas d'agression (83).

Tableau 11 : Modalités de supplémentation en glucocorticoïdes lors d'une agression (83)

Intensité du stress et exemples de situations	Modalités de supplémentation
Minime : infection mineure sans fièvre	Pas de supplémentation–traitement habituel
Mineur : chirurgie des hernies, des yeux, traumatisme	Dose totale équivalente à 25 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone le jour de l'intervention
Modéré : procédures orthopédiques, cholécystectomie, maladies sévères	Hémisuccinate d'hydrocortisone 50–75 mg pendant 2 jours
Majeur : chirurgie digestive lourde, chirurgie cardiovasculaire	Hémisuccinate d'hydrocortisone 50 mg/6 h débutée 2 h avant l'intervention, poursuivie pendant 72 h

11.4 Risque d'IS post-corticothérapie

Quant aux facteurs de risque d'IS post-corticothérapie, ils ont fait l'objet de nombreuses recherches. Pour certains auteurs, aucun lien n'a été identifié chez les patients porteurs de pathologies rhumatologiques entre les modalités de la corticothérapie et le risque d'IS secondaire. Pour d'autres, l'utilisation de doses supraphysiologiques (dès 10 mg/j d'équivalent prednisone pendant au moins trois mois) ou à longue durée d'action favoriserait le risque d'IS secondaire. Le rôle protecteur de l'âge avancé dans l'IS cortico-induite a été mis en avant dans une étude (84).

11.5 Diagnostic de l'IS post-corticothérapie

Il est recommandé en première intention de doser le cortisol basal. D'après Dorin et al., le diagnostic d'IS corticotrope est affirmé pour une cortisolémie inférieure à 30 µg/L et éliminé pour une cortisolémie supérieure à 190 µg/L (1µg/L=27,5 nmol/L). Pour d'autres auteurs, ces seuils sont différents (81).

Si la cortisolémie se situe entre ces deux valeurs seuil, un test dynamique est alors nécessaire pour établir le diagnostic. Le « gold standard » est le test d'hypoglycémie insulinique mais il est potentiellement dangereux, nécessite une surveillance hospitalière et est contre-indiqué chez les personnes âgées. Le test à la métopirone est aussi un test de référence, mais nécessite également une surveillance hospitalière en raison du risque de crise d'IS aiguë, le rendant peu accessible en pratique.

Le test dynamique le plus utilisé est le test au Synachtène® « standard » (TSS). Il consiste en l'administration de 250 µg de Synachtène®, qui est dose supraphysiologique rendant difficile son interprétation, puis au dosage de la cortisolémie. Le moment du dosage de la cortisolémie n'est pas consensuelle, certains auteurs recommandent un dosage à 30 minutes (T30') et d'autres à 60 minutes (T60'). La cortisolémie normale à T60 doit être supérieure à 21 µg/100mL. L'interprétation du test repose sur le pic de cortisolémie et pas son augmentation relative. Quand bien même le test au Synachtène® est un bon test pour évaluer la réserve surrénalienne (sensible, simple, rapide, reproductible et sans risque), il n'évalue pas l'ensemble de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et ne permet donc pas de prédire le risque d'IS aiguë.

11.6 En pratique

Dans le cadre de la corticothérapie, c'est une IS « biologique » et non pas « clinique » qui est recherchée, soit un risque d'IS aiguë (en cas de stress ou d'arrêt de la corticothérapie) chez un patient parfaitement asymptomatique. Ce risque serait-il surestimé ?

Une enquête de pratique réalisée auprès d'internistes en 2006 montrait que l'évaluation de la fonction surrénalienne était peu réalisée et que la prévention du risque d'IS aiguë lors d'un stress (médical ou chirurgical) n'était effectuée que chez une minorité de patients. Au total, sur 173 patients suivis de manière prospective, seulement deux cas possibles ont été signalés à distance de l'arrêt des glucocorticoïdes et un cas possible (non avéré) de décompensation aiguë lors d'un stress (85). La perception du risque d'IS était variable selon les médecins et induisent des pratiques différentes au moment du sevrage des corticoïdes.

Dans notre étude, sur 38 patients, aucun test (ni cortisolémie basale ni test au Synachtène®) n'a été réalisé lors de la tentative de sevrage des corticoïdes. Pour deux patients (5%), le médecin n'a pas su répondre (par manque d'informations dans le dossier médical des patients suivis que récemment). Ces résultats rejoignent ceux de la littérature, la recherche d'une IS « biologique » est peu (voire pas) recherchée par les praticiens.

Les modalités d'arrêt des corticoïdes ne font l'objet d'aucun consensus, les pratiques étant très hétérogènes en fonction des praticiens et des pays. Dans la littérature, aucun des schémas de décroissance proposés n'a été validé scientifiquement. De plus, aucune étude n'a à ce jour pu affirmer si l'ensemble des patients présentant une réponse insuffisante au test au Synachtène® devaient être substitués par hydrocortisone. Faut-il prolonger les effets secondaires de la corticothérapie par une substitution en hydrocortisone dont l'utilité n'est pas démontrée ?

Toujours est-il qu'elle évite le risque d'IS aiguë qui est certes rare, mais qui peut mettre en jeu le pronostic vital.

Il convient donc de réaliser une décroissance progressive lors de l'arrêt des corticoïdes et de prévenir ainsi le risque d'IS aiguë lors d'un stress. En deçà de 10 mg/j, la décroissance doit être prudente (milligramme par milligramme). Le risque d'IS est surtout présent en dessous de 5 mg/j.

Dans notre étude, une tentative de sevrage total des corticoïdes avait été tentée au moins une fois pour onze patients (29%).

Une diminution des doses avec recherche de la dose minimale efficace avait été effectuée pour 27 patients (71%) : pour deux patients la décroissance progressive des corticoïdes était en cours et pour deux patients le médecin n'a pas pu préciser si une tentative de sevrage (partiel ou total) avait été réalisée.

Le motif d'échec du sevrage était toujours le même : une recrudescence des symptômes liés à la pathologie ayant justifié l'introduction des corticoïdes.

Néanmoins, les corticoïdes sont des antalgiques et la réapparition de douleurs lors de la décroissance des doses peut être en rapport avec des douleurs annexes à la pathologie inflammatoire.

12) COMPLICATIONS INFECTUEUSES

Le risque infectieux est majoré chez les patients traités par corticoïdes, mais peu de données sont disponibles quant à la prévention des infections dans cette population.

Chez les personnes âgées, l'immunodépression induite par les corticoïdes s'ajoute à celle liée au vieillissement.

Les infections à pyogènes (entérobactérie, streptocoques et staphylocoques) sont les plus fréquentes. Les infections qui surviennent chez les patients sous corticoïdes sont souvent plus graves et entraînent fréquemment une hospitalisation voire même un décès (86).

Dans une méta-analyse randomisée contre placebo réalisée en 1989, il a été démontré qu'un traitement par corticoïdes augmente le risque infectieux avec un RR à 1,26 (IC 95% : 1,3-1,8) (87). Précisons tout de même que cette étude intéressait des patients traités par d'autres immunosuppresseurs.

La corticothérapie est donc un facteur de risque indépendant d'infection, cependant, il est difficile de quantifier précisément ce risque. Il est lié à la corticothérapie, mais il peut aussi être modulé par la pathologie inflammatoire sous-jacente, les autres traitements potentiellement immunosuppresseurs pris par le patient et le terrain (âge, dénutrition et autres comorbidités).

L'hypoalbuminémie potentialise le risque infectieux des glucocorticoïdes car elle augmente la fraction libre des corticoïdes. Une diminution de 10 g/L d'albumine serait responsable d'une augmentation de 50 mg/L de prednisone (88).

Le risque infectieux est d'autant plus important que la corticothérapie est longue et les doses élevées. Le seuil à partir duquel ce risque devient significatif n'est pas précisément établi.

Dans la méta-analyse de Stuck et al., aucune infection n'a été rapportée en dessous de 10 mg/j de corticoïdes. La dose cumulée au-delà de laquelle le risque infectieux augmentait de manière significative était de 700 mg (87).

Sur les bases de cette étude datant de 1989, il a été convenu que le risque infectieux augmente à partir de 20 mg/j d'équivalent-prednisone.

Dans notre étude, neuf patients (22,5%) ont fait des complications infectieuses et pour deux patients (5%), la survenue de cette complication n'a pas pu être renseignée (suivi débuté trop récemment). Cette prévalence est probablement sous-estimée, d'une part car la corticothérapie assourdit les signes de l'infection, et d'autre part car bien souvent, seules les infections graves ou ayant entraîné une hospitalisation sont mentionnées dans les dossiers médicaux.

Les neuf patients ayant fait une complication infectieuse au cours de la corticothérapie étaient traités par corticoïdes depuis 7,2 ans en moyenne à la dose de 5,7 mg/j d'équivalent prednisone en moyenne. On remarque que cette valeur est inférieure au seuil de 20 mg/j retenu dans l'étude de Stuck et al. Cette différence peut être liée aux caractéristiques de notre population composée de personnes âgées fragiles, polymédiquées et avec de nombreuses comorbidités.

La tuberculose

La corticothérapie est un facteur de risque indépendant de tuberculose maladie ou de réactivation d'une infection tuberculeuse latente (ITL) dès 7 mg/j avec un *Odds ratio* à (OD) à 4,9 (IC 95% : 2,9-8,3) (89).

En France, la conduite à tenir pour la prévention et le dépistage d'une infection tuberculeuse n'est pas consensuelle. La société de pneumologie de langue française recommande le dépistage d'une

ITL en cas de corticothérapie à forte dose par la réalisation d'une radiographie pulmonaire dans le cadre du bilan pré-thérapeutique(90).

Aux États-Unis, le dépistage d'une ITL par intradermoréaction (IDR) à la tuberculine n'est recommandé que pour des posologies supérieures ou égales à 15 mg/j d'équivalent-prednisone (91). Pour certains auteurs, ce dépistage ne serait indiqué que chez les patients de moins de 65 ans, considérant que sinon le rapport bénéfice-risque du traitement d'une ITL est défavorable. Ces recommandations sont de faible niveau de preuve.

La sensibilité et la spécificité des tests de dépistage d'ITL sont imparfaites et à contrario, un âge avancé peut conduire à des faux-négatifs (92).

La découverte d'image de « séquelle » de tuberculose sur une radiographie standard avant l'introduction des corticoïdes est une indication à prescrire un traitement curatif ou une chimioprophylaxie en l'absence de tuberculose maladie. Mais cette situation nécessite surtout une concertation pluridisciplinaire (90).

Avant le début d'une corticothérapie, l'IDR ne doit donc pas être réalisé systématiquement mais peut être proposé aux patients ayant une radiographie pulmonaire évocatrice de tuberculose, à ceux venant d'une zone de forte endémie ou si une tuberculose maladie antérieure n'aurait pas été traitée efficacement.

Dans notre étude, aucun patient n'a présenté de tuberculose.

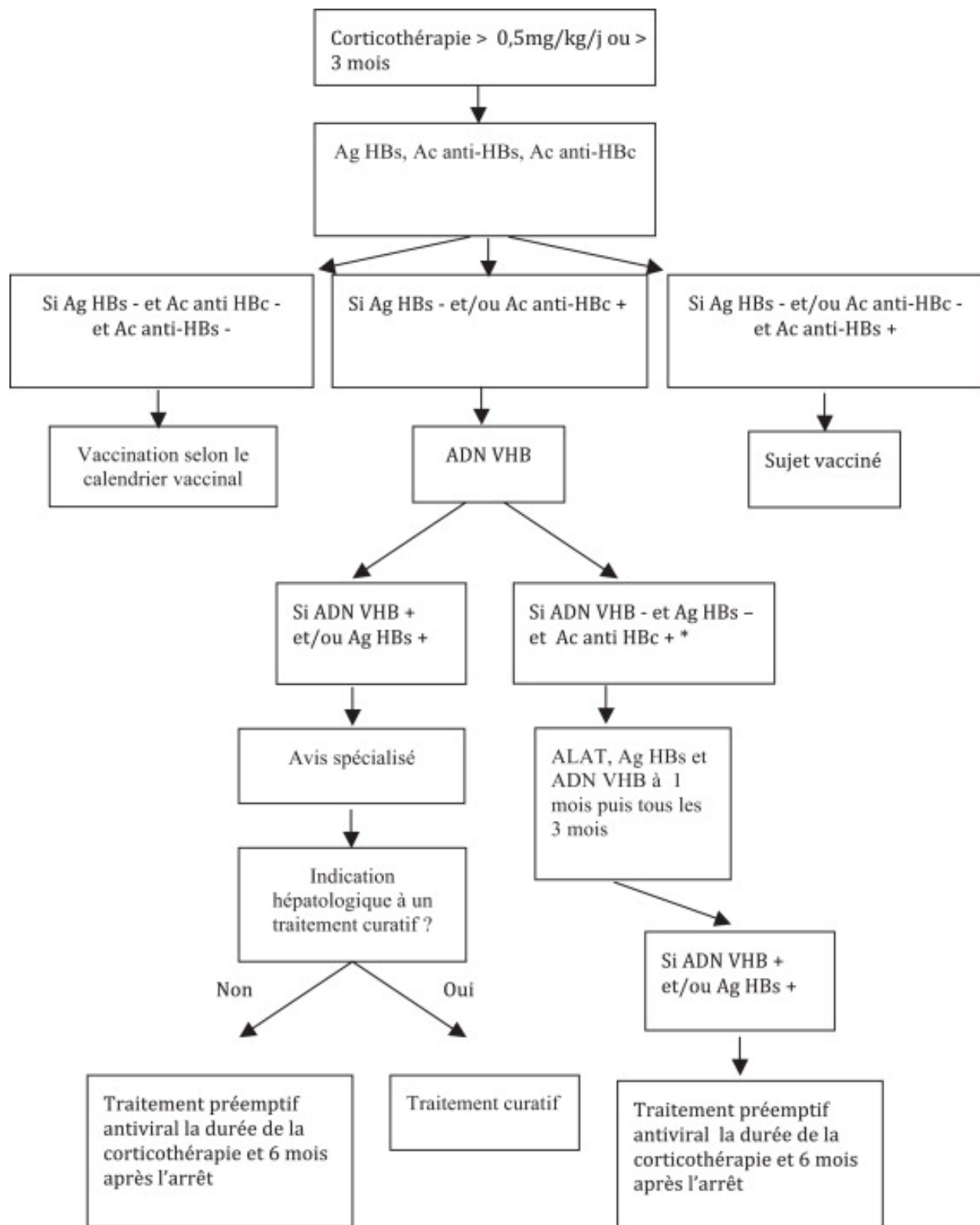
Les hépatites virales : virus de l'hépatite B (VHB) et virus de l'hépatite C (VHC)

Le risque de réactivation virale sous corticothérapie est réel, parfois fatal, mais rare.

Le groupe Germvic a proposé un algorithme pour la prise en charge du risque de réactivation du VHB chez les patients sous corticoïdes (figure 6) (93).

La dose seuil au-delà de laquelle le risque de réactivation est significatif n'est pas clairement établie, mais la dose de 0,5 mg/Kg/j depuis au moins 3 mois a été retenue.

Figure 6 : Prévention du risque de réactivation du VHB chez les patients traités par corticoïdes systémiques (93)



La positivité de l'ADN VHB est définie par un seuil supérieur à 2000 UI/mL

* Quel que soit le résultat de l'Ac anti-HBs

Si un traitement antiviral est indiqué, il faudra privilégier le ténofovir ou entécavir. Il doit être maintenu pendant la corticothérapie et jusqu'à six mois après son arrêt.

La recommandation de la vaccination chez les patients non immunisés est la même que celle de la population générale.

Si la sérologie est positive et qu'un traitement prophylactique est indiqué, les paramètres hépatiques doivent être surveillés.

La pneumocystose

La corticothérapie semble être un facteur de risque de pneumocystose. En l'absence de preuve scientifique, il n'est pas recommandé de traitement prophylactique ni de dosage des CD4+ chez les patients traités par corticoïdes seuls.

La colonisation urinaire

La prévalence de la colonisation urinaire est plus élevée chez les personnes âgées. Le dépistage de la colonisation bactérienne n'est pas raisonnable car la conduite à tenir n'est pas consensuelle.

L'anguillulose

Il existe un risque d'anguillulose maligne chez les patients porteurs asymptomatiques et traités par corticoïdes (94). Un traitement antiparasitaire avant l'introduction des corticoïdes doit être systématiquement proposé aux patients ayant séjourné en zone d'endémie jusqu'à 10 ans auparavant.

La varicelle

Aucune association entre la corticothérapie et les formes graves de varicelle n'a été formellement établie.

D'après les recommandations de l'EULAR) en 2011, le vaccin vivant atténué est contre-indiqué pour des doses supérieures à 10 mg/j d'équivalent-prednisone depuis au moins deux semaines et jusqu'à trois mois après son arrêt (95). Compte-tenu que 90% des adultes sont immunisés contre la varicelle, il n'est pas recommandé de vacciner les patients non immunisés en attente de corticothérapie.

Un antécédent de varicelle doit être recherché avant de débiter une corticothérapie. En cas de doute, une sérologie peut être réalisée. Si le patient n'est pas immunisé et qu'un comptage est rapporté au cours de la corticothérapie, l'administration d'un traitement antiviral par valaciclovir ou gammaglobuline anti varicelle-zona doit être débutée.

La grippe et les infections à pneumocoque

La vaccination de la grippe est préconisée chez les patients âgés de plus de 65 ans ainsi que chez ceux présentant un déficit de l'immunité cellulaire (95). Les patients âgés de plus de 75 ans traités par corticothérapie prolongée doivent donc en bénéficier. Dans notre étude, la vaccination antigrippale était à jour pour 31 patients (77,5%).

L'efficacité de la vaccination antipneumococcique est débattue mais le vaccin polysidique à 23 valences (Pneumo 23®) est recommandé en France chez les patients traités par corticoïdes.

Notons qu'aux Etats-Unis, les patients sous corticoïdes, étant considérés comme immunodéprimés, la combinaison des deux vaccins antipneumococciques (polysidique à 23 valences et conjugué à 13 valences) est recommandée. En France, seule vaccination par le vaccin polysidique à 23 valences (Pneumo 23®) est recommandée dans le calendrier vaccinal 2015 chez les patients sous corticothérapie prolongée (95).

Dans notre étude, le statut vaccinal antipneumococcique était connu pour 36 patients. Parmi ces 36 patients, huit patients (20%) étaient vaccinés contre le pneumocoque.

Cinquième partie - CONCLUSION

La corticothérapie demeure indispensable à la prise en charge de nombreuses pathologies. Parmi les multiples complications et les mesures préventives décrites, certaines telles que l'ostéoporose cortisonique sont bien connues, d'autres sont remises en cause comme l'hypokaliémie ou un régime sans sel. Certaines, comme les complications neuro-psychiatriques sont encore peu connues.

La question du rapport bénéfice risque entre le maintien d'une corticothérapie à faible dose au long cours (10 ans voir plus), dite de « sécurité », pour une pathologie altérant la qualité de vie du patient et les effets indésirables prévisibles des glucocorticoïdes, demeure sans réponse.

Les pratiques, très disparates, devraient être encadrées par des recommandations officielles concernant les modalités de prescription, la surveillance et les mesures préventives. Aux vues de la littérature et des éléments de notre discussion, nous pouvons proposer le guide de bon usage des corticoïdes au long cours chez la personne âgée suivant :

Bilan pré-thérapeutique :

- Mesure du poids, de la taille et de la tension artérielle avant l'introduction des corticoïdes,
- Evaluation du statut cognitif, de la thymie et du sommeil,
- Bilan biologique standard pré-thérapeutique : ionogramme et fonction rénale, albuminémie, glycémie voire hémoglobine glyquée si présence d'antécédent personnel ou familial de diabète, bilan lipidique, bilan phospho-calcique et dosage de la 25-OH-vitD
- Electrocardiogramme, ETT et EDTSA si plus de 3 facteurs de risque cardio-vasculaires,
- Recherche d'antécédent personnel de fractures périphériques de faible traumatisme et recherche de fractures vertébrales : radiographies standards du rachis si perte de taille d'au moins 4 cm par rapport à la taille rapportée à ses 20 ans ou si rachialgies,
- Pas d'ostéodensitométrie avant l'introduction des corticoïdes (un traitement anti-ostéoporotique étant indiqué d'emblé chez les patients âgés de plus de 75 ans sous corticothérapie prolongée).
- Rechercher des antécédents de diverticulose et de poussée de diverticulite, réaliser une FOGD en cas d'épigastralgie avant l'introduction des corticoïdes
- Sérologies virales (VIH, VHB, VHC),

- Radiographie pulmonaire dans le cadre du bilan pré-thérapeutique, voire IDR selon le résultat de la radiographie,
- Vérifier et mettre à jour la vaccination antigrippale et antipneumococcique.

Suivi :

- surveillance des paramètres cliniques : mesure du poids, de la taille et de la tension artérielle à J15 puis tous les 3 mois. surveillance régulière de l'amélioration clinique et biologique de la pathologie inflammatoire sous-jacente ayant motivé la prescription de corticoïdes.
- Evaluation du statut cognitif, de la thymie et du sommeil à J15 puis tous les 3 mois (ou avant si plainte),
- Suivi du bilan biologique régulier, notamment la surveillance du bilan lipidique tous les 6 mois,
- En l'absence de diabète préexistant : glycémies post-prandiales hebdomadaires pendant 1 mois, puis mensuelles. Pour les patients déjà diabétiques avant la corticothérapie, renforcer la surveillance glycémique post-prandiale,
- Recherche de fractures vertébrales si perte d'au moins 2 cm au cours du suivi ou si rachialgies par la réalisation de radiographies du rachis,
- Ostéodensitométrie en fin de séquence thérapeutique. En l'absence de traitement anti-ostéoporotique, réaliser une ostéodensitométrie selon l'évolution,
- Assurer une concentration sérique optimale en 25-hydroxyvitamine D et supplémentation médicamenteuse d'une carence alimentaire en calcium,
- Consulter rapidement si douleur abdominale,
- Consulter rapidement si fièvre,
- Pas de régime sans sel, pas de supplémentation systématique en potassium, suivi par une diététicienne si prise de poids ou dénutrition,
- Encourager un exercice physique adapté et régulier,
- Consultation ophtalmologique annuelle,
- Surveillance régulière de l'état cutané, ne pas appliquer de sparadrap sur les peaux atrophiques,
- En cas de stress aigu, prévenir le risque d'IS aiguë.

BIBLIOGRAPHIE

1. V Bellamy, Beaumel C. Bilan démographique 2014: des décès moins nombreux [Internet]. insee. [consulté le 30 juill 2015]. Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg_id=0&ref_id=ip1532#inter4
2. Blanpain N, Chardon O. Projections de population à l'horizon 2060 - Un tiers de la population âgé de plus de 60 ans. INSEE Prem [Internet]. 2010 [consulté le 9 août 2015];1(1320). Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=ip1320
3. Hench PS, Kendall EC. The effect of a hormone of the adrenal cortical hormone (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) on the acute phase of rheumatic fever; preliminary report. Mayo Clin Proc 1949;24:277-97.
4. Chast F. History of corticotherapy. Rev Med Interne 2013;34:258-63.
5. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years. Rheumatol Oxf 2011;50:1982-90.
6. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Begaud B, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. QJM Mon J Assoc Physicians 2000;93:105-11.
7. Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. BMJ 1996;313:344-6.
8. Pivonello R, De Leo M, Vitale P, Cozzolino A, Simeoli C, De Martino MC, et al. Pathophysiology of diabetes mellitus in Cushing's syndrome. Neuroendocrinology 2010;92 Suppl 1:77-81.
9. Pigne D, Mohamedi K, Mouchet B, Khellaf M, Louissaint T, Genty I, et al. Incidence du diabète cortico-induit au cours des maladies systémiques. Résultats d'une étude portant sur 95 malades. Rev Med Interne. 2006;27:S324-5.
10. Asser L, Limal N, Roudot-Thoraval F, Guillaud C, Pedro L. Incidence et facteurs de risque de survenue du diabète cortico-induit au cours des maladies systémiques inflammatoires et auto-immunes: étude rétrospective à partir d'une série monocentrique de 150 adultes. 2014;35:A66-7.
11. Uzu T, Harada T, Sakaguchi M, Kanasaki M, Isshiki K, Araki S, et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: prevalence and risk factors in primary renal diseases. Nephron Clin Pract 2007;105:c54-7.
12. Blackburn D, Hux J, Mamdani M. Quantification of the Risk of Corticosteroid-induced Diabetes Mellitus Among the Elderly. J Gen Intern Med 2002;17:717-20.

13. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H, Avorn J. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch Intern Med* 1994;154:97-101.
14. Raúl Ariza-Andraca C, Barile-Fabris LA, Frati-Munari AC, Baltazár-Montufar P. Risk factors for steroid diabetes in rheumatic patients. *Arch Med Res* 1998;29:259-62.
15. 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;112:511-5.
16. Burt MG, Willenberg VM, Petersons CJ, Smith MD, Ahern MJ, Stranks SN. Screening for diabetes in patients with inflammatory rheumatological disease administered long-term prednisolone: a cross-sectional study. *Rheumatol Oxf* 2012;51:1112-9.
17. Fardet L. Metabolic and cardiovascular adverse events of systemic glucocorticoid therapy. *Rev Med Interne* 2013;34:303-9.
18. Tessier DM, Lassmann-Vague VJR. Diabetes and education in the elderly. *Diabetes Metab* 2007;33 suppl 1:S75-8.
19. Vischer UM, Bauduceau B, Bourdel-Marchasson I, Blickle JF, Constans T, Fagot-Campagna A, et al. A call to incorporate the prevention and treatment of geriatric disorders in the management of diabetes in the elderly. *Diabetes Metab* 2009;35:168-77.
20. Munir A, Newell-Price J. Management of diabetes mellitus in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* 2010;92 Suppl 1:82-5.
21. HAS. Recommandations 2013. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 [Internet]. [consulté le 11 oct 2015]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf
22. 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. *Am J Hypertens* 1995;8:823-8.
23. Fardet L, Kettaneh A, Gérol J, Tolédano C, Tiev KP, Cabane J. Short-term effect of dietary-sodium intake on arterial blood pressure of patients treated with systemic corticosteroids: a prospective, randomised, crossover study. *Rev Med Interne* 2009;30:741-6.
24. Williamson PM, Kelly JJ, Whitworth JA. Dose-response relationships and mineralocorticoid activity in cortisol-induced hypertension in humans. *J Hypertens Suppl Off J Int Soc Hypertens* 1996;14:S37-41.
25. Jackson SH, Beevers D, Myers K. Does long-term low-dose corticosteroid therapy cause hypertension? *Clin Sci Lond Engl* 1979. 1981;61 Suppl 7:381s - 383s.

26. Panoulas VF, Douglas KMJ, Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Nightingale P, Kita MD, et al. Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl* 2008;47:72-5.
27. Fardet L, Flahault A, Kettaneh A, Tiev KP, Génereau T, Tolédano C, et al. Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient's opinion. *Br J Dermatol* 2007;157:142-8.
28. Thomas TP. The complications of systemic corticosteroid therapy in the elderly. A retrospective study. *Gerontology* 1984;30:60-5.
29. Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med* 1994;236:619-32.
30. Fardet L, Hanslik T, Blanchon T, Perdoncini-Roux A, Kettaneh A, Tiev KP, et al. Long-term systemic corticosteroid-therapy associated measures: description of the French internal medicine physicians' practices. *Rev Med Interne* 2008;29:975-80.
31. Zacharieva S, Orbetzova M, Natchev E, Vergilova J, Andrewa M, Wipperrmann M, et al. Losartan in Cushing's syndrome. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1998;20:163-8.
32. El-Shaboury AH, Hayes TM. Hyperlipidaemia in Asthmatic Patients Receiving Long-term Steroid Therapy. *Br Med J* 1973;2:85-6.
33. Choi HK, Seeger JD. Glucocorticoid use and serum lipid levels in US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2005;53:528-35.
34. Zimmerman J, Fainaru M, Eisenberg S. The effects of prednisone therapy on plasma lipoproteins and apolipoproteins: a prospective study. *Metabolism Clin Exp* 1984;33:521-6.
35. Fardet L, Cabane J, Kettaneh A, Lebbé C, Flahault A. Corticosteroid-induced lipodystrophy is associated with features of the metabolic syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1102-6.
36. Arnaldi G, Scandali VM, Trementino L, Cardinaletti M, Appolloni G, Boscaro M. Pathophysiology of dyslipidemia in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* 2010;92 Suppl 1:86-90.
37. Fardet L, Flahault A, Kettaneh A, Tiev KP, Tolédano C, Cabane J. Natural history of corticosteroid-induced lipodystrophy: a prospective follow-up of 37 patients. *Rev Med Interne* 2007;28:825-31.
38. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Risk of cardiovascular events in people prescribed glucocorticoids with iatrogenic Cushing's syndrome: cohort study. *BMJ* 2012;345:e4928.
39. Fardet L, Cabane J, Lebbé C, Morel P, Flahault A. Incidence and risk factors for corticosteroid-induced lipodystrophy: a prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:604-9.

40. Fardet L, Antuna-Puente B, Vatiér C, Cervera P, Touati A, Simon T, et al. Adipokine profile in glucocorticoid-treated patients: baseline plasma leptin level predicts occurrence of lipodystrophy. *Clin Endocrinol* 2013;78:43-51.
41. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2004;141:764-70.
42. Ruysen-Witrand A, Fautrel B, Saraux A, Le Loët X, Pham T. Cardiovascular risk induced by low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Joint Bone Spine* 2010;77:542-9.
43. Kok C, Sambrook PN. Secondary osteoporosis in patients with an osteoporotic fracture. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:769-79.
44. Duyvendak M, Naunton M, Atthobari J, van den Berg PB, Brouwers JR. Corticosteroid-induced osteoporosis prevention: longitudinal practice patterns in The Netherlands 2001-2005. *Osteoporos Int* 2007;18:1429-33.
45. Briot K, Cortet B, Roux C, Fardet L, Abitbol V, Bacchetta J, et al. 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2014;81:493-501.
46. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777-87.
47. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:993-1000.
48. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton III LJ, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004;19:893-9.
49. Naganathan V, Jones G, Nash P, Nicholson G, Eisman J, Sambrook PN. Vertebral fracture risk with long-term corticosteroid therapy: prevalence and relation to age, bone density, and corticosteroid use. *Arch Intern Med* 2000;160:2917-22.
50. Ghazi M, Kolta S, Briot K, Fechtenbaum J, Paternotte S, Roux C. Prevalence of vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis: revisiting the role of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2012;23:581-7.
51. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48:3224-9.
52. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A, et al. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX--assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int* 2008;19:1395-408.

53. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res* 2010;62:1515-26.
54. Leib ES, Saag KG, Adachi JD, Geusens PP, Binkley N, McCloskey EV, et al. Official Positions for FRAX(®) clinical regarding glucocorticoids: the impact of the use of glucocorticoids on the estimate by FRAX(®) of the 10 year risk of fracture from Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX(®). *J Clin Densitom* 2011;14:212-9.
55. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2011;22:809-16.
56. Schousboe JT, Vokes T, Broy SB, Ferrar L, McKiernan F, Roux C, et al. Vertebral Fracture Assessment: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom* 2008;11:92-108.
57. Afssaps. Traitement médicamenteux de l'ostéoporose cortisonique. Recommandations de Bonne Pratique 2003 [Internet]. [consulté le 3 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.grio.org/documents/rcd-8-1263310140.pdf>
58. HAS. Recommandations 2014. Les médicaments de l'ostéoporose [Internet]. [consulté le 12 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.grio.org/documents/rcd-17-1414104558.pdf>
59. Horber FF, Scheidegger JR, Grünig BE, Frey FJ. Evidence that prednisone-induced myopathy is reversed by physical training. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:83-8.
60. Gebhard KL, Maibach HI. Relationship between systemic corticosteroids and osteonecrosis. *Am J Clin Dermatol* 2001;2:377-88.
61. Ricoux A, Guitteny-Collas M, Sauvaget A, Delvot P, Pottier P, Hamidou M, et al. Oral glucocorticoid-induced psychiatric side-effects: focus on clinical specificities, incidence, risk factors and treatment. *Rev Med Interne* 2013;34:293-302.
62. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Suicidal behavior and severe neuropsychiatric disorders following glucocorticoid therapy in primary care. *Am J Psychiatry* 2012;169:491-7.
63. Newcomer JW, Selke G, Melson AK, Hershey T, Craft S, Richards K, et al. Decreased memory performance in healthy humans induced by stress-level cortisol treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:527-33.
64. Bolanos SH, Khan DA, Hanczyc M, Bauer MS, Dhanani N, Brown ES. Assessment of mood stat in patients receiving long-term corticosteroid therapy and in controls with patient-rated and clinician-rated scales. *Ann Allergy* 2004;92:500-5.
65. The Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Acute adverse reactions to prednisone in relation to dosage. *Clin Pharmacol Ther* 1972;13:694-8.

66. Cottencin O, Legru H, Vaiva G, Thomas P, Consoli SM. Corticosteroid-induced psychiatric episodes in consultation liaison psychiatry. Personality and temperament assessments. *Presse Med* 1983. 2011;40:203-9.
67. Brown ES, Chamberlain W, Dhanani N, Paranjpe P, Carmody TJ, Sargeant M. An open-label trial of olanzapine for corticosteroid-induced mood symptoms. *J Affect Disord* 2004;83:277-81.
68. Messer J, Reitman D, Sacks HS, Smith H, Chalmers TC. Association of Adrenocorticosteroid Therapy and Peptic-Ulcer Disease. *N Engl J Med* 1983;309:21-4.
69. Ahsberg K, Höglund P, Kim WH, von Holstein CS. Impact of aspirin, NSAIDs, warfarin, corticosteroids and SSRIs on the site and outcome of non-variceal upper and lower gastrointestinal bleeding. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:1404-15.
70. Faulk CE, Sandoval A, Draughon M, Moore D, Whitted T, Wilford R. Critical gastrointestinal bleeding at an inpatient rehabilitation center: incidence, risk factors, and the role of gastrointestinal prophylaxis. *PM R* 2010;2:1104-12.
71. Haute Autorité de santé. Commission de transparence. Réévaluation des inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte. 2009 [Internet]. [consulté le 3 oct 2015]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/argumentaire_ipp_2009-04-27_14-15-18_458.pdf
72. Henry DA, Johnston A, Dobson A, Duggan J. Fatal peptic ulcer complications and the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin, and corticosteroids. *Br Med J Clin Res Ed* 1987;295:1227-9.
73. Chassany O, Bergmann JF, Elkharrat D. La mauvaise tolérance digestive de la corticothérapie est-elle un mythe? *Rev Med Interne* 1994;15:376-80.
74. Jackson S, Gilchrist H, Nesbitt LT. Update on the dermatologic use of systemic glucocorticosteroids. *Dermatol Ther* 2007;20:187-205.
75. Kaya G, Saurat JH. Dermatoporosis: a chronic cutaneous insufficiency/fragility syndrome. Clinicopathological features, mechanisms, prevention and potential treatments. *Dermatol Basel Switz* 2007;215:284-94.
76. Guillot B. Glucocorticoid-induced cutaneous adverse events. *Rev Med Interne* 2013;34:310-4.
77. Kersey JP, Broadway DC. Corticosteroid-induced glaucoma: a review of the literature. *Eye* 2005;20:407-16.
78. Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Risk of ocular hypertension or open-angle glaucoma in elderly patients on oral glucocorticoids. *Lancet Lond Engl* 1997;350:979-82.

79. Williamson J, Paterson RW, McGavin DD, Jasani MK, Boyle JA, Doig WM. Posterior subcapsular cataracts and glaucoma associated with long-term oral corticosteroid therapy in patients with rheumatoid arthritis and related conditions. *Br J Ophthalmol* 1969;53:361-72.
80. Steichen O, Chauveheid MP, Lidove O, Doan S, Papo T. Iatrogenic central serous chorioretinopathy during glucocorticoid therapy for temporal arteritis. *Rev Med Interne* 2006;27:702-5.
81. Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003;139:194-204.
82. Goichot B, Vinzio S, Luca F, Schlienger JL. Do we still have glucocorticoid-induced adrenal insufficiency? *Presse Med* 2007;36:1065-71.
83. Luca F, Taquet MC, Goichot B. Secondary adrenal insufficiency due to exogenous glucocorticoid therapy. *Rev Med Interne* 2013;34:324-7.
84. Pugnet G, Sailler L, Astudillo L, Vernet J, Bennet A, Arlet P. Fréquence et déterminants de l'insuffisance surrénalienne biologique dépistée par le test au Synacthène® à 250 µg lors du sevrage d'une corticothérapie prolongée. Étude chez 100 patients. *Rev Med Interne* 2010;31:332-6.
85. Goichot B, Duhaut P, Capron L, Arlet P, Vinzio S, Ducroix JP. Modalités d'arrêt d'une corticothérapie prolongée: enquête de pratique auprès de 150 médecins. *Rev Med Interne* 2007;28:62.
86. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009;11:229.
87. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis* 1989;11:954-63.
88. Dussauze H, Bourgault I, Doleris LM, Prinseau J, Baglin A, Hanslik T. Systemic corticosteroid treatment and risk of infectious diseases. *Rev Med Interne* 2007;28:841-51.
89. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum* 2006;55:19-26.
90. Société de Pneumologie de Langue Française. Recommandations sur la prise en charge de la tuberculose en France. *Rev Mal Respir* 2011;21:414-20.
91. Horsburgh CR, Rubin EJ. Clinical practice. Latent Tuberculosis Infection in the United States. *N Engl J Med* 2011;364:1441-8.
92. Grossi O, Gagnéreau T. Glucocorticoids and... infections, doping, surgery, sexuality. *Rev Med Interne* 2013;34:269-78.

93. Terrier B, Pol S, Thibault V, Gottenberg JE, Cacoub P. Prise en charge du risque de réactivation du virus de l'hépatite B chez les patients traités par immunosuppresseurs et immunomodulateurs en médecine interne : données de l'enquête REACTI-B et proposition d'un algorithme de prise en charge. *Rev Med Interne* 2012;33:4-12.
94. Fardet L, Gènereau T, Cabane J, Kettaneh A. Severe strongyloidiasis in corticosteroid-treated patients. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:945-7.
95. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2015 [Internet]. [consulté le 13 oct 2015]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_2015.pdf

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire des médecins généralistes

CORTICOTHÉRAPIE ORALE PROLONGÉE CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE EN MÉDECINE GÉNÉRALE

TERRAIN :

1) ANTHROPOMÉTRIE:

- Sexe: Homme ☐ Femme ☐
- Age en années :
- Poids actuel en Kg :
- Taille actuelle en cm :
- Nutrition: dernière albuminémie en g/l : Ou albuminémie non disponible ☐

2) COMORBIDITES:

- Au moins trois comorbidités : Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐
- ATCD de diabète: Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐
- ATCD d'HTA : Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐
- ATCD d'insuffisance cardiaque : Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐
- ATCD d'ostéoporose fracturaire : Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐
- ATCD d'ulcère digestif : Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐
- ATCD de troubles psychiatriques : Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐
- ATCD de trouble de l'humeur : Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐
- ATCD de troubles cognitifs : Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐
- Nombre de médicaments dans le traitement habituel :..... Ou ne sait pas ☐

3) AUTONOMIE:

- Lieu de vie: Domicile ☐ EHPAD ☐ Foyer logement ☐ Autre ☐
- Le traitement est géré: Par le patient seul ☐ Par une tierce personne (personnel médical/paramédical ou aidant principal) ☐ Ne sait pas ☐

4) CHUTES:

- ATCD de chute(s) avant l'introduction de la corticothérapie: Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐

CORTICOTHERAPIE:

1) INDICATION :

- Indication initiale de la corticothérapie :..... Ou ne sait pas ☐

2) TYPE :

- Type de corticothérapie orale actuelle : Prednisone ☐
☐ Medrol ☐ Autre ☐

Équivalent Prednisolone

3) DURÉE :

- Durée de la corticothérapie en années:..... Ou ne sait pas ☐

4) POSOLOGIE :

- Posologie actuelle en mg/j :..... Ou ne sait pas ☐

5) MESURES ADJUVANTES actuellement en cours :

- Régime alimentaire : Pauvre en sucre ☐ Pauvre en sel ☐ Hyperprotidique et/ou hypercalorique ☐ Aucun ☐
- Ostéodensitométrie réalisée au début de la corticothérapie : Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐
- Supplémentation calcique : Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐
- Supplémentation en vit D : Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐
- Supplémentation potassique : Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐
- Traitement anti-ostéoporotique : Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐
- Traitement anti-ulcéreux type IPP : Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐
- Vaccinations à jour :
 Grippe : Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐
 Pneumocoque : Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐

SURVEILLANCE BIOLOGIQUE :

- Surveillance régulière du ionogramme : Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐
- Surveillance régulière de la glycémie : Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐
- Surveillance régulière de la Vit D : Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐
- Surveillance régulière du bilan lipidique : Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐

COMPLICATIONS DE LA CORTICOTHERAPIE :

- Ostéoporose cortisonique : Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐
- Apparition d'une HTA : Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐
- Aggravation d'une HTA préexistante : Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐
- Décompensation cardiaque : Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐
- Apparition d'un diabète cortico-induit : Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐
- Décompensation d'un diabète préexistant : Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐
- Prise de poids : Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐
- Complication infectieuse depuis l'introduction des corticoïdes : Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐

Si oui la(les)quelle(s) :

- Apparition d'une complication digestive depuis l'introduction des corticoïdes : Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐

Si oui la(les)quelle(s) :

- Apparition d'une pathologie psychiatrique : Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐
- Si oui la(les)quelle(s) :
- Décompensation d'une pathologie psychiatrique préexistante : Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐
- Apparition de troubles cognitifs : Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐
- Aggravation de troubles cognitifs préexistants : Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐
- Apparition de trouble de la thymie : Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐ Si oui lequel :
- Apparition de trouble du sommeil : Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐
- Complication(s) cutanée(s) : Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐
- Si oui la(les)quelle(s) :
- Complications oculaires (cataracte, glaucome) : Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐

SEVRAGE :

- Est-ce qu'un sevrage total de la corticothérapie a déjà été tenté? Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐
- Si oui :
- Avec un test au synactène immédiat ? Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐
- Avec un dosage de la cortisolémie à 8h ? Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐
- 1 seule fois/ ou plusieurs fois (indiquer alors le nombre de tentatives) :
- Si non :
- Est-ce qu'un sevrage partiel a été tenté ? Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐
- Pourquoi ? ...

SERMENT MÉDICAL

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Vu, le Président du Jury,

Vu, le Directeur de Thèse,

Vu, le Doyen de la Faculté,

NOM : BACHTARZI

PRÉNOM : Raphaële

Titre de Thèse : Corticothérapie prolongée chez la personne âgée : analyse de pratiques en médecine générale

RÉSUMÉ

Introduction : Près de 2,5% des personnes âgées sont traitées par corticothérapie prolongée. Les effets indésirables sont nombreux et les pratiques concernant leurs prises en charge hétérogènes.

Objectifs : Décrire les complications, les modalités de surveillance et les mesures associées de la corticothérapie prolongée chez les personnes âgées de 75 ans et plus, afin d'adapter les pratiques en médecine générale.

Méthodes : Etude observationnelle, prospective, réalisée auprès de 29 médecins généralistes de Loire Atlantique qui suivaient 40 patients âgées d'au moins 75 ans et traités par corticothérapie systémique depuis au moins 3 mois, entre le 27 juin 2015 et le 14 août 2015.

Résultats : Cette étude a intéressé 40 patients qui étaient âgés en moyenne de 83 ans (75-102), avec une majorité de femmes (77,5%). La posologie moyenne de la corticothérapie était de 6,86 mg par jour d'équivalent prednisone et la durée moyenne de cette corticothérapie était de 8,1 ans. Les patients étaient polymédiqués (6,75 médicaments par jour en moyenne) et 62,3% des patients avaient plus de 3 comorbidités. L'imputabilité de la corticothérapie dans les complications observées au cours du traitement n'a pas pu être établie. Vingt-sept pourcent des patients ont développé une ostéoporose au cours de la corticothérapie et seulement 27,5% des patients de cette étude recevaient un traitement anti-ostéoporotique au moment de l'étude. Des complications cutanées ont été observées chez 17,5%, une cataracte ou un glaucome chez 30,6% des patients, une HTA de novo chez 2,5% des patients, une décompensation cardiaque chez 20,5% des patients, des troubles de l'humeur chez 17,5% des patients, des troubles du sommeil chez 7,5% des patients et des complications digestives chez 10,3% des patients.

Conclusion : Cette étude met en avant la fréquence des complications de la corticothérapie prolongée dans une population gériatrique et l'intérêt de leur prévention ainsi que de leur suivi. Des recommandations, adaptées aux syndromes gériatriques seraient nécessaires afin d'encadrer les pratiques encore très hétérogènes.

MOTS-CLES

Corticoïdes - Corticothérapie prolongée - Personnes âgées - Médecine générale