

2019-2020

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en Rhumatologie

**Evaluation de la prescription des
mesures associées à une
corticothérapie systémique
prolongée dans le cadre de
maladies inflammatoires**

HOEFSLOOT Sabine

Née le 17 août 1993 à Niort (79)

Sous la direction de M. le Docteur LAVIGNE Christian

Membres du jury

Mme le Professeur BOUVARD Béatrice | Président

M. le Docteur LAVIGNE Christian | Directeur

M. le Professeur LEGRAND Erick | Membre

M. le Professeur AUGUSTO Jean-François | Membre

M. le Professeur DUBÉE Vincent | Membre

Soutenue publiquement le :
7 septembre 2020

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je soussignée, Sabine HOEFSLOOT,
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante **le 10/08/2020**.

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologue ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
D'ESCATHA Alexis	Médecine et santé au Travail	Médecine
DINOMAIS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine
DUCANCELLA Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie

HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HENNI Samir	Chirurgie Vasculaire, médecine vasculaire	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Médecine Intensive-Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénérérologie	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et	Médecine
	De la reproduction	
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et Biologie Moléculaire	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine

URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHAO DE LA BARCA	Juan-Manuel	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / physiologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
KHIATI Salim	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	Médecine Générale	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LEBDAI Souhil	Urologie	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie

LEBDAI Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Pharmacognosie	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
LUQUE PAZ Damien	Hématologie; Transfusion	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie

MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	Bactériologie-virologie	Médecine
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	Médecine Générale	Médecine
RINEAU Emmanuel	Anesthésiologie réanimation	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistiques	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie
SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique	Pharmacie
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Médecine Générale	Médecine
VENARA Aurélien	Chirurgie générale	Médecine
VIAULT Guillaume	Chimie organique	Pharmacie

PROFESSEURS EMERITES

Philippe MERCIER	Neurochirurgie	Médecine
Dominique CHABASSE	Parasitologie et Médecine Tropicale	Médecine
Jean-François SUBRA	Néphrologie	Médecine

AUTRES ENSEIGNANTS

AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

Mise à jour au 09/12/2019

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Béatrice BOUVARD, vous me faites l'honneur de présider ce jury. Merci de m'avoir accueillie en rhumatologie, m'avoir montré que l'ostéoporose n'était pas si simple et pour ce que vous m'avez appris, soyez assurée de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Christian LAVIGNE, je vous remercie d'avoir dirigé ce travail, de m'avoir accompagnée et guidée depuis la réflexion jusqu'à la réalisation de celui-ci et pour vos relectures avisées. Merci également pour ce que j'ai appris à vos côtés en médecine interne.

A Monsieur le Professeur Erick LEGRAND, je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Merci également de m'avoir accueillie à bras ouverts dans votre spécialité, soyez assuré de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Jean-François AUGUSTO, je vous remercie d'accepter de juger ce travail.

A Monsieur le Professeur Vincent DUBEE, je te remercie d'accepter de juger mon travail. Merci également pour ce semestre en infectiologie si particulier.

Merci à Carole pour le coup de pouce pour les statistiques.

Merci à l'équipe de rhumatologie de l'hôpital du Mans, vous qui avez été les premiers à me donner envie de faire de la rhumatologie, alors que ça n'était pas gagné d'avance.

Merci à tous les médecins et équipes paramédicales du service de rhumatologie du CHU d'Angers pour m'avoir appris et accompagné durant cette formation et merci de l'avoir rendue si agréable.

Merci également à toutes les équipes rencontrées au fil de mes stages, qui ont d'une part participé à ma formation, et à toutes les équipes paramédicales avec lesquelles j'ai toujours pu travailler dans la bonne humeur.

REMERCIEMENTS

A tous mes cointernes que j'ai pu rencontrer au fil des stages, que je ne nommerai pas tous, qui ont rendu cet internat agréable et l'ont fait passer si rapidement. A mes cointernes de rhumatologie aux côtés de qui j'ai appris. Une pensée particulière à mes cointernes Covid pour ces 7 mois ensemble et les souvenirs qu'ils laisseront.

Aux cointernes RPZ, qui auront été là du début (du premier jour pour certains) à la fin de cet internat. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble et les futurs à venir, et l'accompagnement pendant mes phases de doutes et de choix.

A mes copains de Poitiers, que je connais maintenant depuis de nombreuses années, pour tous ces bons moments ensemble, les vacances, les week-ends, les confs (haha), ... Certes l'internat nous a éloignés sur la carte de France, mais cela rend les retrouvailles encore plus sympas !

A mes amis et toutes les personnes que j'ai rencontrées avant mes études de médecine (au basket ou au lycée) et qui ont participé à ce parcours.

A mes parents et mes frères, qui m'ont accompagné depuis le début de ces longues études, dans tous les moments notamment les phases de doutes, de choix (encore) et de concours, qui ont toujours cru en moi, et sans qui je n'en serai probablement pas là aujourd'hui. Merci Minou pour tes relectures toujours attentives et tes bons conseils.

A Jérémy, merci pour ta présence au quotidien, de me faire rire, d'avoir contribué à rendre cet internat agréable, de me forcer à ne pas trop travailler et de toujours croire en moi.

Liste des abréviations

ACG	Artérite à cellules géantes
AGA	American Gastroenterology Association
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
ANCA	Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire, alimentation, environnement, travail
CRSC	Choriorétinopathie Séreuse Centrale
DMO	Densité minérale osseuse
DTP	Diphthérite Tétanos Polio
GC	Glucocorticoïdes
GEPA	Granulomatose éosinophilique avec polyangéite
GPA	Granulomatose avec polyangéite
GR	Récepteur aux glucocorticoïdes
GRIO	Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses
HAS	Haute autorité de santé
HDJ	Hospitalisation de jour
HTA	Hypertension artérielle
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
MI	Médecine interne
PA	Pression Artérielle
PAM	Polyangéite microscopique
PNDS	Protocoles nationaux de diagnostic et de soins
PNNS	Programme national nutrition santé
PPR	Pseudo-polyarthrite rhizomélique
PR	Polyarthrite rhumatoïde
PTH	Parathormone
RGO	Reflux gastro-oesophagien
TBS	Trabecular bone score
TNF	Tumor Necrosis Factor
VVA	Vaccins vivants atténués
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
250HD	25 hydroxyvitamine D
[250HD]	Concentration sérique de 25 hydroxyvitamine D

Plan

INTRODUCTION

I. REFERENTIEL DES MESURES ASSOCIEES A LA PRESCRIPTION D'UNE CORTICOTHERAPIE SYSTEMIQUE PROLONGEE DANS LE CADRE DE MALADIES INFLAMMATOIRES

- 1. Méthodologie de la recherche bibliographique**
- 2. Prévention de l'ostéoporose cortico-induite, à partir des recommandations du GRIO (*Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses*)**
- 3. Prévention du risque infectieux**
 - 3.1. Vaccinations
 - 3.2. Prophylaxie de la pneumocystose
 - 3.3. Prévention de l'anguillulose maligne
 - 3.4. Dépistage de la tuberculose et de l'infection tuberculeuse latente
 - 3.5. Hépatites virales
- 4. Complications métaboliques, cardiovasculaires et mesures diététiques**
 - 4.1. HTA et régime peu salé
 - 4.2. Diabète cortico-induit
 - 4.3. Prise de poids, lipodystrophie et dyslipidémie
 - 4.4. Myopathie cortisonique et activité physique
- 5. Troubles psychiatriques**
- 6. Corticothérapie, surveillance biologique et hypokaliémie**
- 7. Complications digestives**
 - 7.1. Ulcères gastroduodénaux
 - 7.2. Dyspepsie, distension abdominale
- 8. Atteinte oculaire**
 - 8.1. Cataracte
 - 8.2. Glaucome
 - 8.3. Choriorétinopathie séreuse centrale (CRSC)

II. REALISATION DE L'ETUDE

INTRODUCTION

MATERIELS ET METHODES

RESULTATS

- 1. Caractéristiques de la population**
- 2. Résultats généraux**
- 3. Prévention de l'ostéoporose**
- 4. Prévention du risque infectieux**
- 5. Biologie**
- 6. Prescription des IPP**
- 7. Autres mesures**

DISCUSSION

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES ANNEXES

TABLE DES MATIERES

ANNEXES

INTRODUCTION

Les corticoïdes sont aujourd’hui très largement prescrits et ont révolutionné la prise en charge des maladies allergiques et auto-immunes. Après leur découverte au début du XX^{ème} siècle, ils furent tout d’abord prescrits en traitement de l’insuffisance surrénalienne [1]. C’est à Bartolomeo Eustachi que l’on doit la découverte des glandes surrénales vers 1570, puis au physiologiste Edouard Brown-Séquard qui en précise les fonctions. William Osler fut ensuite le premier, en 1896, à proposer des extraits de corticosurrénale comme traitement de la maladie d’Addison. En 1948, une première patiente atteinte d’une polyarthrite rhumatoïde (PR) fut traitée avec succès par un composé de cortisone de synthèse (« the modern miracle »), suivie d’une quinzaine d’autres patients. La synthèse totale de cortisone fut réussie en 1952, grâce à de nombreux travaux préparatoires (notamment ceux d’Otto Diels et Kurt Alder). De nombreux patients atteints de PR, lupus ou asthme furent ensuite traités, ce qui valut aux Dr Hench, Keindall et Reichstein le prix Nobel de physiologie et de médecine pour leur découverte de la structure et des effets des hormones corticosurrénaliennes. Néanmoins, très vite, les premiers effets secondaires ne manquèrent pas d’être soulignés (hypertension artérielle, diabète, ostéoporose).

Par la suite, les progrès de la chimie organique permirent un élargissement du spectre des molécules efficaces. Ainsi, la prednisone, développée par déshydrogénéation de la cortisone, permit d’atteindre une multiplication par quatre de l’activité glucocorticoïde et une division par trois de l’activité minéralocorticoïde. Quant à la prednisolone, elle fut obtenue par réduction d’une fonction cétone en fonction hydroxyle. Enfin, d’autres composés tels les dérivés fluorés, puis la dexaméthasone, furent synthétisés, permettant une meilleure maniabilité et un moindre effet minéralocorticoïde pour la dexaméthasone. L’ensemble de ces corticoïdes a ensuite fait l’objet d’une classification en fonction de leurs propriétés anti-inflammatoires et leur effet minéralocorticoïde.

En France, l’autorisation de mise sur le marché de la prednisone date de 1954, et concerne actuellement plus d’une centaine de maladies. Une étude française (menée entre 2007 et 2014) a

montré qu'environ 1,8 % de la population recevrait une corticothérapie systémique prolongée au cours de sa vie [2]. L'âge moyen des patients traités de manière prolongée est de 65 à 70 ans [3].

Les glucocorticoïdes ont un rôle important dans de nombreux processus biologiques tels que la croissance, la reproduction, les réactions inflammatoires et immunes, l'homéostasie hydro-électrolytique, le système cardio-vasculaire, etc. Ainsi, ils sont aujourd'hui utilisés dans de nombreuses indications : maladies inflammatoires systémiques (lupus, vascularites, polyarthrites, myosites, sarcoïdoses, uvéites, etc), dermatoses inflammatoires (pemphigus, pemphigoïde bulleuse, etc), maladies néoplasiques (lymphomes, œdème cérébral d'origine tumorale, etc), pathologies pulmonaires (asthme, fibrose interstitielle, etc), insuffisance surrénalienne, prévention du rejet de greffe, etc. Les glucocorticoïdes exercent principalement deux actions : anti-inflammatoire et immunomodulatrice ; ils régulent également les phénomènes de survie et prolifération cellulaire.

Les glucocorticoïdes exercent des effets à la fois génomiques (par liaison à l'ADN) et non génomiques (plus rapides mais moins bien connus). Ils exercent leurs effets génomiques par la liaison avec leur récepteur (GR) qui agit comme facteur de transcription et régule l'expression de gènes de réponse aux glucocorticoïdes [4]. Le GR, codé par un gène sur le chromosome 5, appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires aux stéroïdes (minéralocorticoïde, progestérone, œstrogène, androgène), à la vitamine D et aux hormones thyroïdiennes. Après liaison au GR, ils vont se fixer à l'ADN sur le GRE (Glucocorticoid Response Element) et induire une régulation transcriptionnelle permettant soit l'activation (transactivation), soit l'inhibition (transrépression) de gènes cibles [5]. La première voie serait responsable d'un certain nombre d'effets secondaires. Ils vont ainsi induire une augmentation de la synthèse d'I-KB, qui inhibe NFKB, l'empêche de migrer dans le noyau cellulaire et d'induire la transcription de cytokines pro-inflammatoires. Ils transactivent également les gènes codant la lipocortine et l'annexine 1 (inhibiteurs de la phospholipase A2) ainsi que des inhibiteurs de l'IL-1. Au contraire, ils vont inhiber la transcription de gènes codant pour des protéines pro-inflammatoires (cytokines IL-1, IL-6, IL-8, TNFa, ...), des protéases, des molécules d'adhésion, la production de médiateurs de l'inflammation (prostaglandines, leucotriènes et PAF-acéther), de radicaux libres, etc. Les glucocorticoïdes seraient également impliqués dans la réponse inflammatoire médiée par le

système immun non spécifique et induiraient des composants importants de l'inflamasome (complexe protéique exprimé dans les cellules de la lignée granulocytaire et activant la cascade inflammatoire). Ainsi, par ces différents mécanismes, ils peuvent inhiber toutes les étapes de la réaction inflammatoire (précoce et tardive) en contrôlant les différents stades de l'inflammation : vasodilatation, œdème, migration des leucocytes, stress oxydatif et phagocytose [6].

Aujourd’hui, la « cortisone » conserve l’image d’un médicament à deux visages auprès du public : d’une part le côté bénéfique d’un médicament qui guérit de nombreux maux, mais d’autre part celui qui induit de nombreux effets indésirables (modification de la répartition des graisses, de la libido, acné, troubles thymiques, fatigue musculaire, etc).

Pour prévenir les nombreux effets indésirables qui constituent une crainte pour les patients et participent également à une moins bonne adhésion au traitement [7], un certain nombre de mesures adjuvantes sont nécessaires. Ainsi, si la prévention du risque d’ostéoporose est bien codifiée, d’autres mesures, comme les mesures diététiques, le sont moins.

La première partie de notre étude consistera à faire une synthèse des recommandations concernant les mesures adjuvantes à la prescription d’une corticothérapie systémique prolongée. Ensuite, nous proposerons une étude d’évaluation des pratiques professionnelles et de leur conformité aux recommandations disponibles.

I. REFERENTIEL DES MESURES ASSOCIEES A LA PRESCRIPTION D'UNE CORTICOTHERAPIE SYSTEMIQUE

PROLONGEE DANS LE CADRE DE MALADIES INFLAMMATOIRES

1. Méthodologie de la recherche bibliographique
2. Prévention de l'ostéoporose cortico-induite
3. Prévention du risque infectieux
 - 3.1. Vaccinations
 - 3.2. Prophylaxie de la pneumocystose
 - 3.3. Prévention de l'anguillulose maligne
 - 3.4. Dépistage de la tuberculose ou de l'infection tuberculeuse latente
 - 3.5. Hépatites virales
4. Complications métaboliques, cardiovasculaires et mesures diététiques
 - 4.1. HTA et régime peu salé
 - 4.2. Diabète cortico-induit
 - 4.3. Prise de poids, lipodystrophie et dyslipidémie
 - 4.4. Myopathie cortisonique et activité physique
5. Troubles psychiatriques
6. Corticothérapie, surveillance biologique et hypokaliémie
7. Complications digestives
 - 7.1. Ulcères gastroduodénaux
 - 7.2. Dyspepsie, distension abdominale
8. Atteinte oculaire
 - 8.1. Cataracte
 - 8.2. Glaucome
 - 8.3. Choriorétinopathie séreuse centrale (CRSC)

1. Méthodologie de la recherche bibliographique

Avant d'établir le référentiel des mesures associées à la prescription d'une corticothérapie orale prolongée, nous avons mené une recherche bibliographique afin d'en lister les complications.

Une revue de 2007 [8] avait analysé toutes les études parues entre 1966 et 2005 dans la base de données MEDLINE qui rapportaient les effets indésirables cortico-induits, leurs fréquences et avait retenu 19 études. Nous avons ainsi mené une recherche bibliographique similaire à partir des articles de 2006 afin de répertorier les complications connues de la corticothérapie orale. Nous avons utilisé la base de données MEDLINE en utilisant les mots-clés « MeSH » du moteur de recherche de PuMmed® : « prednisone », « prednisolone », « methylprednisolone », « glucocorticoids » et « adverse effects ». N'ont été inclus que des articles en français ou anglais de type méta-analyses, revues de la littérature, essais cliniques ou essais contrôlés randomisés intéressant des adultes. La recherche a identifié 402 résultats, parmi lesquelles 11 études sont rapportées dans le Tableau I (dont la revue de 2007 et une recommandation de l'EULAR de 2013 [9] sur la gestion des moyennes à fortes doses de corticoïdes, qui recense les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques dans la littérature).

Ainsi, en partant des complications connues de la corticothérapie systémique comme l'ostéoporose, les complications cardiovasculaires et métaboliques (dont le diabète, l'hypertension artérielle (HTA), la dyslipidémie et la prise de poids), la majoration du risque infectieux, le risque de trouble ionique, de décompensation psychiatrique, de complications digestives et oculaires, nous avons, pour chaque complication connue, synthétisé l'état des connaissances des mesures à associer à l'initiation de la corticothérapie. Nous n'aborderons pas les modalités d'arrêt de la corticothérapie et le risque d'insuffisance surrénalienne. Il existe des complications connues pour lesquelles aucune prévention ni suivi particulier n'est possible comme l'ostéonécrose aseptique, les complications trophiques cutanées, etc.

La recherche bibliographique pour la synthèse des recommandations disponibles a été effectuée à partir de PubMed®, du site internet de la Haute Autorité de Santé (HAS), des recommandations des

différentes sociétés savantes et des Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins (PNDS) disponibles.

Ainsi, une recommandation provenant de la HAS ou d'une société savante française de spécialité était considérée comme la référence. En l'absence de recommandation consensuelle, nous avons utilisé les PNDS des différentes pathologies, les recommandations des sociétés savantes européennes ou américaines et mené une recherche bibliographique à partir du moteur de recherche PubMed® et de la MeSH database (en utilisant les termes « prednisone » et leurs apparentés et la complication abordée, par exemple « myopathy »).

Tableau I : Etudes rapportant les effets indésirables de la corticothérapie, depuis 2006

	N	Ostéo-porose	Myopathie	Ostéonécrose	Lipidique, lipodystrophie poids	Diabète	Humeur	HTA	Ulcère	Infection	Oculaire	Cutané	Hydroelectro-lytique, rénal
Revue, 2007 [8]		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Revue, 2010 [10]		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			✓	
Revue, 2018 [11]		✓		✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	
Revue, 2008 [12]							✓						
Rétrospective, 2012 [13]	222	✓			✓				✓				
EULAR, 2013 [9]		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
RCT*, 2006 [14]	27	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
RCT, 2017 (post hoc) [15]	203	✓	✓				✓	✓	✓	✓		✓	✓
RCT, 2017 [16]	101	✓	✓					✓	✓	✓			
Cohorte [17]	5001	✓				✓				✓	✓		
Cohorte rétrospective [18]	2497	✓	✓	✓					✓	✓	✓		

* RCT : Randomised controlled trial ou essai contrôlé randomisé

2. Prévention de l'ostéoporose cortico-induite, à partir des recommandations du GRIO (*Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses*) [19]

La corticothérapie prolongée est la cause la plus fréquente d'ostéoporose secondaire chez l'adulte jeune, la prévenir permet d'éviter des fractures. C'est par ailleurs un des effets indésirables les plus craints par les patients [20].

Les glucocorticoïdes ont un effet direct sur le métabolisme osseux en agissant sur les ostéoblastes et ostéoclastes, cibles majeures de leurs actions osseuses délétères. Ils ont une action néfaste sur plusieurs voies de signalisation qui participe au contrôle de la prolifération et différenciation des ostéoblastes, notamment la voie de signalisation Wnt/LRP5 [21]. Ils induisent également une augmentation de l'apoptose des ostéoblastes et ostéocytes avec la mise en jeu de facteurs pro-apoptotiques et anti-apoptotiques (voie Wnt, cytokines IL-6, IGF-1, métalloprotéases matricielles) [22]. Ainsi, ils diminuent le nombre et la fonction des ostéoblastes engendrant une diminution de l'ostéoformation. Concernant les ostéoclastes, les corticoïdes augmenteraient l'expression de RANK ligand et de MCSF [23], complexes essentiels à leur différenciation, et diminueraient leur apoptose.

Par ailleurs, il existe une réduction de l'absorption intestinale du calcium, une augmentation de son excréition urinaire par inhibition de la réabsorption tubulaire, une atteinte musculaire qui entraîne une augmentation du risque de chute et une diminution de la stimulation mécanique, et un hypogonadisme induit. Ce sont autant de mécanismes qui conduisent de manière indirecte à une augmentation de la résorption et à une diminution de la formation osseuse. Ils modifient également la microarchitecture du réseau trabéculaire osseux (amincissement des travées puis dissociation du réseau trabéculaire), l'évaluation de cette dernière serait plus discriminante que la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) lombaire pour la prédiction du risque de fracture vertébrale [24].

Le schéma ci-dessous présente les effets directs osseux et indirects mentionnés ci-dessus aboutissant à une augmentation du risque fracturaire.

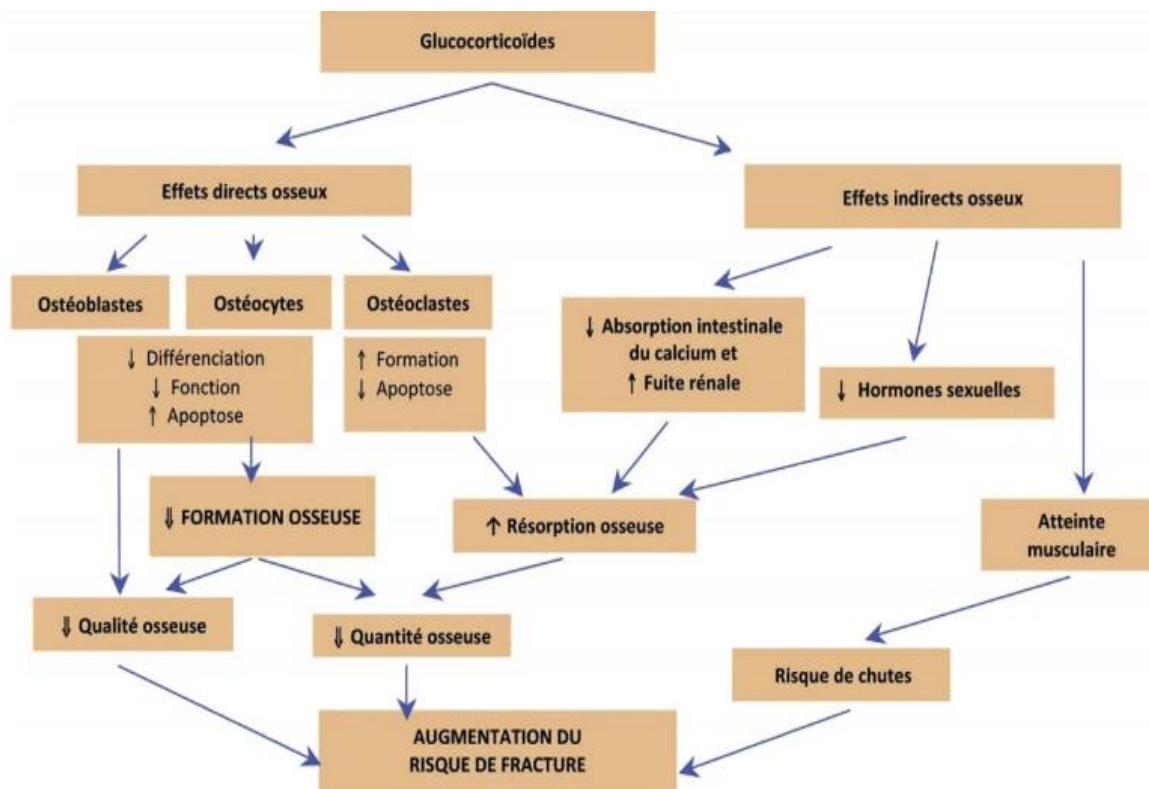


Figure 1 : Physiopathologie de l'ostéoporose cortisonique, d'après K. Briot et al, Revue du rhumatisme 2014 [19]

La perte osseuse cortico-induite augmente rapidement après l'introduction du traitement, dans les 3 à 6 premiers mois. Une méta-analyse de 66 études (56 études transversales et 10 longitudinales) publiée en 2002, a montré que la perte osseuse dans l'année suivant l'initiation du traitement était de 2 à 3 %, tant au rachis lombaire qu'à la hanche [25]. Le risque fracturaire est par ailleurs dose-dépendant sans seuil de sécurité, avec un risque apparaissant dès les faibles doses. Il est plus lié à la dose actuelle mais l'amplitude globale de la perte osseuse dépend de la durée et de la dose de traitement donc de la dose cumulée [26]. Aucun critère clinique, biologique ou densitométrique ne permet de prédire la survenue et l'amplitude de la perte osseuse. En outre, la réversibilité du risque d'ostéoporose après arrêt du traitement n'est pas complètement élucidée.

En pratique, les recommandations du GRIO de 2014 sur la prévention de l'ostéoporose cortico-induite chez les patients recevant une corticothérapie de plus de 3 mois sont détaillées dans le schéma ci-dessous.

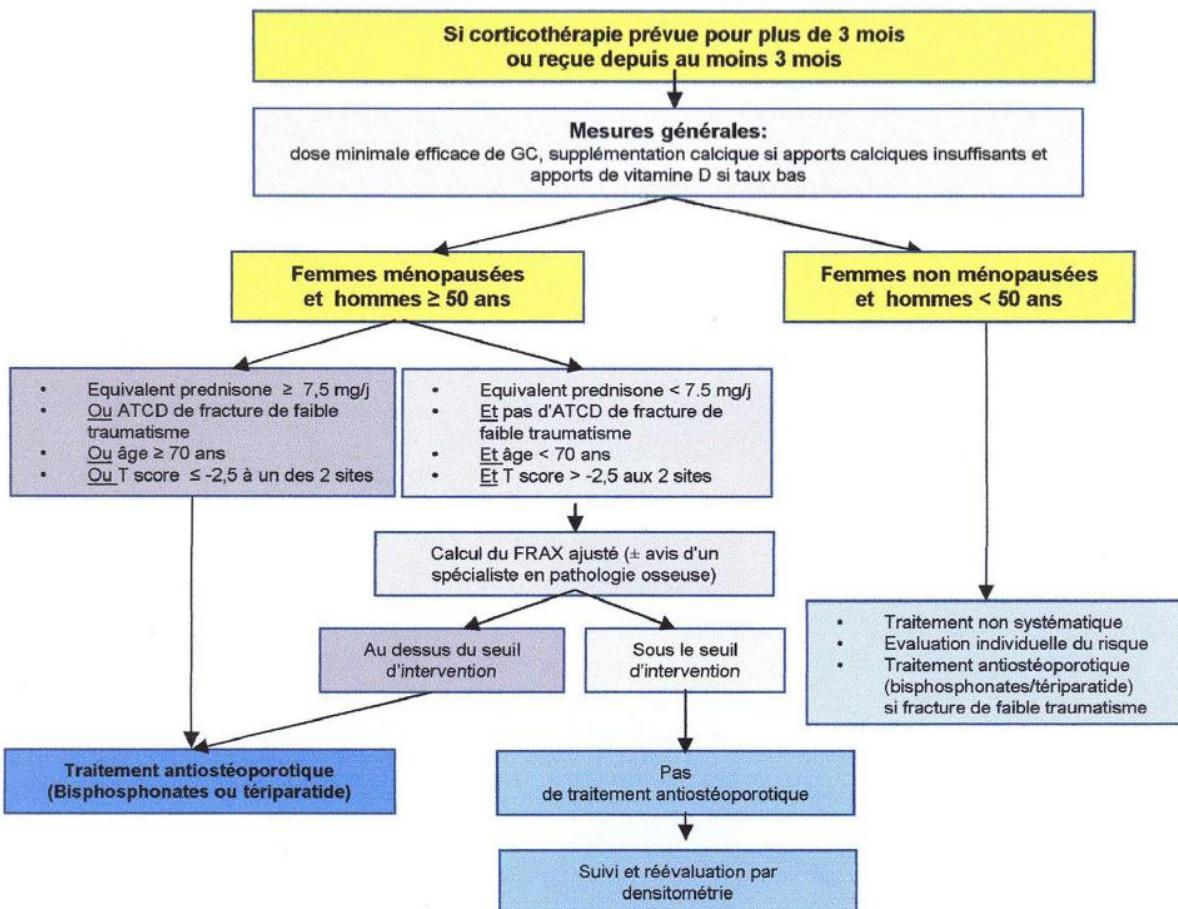


Figure 2 : Indications d' un traitement anti-ostéoporotique, d'après K. Briot et al, Revue du rhumatisme, 2014 [19]

Selon ces recommandations, tous les patients doivent premièrement bénéficier de mesures générales de prévention de l'ostéoporose, à savoir (Tableau II) :

- Rechercher la dose journalière la plus faible de corticoïdes, en utilisant si besoin des traitements d'épargne cortisonique.
- Doser la concentration sérique de 25 hydroxy-vitamine D (25OHD), dont le seuil optimal est supérieur à 30 ng/ml (75 nmol/l). S'il existe une insuffisance (de 10 à 30 ng/ml ou 25 à 75 nmol/l) ou une carence (< 10 ng/ml ou < 25 nmol/l), une supplémentation est nécessaire.

Celle-ci peut être administrée de manière intermittente en raison de la longue demi-vie de la

250HD, mais le délai entre 2 prises doit être inférieur à 3 mois (l'importante variation des concentrations de 250HD pouvant être délétère sur l'os et associée à un risque plus important de chutes). Ainsi, le schéma de supplémentation présent en Annexe 1 peut être proposé [27].

- Evaluer les apports calciques journaliers (apports recommandés de 800-1200 g/j soit 4 produits laitiers selon le Programme National Nutrition Santé (PNNS) [28]). Les apports doivent être évalués par une enquête alimentaire et une supplémentation médicamenteuse ne doit pas être systématique : celle-ci augmenterait le risque cardiovasculaire (surtout de syndrome coronarien aigu), à la différence des apports calciques dans l'alimentation [29] ; le risque de survenue de calculs rénaux et de troubles gastro-intestinaux [30].
- Recommander un apport protéique de 1 g/kg/j chez le sujet âgé sain (PNNS) (sauf en cas d'insuffisance rénale chronique [31]). Les patients âgés avec un apport protéique supérieur à 1 g/kg/j auraient une meilleure force musculaire [32] (donc moins de risque de chute) et une densité minérale osseuse au col fémoral supérieure à celle de ceux ayant un apport protéique faible [33].
- Evaluer et prévenir le risque de chute chez le sujet âgé (analyse de la marche, bilan des facteurs de risque de chute, éventuellement à l'aide du document dédié de la HAS [34]).
- Promouvoir l'activité physique et la réduction à minima ou l'arrêt des consommations d'alcool et de tabac.

Tableau II : Règles générales pour la prise en charge de l'ostéoporose cortico-induite, d'après K. Briot et al, Revue du rhumatisme, 2014 [19]

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

Parallèlement aux mesures générales, il convient d'évaluer le risque fracturaire, en recherchant les facteurs de risque classique d'ostéoporose (ménopause précoce, antécédent personnel de fracture survenue lors d'un faible traumatisme, antécédent familial de fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez les parents du 1^{er} degré, âge, chutes dans les 6 mois et faible activité physique, IMC bas, alcool-o-tabagisme, autre pathologie associée ou traitement inducteurs d'ostéoporose, hypogonadisme, carence d'apport calcique ou en vitamine D). Les radiographies du rachis ne doivent pas être réalisées de façon systématique mais sont indiquées en cas de perte de taille ≥ 4 cm par rapport à la taille rapportée à l'âge de 20 ans ou ≥ 2 cm par rapport à une taille mesurée au cours du suivi, ou en cas de rachialgies. Ensuite, une densitométrie osseuse doit être réalisée avec mesure de la densité en lombaire et/ou en fémoral.

Le calcul du FRAX® (calcul de la probabilité de fracture ostéoporotique majeure et la probabilité de fracture de hanche à 10 ans) est utile uniquement chez les femmes ménopausées et hommes de plus de 50 ans chez qui l'indication d'un traitement anti-ostéoporotique n'est pas évidente (posologie journalière de corticoïdes < 7,5 mg/j, absence d'antécédent personnel de fracture survenue à faible cinétique, âge < 70 ans et densité minérale osseuse aux 2 sites $\geq -2,5$). Le FRAX® peut être ajusté à la posologie journalière de glucocorticoïdes [35].

Tandis que la mesure des marqueurs du remodelage osseux n'est pas indiquée, le TBS (Trabecular Bone Score), qui analyse la micro-architecture trabéculaire, pourrait être un outil d'aide à l'évaluation du risque, en complément de la DMO.

Les indications du traitement anti-ostéoporotique sont détaillées dans la Figure 2. Le choix du traitement se fera de préférence entre l'acide zolédrionique, le risédronate ou le tériparatide (ce dernier étant remboursé s'il existe au moins 2 fractures vertébrales précédant l'initiation du traitement). Dans la prévention des fractures vertébrales et non vertébrales, le tériparatide a le meilleur rapport d'efficacité. La durée de traitement dépendra de la durée de la corticothérapie, en l'absence d'indications spécifiques.

Chez la femme non ménopausée, l'instauration d'un traitement par bisphosphonates nécessite une contraception, il faut alors privilégier les bisphosphonates qui ont un faible effet rémanent (tel le risédronate). Il n'y a pas encore de données solides concernant les traitements biologiques de l'ostéoporose dans cette indication (dénosumab), notamment sur la diminution du risque fracturaire.

Chez les femmes ménopausées ayant débuté le traitement en raison d'une fracture par fragilité osseuse ou d'une ostéoporose densitométrique, la durée de la première séquence thérapeutique est de 3 à 5 ans.

En l'absence d'indication à un traitement anti-ostéoporotique, il convient de réaliser un nouveau contrôle de la densitométrie tous les ans pendant les 2 premières années (à adapter en fonction de la valeur de DMO de base et la dose de corticoïdes). En cas de perte osseuse significative (variation de la DMO $\geq 0,03 \text{ g/cm}^2$), un traitement anti-ostéoporotique sera discuté. La DMO sera également mesurée en fin de séquence thérapeutique.

Il est ensuite possible d'interrompre les traitements si tous les critères suivants sont présents :

- Absence de fracture sous traitement ;
- Dose de prednisone $\leq 7,5 \text{ mg/j}$;
- Absence de nouveau facteur de risque ;
- Contrôle optimal de l'activité de la maladie ;
- DMO stable (pas de diminution de la DMO $\geq 0,03 \text{ g/cm}^2$ à au moins un des 2 sites).

Dans tous les cas, la décision d'arrêt du traitement repose sur l'évaluation individuelle du rapport bénéfice-risque.

3. Prévention du risque infectieux

Les complications infectieuses sont une cause de morbi-mortalité importante dans les maladies auto-immunes et inflammatoires. Ce risque apparaît dès les faibles doses, est plus lié à la dose actuelle que cumulative et beaucoup plus élevé pendant la 1^{ère} année de traitement, lors de fortes doses. Il faut également prendre en compte les facteurs de risque liés au patient comme l'activité de la maladie, les comorbidités (insuffisance cardiaque, rénale ou respiratoire, diabète, leucopénie, ...) et les antécédents d'infections sévères [36],[37]. Les corticoïdes vont affecter essentiellement l'immunité cellulaire en agissant sur le taux et la fonction des monocytes et macrophages (diminution du chimiotactisme, inhibition de leur maturation et leur migration sur le site de l'inflammation, altération de la présentation de l'antigène) et la fonction des PNN. Ils inhibent également la transcription de gènes codant pour la synthèse de cytokines importantes dans la réponse immunitaire (IL-1, IL-2, TNFa, ...), entraînent une diminution des lymphocytes circulants essentiellement la sous-population T (par redistribution et augmentation de leur apoptose), réduisent leur activation et prolifération, et modifient l'équilibre de la balance Th1/Th2. Ils agissent de manière moindre sur l'immunité humorale en entraînant une lymphopénie B, avec une altération des fonctions lymphocytaires, une redistribution vers le secteur vasculaire et une réduction de la coopération entre les lymphocytes B et T [38].

Ainsi, l'augmentation de la susceptibilité aux infections tient autant de l'effet de la pathologie elle-même que des traitements associés, dont une partie pourrait être prévenue par la vaccination [39].

3.1. Vaccinations

Les vaccinations antigrippales et antipneumococciques sont associées à une réduction des hospitalisations, des complications bactériennes (pour la vaccination antigrippale) et des infections non invasives à pneumocoque [40]. Le rapport du HCSP de 2014 concernant la vaccination des patients immunodéprimés [41], basé sur des avis d'experts, recommande aux patients recevant une corticothérapie par voie générale prolongée les vaccinations contre la grippe et le pneumocoque (13 puis 23 valences, idéalement avant le début du traitement). Ils doivent également actualiser la

vaccination DTP tous les 10 ans. Par ailleurs, les vaccins vivants atténués (VVA) sont contre-indiqués comme chez l'immunodéprimé à partir d'une dose quotidienne de 10 mg de prednisone par jour pendant plus de 2 semaines (considérée comme une dose immunosuppressive) ; en cas de bolus de corticoïdes, la contre-indication s'étend aux 3 mois suivants. De façon alternative, les VVA peuvent être administrés au moins 2 semaines avant le début du traitement.

Un des freins à la vaccination est la croyance d'une moins bonne réponse. De nombreuses études ont été effectuées notamment chez des patients atteints de PR et de lupus, et montrent des résultats discordants, avec globalement une bonne immunogénicité comparée à des sujets sains, excepté chez les patients recevant du Rituximab [42],[43]. Notons que la plupart des études ont analysé la corticothérapie associée à un agent immunosupresseur. Par ailleurs, il n'y aurait pas d'augmentation franche du risque de développer une poussée de la maladie suite à la vaccination, mais les études sont de faible puissance [40].

Toujours selon le HCSP, il faut proposer la vaccination antigrippale à l'entourage immédiat du patient (soit toute personne vivant sous le même toit) et inciter les personnels de santé susceptibles de prendre en charge la personne à être vaccinés.

3.2. Prophylaxie de la pneumocystose

La pneumocystose est une pathologie opportuniste sévère avec une morbi-mortalité très importante. C'est une complication non exceptionnelle au cours des maladies systémiques [44] qui surviendrait essentiellement dans les premiers mois de traitement par corticoïdes chez les patients soumis à une forte immunosuppression. D'après une étude observationnelle sur 154 patients [45], P. Fillatre et al ont établi l'incidence des pneumocystoses pour différentes pathologies afin de déterminer une hiérarchie du risque et donc la nécessité d'une prophylaxie (Figure 3). Ainsi, la plupart des maladies inflammatoires (hors vascularites et myosites) seraient à faible risque, l'étude faisant état d'incidences au cours du suivi de patients atteints d'artérite à cellules géantes ou de pseudo-polyarthrite rhizomélique de 11,5 et 11,8 cas/100 000 patients-années, et peu d'observations ont été publiées. Le risque est par contre plus élevé pour les néoplasies sous chimiothérapie et les

vascularites (hors Artérite à cellules géantes (ACG)), probablement du fait des traitements associés dans ces pathologies.

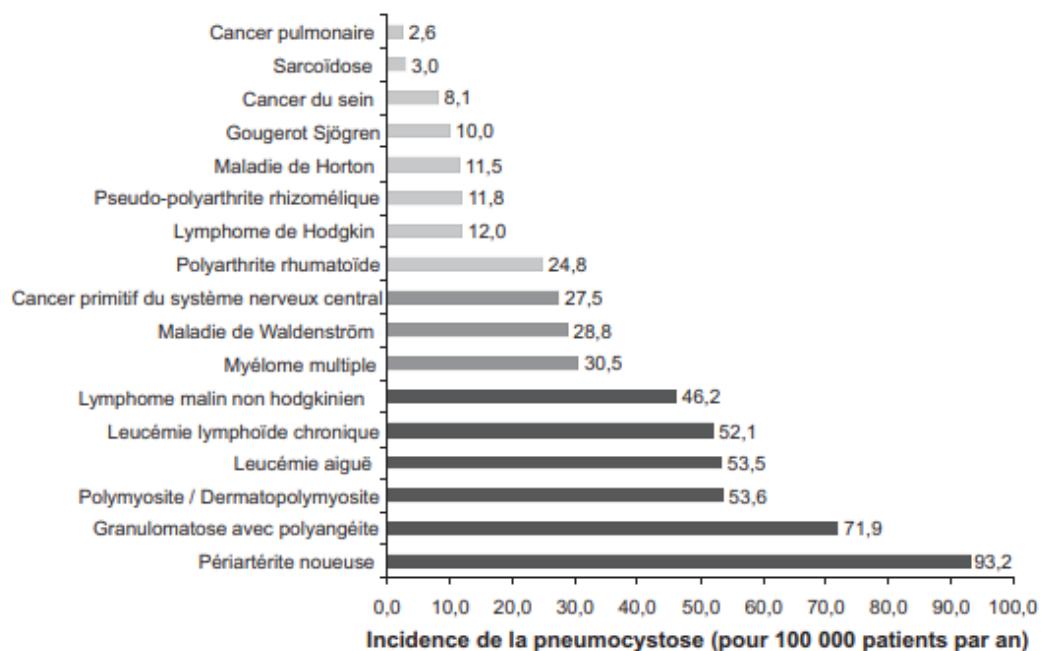


Figure 3 : Incidence de la pneumocystose en fonction des pathologies sous-jacentes, d'après P.

Fillatre et al, Revue de médecine interne, 2015 [45]

Certains experts recommandent une mesure du taux de lymphocytes CD4 chez les patients lymphopéniques ($<600/\text{mm}^3$) à plus haut risque (néoplasie, myélome et Waldenström) [46], car la corticothérapie entraînerait une lymphopénie CD4 et pourrait également avoir un rôle sur la réponse macrophagique, qui elle-même participe à la défense contre *Pneumocystis jirovecii* [47]. Selon l'American Thoracic Society [48], la prophylaxie doit être envisagée si la dose est supérieure à 20 mg/j d'équivalent prednisone, surtout chez les patients lymphopéniques T et recevant d'autres immunosuppresseurs. Cependant, l'intérêt du compte des CD4 reste à démontrer, mais la prophylaxie pourra être discutée en cas de lymphopénie CD4 sévère, a fortiori en contexte de néoplasie.

En pratique, en l'absence de consensus et selon les études précédemment citées [44],[46],[48], la prophylaxie (par cotrimoxazole préférentiellement) n'apparaît pas obligatoire chez les patients sous corticoïdes mais pourra être discutée dans certaines situations à risques (liés au traitement, à la

pathologie et aux comorbidités comme une pathologie pulmonaire interstitielle associée). Celle-ci est consensuelle dans les vascularites des petits et moyens vaisseaux, myosites et transplantations d'organes solides. La notion d'une contre-indication au traitement prophylactique en cas d'association au méthotrexate est quant à elle désormais remise en question [49] [50].

3.3. Prévention de l'anguillulose maligne

L'anguillulose (*Strongyloïdes stercoralis* principalement) est une parasitose essentiellement tropicale mais son observation n'est plus rare en France en raison de la fréquence des voyages, des cas d'importations des départements d'outre-mer et de l'existence de rares cas autochtones. Les régions touchées sont les régions tropicales ou subtropicales humides (Afrique Sub-saharienne, Amérique Latine et Centrale, Antilles et Asie du Sud-Est), le sud de l'Europe (sud de la péninsule Ibérique et de l'Italie), la région des Balkans et le Maghreb. L'ancienneté de l'exposition à risque n'est pas un critère suffisant pour éliminer une infection chronique asymptomatique.

Le tableau d'anguillulose maligne (ou disséminée) présenterait un fort taux de mortalité, aux alentours de 75 % [51]. Alors que l'anguillulose est souvent asymptomatique ou se manifestant par une urticaire, des diarrhées et une hyperéosinophilie fluctuante, l'anguillulose maligne se caractérise par un emballement du cycle d'auto-infestation conduisant à la prolifération des larves dans tout l'organisme et pouvant entraîner un syndrome abdominal aigu, des manifestations neurologiques et pulmonaires pouvant être fatales.

Selon la HAS [52], il faut proposer la recherche de *Strongyloïdes stercoralis* à toutes les personnes en provenance d'une zone d'endémie, les personnes présentant des signes cliniques ou biologiques évocateurs et les personnes originaires ou ayant vécu en zone d'endémie avant l'introduction d'un immunosuppresseur (quelles que soient la date et la durée du séjour). Celle-ci s'effectue normalement par une sérologie ELISA et un examen parasitologique des selles (en 1^{re} intention ou en confirmation de la sérologie). Chez les patients devant recevoir une corticothérapie, un traitement éradicateur par ivermectine 200 µg/kg en une prise, sera administré avant l'initiation du traitement,

en cas de sérologie positive (même en cas d'examen des selles négatif), voire même de manière systématique selon les auteurs.

3.4. Dépistage de la tuberculose et de l'infection tuberculeuse latente

Les patients sous corticothérapie prolongée sont plus à risque d'évolution vers une tuberculose maladie [53], surtout lorsque la dose est supérieure à 15 mg/j [54]. De nombreuses études ont confirmé ce sur-risque, qui apparaît dose-dépendant, plus élevé en cas de bolus de corticoïdes, d'autres traitements immunsupresseurs associés et de pathologie pulmonaire [55].

La réalisation systématique d'un Quantiféron® n'est pas recommandée en France, bien que le PNDS sur l'artérite à cellules géantes [56] indique l'importance de rechercher la notion d'un contact récent avec une personne porteuse de tuberculose ou un antécédent personnel de tuberculose maladie non ou insuffisamment traitée à l'interrogatoire, qui amènerait à la réalisation d'un Quantiféron® (si possible avant traitement en raison du risque d'avoir un Quantiféron® « indéterminé » après [57]).

En cas de positivité du Quantiféron®, une prophylaxie anti tuberculeuse pourra être discutée conjointement à l'introduction de la corticothérapie en augmentant les doses de corticoïdes de 30 % pour contrecarrer l'effet inducteur enzymatique de la rifampicine [56]. En raison de l'absence de recommandation formelle, il convient de rester attentif et de se souvenir du sur-risque de tuberculose maladie.

3.5. Hépatites virales

La France est un pays de faible endémicité pour les virus des hépatites B (VHB) et C (VHC). Les taux de prévalences sont de 0,30 % pour le VHC (133 466 personnes) et pour le VHB, avec un taux de prévalence de l'antigène HBs de 0,30 % (135 706 personnes) en 2016, selon le baromètre de Santé publique France – Barotest paru en 2019 [58].

Le risque de réactivation des hépatites virales a beaucoup été étudié chez les patients de cancérologie recevant une chimiothérapie. Ce risque serait inférieur pour l'hépatite C par rapport à

l'hépatite B et plus grave pour le VHB avec un risque accru d'hépatites aigues potentiellement mortelles [59].

Concernant l'hépatite B, il est reconnu qu'une réactivation virale peut se produire à l'occasion d'une immunosuppression, notamment chez un patient porteur chronique asymptomatique [60]. Cette réactivation virale peut entraîner la production massive d'antigène HBs avec un risque d'hépatite fulminante. Ainsi, il est recommandé de réaliser une sérologie VHB avant un traitement par méthotrexate ou anti-TNF. Les glucocorticoïdes stimuleraient la réPLICATION du VHB in vitro ; la réactivation du VHB serait ainsi plus fréquente chez les patients recevant une chimiothérapie associée à des glucocorticoïdes [61].

Concernant la corticothérapie seule, selon l'American Gastroenterology Association (AGA) [62], les glucocorticoïdes à une dose supérieure à 20mg/j pendant plus de 4 semaines ou 10 à 20mg/j de manière prolongée induisent un risque élevé de réactivation d'une hépatite B latente en cas d'antigène HBs et d'anticorps anti-HBc positifs (prévalence de réactivation supérieure à 10 %). Ils induisent un risque modéré de réactivation (1 à 10 %) en cas de présence d'anti-HBc sans antigène HBs et prise de plus de 10mg/jour de cortisone, ou moins de 10mg/jour mais associé à un antigène HBs. Dans ces situations, ils conseillent une prophylaxie antivirale. L'AGA recommande le dépistage du VHB avant l'initiation d'une corticothérapie chez les patients ayant un risque modéré à élevé.

En France, il n'existe pas de recommandation par les sociétés savantes d'hépatologie (Association Française pour l'Etude du Foie, HAS) sur le dépistage des hépatites virales avant corticothérapie [63] [64].

Par ailleurs, il n'y a pas de contre-indication à la vaccination VHB chez ces patients, puisque cette dernière ne déclencherait pas de poussée de la maladie et serait associée à une bonne immunogénicité [40].

4. Complications métaboliques, cardiovasculaires et mesures diététiques

L'utilisation des corticoïdes s'accompagne d'une augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire [65]. Cela a beaucoup été étudié chez des patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique, chez qui cette augmentation du risque cardiovasculaire est associée à une augmentation de l'athérosclérose, dont l'imputabilité peut être difficile à détacher de la pathologie sous-jacente [66]. Ils vont augmenter le risque cardiovasculaire global par augmentation du risque d'hypertension artérielle, de dyslipidémie, de diabète, et de lipodystrophie et également par d'autres mécanismes mal élucidés. Par leurs effets non génomiques, ils pourraient augmenter la production de radicaux libres et altérer l'interaction des leucocytes avec l'endothélium vasculaire [67]. Il paraît donc important d'essayer de surveiller et contrôler l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaires.

Bien que la plupart des mesures diététiques ne soient pas consensuelles, l'intervention d'une diététicienne peut s'avérer très utile afin d'aborder les mesures diététiques et de remettre au patient un carnet sur la corticothérapie. L'objectif est de maintenir un état nutritionnel satisfaisant et d'éviter tout état clinique susceptible d'interrompre un traitement, notamment chez les personnes âgées. En effet, un régime contrôlé en lipides, glucides, calories et sodium semble trop restrictif et peu réalisable en pratique car trop contraignant.

4.1. HTA et régime peu salé [68]

Malgré une action minéralocorticoïde faible, il existe des cas d'HTA cortico-induites (précoce et tardive) avec des incidences et des mécanismes peu connus. Dans l'espoir de limiter l'apparition d'une HTA, un régime peu sodé est fréquemment prescrit, bien que les études (discordantes) ont montré qu'une restriction sodée stricte permettait de réduire les chiffres de pression artérielle mais de manière très modeste, < 7 mmHg [69]. L'étude de Fardet sur 49 patients [68] n'a pas mis en évidence de différence entre un régime < 3g ou > 6g de sel sur les chiffres de pression artérielle à court terme (6 semaines).

Ainsi, les études demeurent très discordantes et les bénéfices paraissent modestes pour un régime contraignant. Il ne faut pas oublier la population souvent âgée chez qui un régime restrictif risquerait de majorer le risque de dénutrition [70].

En l'absence de recommandation formelle à ce sujet, il semble important de mesurer la pression artérielle avant le début et à chaque suivi en consultation, voire de prescrire une automesure de pression artérielle à domicile en cas de pression artérielle élevée.

4.2. Diabète cortico-induit

Le diabète lié aux corticoïdes est une problématique récurrente à prendre en charge, puisqu'il augmente le risque de complications métaboliques aigues (décompensations hyperosmolaire ou acidocétosique) et chroniques liées au diabète, ainsi que les risques infectieux et cardiovasculaire [71]. Une étude sur une population de 11855 patients a retrouvé un risque relatif de 2,23 de développer un diabète cortico-induit [72]. Une autre étude réalisée sur une population de médecine générale retrouvait une incidence de diabète cortico-induit de 2% [73], on note cependant de grandes variations selon les études.

Il existe deux types de diabètes secondaires à la corticothérapie : le diabète cortico-aggravé qui consiste en une hyperglycémie permanente résultant de l'aggravation d'un diabète sous-jacent, et le diabète cortico-induit avec des glycémies à jeun normales et une hyperglycémie exclusivement post prandiale l'après-midi.

Le diabète cortico-induit s'explique par de multiples mécanismes : augmentation de la production hépatique de glucose (en augmentant la disponibilité des précurseurs de la néoglucogenèse et en stimulant la sécrétion de glucagon), développement d'une insulino-résistance musculaire en diminuant l'utilisation périphérique du glucose et son oxydation, et effet toxique direct sur la cellule bêta entraînant une altération de la sécrétion d'insuline [71].

Il existe différents facteurs de risque identifiés de diabète cortico-induit [74] :

- Un terrain à risque : âge avancé, antécédent familial, IMC élevé, sexe masculin, la précarité
- Une dose initiale élevée de corticoïdes et un traitement prolongé

- L'association à certains immunosuppresseurs comme le tacrolimus et le mycophénolate mofétil
- Une intolérance au glucose préexistante définie par une glycémie à jeun avant traitement entre 1,10 g/l et 1,26 g/l.

Selon certaines études, les deux facteurs prédictifs les plus importants seraient la dose et la durée du traitement [75], le risque de diabète augmenterait ainsi de 5 % par palier posologique de 0,1 mg/kg/j.

Il n'existe pas de recommandation claire de dépistage en France, au contraire de la société britannique du diabète (Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care Group) [76] qui recommande la réalisation d'une HbA1c initiale ainsi qu'une surveillance glycémique pré et post prandiale chez les patients à haut risque de diabète.

En effet, un des problèmes du diabète cortico-induit est son caractère souvent asymptomatique qui justifie un dépistage systématique. Ce dépistage ne doit pas uniquement reposer sur la glycémie à jeun du matin puisqu'en cas de prise classique de corticoïdes le matin, l'élévation de la glycémie se fait à midi et dans l'après-midi (hyperglycémie post-prandiale > 2 g/l 2 heures après le repas) [77].

Ainsi, il faudrait idéalement effectuer des cycles glycémiques dans les jours suivant l'initiation de la corticothérapie avec une glycémie post-prandiale après 14 h. Les chiffres définissant le diabète cortico-induit sont identiques à ceux du diagnostic du diabète de type 2.

En cas de diagnostic de diabète, il faudra évaluer la possibilité d'une épargne cortisonique, proposer des mesures diététiques (régime limité en sucres et notamment en sucres d'absorption rapide) avec idéalement une prise en charge par un(e) diététicien(ne), associées à de l'activité physique. En cas de traitement nécessaire, la référence est l'insulinothérapie, qui a l'avantage d'être maniable et de pouvoir être adaptée lors des réductions de posologies de glucocorticoïdes, bien que son niveau de preuve soit faible [78].

En l'absence de recommandation française, il est classique de proposer la réalisation d'une glycémie à jeun et d'une HbA1c systématique avant l'initiation d'une corticothérapie. Dans l'idéal, il faudra réaliser des glycémies post-prandiales de surveillance dans les jours suivants (surtout chez les patients les plus à risque de développer un diabète), mais à défaut, il convient au minimum de réaliser une glycémie à jeun sur les biologies de surveillance, afin déjà de dépister un diabète installé ; et d'accroître la surveillance glycémique en cas d'hyperglycémie.

Ainsi, une étude parue récemment dans la Revue de médecine interne suggère la surveillance détaillée dans la figure ci-dessous :

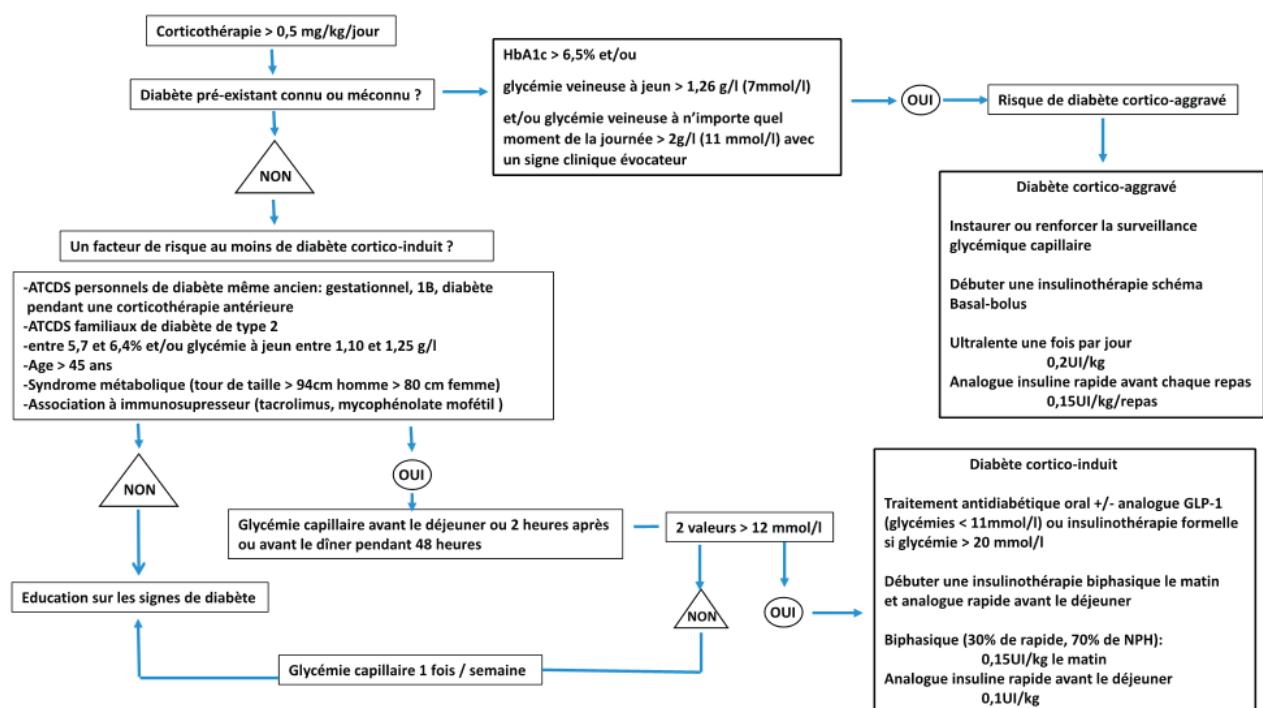


Figure 4 : Dépistage et gestion du diabète cortico-induit [74]

4.3. Prise de poids, lipodystrophie et dyslipidémie

La lipodystrophie et la prise de poids sont deux effets indésirables décrits comme gênants par les patients et pouvant potentiellement conduire à une mauvaise observance thérapeutique [7]. La répartition des graisses évolue, elles s'accumulent à certains endroits réalisant un aspect « cushingoïde » (bosse de bison, comblement des creux sus claviculaires, visage lunaire, accumulation dans la région abdominale), tandis que les cuisses s'amincissent du fait de

l'amyotrophie. Il existe souvent une dyslipidémie associée à la lipodystrophie, l'incidence seule de cette dyslipidémie est mal estimée. Les mécanismes de celle-ci sont incomplètement élucidés, ils impliqueraient une augmentation de la lipolyse, de la synthèse de VLDL et agiraient sur l'activité et l'expression d'enzymes du métabolisme lipidique [79].

Les mécanismes de la lipodystrophie et de la prise de poids sont complexes, les corticoïdes ayant une action contradictoire sur la lipolyse et la lipogenèse [80]. Ils stimulent d'une part la lipolyse mais aussi l'hypertrophie des adipocytes en augmentant le stockage et la synthèse des lipides. Par ailleurs la densité de récepteurs aux glucocorticoïdes n'est pas la même dans le tissu adipeux sous-cutané que dans le tissu viscéral, ce qui pourrait expliquer une répartition différente des graisses. Le profil des adipokines pourrait également entrer en compte [81]. Ils ont également un effet orexigène et orientent vers des aliments à forte teneur calorique.

Le risque de lipodystrophie serait plus élevé chez les femmes, les sujets jeunes, les patients avec un IMC élevé et ceux ayant une consommation calorique importante [82].

La prévention idéale n'existe pas mais un régime contrôlé en calories pourrait permettre de réduire le risque de dyslipidémie, de lipodystrophie et de prise de poids. La lipodystrophie induite par les corticoïdes est par ailleurs souvent associée à d'autres éléments du syndrome métabolique ; il est alors important de dépister les autres complications cardiovasculaires [83], dont la dyslipidémie.

Ainsi, nous proposons que la surveillance du poids soit réalisée à chaque consultation et une fois par mois en ambulatoire. Une rencontre avec un(e) diététicien(ne) sera proposée en cas de modification importante du poids. Un bilan lipidique semble important à réaliser avant l'initiation du traitement et dans l'année suivant son introduction.

4.4. Myopathie cortisonique et activité physique

Un régime riche en protéines est parfois préconisé aux patients dans le but d'éviter l'apparition d'une atrophie musculaire, les corticoïdes diminuerait la synthèse protéique et induiraient un catabolisme des protéines. Toutefois, si cette complication semble fréquente [84], l'intérêt de ce type de régime

n'est pas établi, hormis chez la personne âgée où les apports protidiques recommandés sont dans tous les cas de 1 g/kg/j, afin notamment de diminuer le risque de chutes [28].

La faiblesse musculaire induite par les corticoïdes atteint en premier lieu les muscles proximaux et peut, dans de rares cas, aboutir à une véritable myopathie cortisonique. Il existe une forme aiguë (plus rare, en unité de soins intensifs) et une forme chronique, plus fréquente, insidieuse, et souvent indolore (avec des CPK normales peu élevées), qui s'associe souvent aux autres manifestations de syndrome de Cushing iatrogène. Elle serait plus fréquente avec les corticoïdes fluorés tels que la dexaméthasone, chez les personnes âgées et les personnes ayant un mode de vie sédentaire. Les mécanismes de cette forme chronique impliqueraient une altération du métabolisme protéique et glucidique avec la diminution de la synthèse des chaînes lourdes de myosine, des modifications des transporteurs ioniques intracellulaires (notamment la diminution du calcium dans le réticulum sarcoplasmique), un défaut de pénétration des acides aminés affectant la synthèse protéique, une augmentation de la glutamine synthétase, des modifications de l'activité enzymatique et une inhibition de la voie de l'IGF1. Le catabolisme musculaire est également accentué par activation du système ubiquitine-protéasome et du système lysosomal, il existerait aussi un dysfonctionnement mitochondrial [85].

Le diagnostic est parfois difficile dans les contextes de myosites, il est essentiellement clinique, on aura si besoin recours à un électroneuromyogramme, une IRM ou une biopsie neuro-musculaire. Cette complication implique si possible une réduction progressive des doses de corticoïdes.

Dans tous les cas, la pratique d'une activité physique régulière est recommandée (30 minutes 5 fois par semaine chez l'adulte sain selon l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire, alimentation, environnement, travail) [86], avec encore plus de bénéfices pour une activité de 45 à 60 minutes, 30 minutes par jour d'intensité modérée chez les personnes de plus de 65 ans), avec si besoin, le recours à de la kinésithérapie d'entretien musculaire, bien qu'aucune étude n'ait confirmé son efficacité (hormis chez la souris [87]).

5. Troubles psychiatriques [88]

Les corticoïdes exercent une action insomniante et parfois excitatrice, effet indésirable fréquent et souvent sous-estimé par les médecins [89], apparaissant après un délai variable (souvent dès les premières semaines). Un meilleur repérage des troubles psychiatriques cortico-induits pourrait être bénéfique en améliorant la qualité de vie de ces patients et en augmentant leur adhésion au traitement.

Les patients présentent fréquemment (de 25 à 75 % des cas) des signes d'imprégnation tels que l'euphorie, l'excitation, ou encore l'insomnie modérée, mais qui sont plutôt bien tolérés. Certains signes d'alarme sont annonciateurs de complications plus graves, comme l'aggravation des signes d'imprégnation, l'apparition d'une agitation anxiuse, d'une euphorie pathologique ou d'une irritabilité. Les cas de complications rapportés sont des états maniaques, des états dépressifs avec l'expression d'idées suicidaires (plutôt chez les patients jeunes), de véritables psychoses, des troubles cognitifs, des syndromes confusionnels voire de véritables démences (plutôt chez les sujets âgés). Les facteurs de risque identifiés sont la posologie journalière de corticoïdes (facteur de risque principal), la maladie associée (exemple du lupus où il existe des complications psychiatriques de la maladie rendant l'imputabilité de la corticothérapie difficile à établir), un antécédent de manifestation neuropsychiatrique sous corticoïdes et de pathologie psychiatrique sous-jacente (notion débattue) [90].

Concernant la prise en charge, il s'agit une fois de plus d'évaluer la possibilité d'une réduction de la posologie. Sinon, en collaboration avec les psychiatres, des traitements thymorégulateurs ou psychotropes seront proposés. Ainsi, il convient d'être attentif au dépistage précoce de ces troubles qui peuvent compromettre l'adhésion au traitement.

6. Corticothérapie, surveillance biologique et hypokaliémie

Les corticoïdes sont reconnus comme pouvant être à l'origine d'hypokaliémie, par leur action sur le métabolisme hydroélectrolytique et selon leur degré d'activité minéralocorticoïde.

Ainsi, l'administration de corticoïdes va induire une saturation de la 11β hydroxy-stéroïde déshydrogénase 2, qui n'empêchera plus la fixation des corticoïdes sur les récepteurs aux minéralocorticoïdes au niveau rénal. Le cortisol ayant la même affinité que l'aldostérone sur les récepteurs aux minéralocorticoïdes, va induire par l'intermédiaire de ce récepteur l'activation du transporteur ENac qui va augmenter la réabsorption hydrosodée intracellulaire, et faciliter l'élimination urinaire du potassium au niveau du tube collecteur cortical via les canaux ROMK [91]. L'hypokaliémie peut notamment provoquer une hyperexcitabilité ventriculaire avec des troubles du rythme et torsades de pointes, des crampes, des paresthésies, des signes digestifs et des signes rénaux (alcalose métabolique, syndrome polyuro-polydipsique), etc.

Il n'existe pas de recommandation claire sur la fréquence de la surveillance biologique sous corticoïdes, ni de donnée de la littérature justifiant une supplémentation potassique systématique. Il semble néanmoins logique de réaliser une surveillance biologique dans les 2 semaines suivant l'initiation du traitement afin notamment d'adapter la supplémentation potassique avec au minimum un ionogramme sanguin, une glycémie à jeun et les paramètres de surveillance de la pathologie inflammatoire (CRP). La surveillance pourra ensuite être espacée, en pensant à surveiller la kaliémie en cas de co-prescription de médicaments hypokaliémiants.

7. Complications digestives

7.1. Ulcères gastroduodénaux

L'association entre la survenance d'ulcères gastroduodénaux et la corticothérapie fait débat depuis de nombreuses années, c'est une complication rare qui surviendrait chez 0,4 à 1,8 % des patients selon les études. Bon nombre d'études et de méta analyses réalisées dans les années 1990, discordantes, montrent que les corticoïdes ne semblent pas être à eux seuls responsables d'une augmentation du risque de saignement, mais d'un accroissement de celui-ci en cas d'association à d'autres traitements (tels que les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)), et d'une augmentation du risque de saignement causés par d'autres étiologies [92] [93].

En France, la consommation d'IPP est importante et croissante (24 % de la population a fait l'objet d'au moins une délivrance d'IPP en 2015). Pour environ 5,3 % des patients sous IPP, la prescription visait à prévenir les lésions gastroduodénales dues à la corticothérapie systémique [94].

Les prescriptions sont fréquentes, mais il est décrit dans la littérature des effets indésirables à la prise prolongée d'IPP : sur-risque d'infections intestinales en particulier à *Clostridium Difficile*, de colite microscopique, de néoplasie digestive, de pneumopathie, d'ostéoporose, d'atteinte rénale (rares néphrites interstitielles aiguës et insuffisance rénale chronique), de carences en vitamine B12 et magnésium, de possibles effets cardiaques inotropes négatifs, de démences, sans oublier les interactions médicamenteuses [95] [96] [97].

Actuellement, selon la HAS [98], les IPP sont indiqués dans : le traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO), le traitement des lésions gastro-intestinales dues aux AINS chez des sujets à risque (âge supérieur à 65 ans, antécédent d'ulcère gastroduodenal, association à un traitement par anti-agrégant plaquettaire, anticoagulant ou corticoïde), l'éradication d'*Helicobacter pylori* et le traitement des ulcères gastroduodénaux. Il est également fréquent de les utiliser en prévention des lésions gastroduodénales sous corticoïdes chez les patients ayant un antécédent d'ulcère gastroduodenal, bien qu'aucune recommandation ne soit disponible.

On retiendra que les corticoïdes seuls ne justifient pas la coprescription d'un IPP. Cette dernière est indiquée en cas d'utilisation concomitante d'AINS et possible s'il existe des antécédents d'ulcère. Elle pourra également se discuter en présence de plusieurs facteurs de risque tels que la prise d'aspirine ou d'anticoagulants, un stress aigu identifié (réanimation principalement), en prenant en compte la balance bénéfice-risque. Par ailleurs, si des IPP sont prescrits, ils devront être arrêtés après la fin de la corticothérapie.

7.2. **Dyspepsie, distension abdominale**

Selon l'ANSM, il n'y a pas d'indication à un traitement par IPP dans les dyspepsies.

8. Atteinte oculaire

Les effets secondaires ophtalmologiques d'une corticothérapie systémique concernent à la fois le segment antérieur (cataracte sous capsulaire postérieure (dite cortico-induite) et le glaucome) et le segment postérieur (choriorétinopathie séreuse centrale) [99].

8.1. Cataracte

La cataracte cortico-induite est liée aux stéroïdes ayant une activité glucocorticoïde, avec une fréquence lors de traitements prolongés de 11 à 15 %. Elle serait liée à la migration de cellules cristalliniennes épithéliales aberrantes, mais la physiopathologie reste très mal connue. Les facteurs de risque identifiés sont la dose cumulée [100] (principal facteur de risque, avec une variabilité inter-individuelle), l'âge avancé, le diabète, le tabac et l'exposition aux UV, tandis que la notion d'une dose palier est débattue. La cataracte sous capsulaire postérieure est centrale et asymétrique, ce qui explique la baisse rapide de l'acuité visuelle. Il n'existe malheureusement pas de récupération complète après l'arrêt des corticoïdes ni de moyen de prévention connu, mais seulement un traitement chirurgical curatif.

8.2. Glaucome

Le glaucome cortisonique est toujours un glaucome chronique à angle ouvert, il est initialement asymptomatique et peut avoir des conséquences importantes car son diagnostic est souvent tardif. La pathogénie du glaucome est assez mal connue mais il serait lié à l'augmentation de la résistance trabéculaire par dépôts de mucopolysaccharides et de protéines de la matrice extra-cellulaire (par inhibition des métalloprotéinases), épaississement du tissu juxta-canaliculaire et modification de l'adhésion cellulaire. On estime qu'environ 33 % des patients ayant une corticothérapie prolongée auraient une augmentation modérée de la pression intra-oculaire (de 6 à 15 mmHg) et 5 % une élévation importante, avec une fréquence plus importante en cas d'administration topique ou péri-oculaire [101]. Les facteurs de risque identifiés sont un antécédent personnel ou familial de glaucome cortico-induit ou à angle ouvert, une forte myopie, un âge avancé et de façon moins certaine le

diabète de type 1 et une part de susceptibilité génétique (liée aux isoformes des récepteurs aux glucocorticoïdes). L'implication de la durée d'exposition et la dose palier font débat. Le plus souvent, l'hypertonie oculaire persiste après l'arrêt de la corticothérapie et le glaucome évolue alors pour son propre compte. En cas de glaucome aigu non contrôlé, il faudra réévaluer la poursuite de la corticothérapie systémique. S'il est impossible d'y mettre un terme, un traitement tout d'abord local du glaucome sera entrepris. En outre, le patient ayant fait un glaucome cortisonique risque de récidiver en cas de reprise d'une corticothérapie.

8.3. Choriorétinopathie séreuse centrale (CRSC)

La CRSC est un décollement du neuroépithélium ou de l'épithélium pigmenté malpighien, qui peut être responsable d'un syndrome maculaire avec baisse d'acuité visuelle centrale, scotomes et métamorphopsies, de physiopathologie mal connue. Néanmoins, on identifie certains facteurs de risque comme la corticothérapie générale, l'HTA, la grossesse et l'alcoolisme [102]. Le traitement consiste également en la réduction de la corticothérapie (si possible), sinon, un traitement par laser pourra être réalisé.

Concernant la surveillance de ces affections, il n'existe pas de recommandation. Nous proposons de suggérer au patient d'informer son ophtalmologue habituel de la prise de corticoïdes, de lui expliquer les signes devant l'amener à consulter rapidement et de proposer une surveillance accrue chez les patients ayant d'autres facteurs de risque.

Tableau III : Synthèse des mesures adjuvantes à l'initiation d'une corticothérapie prolongée

EFFETS INDESIRABLES	MESURES DE PREVENTION	DONNEES DE LA LITTERATURE	GRADE DE RECOMMANDEATIONS *
Ostéoporose	Ostéodensitométrie	Initiale ± consultation de rhumatologie et traitement par bisphosphonates/teriparatide	A
	Vitamine D	Dosage de la concentration de 25OHD ± supplémentation	A
	Apports calciques	Dosage de la calcémie et évaluation des apports	A
	Evaluation du risque de chutes	± consultation géériatrique si besoin	AE
Risques infectieux	Vaccinations	Grippe /an, Pneumocoque (Prevenar 13 et Pneumovax), DTP /10 ans Contre-indication des vaccins vivants atténués si >10mg/j	AE
	Pneumocystose	Prophylaxie non obligatoire, selon pathologie et traitement	**
	Anguillulose maligne	Recherche d'un séjour en zone à risque, recherche hyperéosinophilie sanguine Traitement par Ivermectine (si sérologie positive), voire systématique selon certains auteurs	A C
	Tuberculose	Interrogatoire, Quantiféron non consensuel	C
	Hépatites virales (VHB)	Pas de recommandation de dépistage en France	
Mesures diététiques	Intervention diététicienne	Recommandée : évaluation des apports calciques, prévention de la dénutrition, de la prise de poids et des complications métaboliques	C
	HTA	Mesure PA avant et à chaque consultation ± automesure	**
	Régime hyposodé	Non conseillé (bénéfices modestes, risque de dénutrition)	C
	Diabète cortico induit	Glycémie à jeun (GAJ) + HbA1c avant traitement et minimum GAJ dans le suivi ± autosurveillance glycémique Eviter les sucres d'action rapide	** C
	Surveillance du poids	Avant puis 1 fois/mois et à chaque consultation	**
	Lipodystrophie et dyslipidémie	Bilan lipidique avant traitement et dans l'année	
	Activité physique	Régulière recommandée (30min 5 à 7 fois par semaine) ± kinésithérapie	B
	Régime riche en protéines	Absence de preuve, apports normaux de 1g/kg/j chez le sujet âgé	C
Troubles psychiatriques		Reconnaître les signes d'alarmes de décompensation	C

Surveillance biologique	Ionogramme, kaliémie	Non codifiée, initial puis à 7-14 jours de traitement	**
	Supplémentation potassique	Non systématique, selon kaliémie	C
Ulcères gastro duodénaux	IPP	Si AINS, RGO ± à discuter si antécédent d'ulcère récent ou selon âge	A
Atteinte oculaire	Cataracte	Information de l'ophtalmologue habituel (par le patient) Dépistage (mesure de l'acuité visuelle et examen à la lampe à fente) dès les premiers symptômes et surveillance accrue chez patients ayant d'autres facteurs de risque	C
	Glaucome	Information de l'ophtalmologue habituel (par le patient) Surveillance de la pression intra-oculaire si besoin	
	Choriorétinopathie séreuse centrale	Consultation ophtalmologique dès les premiers signes (type baisse d'acuité visuelle)	C

* Selon la gradation de la HAS fondée sur le niveau de preuve scientifique, grade A : Recommandation à fort niveau de preuve (essai contrôlé randomisé de forte puissance, méta-analyses d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision fondée sur des études bien menées), grade B : Niveau de preuve moyen (essai comparatif randomisé de faible puissance, étude de cohorte, étude comparative non randomisée bien menée), grade C : Niveau de preuve faible (études cas-témoin ou rétrospectives, série de cas, études épidémiologiques descriptives), accord d'experts (AE).

** En l'absence de recommandation claire, nous proposons les actions suivantes.

II. REALISATION DE L'ETUDE

INTRODUCTION

Les initiations de corticothérapie par voie systémique à l'hôpital sont fréquentes et sont réalisées par des spécialistes variés, représentant la grande diversité des maladies dans lesquelles ces molécules sont prescrites.

Ainsi, ils peuvent être prescrits de manière prolongée aussi bien en médecine interne (vascularites, connectivites, uvéites, etc) qu'en rhumatologie (pseudo-polyarthrite rhizomélique (PPR), vascularites, rhumatismes inflammatoires), ophtalmologie (uvéites et sclérites principalement), gastro-entérologie (maladies inflammatoires chronique de l'intestin), néphrologie (vascularites, néphropathies), etc. Les préoccupations au sujet des effets indésirables et donc les prescriptions de mesures adjuvantes diffèrent beaucoup selon les spécialités [103]. On peut aisément comprendre qu'un rhumatologue sera plus attentif à la prévention du risque osseux qu'un ophtalmologue, qui sera plus attentif aux complications oculaires. Les médecins généralistes participent également au suivi de ces maladies chroniques, et peuvent être mis en difficulté par les effets indésirables de la corticothérapie prolongée, mais aussi confrontés aux interrogations des patients et leur méfiance vis-à-vis de ces thérapeutiques.

Notre étude est un travail exploratoire mené au CHU d'Angers ayant pour objectif principal une évaluation des pratiques professionnelles. Nous avons étudié la prescription des mesures adjuvantes lors de l'initiation d'une corticothérapie systémique prolongée en traitement de maladies inflammatoires et l'accord de ces pratiques aux recommandations.

L'objectif secondaire était de déterminer les paramètres ou sous-groupes pouvant influencer une meilleure prescription de mesures adjuvantes.

MATERIELS ET METHODES

Population étudiée

Nous avons mené une étude rétrospective, unicentrique, au CHU d'Angers dans quatre services : médecine interne, rhumatologie, ophtalmologie et néphrologie, après accord des chefs de service concernés. Pour être inclus, les patients devaient être majeurs et avoir l'initiation d'une corticothérapie systémique prolongée (plus de 7,5mg d'équivalent prednisone par jour pendant plus de 3 mois) entre le 1^{er} janvier 2016 et le 31 décembre 2018, pour une des affections systémiques inflammatoires suivantes : artérite à cellules géantes, pseudo-polyarthrite rhizomélique, myosite, uvéite, vascularite hors artérite à cellules géantes (vascularite à ANCA (anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles)). Nous avons retenu le seuil de 7,5mg d'équivalent prednisone par jour pendant plus de 3 mois pour inclure nos patients, celui-ci étant retrouvé dans les recommandations de prévention de l'ostéoporose cortico-induite. Ce seuil se justifie dans l'étude de Buttgerit et al qui définit comme dose modérée à élevée une posologie journalière supérieure à 7,5mg d'équivalent prednisone [104].

Recueil des données

Les patients ont été sélectionnés à partir des codages PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) : M 332 et 339 pour les myosites, M 353 pour la pseudo-polyarthrite rhizomélique, M 315 pour l'artérite à cellules géantes, H 200/H 201/H 208/H 209 et H 309 ainsi que le recueil sur le logiciel O-plus de l'ophtalmologie pour les uvéites, et M 301/M 313/M 317 pour les vascularites à ANCA.

Les données ont été recueillies de manière rétrospective à partir des dossiers informatisés (logiciel Crossway hôpital et O-plus) du CHU (courriers de consultation et d'hospitalisation, ordonnances, cyberlab version 9.1).

Nous avons étudié les mesures adjuvantes suivantes :

- Prévention de l'ostéoporose (dosage de la concentration sérique de 25OHD ([25OHD]) et supplémentation en vitamine D, évaluation des apports alimentaires calciques, dosage de la calcémie et supplémentation calcique, réalisation d'une densitométrie osseuse). L'indication d'une supplémentation en vitamine D était définie selon les seuils classiques d'insuffisance (définie comme une concentration sérique de 10 à 30 ng/ml ou 25 à 75 nmol/l) ou de carence (définie comme une concentration sérique < 10 ng/ml ou < 25 nmol/l) en 25OHD.
- Prévention du risque infectieux (vaccinations antipneumococcique, antigrippale et mise à jour de la vaccination DTP, recherche de séjour en zone à risque d'anguillulose),
- Surveillance du risque d'HTA (PA initiale et à la première consultation de suivi), de diabète (glycémie à jeun et HbA1c avant traitement et glycémie prescrite sur les biologies de suivi), la prise de poids (poids avant traitement et lors de la première consultation de suivi), la réalisation d'un bilan lipidique avant traitement, la recommandation d'activité physique
- Surveillance biologique (ionogramme sanguin initial et dans les 15 jours)
- Et la prescription d'IPP (présence d'IPP antérieurement ou non, introduction justifiée ou non).

Nous avons choisi de ne pas recueillir les données concernant : la prévention de la pneumocystose, le dépistage d'une infection tuberculeuse latente et les recommandations diététiques en raison de l'absence de recommandation et des difficultés de recueil pour les recommandations diététiques.

Nous n'avons pas recueilli les troubles psychiatriques en raison des difficultés de dépistage et de recueil dans le cadre d'une étude rétrospective. La surveillance ophtalmologique n'a pas été étudiée, elle concerne plus spécifiquement des patients âgés qui ont le plus souvent un suivi ophtalmologique en ville, avec les difficultés de recueil que cela engendre.

Concernant la vaccination antigrippale, nous avons décidé de considérer comme « non concernés » les patients dont l'initiation de la corticothérapie avait été faite entre avril et août. En effet, la période de campagne de vaccinations s'étend en règle générale d'octobre à fin janvier et l'épidémie sévit en moyenne jusqu'à la semaine 14 (selon les données du bulletin épidémiologique de 2019). Pour les patients dont l'initiation était réalisée entre octobre et mars, la vaccination antigrippale devait être

mentionnée dans le dossier. Pour ceux dont l'initiation du traitement avait été faite en septembre, la prescription devait être faite pour une vaccination dès le vaccin disponible et pour ceux vus en février et mars, la notion de vaccination réalisée devait être notée.

Analyse statistique

L'analyse statistique a été effectuée avec le logiciel SPSS (Statistical Package for the Social Science, version 22, IBM corp, Chicago).

Nous avons constitué des groupes de patients selon l'âge : supérieur ou égal à 65 ans et inférieur à 65 ans, selon l'IMC : supérieur ou égal à 30 kg/m^2 et inférieur à 30 kg/m^2 , et selon la posologie journalière de corticoïdes. Nous avons choisi le seuil de $0,5 \text{ mg/kg/j}$ de corticoïdes comme seuil différenciant les faibles doses (correspondant aux PPR normalement à $0,3 \text{ mg/kg/j}$) des fortes posologies en général comprises entre $0,7 \text{ mg/kg/j}$ et 1 mg/kg/j de prednisone. Nous avons également constitué un groupe de patients dit « à risque métabolique » défini par la présence d'un critère rentrant dans le cadre d'un syndrome métabolique (HTA, diabète, dyslipidémie connue, obésité (à défaut du tour de taille)).

Nous avons choisi d'analyser pour chacune des mesures adjuvantes six paramètres afin de déterminer s'ils avaient une influence sur les prescriptions : le service de prise en charge du patient, la pathologie, la présence ou non d'un immunosuppresseur associé, l'âge ($< 65 \text{ ans}$ versus $\geq 65 \text{ ans}$), la posologie de corticoïdes ($< 0,5 \text{ mg/kg/j}$ versus $\geq 0,5 \text{ mg/kg/j}$) et l'IMC ($< 30 \text{ kg/m}^2$ versus $\geq 30 \text{ kg/m}^2$). Nous avons également analysé si le groupe à risque métabolique influençait les prescriptions uniquement pour les mesures adjuvantes suivantes : PA, poids, intervention d'un(e) diététicien(ne), glycémie, HbA1c et bilan lipidique. Nous avons comparé les groupes d'âge, d'IMC, de posologie, le groupe à risque métabolique et la présence ou non d'un traitement immunosuppresseur à l'aide d'un test du chi2 (si les groupes avaient un effectif supérieur à 5 patients) ou d'un test exact de Fisher (si un des groupes avait un effectif inférieur ou égal à 5 patients). Pour la prévention du risque d'ostéoporose, nous avons comparé les services en prenant comme référence le service de rhumatologie.

Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative. Les données qualitatives sont exprimées en valeur absolue (\pm dérivation standard (DS) pour l'âge, les posologies et l'IMC) et pourcentage.

La base de données a été enregistrée auprès de la CNIL (n° 202000027).

RESULTATS

1. Caractéristiques de la population

Nous avons inclus 216 patients dont les caractéristiques initiales sont résumées dans le Tableau IV. L'âge moyen était de 69,6 ans ($\pm 15,7$ ans), avec une majorité de femmes (57,9 %). Les patients étaient majoritairement issus des services de médecine interne (46,8 %) et de rhumatologie (40,3 %). Ils étaient suivis à 38 % pour une artérite à cellules géantes, à 32,9 % pour une PPR, à 16,2 % pour une vascularite à ANCA, à 9,7 % pour une uvéite et à 3,2 % pour une myosite. La posologie initiale moyenne de corticoïdes (prednisone) était de 44 mg ($\pm 20,6$ mg) soit 0,65 mg/kg/j. L'IMC moyen était de 25,5 kg/m² (il n'était pas disponible chez 16 patients en raison de l'absence de taille ou de poids rapportés). 19,4 % soit 42 patients avaient également été traités par immunosupresseur de manière conjointe à l'initiation de la corticothérapie et 23 patients avaient reçus des bolus de corticoïdes.

Il y avait 51% de patients hypertendus avant traitement, 25,1 % ayant une dyslipidémie connue et 16,3% de patients diabétiques.

Les caractéristiques initiales des sous-groupes de pathologies sont détaillées en Annexe 2 et Annexe 3, celles des 3 sous-groupes de patients utilisés pour les analyses ultérieures en Annexe 4.

Ainsi, les patients traités pour une ACG étaient principalement issus de médecine interne et rhumatologie avec une moyenne d'âge de 75,8 ans et une posologie moyenne de prednisone de 52,3 mg/j (0,78 mg/kg/j). Ceux ayant une PPR étaient principalement issus du service de rhumatologie puis de médecine interne avec une moyenne d'âge de 72,9 ans et une posologie moyenne de prednisone de 21,7 mg/j (0,31 mg/kg/j). Les patients traités pour une vascularite à ANCA étaient issus à 60 % du service de néphrologie et 40% de celui de médecine interne avec une moyenne d'âge de 66,4 ans et une posologie moyenne de prednisone de 60 mg/j (0,9 mg/kg/j).

Tableau IV : Caractéristiques initiales des patients

	N = 216
Âge, années, moyenne ± DS	69,6 ± 15,7
Sexe, n (%)	
Femme	125 (57,9)
Homme	91 (42,1)
Service, n (%)	
Rhumatologie	87 (40,3)
Médecine interne (MI)	101 (46,8)
Ophtalmologie	7 (3,2)
Néphrologie	21 (9,7)
Pathologie, n (%)	
Artérite à cellules géantes	82 (38,0)
PPR	71 (32,9)
Myosite	7 (3,2)
Uvéite	21 (9,7)
Vascularite à ANCA	35 (16,2)
Posologie initiale de corticoïdes, moyenne	
mg/j ± DS	44 ± 20,6
mg/kg/j ± DS	0,65 ± 0,29
Bolus de corticoïdes, n (%)	23 (10,6)
IMC, kg/m², moyenne ± DS	25,5 ± 5,0
Comorbidités, n (%)	
HTA	110 (51,0)
Insuffisance cardiaque	16 (7,4)
Insuffisance respiratoire	2 (0,9)
Insuffisance rénale	15 (7,0)
Hernie hiatale	14 (6,5)
Ulcère gastro-duodénal	8 (3,7)
Diabète (type I et II)	35 (16,3)
Dyslipidémie traitée	54 (25,1)
Obésité	30 (14,0)
Ostéoporose	11 (5,1)
Traitements préexistants, n (%)	
Antiagrégant	45 (20,1)
Anticoagulant	14 (6,5)
AINS	2 (0,9)
Traitements immunosuppresseurs, n (%)	42 (19,4)
Méthotrexate	6
Anti-TNF	1
Rituximab	14
Cyclophosphamide	17
Cyclophosphamide ou Rituximab (REOVAS*)	3
Azathioprine	1

* REOVAS : Evaluation du Rituximab versus Cyclophosphamide chez les patients atteints d'une granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) ; DS : dérivation standard

2. Résultats généraux

La Figure 5 résume les pourcentages de prescription ou réalisation des principales mesures adjuvantes.

Ainsi, la densitométrie osseuse, le dosage de la concentration sérique de 25OHD, le ionogramme sanguin, la glycémie initiale et le poids avant traitement étaient prescrits/réalisés dans plus de 80 % des cas. L'HbA1c, la coprescription d'un IPP, le poids de suivi, la glycémie dans le suivi et la PA initiale et de suivi étaient prescrits/réalisés entre 30 et 70 % des cas. Enfin, les vaccinations antigrippale, antipneumococcique, et le bilan lipidique étaient réalisés ou mentionnés dans moins de 30 % des cas.

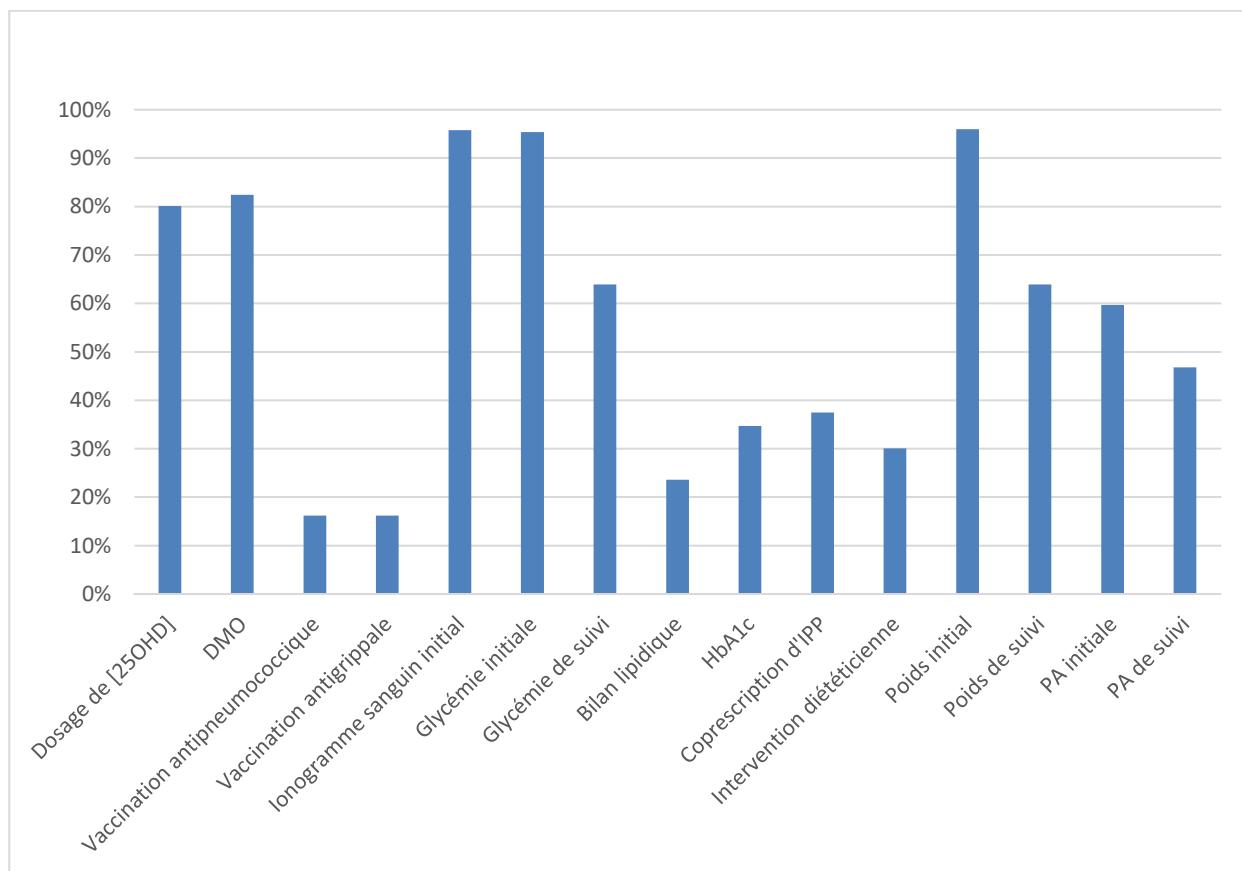


Figure 5 : Pourcentage de prescription/réalisation des mesures adjuvantes

3. Prévention de l'ostéoporose

Le dosage de la concentration sérique de 25OHD était réalisé chez 173 patients (80,1 %) (Tableau V). 137 patients ont eu la prescription d'une supplémentation en vitamine D tandis que 18 patients n'ont pas eu de supplémentation alors qu'ils étaient en insuffisance ou carence en 25OHD (détails en Annexe 5 : 98,9 % des patients de rhumatologie ont eu un dosage de 25OHD contre 14,3 % de ceux du service d'ophtalmologie. Une mesure de la DMO était réalisée chez 82,4 % des patients (98,9 % des patients issus du service de rhumatologie), deux mesures de la DMO avaient été réalisées plus d'un an après le début de la corticothérapie. Les patients du service de rhumatologie, ceux âgés de plus de 65 ans et les patients ayant une posologie de corticoïdes inférieure à 0,5 mg/kg/j avaient de manière statistiquement significative ($p < 0,05$) plus de prescriptions de dosage de [25OHD] et de DMO (Tableau VI).

Une évaluation des apports alimentaires en calcium était rapportée dans le courrier dans un cas sur deux, avec une prévalence plus importante selon certains services. La calcémie avait été dosée chez 215 des 216 patients de l'étude et une supplémentation calcique était rapportée chez 27 patients de l'étude (12,5 %), essentiellement issus des services de néphrologie (57,1% de leurs patients) et médecine interne (12 patients chacun) (Annexe 5).

Tableau V : Mesures de prévention de l'ostéoporose cortico-induite

	Oui, n (%)
Dosage de [25OHD]	173 (80,1)
Supplémentation en vitamine D	137 (63,4)
Réalisation d'une DMO	178 (82,4)
Evaluation apports alimentaires calciques	108 (50,0)
Dosage de la calcémie	215 (99,5)
Supplémentation calcique	27 (12,5)

Tableau VI : Analyses complémentaires des mesures de prévention de l'ostéoporose

n (%)	Dosage de [250HD]	p	Réalisation de la DMO	p
Total Services	173 (80,1)		178 (82,4)	
Rhumatologie	86 (98,9)		86 (98,9)	
MI	71 (70,3)	0,15.10 ⁻⁷	77 (76,2)	0,01.10 ⁻⁴
Ophtalmologie	1 (14,3)	0,05.10 ⁻⁶	1 (14,3)	0,06.10 ⁻⁶
Néphrologie	15 (71,4)	0,17.10 ⁻³	14 (66,7)	0,29.10 ⁻⁴
Pathologies				
ACG	68 (82,9)		68 (82,9)	
PPR	64 (90,1)		66 (93,0)	
Myosite	7 (100)		6 (85,7)	
Uvéite	13 (61,9)		13 (61,9)	
Vascularite à ANCA	21 (60,0)		25 (71,4)	
Âge				
≥ 65 ans (N = 157)	133 (84,7)	0,04.10 ⁻⁴	136 (86,6)	0,008
< 65 ans (N = 59)	40 (67,8)		42 (71,2)	
IMC				
≥ 30 kg/m ² (N = 34)	26 (76,5)		29 (85,3)	
< 30 kg/m ² (N = 166)	136 (81,9)	NS	138 (83,1)	NS
Posologie de corticoïdes				
≥ 0,5 mg/kg/j (N = 136)	103 (75,7)	0,037	106 (77,9)	0,025
< 0,5 mg/kg/j (N = 80)	70 (87,5)		72 (90,0)	
Immunosuppresseur associé				
Oui (N = 42)	30 (71,4)		32 (76,2)	
Non (N = 174)	143 (82,2)		146 (83,9)	

NS : Non significatif

4. Prévention du risque infectieux

La vaccination antipneumococcique (ordonnance ou vaccination mentionnée) était retrouvée chez 35 patients de l'étude (16,2 %), tous ayant reçu la double vaccination antipneumococcique (Tableau VII). Celle-ci était plus fréquemment réalisée dans les services de médecine interne et néphrologie, chez les patients avec un autre immunosuppresseur associé (prescrite/réalisée chez 54,8% de ces patients) et ceux ayant une posologie journalière de corticoïdes ≥ 0,5 mg/kg/j ($p < 0,05$), mais pas chez les plus âgés ni les obèses (Tableau VIII). 27 patients ont été traités par immunosuppresseur

dans le suivi (dont 10 Rituximab, Annexe 6), 5 patients étaient déjà vaccinés contre le pneumocoque, et 4 l'ont été à cette occasion.

Une vaccination antigrippale était retrouvée chez 19 patients (8,8 %), la date de la vaccination DTP était rapportée chez 8 patients et la recherche d'un séjour en zone à risque d'anguillulose chez 5 patients (Tableau VII). Concernant la grippe, 117 patients étaient considérés comme « concernés » par cette vaccination en lien avec la date d'initiation de la corticothérapie et 99 patients « non concernés » (soit 45,8 % des patients qui ont été exclus de l'analyse, les caractéristiques des patients « concernés » sont détaillées en Annexe 7). Chez 16,2 % des patients « concernés », la vaccination antigrippale était rapportée. Elle n'était pas plus fréquente chez les patients âgés de plus de 65 ans ou obèses, mais l'était chez ceux ayant un autre immunosuppresseur associé ($p < 0,05$).

Dans le sous-groupe des vascularites à ANCA comprenant 35 patients, 49,6 % (soit 17 patients) ont eu la double vaccination antipneumococcique et 38,4 % des concernés (5 patients) se sont vu prescrire la vaccination antigrippale. 5 patients du groupe de vascularites avaient reçu des échanges plasmatiques et 2 d'entre eux ont eu la vaccination antipneumococcique et antigrippale.

Tableau VII : Prévention du risque infectieux

	Oui, n (%)
Vaccination antipneumococcique	35 (16,2)
Vaccination antigrippale	19 (8,8)
Vaccination DTP	8 (3,7)
Anguillulose mentionnée	5 (2,3)

Tableau VIII : Vaccinations antipneumococcique et antigrippale

n (%)	Pneumocoque	p	Grippe (N/117)	p
Total Services	35 (16,2)		19 (16,2)	
Rhumatologie	1 (1,1)		2 (4,5)	
MI	27 (26,7)		17 (28,3)	
Ophtalmologie	0		0	
Néphrologie	7 (33,3)		0	
Pathologies				
ACG	10 (12,2)		6 (14,3)	
PPR	0		3 (8,1)	
Myosite	5 (71,4)		3 (100,0)	
Uvéite	3 (14,3)		2 (11,7)	
Vascularite à ANCA	17 (49,6)		5 (27,8)	
Âge				
≥ 65 ans	22 (14,0)	NS	12 (15,2)	NS
< 65 ans	13 (22,0)		7 (18,4)	
IMC				
≥ 30 kg/m ²	3 (8,8)	NS	1 (6,7)	NS
< 30 kg/m ²	30 (18,1)		17 (18,5)	
Posologie de corticoïdes				
≥ 0,5 mg/kg/j	32 (23,5)	0,08.10 ⁻³	15 (20,0)	NS
< 0,5 mg/kg/j	3 (3,8)		4 (9,5)	
Immunosuppresseur associé				
Oui	23 (54,8)	0,04.10 ⁻¹²	9 (40,9)	0,04.10 ⁻²
Non	12 (6,9)		10 (10,5)	

NS : Non significatif

5. Biologie

Un ionogramme sanguin pré-thérapeutique était réalisé chez 207 patients (95,8 %), et un ionogramme de suivi dans les 15 jours chez 186 patients (86,1 %) (nous n'avions pas d'ordonnance à disposition chez 9 patients issus du service de rhumatologie, qui ont été compté comme « non prescrit ») (Tableau IX).

Tableau IX : Ionogramme et supplémentation potassique

	Oui, n (%)
Ionogramme sanguin initial	207 (95,8)
Ionogramme sanguin entre 7 – 14 jours après initiation du traitement	186 (86,1)
Supplémentation potassique initiale	12 (5,6)

Tableau X : Glycémie, HbA1c et bilan lipidique

n (%)	Glycémie initiale	p	Glycémie suivi*	p	HbA1c	p	Bilan lipidique	p
Total Services	206 (95,4)		138 (63,9)		75 (34,7)		51 (23,6)	
Rhumatologie	86 (98,9)		36 (41,4)		11 (12,6)		10 (11,5)	
MI	98 (97)		80 (79,2)		52 (51,5)		35 (34,7)	
Ophtalmologie	1 (14,3)		2 (28,6)		0		1 (14,3)	
Néphrologie	21 (100)		20 (95,2)		12 (57,1)		5 (23,8)	
Pathologies								
ACG	82 (100)		61 (74,3)		38 (46,3)		30 (36,6)	
PPR	69 (97,2)		32 (45,1)		13 (18,3)		5 (7,0)	
Myosite	7 (100)		5 (71,4)		1 (14,3)		3 (42,9)	
Uvéite	13 (61,9)		6 (28,6)		5 (23,8)		9 (25,7)	
Vascularite à ANCA	35 (100)		34 (97,1)		18 (51,4)		13 (37,1)	
Âge								
≥ 65 ans	155 (98,7)		102 (64,9)		63 (40,1)		39 (24,8)	
< 65 ans	51 (86,4)	0,001	36 (61,0)	NS	12 (20,3)	0,006	12 (20,3)	NS
IMC								
≥ 30 kg/m ²	34 (100)		23 (67,6)		11 (32,4)		5 (14,7)	
< 30 kg/m ²	159 (95,8)	NS	105 (63,2)	NS	59 (35,5)	NS	45 (27,1)	NS
Groupe à risque métabolique** (N = 132)	130 (98,5)	0,015	90 (68,2)	NS	56 (42,4)	0,003	29 (22,0)	NS
Posologie de corticoïdes								
≥ 0,5 mg/kg/j	130 (95,6)		103 (75,7)		60 (44,1)		45 (33,1)	
< 0,5 mg/kg/j	76 (95,0)	NS	35 (43,7)	10 ⁻⁴	15 (18,8)	10 ⁻²	6 (7,5)	10 ⁻³
Immunosuppresseur associé								
Oui	42 (100)		35 (83,3)		19 (45,2)		11 (26,2)	
Non	164 (94,3)	NS	102 (58,6)	0,001	56 (32,2)	NS	40 (23,0)	NS

* 9 données manquantes (absence d'ordonnance, compté comme « non prescrit ») ; ** Au moins un antécédent faisant parti des éléments du syndrome métabolique (dyslipidémie, diabète, HTA, obésité) ; NS : Non significatif

Une glycémie à jeun avant traitement était réalisée chez 206 patients (95,4 %) et un suivi glycémique chez 138 patients (63,9 %). Le suivi glycémique était réalisé dans plus de 75 % des cas chez les patients de médecine interne et de néphrologie, mais chez 41,4 % des patients du service de rhumatologie et 28,6 % des patients de celui d'ophtalmologie. Il était plus fréquent chez les patients recevant de plus forte dose de corticoïdes et un immunosupresseur associé. Une HbA1c initiale était réalisée chez 75 patients (34,7 %) et un bilan lipidique chez 51 patients (23,6 %). Ces deux dosages étaient plus souvent réalisés de façon statistiquement significative dans le groupe ayant de plus forte posologie de corticoïdes. Les deux services les plus prescripteurs étaient la néphrologie et la médecine interne. Chez les patients du groupe à risque métabolique, la glycémie initiale et l'HbA1c était plus fréquemment prescrites ($p <0,05$), contrairement à la glycémie de suivi et au bilan lipidique (Tableau X).

6. Prescription des IPP

30 patients (13,9 %) avaient des IPP dans leur traitement habituel (chez un patient, le traitement habituel n'était pas retrouvé). Lors de l'initiation de la corticothérapie, 81 patients (37,5 %) avaient des IPP en coprescription. Sur les 51 initiations de traitement par IPP, une « justification » était retrouvée (antécédent ou apparition de RGO, antécédent d'ulcère gastro-duodénal) chez 12 patients (23,5 % des cas) (Tableau XI).

Tableau XI : Prescription des IPP

	n (%) / 216	IPP justifié, n (%)
Coprescription d'IPP	81 (37,5)	34 (41,9)
IPP antérieur	30 (13,9)	22 (73,3)
Initiation d'IPP	51 (23,6)	12 (23,5)

7. Autres mesures

Une diététicienne était intervenue chez 65 patients (30,1 %) dont 51 patients issus du service de médecine interne (50,5 % des patients de médecine interne) et 8 patients de néphrologie (38,1 % des patients du service de néphrologie). Il y avait davantage de recours à une diététicienne chez les patients avec une posologie journalière de corticoïdes $\geq 0,5 \text{ mg/kg}$ ($p < 0,05$), mais pas ceux ayant un IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (Tableau XII, Tableau XIII).

Tableau XII : Autres mesures

	Oui, n (%) / 216
Intervention d'un(e) diététicien(ne)	65 (30,1)
Poids initial	207 (95,8)
Poids à la 1 ^{ère} consultation de suivi	138 (63,9)
PA initiale	129 (59,7)
PA à la 1 ^{ère} consultation de suivi	101 (46,8)
Activité physique	9 (4,2)

Le poids initial était mentionné chez 207 patients (95,8 %) et noté à la première consultation de suivi chez 138 patients (63,9 %). Concernant la pression artérielle, elle était notée dans le courrier chez 129 patients (59,7 %), plus fréquemment chez les patients de néphrologie (100 %) et médecine interne (92,1 %). Une pression artérielle à la première consultation de suivi était notée chez 101 patients (49,3 %), et chez 64,7 % des patients recevant $\geq 0,5 \text{ mg/kg/j}$ de corticoïdes. Tout comme le poids, la PA à la première consultation de suivi était systématiquement notée chez les patients de néphrologie et plus fréquemment chez les patients ayant une posologie $\geq 0,5 \text{ mg/kg/j}$ de corticoïdes ou un autre immunosuppresseur associé ($p < 0,05$), mais pas chez les patients obèses ou à risque métabolique. Une recommandation d'activité physique était notée dans le courrier chez 9 patients.

Tableau XIII : Diététicien(ne), poids et PA

n (%)	Diététicien(ne)	p	Poids suivi*	p	PA initiale	p	PA suivi*	p
Total	65 (30,1)		138 (63,9)		129 (59,7)		101 (46,8)	
Services								
Rhumatologie	5 (5,7)		43 (49,4)		11 (12,6)		12 (13,8)	
MI	51 (50,5)		73 (72,3)		94 (93,1)		68 (67,3)	
Ophtalmologie	1 (14,3)		1 (14,3)		3 (42,9)		0	
Néphrologie	8 (38,1)		21 (100)		21 (100)		21 (100)	
Pathologies								
ACG	33 (40,2)		52 (63,4)		61 (74,4)		42 (51,2)	
PPR	5 (7)		34 (47,9)		16 (22,5)		11 (15,5)	
Myosite	3 (42,9)		5 (71,4)		7 (100)		5 (71,4)	
Uvéite	9 (42,9)		12 (57,1)		10 (47,6)		8 (38,1)	
Vascularite à ANCA	15 (42,9)		35 (100)		35 (100)		35 (100)	
Âge								
≥ 65 ans	42 (26,8)	NS	99 (63,0)	NS	93 (59,2)	NS	73 (46,5)	NS
< 65 ans	23 (39,0)		39 (66,1)		36 (61,0)		28 (47,5)	
IMC								
≥ 30 kg/m ²	11 (32,3)	NS	21 (61,8)	NS	19 (55,9)	NS	14 (41,2)	NS
< 30 kg/m ²	52 (31,3)		107 (64,5)		103 (62,0)		81 (48,8)	
Groupe à risque métabolique	44 (33,3)	NS	77 (62,1)	NS	84 (63,6)	NS	60 (48,4)	NS
Posologie de corticoïdes								
≥ 0,5 mg/kg/j	58 (42,6)	0,015.	100 (73,5)	0,03.	110 (80,9)	0,01.	88 (64,7)	0,08.
< 0,5 mg/kg/j	7 (8,8)	10 ⁻⁵	38 (47,5)	10 ⁻²	19 (23,8)	10 ⁻¹⁴	13 (16,2)	10 ⁻¹⁰
Immunosuppresseur associé								
Oui	17 (40,5)	NS	40 (95,2)	0,04.	38 (90,5)	0,03.	38 (90,5)	0,06.
Non	48 (27,6)		98 (56,3)	10 ⁻⁴	91 (52,3)	10 ⁻⁴	63 (36,2)	10 ⁻⁸

* Données manquantes chez 11 patients (9 suivis hors CHU et 2 perdus de vue) ; NS : Non significatif

DISCUSSION

Notre travail exploratoire met en évidence des pratiques différentes selon les services et les pathologies en ce qui concerne les mesures associées à l'initiation d'une corticothérapie. Ainsi les prescriptions dépendent essentiellement du service où est pris en charge le patient et tiennent peu compte du risque individuel de celui-ci (âge et risque métabolique notamment).

L'âge de notre population d'étude est comparable à celui de la population générale française connue traitée par corticothérapie prolongée [2],[3] avec une majorité de patients traités pour une artérite à cellules géantes ou une PPR.

Les mesures liées à la prévention de l'ostéoporose, qui font l'objet de recommandations, sont plutôt bien appliquées (dosage de la concentration sérique de 25OHD et réalisation d'une DMO). Celles-ci étaient plus fréquemment réalisées dans le service de rhumatologie, suivi de celui de médecine interne. Il faut toutefois noter que les patients de néphrologie ont fréquemment une insuffisance rénale pouvant limiter l'utilisation de certains traitements anti-ostéoporotiques, ce qui pourrait expliquer une moins bonne prescription d'ostéodensitométrie. La réalisation d'une ostéodensitométrie était de manière statistiquement significative plus fréquente chez les patients avec de faibles posologies de corticoïdes, ce qui peut s'avérer étonnant, mais pourrait être expliqué par le service de prise en charge de ces patients (majoritairement issus du service de rhumatologie pour la prise en charge d'une PPR). Enfin, un certain nombre de patients avaient une supplémentation calcique sans qu'il ne soit retrouvé de justification.

Tandis que les vaccinations font également l'objet de recommandations, elles sont insuffisamment réalisées. La vaccination antipneumococcique était peu réalisée, hormis chez les patients sous immunosuppresseurs où elle l'avait été dans plus d'un cas sur deux. Chez ces derniers, il est parfois difficile de la réaliser avant le traitement compte tenu de l'urgence, et de l'absence d'intérêt à la réaliser avant les échanges plasmatiques. Elle est également difficile à réaliser chez les patients devant avoir un traitement régulier par perfusions de Rituximab (il faut alors la réaliser le plus à

distance possible de la précédente cure et de la prochaine [105]). Ces contraintes ne s'appliquant pas aux patients sous corticoïdes seuls, il est nécessaire de mieux les vacciner contre la grippe et le pneumocoque et de le notifier dans le dossier. Ainsi, dans une large étude menée en Angleterre, sur 39938 patients sous corticoïdes pour une pseudo-polyarthrite rhizomélique ou une artérite à cellules géantes, 55,7 % ont eu une infection, la principale cause de décès était les pneumopathies [106]. Quant à la recherche d'un séjour en zone d'endémie d'anguillule, elle était réalisée de manière anecdotique.

Par ailleurs, alors que les IPP ne sont recommandés lors d'une corticothérapie qu'en cas d'association à un AINS, d'une symptomatologie de RGO ou lors du traitement en cours d'un ulcère gastroduodénal, une coprescription était trop souvent retrouvée sans justification évidente.

Concernant les mesures ne faisant pas l'objet d'un consensus, il existe de grandes divergences de pratiques. Ainsi, un ionogramme sanguin et une glycémie avant l'initiation du traitement étaient réalisés de manière quasi-systématique, tandis que l'HbA1c et le bilan lipidique ne l'était pas, alors qu'ils peuvent faire partie de l'évaluation du risque cardiovasculaire global du patient. La glycémie de suivi était réalisée dans plus de 90 % des cas dans le service de néphrologie, tandis qu'elle pouvait manquer dans les autres services, alors même qu'une biologie de suivi des paramètres inflammatoires était prescrite.

La surveillance du poids et de la PA étaient insuffisantes, plus fréquentes dans les services de néphrologie et médecine interne, mais pas chez les patients à risque métabolique ni les patients obèses. Cette meilleure prescription tient d'une part au fait que ce sont des paramètres faisant partie de la surveillance courante en néphrologie. D'autre part, elle peut être expliquée par la réalisation un mois après l'initiation de la corticothérapie d'une hospitalisation de jour « d'éducation à la corticothérapie » dans le service de médecine interne du CHU d'Angers. Cette HDJ permet une réévaluation de la pathologie, la réalisation d'une ostéodensitométrie, une consultation diététique et un contrôle du poids et de la PA (pris par les équipes paramédicales), tout comme les patients ayant une vascularite à ANCA sont revus pour une cure d'immunosuppresseur. De manière générale, il

existe un défaut de suivi de la PA en consultation. Elle peut être plus difficile à surveiller par manque de temps, de matériel, et ne réunit pas les conditions propices à sa réalisation (notamment en ce qui concerne la nécessité d'un environnement calme et d'une période de repos avant la mesure).

Deux groupes de patients nécessiteraient une prise en charge encore plus optimale en raison d'un risque accru de complications. Premièrement, on constate que les patients du groupe « à risque métabolique » (antécédent d'HTA, de dyslipidémie, de diabète ou d'obésité) n'avaient pas une meilleure surveillance du poids, de la PA, de la glycémie et la réalisation d'un bilan lipidique. Pourtant, le syndrome métabolique affecte entre 14 et 21 % de la population adulte française (selon la définition utilisée, selon l'Etude nationale nutrition santé menée entre 2006 et 2007 [107]) et participe au risque cardiovasculaire global des patients, comme chacun des éléments qui le composent. Il existe de nombreuses définitions du syndrome métabolique qui incluent une obésité abdominale, une intolérance au glucose ou un diabète, une HTA ($PA \geq 130/85$ mmHg), une dyslipidémie (hypertriglycéridémie et hypo-HDL). De même, l'IMC est souvent oublié de nos pratiques, alors qu'il devrait conditionner le suivi (suivi glycémique, du bilan lipidique, du poids, de la PA, intervention d'une diététicienne). Enfin, certes l'intervention d'une diététicienne n'est pas obligatoire et est peu proposée, mais ces patients pourraient en bénéficier pour recevoir des conseils diététiques généraux, en plus de conseils liés à la corticothérapie.

Pareillement, les patients suivis pour une ACG et une PPR sont des sujets âgés, chez qui l'attention portée à la prévention des complications doit être encore plus importante, eu égard à l'impact potentiel en termes de morbi-mortalité et d'autonomie. En effet, ils présentent un risque plus important d'ostéoporose et de fractures secondaires à des chutes, de complications cutanées (atrophie, purpura, hématomes, nécrose), de diabète et de complications morphologiques (obésité facio-tronculaire, bosse de bison, etc) qui peuvent être à l'origine d'une moins bonne observance [108]. Il est très important dans cette population d'adopter une prise en charge globale en prenant en compte toutes les comorbidités et les complications éventuelles ; de dépister et prévenir le risque de chute, sans hésiter à recourir à l'expertise d'un gériatre en cas de besoin.

Plusieurs biais peuvent limiter nos résultats, le principal étant un biais d'information. Du fait de la nature rétrospective de l'étude et du mode de recueil des données, certaines informations peuvent être manquantes. Par exemple, la majorité des patients de l'étude étaient éligibles à une vaccination antigrippale avant même l'introduction du traitement (du fait de leur âge), cette dernière a pu être réalisée par les médecins généralistes, de même que la mise à jour de la vaccination DTP est suivie par les médecins traitants. Bien qu'elle doive être notée dans le dossier, il peut s'agir d'un manque de traçabilité de l'information. De même, il est possible qu'une évaluation des apports alimentaires calciques ait été faite oralement mais non rapportée dans le courrier, tout comme la mesure du poids et de la pression artérielle, les recommandations d'activité physique et la notion d'un séjour en zone d'endémie d'anguillule. Aussi, la mesure de la PA initiale a forcément été réalisée (hors ophtalmologie) puisque les patients des 3 autres services étaient des patients hospitalisés. Elle n'est néanmoins pas toujours notée dans le dossier, traduisant une réalisation systématique et non dans l'intérêt du suivi de ce paramètre dans le cadre de la corticothérapie prolongée. De plus, il existe un biais de sélection, notre étude n'incluant que 4 services du CHU d'Angers, les prescriptions étaient ainsi dépendantes de chaque praticien (voire de chaque interne) et pas forcément représentatives de l'ensemble de la communauté médicale. Par exemple, le service de pneumologie, qui peut être amené à prescrire des corticothérapies systémiques sur de longues durées (par exemple dans la sarcoïdose) n'a pas été inclus, alors qu'on peut penser que les vaccinations y sont plus souvent réalisées, les pneumologues étant probablement plus sensibilisés à la prévention des pathologies infectieuses respiratoires. De même, nous n'avons pu inclure que les PPR passées dans le service d'hospitalisation de rhumatologie, car les consultations ne sont pas codées par pathologie et il n'était pas possible d'en extraire les dossiers. Enfin, les patients ayant de plus fortes doses de corticoïdes peuvent aussi être ceux ayant d'autres immunosuppresseurs associés, induisant un biais potentiel.

Les principales mesures adjuvantes ne font pas l'objet d'un consensus, notamment au sein de la communauté des internistes français [109], expliquant de grandes variabilités de prescriptions des mesures adjuvantes. Ces dernières diffèrent dans notre étude selon la spécialité initiale du

prescripteur, tout comme cela était rapporté dans une étude de la Revue de Médecine Interne de 2019 [103]. La plupart des études de pratiques étaient basées sur un questionnaire adressé aux médecins prescripteurs de corticothérapie prolongée.

S'il semble difficile que tous les patients aient une prise en charge optimale (du fait notamment de l'absence de mesures consensuelles dans un certain nombre de domaines), il est important de progresser chez les patients les plus à risque de complication (sujets âgés, patients comorbides et métaboliques). Ainsi, nous proposons une check-list d'initiation et une check-list de surveillance d'une corticothérapie prolongée (Annexe 8 et Annexe 9), basées sur notre synthèse de la littérature et des recommandations disponibles (Tableau III). Il existe également un manque de traçabilité des vaccinations, qui pourrait être amélioré en imaginant la création d'un document « vaccination » accessible sur le dossier patient et modifiable par tous les intervenants, comme cela est le cas dans le service de Maladies infectieuses du CHU d'Angers.

Chaque service possède ses forces comme la prévention de l'ostéoporose en rhumatologie, le suivi de la PA en néphrologie et l'intervention de la diététicienne en médecine interne, mais aussi ses faiblesses. Ainsi, même s'il est difficile d'évaluer le retentissement en termes de réduction des complications, l'hospitalisation de jour « d'éducation à la corticothérapie » de médecine interne est intéressante et on peut penser qu'une généralisation de ce type d'organisation serait positive pour une harmonisation des prescriptions (le service d'ophtalmologie adresse déjà certains patients en médecine interne pour qu'ils en bénéficient). Un service de médecine interne de la Pitié-Salpêtrière a évalué et montré le bénéfice de séances d'éducation thérapeutique du patient qui ont aussi permis une harmonisation des prescriptions des mesures associées par les praticiens du service [110].

Différents outils existent également pour apporter une meilleure information au patient sur la corticothérapie et ses mesures associées, afin de garantir une meilleure adhésion thérapeutique. Tout d'abord, la FAI²R (Filière des maladies Auto-Immunes et Auto-Inflammatoires Rares) met à disposition un livret d'information pour les patients sous corticoïdes [111] et une feuille d'information alimentaire [112]. Nous pouvons également conseiller au patient le site cortisone-info.com, créé par

l'ARCEMI (Association pour la Recherche Clinique et Epidémiologique en Médecine Interne, hébergée au sein de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris).

Enfin, il a récemment été développé le « Glucocorticoid Toxicity Index » [113], qui vise à évaluer la toxicité des corticoïdes et/ou l'efficacité de traitement d'épargne cortisonique. C'est un outil qui pourrait s'avérer intéressant, bien qu'il soit encore peu évalué en pratique.

CONCLUSION

Les initiations de corticothérapie prolongée sont fréquentes, réalisées par des spécialistes variés, et les mesures adjuvantes ne sont pas toujours consensuelles. Mêmes lorsqu'elles sont consensuelles, elles ne sont que partiellement appliquées, les différences étant liées essentiellement à la spécialité du prescripteur, et non au risque individuel de chaque patient (âge et risque métabolique notamment). La prescription de la corticothérapie implique de nombreux spécialistes, mais aussi les généralistes, il est donc essentiel de travailler en coopération, d'essayer d'harmoniser nos pratiques afin de proposer une prise en charge optimale avec le même suivi quel que soit le service où est pris en charge le patient. Une harmonisation des actions de prévention et de dépistage, une meilleure traçabilité par la création d'un dossier spécifique, ainsi qu'une formalisation de l'éducation thérapeutique du patient à la corticothérapie, pourraient permettre d'améliorer ces pratiques, au bénéfice du patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. Chast F. Histoire de la corticothérapie. Rev. Médecine Interne 2013;34:258-63.
2. Bénard-Laribiére A, Pariente A, Pambrun E, Bégaud B, Fardet L, Noize P. Prevalence and prescription patterns of oral glucocorticoids in adults: a retrospective cross-sectional and cohort analysis in France. BMJ Open 2017;7:e015905.
3. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Description of oral glucocorticoid prescriptions in general population. Rev. Med. Interne 2011;32:594-9.
4. Dejean C, Richard D. Mécanismes d'action des glucocorticoïdes. Rev. Médecine Interne 2013;34:264-8.
5. Sibilia J. Les corticoïdes : mécanismes d'action. Lett. Rhumatol. 2003;289:23-31.
6. Roumestan C, Gouyat C, Jaffuel D, Mathieu M. Les glucocorticoïdes et leur récepteur : mécanismes d'action et conséquences cliniques. Rev. Médecine Interne 2004;25:636-47.
7. Arena C, Morin A-S, Blanchon T, Hanslik T, Cabane J, Dupuy A, et al. Impact of glucocorticoid-induced adverse events on adherence in patients receiving long-term systemic glucocorticoid therapy. Br. J. Dermatol. 2010;163:832-7.
8. Fardet L, Flahault A, Kettaneh A, Tieb KP, Généreau T, Tolédano C, et al. Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient's opinion. Br. J. Dermatol. 2007;157:142-8.
9. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JWG, Andrews T, Boers M, Buttgereit F, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. Ann. Rheum. Dis. 2013;72:1905-13.
10. Moghadam-Kia S, Werth VP. Prevention and treatment of systemic glucocorticoid side effects. Int. J. Dermatol. 2010;49:239-48.
11. Buttgereit F, Matteson EL, Dejaco C, Dasgupta B. Prevention of glucocorticoid morbidity in giant cell arteritis. Rheumatology 2018;57:ii11-21.
12. McDonough AK, Curtis JR, Saag KG. The epidemiology of glucocorticoid-associated adverse events. Curr. Opin. Rheumatol. 2008;20:131-137.
13. Mazzantini M, Torre C, Miccoli M, Baggiani A, Talarico R, Bombardieri S, et al. Adverse events during longterm low-dose glucocorticoid treatment of polymyalgia rheumatica: a retrospective study. J. Rheumatol. 2012;39:552-7.
14. Mazlumzadeh M, Hunder GG, Easley KA, Calamia KT, Matteson EL, Griffing WL, et al. Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids: A double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial. Arthritis Rheum. 2006;54:3310-8.
15. Suhler EB, Thorne JE, Mittal M, Betts KA, Tari S, Camez A, et al. Corticosteroid-Related Adverse Events Systematically Increase with Corticosteroid Dose in Noninfectious Intermediate, Posterior, or Panuveitis. Ophthalmology 2017;124:1799-807.

16. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N. Engl. J. Med.* 2017;377:317-28.
17. Wilson JC, Sarsour K, Collinson N, Tuckwell K, Musselman D, Klearman M, et al. Serious adverse effects associated with glucocorticoid therapy in patients with giant cell arteritis (GCA): A nested case-control analysis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2017;46:819-27.
18. Broder MS, Sarsour K, Chang E, Collinson N, Tuckwell K, Napalkov P, et al. Corticosteroid-related adverse events in patients with giant cell arteritis: A claims-based analysis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2016;46:246-52.
19. Briot K, Cortet B, Roux C, Fardet L, Abitbol V, Bacchetta J, et al. Actualisation 2014 des recommandations sur la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortico-induite. *Rev. Rhum.* 2014;81:385-94.
20. Morin C, Fardet L. Systemic glucocorticoid therapy: risk factors for reported adverse events and beliefs about the drug. A cross-sectional online survey of 820 patients. *Clin. Rheumatol.* 2015;34:2119-26.
21. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos. Int. J. Establ. Result Coop. Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. USA* 2007;18:1319-28.
22. Jilka RL, Weinstein RS, Parfitt AM, Manolagas SC. Perspective: Quantifying Osteoblast and Osteocyte Apoptosis: Challenges and Rewards. *J. Bone Miner. Res.* 2007;22:1492-501.
23. Roux S, Orcel P. Bone loss: Factors that regulate osteoclast differentiation - an update. *Arthritis Res.* 2000;2:451-6.
24. Chappard D, Josselin N, Rougé-Maillart C, Legrand E, Baslé MF, Audran M. Bone microarchitecture in males with corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos. Int. J. Establ. Result Coop. Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. USA* 2007;18:487-94.
25. Staa TP van, Staa TP van, Staa TP van, Leufkens HGM, Cooper C. The Epidemiology of Corticosteroid-Induced Osteoporosis: a Meta-analysis. *Osteoporos. Int.* 2002;13:777-87.
26. Bauer DC, Black DM, Bouxsein ML, Lui L-Y, Cauley JA, Papp AE de, et al. Treatment-Related Changes in Bone Turnover and Fracture Risk Reduction in Clinical Trials of Anti-Resorptive Drugs: A Meta-Regression. *J. Bone Miner. Res.* 2018;33:634-42.
27. Souberbielle J-C, Cormier C, Cavalier E, Breuil V, Debiais F, Fardellone P, et al. Vitamin D Supplementation in France in patients with or at risk for osteoporosis: Recent data and new practices. *Joint Bone Spine* 2020;87:25-9.
28. ANSES. Actualisation des repères du PNNS : élaboration des références nutritionnelles [Internet]. 2016;Available from: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0103Ra-2.pdf>
29. Yang C, Shi X, Xia H, Yang X, Liu H, Pan D, et al. The Evidence and Controversy Between Dietary Calcium Intake and Calcium Supplementation and the Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies and Randomized Controlled Trials. *J. Am. Coll. Nutr.* 2019;1-19.
30. Reid IR, Bristow SM, Bolland MJ. Calcium supplements: benefits and risks. *J. Intern. Med.* 2015;278:354-68.

31. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional Management of Chronic Kidney Disease. *N. Engl. J. Med.* 2017;377:1765-76.
32. Soriano G, Rossi F, Sourdet S. Apports protidiques et capacités physiques chez les sujets âgés fragiles. *Cah. Nutr. Diététique* 2019;54:61-8.
33. Geinoz G, Rapin CH, Rizzoli R, Kraemer R, Buchs B, Slosman D, et al. Relationship between bone mineral density and dietary intakes in the elderly. *Osteoporos. Int.* 1993;3:242-8.
34. Haute Autorité de Santé. Évaluation et prise en charge des personnes âgées faisant des chutes répétées [Internet]. 2009; Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_793371/fr/evaluation-et-prise-en-charge-des-personnes-agees-faisant-des-chutes-repetees
35. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos. Int. J. Establ. Result Coop. Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. USA* 2011;22:809-16.
36. Buttigereit F, Matteson EL, Dejaco C, Dasgupta B. Prevention of glucocorticoid morbidity in giant cell arteritis. *Rheumatology* 2018;57:ii11-21.
37. Schmidt J, Smail A, Roche B, Gay P, Salle V, Pellet H, et al. Incidence of Severe Infections and Infection-Related Mortality During the Course of Giant Cell Arteritis: A Multicenter, Prospective, Double-Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1477-82.
38. Dussauze H, Bourgault I, Doleris L-M, Prinseau J, Baglin A, Hanslik T. Corticothérapie systémique et risque infectieux. *Rev. Médecine Interne* 2007;28:841-51.
39. Furer V, Rondaan C, Heijstek M, van Assen S, Bijl M, Agmon-Levin N, et al. Incidence and prevalence of vaccine preventable infections in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (AIIRD): a systemic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for vaccination in adult patients with AIIRD. *RMD Open* 2019;5:e001041.
40. Rondaan C, Furer V, Heijstek MW, Agmon-Levin N, Bijl M, Breedveld FC, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. *RMD Open* 2019;5:e001035.
41. HCSP. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations actualisées. [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014. Available from: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>
42. Stojanovich L. Influenza Vaccination of Patients With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and Rheumatoid Arthritis (RA). *Clin. Dev. Immunol.* 2006;13:373-5.
43. Inoue S, Shibata Y, Takabatake N, Igarashi A, Abe S, Kubota I. Influence of corticosteroid therapy on the serum antibody response to influenza vaccine in elderly patients with chronic pulmonary diseases. *EXCLI J.* 2013;12:760-5.
44. Khellaf M, Godeau B. Pneumocystose au cours des maladies systémiques. *Presse Médicale* 2009;38:251-9.

45. Fillâtre P, Revest M, Belaz S, Robert-Gangneux F, Zahar J-R, Roblot F, et al. Pneumocystose chez les patients immunodéprimés non infectés par le VIH. Rev. Médecine Interne 2016;37:327-36.
46. Sowden E, Carmichael AJ. Autoimmune inflammatory disorders, systemic corticosteroids and pneumocystis pneumonia: A strategy for prevention. BMC Infect. Dis. 2004;4:42.
47. Yale SH, Limper AH. Pneumocystis carinii pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. Mayo Clin. Proc. 1996;71:5-13.
48. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, et al. An Official American Thoracic Society Statement: Treatment of Fungal Infections in Adult Pulmonary and Critical Care Patients. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011;183:96-128.
49. Thomas CF, Limper AH. Pneumocystis Pneumonia. N. Engl. J. Med. 2004;350:2487-98.
50. Kwon OC, Lee JS, Kim Y-G, Lee C-K, Yoo B, Hong S. Safety of the concomitant use of methotrexate and a prophylactic dose of trimethoprim-sulfamethoxazole. Clin. Rheumatol. 2018;37:3215-20.
51. Igra-Siegman Y, Kapila R, Sen P, Kaminski ZC, Louria DB. Syndrome of hyperinfection with Strongyloides stercoralis. Rev. Infect. Dis. 1981;3:397-407.
52. Haute Autorité de Santé. Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic de la strongyloïdose (anguillulose) [Internet]. 2017;Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2729708/fr/actualisation-des-actes-de-biologie-medicale-relatifs-au-diagnostic-de-la-strongyloidose-anguillulose
53. Haute Autorité de Santé. Tests in vitro de dépistage de l'infection tuberculeuse latente par détection de production d'interféron gamma [Internet]. 2015;Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2021762/fr/tests-in-vitro-de-depistage-de-l-infection-tuberculeuse-latente-par-detection-de-production-d-interferon-gamma
54. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. Arthritis Care Res. 2006;55:19-26.
55. Youssef J, Novosad S, Winthrop K. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use. Rheum. Dis. Clin. North Am. 2016;42:157-76.
56. Haute Autorité de Santé. Artérite à Cellules Géantes (Horton) [Internet]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2789359/fr/arterite-a-cellules-geantes-horton
57. Bélard E, Semb S, Ruhwald M, Werlinrud AM, Soborg B, Jensen FK, et al. Prednisolone treatment affects the performance of the QuantiFERON gold in-tube test and the tuberculin skin test in patients with autoimmune disorders screened for latent tuberculosis infection: Inflamm. Bowel Dis. 2011;17:2340-9.
58. Saboni L, Brouard C, Gautier A, Chevaliez S, Rahib D, Richard JB,. Prévalence des hépatites chroniques C et B, et antécédents de dépistage en population générale en 2016 : contribution à une nouvelle stratégie de dépistage, Baromètre de Santé publique France-BaroTest. Bull Epidémiol Hebd 2019;24-25:469-77.

59. Lee HL, Bae SH, Jang B, Hwang S, Yang H, Nam HC, et al. Reactivation of Hepatitis C Virus and Its Clinical Outcomes in Patients Treated with Systemic Chemotherapy or Immunosuppressive Therapy. *Gut Liver* 2017;11:870-7.
60. Vento S, Cainelli F, Longhi MS. Reactivation of replication of hepatitis B and C viruses after immunosuppressive therapy: an unresolved issue. *Lancet Oncol.* 2002;3:333-40.
61. Tur-Kaspa R, Burk RD, Shaul Y, Shafritz DA. Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid-responsive element. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1986;83:1627-31.
62. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy. *Gastroenterology* 2015;148:215-9.
63. Haute Autorité de Santé. Dépistage de l'hépatite C - Populations à dépister et modalités du dépistage - Recommandations du comité d'experts réuni par l'ANAES [Internet]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_271987/fr/depistage-de-l-hepatite-c-populations-a-depister-et-modalites-du-depistage-recommandations-du-comite-d-experts-reuni-par-l-anaes
64. Haute Autorité de Santé. Stratégies de dépistage biologique des hépatites virales B et C [Internet]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1050355/fr/strategies-de-depistage-biologique-des-hepatites-virales-b-et-c
65. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking Glucocorticoids by Prescription Is Associated with Subsequent Cardiovascular Disease. *Ann. Intern. Med.* 2004;141:764.
66. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJL, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann. Rheum. Dis.* 2017;76:17-28.
67. Ng MKC, Celermajer DS. Glucocorticoid treatment and cardiovascular disease. *Heart* 2004;90:829-30.
68. Fardet L, Kettaneh A, Gérol J, Tolédano C, Tieb K-P, Cabane J. Effet à court terme des apports sodés sur la pression artérielle des patients recevant une corticothérapie systémique : étude prospective, randomisée, croisée. *Rev. Médecine Interne* 2009;30:741-6.
69. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on Blood Pressure of Reduced Dietary Sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet. *N. Engl. J. Med.* 2001;344:3-10.
70. Zeanandin G, Molato O, Duff FL, Guérin O, Hébuterne X, Schneider SM. Impact of restrictive diets on the risk of undernutrition in a free-living elderly population. *Clin. Nutr.* 2012;31:69-73.
71. Genolet, P., Petite, C., Petignat, P.-A., Netgen. Diabète cortico-induit, une entité fréquente sans prise en charge standardisée. *Rev. Médicale Suisse* 2012;8:800-5.
72. Gurwitz JH. Glucocorticoids and the Risk for Initiation of Hypoglycemic Therapy. *Arch. Intern. Med.* 1994;154:97.
73. Gulliford MC, Charlton J, Latinovic R. Risk of Diabetes Associated With Prescribed Glucocorticoids in a Large Population. *Diabetes Care* 2006;29:2728-9.

74. Bastin M, Andreelli F. Diabète et corticoïdes : nouveautés et aspects pratiques. Rev. Médecine Interne 2020;41.
75. Clore J, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-Induced Hyperglycemia. Endocr. Pract. 2009;15:469-74.
76. JBDS hyperglycaemia and steroid therapy guideline [Internet]. 2014;Available from: <https://www.guidelines.co.uk/diabetes/jbds-hyperglycaemia-and-steroid-therapy-guideline/252759.article>
77. Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, Frith P, Stranks SN. Continuous monitoring of circadian glycemic patterns in patients receiving prednisolone for COPD. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011;96:1789-96.
78. Tatalovic M, Lehmann R, Cheetham M, Nowak A, Battegay E, Rampini SK. Management of hyperglycaemia in persons with non-insulin-dependent type 2 diabetes mellitus who are started on systemic glucocorticoid therapy: a systematic review. BMJ Open 2019;9:e028914.
79. Fardet L. Effets indésirables métaboliques et cardiovasculaires des corticothérapies systémiques. Rev. Médecine Interne 2013;34:303-9.
80. Fardet L, Fèvre B. Systemic Glucocorticoid Therapy: a Review of its Metabolic and Cardiovascular Adverse Events. Drugs 2014;74:1731-45.
81. Fardet L, Antuna-Puente B, Vatier 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. (Oxf.) 2013;78:43-51.
82. 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.
83. Fardet L, Cabane J, Kettaneh A, Lebbe C, Flahault A. Corticosteroid-induced lipodystrophy is associated with features of the metabolic syndrome. Rheumatology 2007;46:1102-6.
84. Walsh L, Wong C, Oborne J, Cooper S, Lewis S, Pringle M, et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. Thorax 2001;56:279-84.
85. Pereira RMR, Freire de Carvalho J. Glucocorticoid-induced myopathy. Joint Bone Spine 2011;78:41-4.
86. ANSES. Actualisation des repères du PNNS - Révisions des repères relatifs à l'activité physique et à la sédentarité | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. Available from: <https://www.anses.fr/fr/content/actualisation-des-reperes-du-pnns-revisions-des-reperes-relatifs-a-l-activite-physique-et-a-la-sedentarite>
87. Okita M, Yoshimura T, Nakano J, Watabe M, Nagai T, Kato K, et al. Effects of Treadmill Exercise on Muscle Fibers in Mice with Steroid Myopathy. J. Jpn. Phys. Ther. Assoc. 2001;4:25-7.
88. Ricoux A. Repérage des troubles psychiatriques induits par les corticoïdes dans les maladies de système [Internet]. 2011;Available from: <http://archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/fichiers/download/8628fe0b-c125-4612-a562-16a5efb3161e>
89. Perdoncini-Roux A, Blanchon T, Hanslik T, Lasserre A, Turbelin C, Dorleans Y, et al. Perception par les médecins généralistes de la gêne induite par les effets indésirables d'une corticothérapie systémique prolongée. Rev. DÉpidémiologie Santé Publique 2009;57:93-7.

90. Ricoux A, Guitteny-Collas M, Sauvaget A, Delvot P, Pottier P, Hamidou M, et al. Troubles psychiatriques induits par la corticothérapie orale : mise au point sur la nature, l'incidence, les facteurs de risque et le traitement. *Rev. Médecine Interne* 2013;34:293-302.
91. Cat AND. Rôles physiopathologiques des récepteurs corticostéroïdes dans le rein et dans l'endothélium vasculaire: apports des modèles conditionnels transgéniques.
92. Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J. Intern. Med.* 1994;236:619-32.
93. Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2014;4:e004587.
94. Près de 16 millions de personnes ont eu une prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) en 2015 en France - Point d'Information - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2018;Available from: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Pres-de-16-millions-de-personnes-ont-eu-une-prescription-d-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-IPP-en-2015-en-France-Point-d-Information>
95. Yu L-Y, Sun L-N, Zhang X-H, Li Y-Q, Yu L, Yuan Z-Q-Y, et al. A Review of the Novel Application and Potential Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors. *Adv. Ther.* 2017;34:1070-86.
96. FMC-HGE. Effets secondaires des IPP au long cours [Internet]. 2018;Available from: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/effets-secondaires-des-ipp-au-long-cours/>
97. Freedberg DE, Kim LS, Yang Y-X. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017;152:706-15.
98. Haute Autorité de Santé. Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte [Internet]. 2009;Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1439925/fr/les-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-chez-l-adulte
99. Fel A, Aslangul E, Le Jeunne C. Indications et complications des corticoïdes en ophtalmologie. *Presse Médicale* 2012;41:414-21.
100. Lebreton O, Weber M. Ophthalmologic adverse effects of systemic corticosteroids. *Rev. Med. Interne* 2011;32:506-12.
101. Roberti G, Oddone F, Agnifili L, Katsanos A, Michelessi M, Mastropasqua L, et al. Steroid-induced glaucoma: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Surv. Ophthalmol.* 2020;65:458-72.
102. Haimovici R, Koh S, Gagnon DR, Lehrfeld T, Wellik S, Central Serous Chorioretinopathy Case-Control Study Group. Risk factors for central serous chorioretinopathy: a case-control study. *Ophthalmology* 2004;111:244-9.
103. Six M, Morin C, Fardet L. Prescription des mesures adjuvantes aux corticothérapies systémiques prolongées en fonction de la spécialité du prescripteur. *Rev. Médecine Interne* 2019;40:427-32.

104. Buttgereit F, Silva JAPD, Boers M, Burmester G-R, Cutolo M, Jacobs J, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann. Rheum. Dis.* 2002;61:718-22.
105. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 2020;79:39-52.
106. Wu J, Keeley A, Mallen C, Morgan AW, Pujades-Rodriguez M. Incidence of infections associated with oral glucocorticoid dose in people diagnosed with polymyalgia rheumatica or giant cell arteritis: a cohort study in England. *CMAJ Can. Med. Assoc. J.* 2019;191:E680-8.
107. ENNS : étude nationale nutrition santé [Internet]. Santé Publique Fr.2019;Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/articles/enns-etude-nationale-nutrition-sante>
108. Vanhaecke Collard C, Dramé M, Novella J-L, Blanchard F, Pennaforte J-L, Mahmoudi R. Manifestations fonctionnelles associées à la prise de corticoïdes chez les sujets âgés. *Rev. Médecine Interne* 2012;33:358-63.
109. Fardet L, Hanslik T, Blanchon T, Perdoncini-Roux A, Kettaneh A, Tieb KP, et al. Mesures adjuvantes à une corticothérapie systémique prolongée: description des pratiques des médecins internistes français. *Rev. Médecine Interne* 2008;29:975-80.
110. Simon A, Ané A-M, Afroun A. Corticoïdes et éducation thérapeutique : expérience d'un service de médecine interne. *Rev. Médecine Interne* 2013;34:287-92.
111. Pers Y-M. Livret d'information : Corticothérapie, les médecins répondent à vos questions [Internet]. 2020;Available from: https://www.fai2r.org/wp-content/uploads/2020/01/FAI2R-Corticotherapie_YMP-2020.pdf
112. Pers Y-M. Livret d'information : Conseils alimentaires [Internet]. 2020;Available from: <https://www.fai2r.org/wp-content/uploads/2020/01/A5-Alimentation-et-Corticothérapie.pdf>
113. Miloslavsky EM, Naden RP, Bijlsma JWJ, Brogan PA, Brown ES, Brunetta P, et al. Development of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) using multicriteria decision analysis. *Ann. Rheum. Dis.* 2017;76:543-6.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Physiopathologie de l'ostéoporose cortisonique, d'après K. Briot et al, Revue du rhumatisme 2014 [19].....	18
Figure 2 : Indications d' un traitement anti-ostéoporotique, d'après K. Briot et al, Revue du rhumatisme, 2014 [19].....	19
Figure 3 : Incidence de la pneumocystose en fonction des pathologies sous-jacentes, d'après P. Fillatre et al, Revue de médecine interne, 2015 [45].....	25
Figure 4 : Dépistage et gestion du diabète cortico-induit [74]	32
Figure 5 : Pourcentage de prescription/réalisation des mesures adjuvantes	50

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Etudes rapportant les effets indésirables de la corticothérapie, depuis 2006	16
Tableau II : Règles générales pour la prise en charge de l'ostéoporose cortico-induite, d'après K. Briot et al, Revue du rhumatisme, 2014 [19].....	20
Tableau III : Synthèse des mesures adjuvantes à l'initiation d'une corticothérapie prolongée.....	41
Tableau IV : Caractéristiques initiales des patients	49
Tableau V : Mesures de prévention de l'ostéoporose cortico-induite.....	51
Tableau VI : Analyses complémentaires des mesures de prévention de l'ostéoporose	52
Tableau VII : Prévention du risque infectieux	53
Tableau VIII : Vaccinations antipneumococcique et antigrippale	54
Tableau IX : Ionogramme et supplémentation potassique.....	55
Tableau X : Glycémie, HbA1c et bilan lipidique	55
Tableau XI : Prescription des IPP	56
Tableau XII : Autres mesures	57
Tableau XIII : Diététicien(ne), poids et PA.....	58

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Modalités pratiques de substitution en cas d'insuffisance, de déficit ou de carence en vitamine D, d'après J-C. Souberbielle et al, Revue du rhumatisme 2019 [27].....	I
Annexe 2 : Caractéristiques initiales des sous-groupes de patients par pathologie	II
Annexe 3 : Type de vascularite	II
Annexe 4 : Caractéristiques initiales des 3 sous-groupes.....	III
Annexe 5 : Evaluations des apports calciques, supplémentation calcique et absence de supplémentation en vitamine D	IV
Annexe 6 : Initiation de traitements immunosuppresseurs dans le suivi	IV
Annexe 7 : Caractéristiques du groupe de patients « concernés » par la vaccination antigrippale	V
Annexe 8 : Check-list d'initiation d'une corticothérapie prolongée.....	VI
Annexe 9 : Check-list de surveillance d'une corticothérapie prolongée	VII

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	10
I. REFERENTIEL DES MESURES ASSOCIEES A LA PRESCRIPTION D'UNE CORTICOTHERAPIE SYSTEMIQUE PROLONGEE DANS LE CADRE DE MALADIES INFLAMMATOIRES	13
1. Méthodologie de la recherche bibliographique	14
2. Prévention de l'ostéoporose cortico-induite, à partir des recommandations du GRIO (<i>Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses</i>)	17
3. Prévention du risque infectieux.....	23
3.1. Vaccinations.....	23
3.2. Prophylaxie de la pneumocystose	24
3.3. Prévention de l'anguillulose maligne.....	26
3.4. Dépistage de la tuberculose et de l'infection tuberculeuse latente	27
3.5. Hépatites virales.....	27
4. Complications métaboliques, cardiovasculaires et mesures diététiques	29
4.1. HTA et régime peu salé	29
4.2. Diabète cortico-induit.....	30
4.3. Prise de poids, lipodystrophie et dyslipidémie	32
4.4. Myopathie cortisonique et activité physique	33
5. Troubles psychiatriques	35
6. Corticothérapie, surveillance biologique et hypokaliémie	36
7. Complications digestives	37
7.1. Ulcères gastroduodénaux.....	37
7.2. Dyspepsie, distension abdominale.....	38
8. Atteinte oculaire	39
8.1. Cataracte.....	39
8.2. Glaucome	39
8.3. Choriorétinopathie séreuse centrale	40
II. REALISATION DE L'ETUDE.....	43
INTRODUCTION.....	43
MATERIELS ET METHODES.....	44
RESULTATS.....	48
1. Caractéristiques de la population	48
2. Résultats généraux.....	50
3. Prévention de l'ostéoporose	51
4. Prévention du risque infectieux	52
5. Biologie	54
6. Prescription des IPP	56
7. Autres mesures	57
DISCUSSION	59
CONCLUSION.....	64
BIBLIOGRAPHIE	65
LISTE DES FIGURES.....	73
LISTE DES TABLEAUX	74

LISTE DES ANNEXES.....	75
TABLE DES MATIERES.....	76
ANNEXES	I

ANNEXES

Annexe 1 : Modalités pratiques de substitution en cas d'insuffisance, de déficit ou de carence en vitamine D, d'après J-C. Souberbielle et al, Revue du rhumatisme 2019 [27].

In patients with or at risk for osteoporosis

Until daily dosing becomes feasible, intermittent dosing should remain standard practice, with the lowest available dosages and shorter dosing intervals. This strategy probably improves adherence compared to daily dosing.

- Start with a **loading phase**

50 000 IU of vitamin D3 per week for 8 weeks in patients whose **25OHD** is **<20 ng/mL**

50 000 IU of vitamin D3 per week for 4 weeks in patients whose **25OHD** is between **20 and 30 ng/mL**

- After this loading phase, prescribe **long-term supplementation**:

50 000 IU of vitamin D3 per month

- After **3–6 months** of this **long-term supplementation**, repeat the **25OHD assay**

If **25OHD** is still **<30 ng/mL**

- either shorten the dosing interval (e.g., **50 000 IU every 2 weeks**)
- or increase the dosage (e.g., to **80 000 or 100 000 IU each month**)

If **25OHD** is **>60 ng/mL** (extremely rare)

- The only possibility contradicts the recommendations above:
- increase the dosing interval (e.g., **50 000 UI every 2 months**) until lower dosages become available

Annexe 2 : Caractéristiques initiales des sous-groupes de patients par pathologie

	ACG	PPR	Myosite	Uvéite	Vascularite à ANCA
Total, n	82	71	7	21	35
Services, n (%)					
Rhumatologie	27 (32,9)	60 (84,5)	0	0	0
MI	54 (65,9)	11 (15,5)	7 (100)	15 (71,4)	14 (40,0)
Ophthalmologie	1 (1,2)	0	0	6 (28,6)	0
Néphrologie	0	0	0	0	21 (60,0)
Âge, années, moyenne ± DS	$75,8 \pm 9,3$	$72,9 \pm 11,1$	$48,3 \pm 20,4$	$46,1 \pm 15,0$	$66,4 \pm 17,9$
Âge, n (%)					
≥ 65 ans	73 (89,0)	54 (76,1)	2 (28,6)	4 (19,0)	11 (31,4)
< 65 ans	9 (11,0)	17 (23,9)	5 (71,4)	17 (81,0)	24 (68,6)
IMC, kg/m², moyenne ± DS	$25,8 \pm 5,0$	$26,3 \pm 4,5$	$22,9 \pm 3,9$	$25,9 \pm 5,0$	$23,5 \pm 6,0$
IMC, n (%)					
≥ 30 kg/m ²	15 (19,7)	11 (16,4)	1 (14,3)	3 (16,7)	4 (12,5)
< 30 kg/m ²	61 (80,3)	56 (83,6)	6 (85,7)	15 (83,3)	28 (87,5)
Posologie de corticoïdes, moyenne					
mg/j ± DS	$52,3 \pm 16,2$	$21,7 \pm 4,8$	$62,1 \pm 17,3$	$54,7 \pm 18,3$	$60 \pm 12,9$
mg/kg/j ± DS	$0,78 \pm 0,19$	$0,31 \pm 0,07$	$0,88 \pm 0,18$	$0,80 \pm 0,22$	$0,9 \pm 0,16$
Posologie de corticoïdes, n (%)					
$\geq 0,5$ mg/kg/j	76 (92,7)	2 (2,8)	7 (100)	17 (81,0)	34 (97,1)
< 0,5 mg/kg/j	6 (7,3)	69 (97,2)	0	4 (19,0)	1 (2,9)
Bolus de corticoïdes, n (%)	0	0	0	6	17 (48,6)
Echanges plasmatiques, n (%)	0	0	0	0	5 (14,3)
Immunosuppresseur associé, n (%)	1	1	4	3	33 (94,3)
Méthotrexate	1	1	3	1	
Anti-TNF				1	
Rituximab			1		13 (39,4)
Cyclophosphamide					17 (51,5)
REOVAS					3 (9,1)
Azathioprine				1	

DS : déviation standard

Annexe 3 : Type de vascularite

N = 35	
Type de vascularite, n (%)	
GEPA*	19 (54,3)
PAM**	1 (2,9)
GPA***	12 (34,3)
Autre/séronégatif	3 (8,5)

* GEPA : Granulomatose éosinophilique avec polyangéite ** PAM : Polyangéite microscopique, *** GPA : Granulomatose avec polyangéite

Annexe 4 : Caractéristiques initiales des 3 sous-groupes

	Âge, n (%)		Posologie de corticoïdes, n (%)		IMC*, n (%)	
	< 65 ans	≥ 65 ans	< 0,5 mg/kg/j	≥ 0,5 mg/kg/j	< 30 kg/m ²	≥ 30 kg/m ²
Total,	59 (27,3)	157 (72,7)	80 (37,1)	136 (62,9)	166 (83,0)	34 (17,0)
Sexe (H/F), n	20/39	71/86	41/39	50/86	72/94	12/22
Services,						
Rhumatologie (N = 87)	16 (27,1)	71 (45,2)	63 (78,8)	24 (17,6)	63 (38,0)	17 (50,0)
MI (N = 101)	34 (57,6)	67 (42,7)	15 (18,7)	86 (63,2)	81 (48,8)	15 (44,1)
Ophtalmologie (N = 7)	5 (8,5)	2 (1,3)	2 (2,5)	5 (3,7)	5 (3,0)	0
Néphrologie (N = 21)	4 (6,8)	17 (10,8)	0	21 (15,5)	17 (10,2)	2 (5,9)
Pathologies						
ACG (N = 82)	9 (15,2)	73 (46,5)	6 (7,5)	76 (55,9)	61 (36,8)	15 (44,1)
PPR (N = 71)	17 (28,8)	54 (34,4)	69 (86,2)	2 (1,5)	56 (33,7)	11 (32,4)
Myosite (N = 7)	5 (8,5)	2 (1,3)	0	7 (5,1)	6 (3,6)	1 (2,9)
Uvéite (N = 21)	17 (28,8)	4 (2,6)	4 (5,0)	17 (12,5)	15 (9,0)	3 (8,8)
Vascularite à ANCA (N = 35)	11 (18,7)	24 (15,2)	1 (1,3)	34 (25,0)	28 (16,9)	4 (11,8)
Âge, années, moyenne ± DS	48,6 ± 12,6	77,4 ± 7,1	71,4 ± 12,6	68,5 ± 17,1	69,3 ± 16,2	71,2 ± 13,1
Âge						
≥ 65 ans			59 (73,7)	98 (72,1)	118 (71,1)	28 (82,4)
< 65 ans			21 (26,3)	38 (27,9)	48 (28,9)	6 (17,6)
IMC, kg/m², moyenne ± DS	24,3 ± 4,7	25,9 ± 5,1	26,9 ± 4,7	24,7 ± 5,1	23,9 ± 3,5	33,6 ± 3,3
IMC*						
≥ 30 kg/m ²	6 (11,1)	28 (19,2)	14 (18,9)	20 (15,9)		
< 30 kg/m ²	48 (88,9)	118 (80,8)	60 (81,1)	106 (84,1)		
Posologie de corticoïdes, mg/kg/j, moyenne ± DS	0,70 ± 0,3	0,64 ± 0,28	0,31 ± 0,07	0,85 ± 0,16	0,66 ± 0,29	0,58 ± 0,27
Posologie de corticoïdes						
≥ 0,5 mg/kg/j	38 (64,4)	98 (62,4)			106 (63,9)	20 (58,8)
< 0,5 mg/kg/j	21 (35,6)	59 (37,6)			60 (36,1)	14 (41,2)
Immunosuppresseur associé						
Oui	16 (27,1)	26 (16,5)	3 (3,7)	39 (28,7)	34 (20,5)	5 (14,7)
Non	43 (72,9)	131 (83,5)	77 (96,3)	97 (71,3)	132 (79,5)	29 (85,3)

* 16 IMC manquants, soit un total de 200 patients ; DS : déviation standard

Annexe 5 : Evaluations des apports calciques, supplémentation calcique et absence de supplémentation en vitamine D

n (%)	Evaluation apports en calcium	Supplémen-tation calcique	Absence de supplémentation en vitamine D (N = 60) *	
			Pas d'indication	Non supplémentation malgré indication
Total Services	108 (50,0)	27 (12,5)	42 (70,0)	18 (30,0)
Rhumatologie	62 (71,3)	1 (1,1)	24	8
MI	36 (35,6)	12 (11,9)	13	10
Ophtalmologie	2 (28,6)	2 (28,6)	1	0
Néphrologie	8 (38,1)	12 (57,1)	4	0
Pathologies				
ACG	52 (63,4)	10 (12,2)	13	3
PPR	39 (54,9)	0	18	8
Myosite	3 (42,9)	0	0	2
Uvéite	5 (23,8)	4 (19)	5	3
Vascularite à ANCA	9 (25,7)	13 (37,1)	6	2
Âge				
≥ 65 ans	84 (53,5)	20 (12,7)	29	13
< 65 ans	24 (40,7)	7 (11,9)	13	5
IMC				
≥ 30 kg/m ²	17 (50,0)	3 (8,8)	7	5
< 30 kg/m ²	84 (50,6)	20 (12,0)	31	11
Posologie de corticoïdes				
≥ 0,5 mg/kg/j	66 (48,5)	27 (19,9)	25	9
< 0,5 mg/kg/j	42 (52,5)	0	17	9
Immunosuppresseur associé				
Oui	11 (26,2)	13 (31,0)	6	5
Non	97 (55,7)	14 (8,0)	36	13

* Parmi les 173 patients ayant eu un dosage de [25OHD], 60 n'ont pas été supplémentés en vitamine D. On note que 19 patients ont eu une supplémentation en vitamine D sans dosage préalable.

Annexe 6 : Initiation de traitements immunosuppresseurs dans le suivi

Type d'immunosuppresseur	N = 27
Rituximab	10
Méthotrexate	8
Mycofénolate mofétil	3
Azathioprine	2
Tocilizumab	2
Cyclophosphamide	1
Anti-TNF	1

Annexe 7 : Caractéristiques du groupe de patients « concernés » par la vaccination antigrippale

n (%)	Patients « concernés » par la vaccination antigrippale
Total	117 (54,2)
Services	
Rhumatologie	44 (50,6)
MI	60 (59,4)
Ophthalmologie	5 (71,4)
Néphrologie	8 (38,1)
Pathologies	
ACG	42 (51,2)
PPR	37 (52,1)
Myosite	3 (42,9)
Uvéite	17 (80,9)
Vascularite à ANCA	18 (51,4)
Âge	
≥ 65 ans	79 (50,3)
< 65 ans	38 (64,4)
IMC	
≥ 30 kg/m ²	15 (44,1)
< 30 kg/m ²	92 (54,4)
Posologie de corticoïdes	
≥ 0,5 mg/kg/j	75 (55,1)
< 0,5 mg/kg/j	42 (52,5)
Immunosuppresseur associé	
Oui	22 (52,4)
Non	95 (54,6)

Annexe 8 : Check-list d'initiation d'une corticothérapie prolongée

EFFETS INDESIRABLES	MESURES DE PREVENTION	✓
Ostéoporose	Ostéodensitométrie initiale	<input type="checkbox"/>
	Bilan des facteurs de risque d'ostéoporose, antécédent de fracture à faible cinétique	<input type="checkbox"/>
	Dosage de la concentration de 25OHD	<input type="checkbox"/>
	Supplémentation en vitamine D si besoin*	<input type="checkbox"/>
	Dosage de la calcémie et évaluation des apports alimentaires calciques et protéiques	<input type="checkbox"/>
Risques infectieux	Evaluation du risque de chute	<input type="checkbox"/>
	Vaccinations <ul style="list-style-type: none"> - Anti-grippale - Anti-pneumococcique : 13 puis 23 valences (Prevenar puis Pneumovax à M2) - Mise à jour DTP 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	Recherche de séjour en zone d'endémie à risque d'anguillulose maligne **, traitement par Ivermectine si nécessaire	<input type="checkbox"/>
	Recherche de facteurs de risque de pneumocystose, recherche d'une lymphopénie	<input type="checkbox"/>
	Recherche d'un antécédent de tuberculose maladie non traitée ou un contact avec une personne ayant eu la tuberculose ± Quantiféron ®	<input type="checkbox"/>
Mesures diététiques	Intervention diététicien(ne)	<input type="checkbox"/>
	Mesure PA ± automesure à domicile	<input type="checkbox"/>
	Glycémie à jeun, Hba1c et bilan lipidique avant initiation du traitement	<input type="checkbox"/>
	Mesure du poids et calcul de l'IMC	<input type="checkbox"/>
	Recommandation d'activité physique	<input type="checkbox"/>
Troubles psychiatriques	Recherche de facteurs de risque de décompensation ***	<input type="checkbox"/>
Surveillance biologique	Ionogramme avant et entre J7 et J14 après initiation	<input type="checkbox"/>
	Supplémentation potassique en cas d'hypokaliémie	<input type="checkbox"/>
Ulcères gastro duodénaux	IPP indiqués si AINS, RGO ± ATCD d'ulcère et autre facteur de risque	<input type="checkbox"/>
Atteinte oculaire	Consigne d'informer son ophtalmologue habituel pour le suivi, consulter rapidement en cas d'apparition de symptômes (baisse d'acuité visuelle, scotome, mauvaise perception des contrastes)	<input type="checkbox"/>

* Supplémentation en vitamine D : Voir le schéma de supplémentation en Annexe 1.

** Zone d'endémie d'anguillulose maligne : séjour en zone tropicale ou sub-tropicale (Afrique noire, Antilles, Amérique centrale et du sud, Asie du Sud-Est), sud de la péninsule Ibérique et de l'Italie, Maghreb et région des Balkans, quel que soit l'ancienneté du séjour

*** Recherche des personnes à risque de troubles psychiatriques : antécédent de maladie psychiatrique, de troubles psychiatriques lors d'une précédente corticothérapie.

Annexe 9 : Check-list de surveillance d'une corticothérapie prolongée

EFFETS INDESIRABLES	MESURES DE PREVENTION	✓
Ostéoporose	Ostéodensitométrie de contrôle à 1 an en absence de traitement anti-ostéoporotique, en cas de poursuite de la corticothérapie Recherche de chute récente et fracture	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
Risques infectieux	Vérifier la réalisation des vaccinations Interroger sur les infections récentes	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
Mesures diététiques	Mesure PA à chaque consultation ± automesure à domicile Surveillance du poids à chaque consultation, une fois par mois à domicile Proposer la rencontre d'un(e) diététicien(ne) en cas de variation de poids Recommandation d'activité physique	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
Troubles psychiatriques	Recherche des signes d'imprégnation et des signes d'alarme de décompensation *	<input type="checkbox"/>
Surveillance biologique	Ionogramme sanguin et glycémie à jeun au moins une fois par mois Adaptation de la supplémentation potassique si besoin	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
Atteinte oculaire	Recherche à l'interrogatoire de l'apparition de symptômes (baisse d'acuité visuelle, scotome, mauvaise perception des contrastes), consigne de consulter son ophtalmologue habituel	<input type="checkbox"/>

* *Signes d'imprégnation : euphorie, excitation, troubles du sommeil. Signes d'alarme : aggravation des signes d'imprégnation, agitation anxieuse, euphorie, irritabilité, idées suicidaires pouvant conduire à des états dépressifs ou maniaques, syndrome confusionnel chez la personne âgée.*

RÉSUMÉ

HOEFSLOOT Sabine

Evaluation de la prescription de mesures associées à une corticothérapie prolongée dans le cadre de maladies inflammatoires

Introduction L'initiation d'une corticothérapie orale prolongée est fréquente à l'hôpital. Elle est prescrite dans le traitement de nombreuses maladies inflammatoires (vasculite, artérite à cellules géantes, uvéite, sarcoidose,...) par des spécialistes variés, expliquant l'attention différente portée aux mesures adjuvantes et à la prévention des effets indésirables.

Méthodes Nous avons mené une étude rétrospective au CHU d'Angers entre 2016 et 2018 dans 4 services (rhumatologie, médecine interne, ophtalmologie et néphrologie) afin d'évaluer la prescription des mesures associées à une corticothérapie prolongée dans 5 pathologies (artérite à cellules géantes, pseudo-polyarthrite rhizomélique, myosite, uvéite, vasculite à ANCA).

Résultats 216 patients ont été inclus, avec une moyenne d'âge de 69,6 ans. La mesure de la concentration sérique de 25OHD était réalisée chez 80,1% des patients et 82,4% avaient une prescription de densitométrie osseuse, plus fréquemment dans le service de rhumatologie ($p < 0,05$). Seuls 16,2% des patients avaient reçu une vaccination antipneumococcique, avec une fréquence plus importante chez les patients ayant une posologie journalière de corticoïdes $\geq 0,5$ mg/kg ou un autre agent immunosuppresseur associé. 34,7% des patients ont eu une HbA1c et 23,6% un bilan lipidique avant l'initiation de la corticothérapie. Il y avait 51 nouvelles coprescriptions d'IPP, celles-ci étaient justifiées dans 24% des cas. La mesure de pression artérielle initiale, au suivi et le suivi du poids étaient plus fréquents chez les patients ayant de fortes doses de corticoïdes, mais pas chez les patients plus âgés ni chez ceux à risque métabolique.

Conclusion Les mesures adjuvantes prescrites à l'initiation d'une corticothérapie prolongée diffèrent selon la spécialité du prescripteur et la coprescription d'un autre agent immunosuppresseur. Nous proposons la création d'une check-list des mesures adjuvantes à associer à l'initiation et au suivi de la corticothérapie.

Mots-clés : Corticoïdes, maladies inflammatoires, effets secondaires

ABSTRACT

Evaluation of prescriptions for associated measures with long-term corticosteroid therapy in inflammatory disease

Introduction It is common to initiate a long-term corticosteroid therapy for inflammatory disease in the hospital setting. Corticosteroids are used by various specialists such as internal medicine specialists, nephrologists, rheumatologists, pneumologists and ophthalmologists for various inflammatory diseases (vasculitis, giant cell arteritis, uveitis, sarcoidosis, etc). Each specialist will have a different interest in preventing corticoid-induced side effects.

Methods We have conducted a retrospective study of cases from 2016 to 2018 in four departments (nephrology, internal medicine, rheumatology and ophthalmology) at the university hospital of Angers, in order to assess the prescription of associated measures when initiating a long-term steroid therapy for 5 inflammatory diseases (giant cell arteritis, polymyalgia rheumatica, myositis, uveitis and ANCA vasculitis).

Results This study is based on a group of 216 patients, with an average age of 69.6 years. The 25OHD serum concentration was tested for 80.1% of them and 82.4% were prescribed a bone mineral densitometry measurement, with a significantly higher prevalence in the rheumatology department. Only 16.2% received a pneumococcal vaccination, with a higher prevalence in subgroups with more than 0.5 mg/kg/d of corticosteroids and patients who received another immunosuppressive agent. 34.7% had an HbA1c and 23.6% a lipid check-up before the initiation of corticosteroids. There were 51 new co-prescriptions of PPI, which were justified in only 24% of cases. Patients with high daily doses of corticosteroids were more often subject to initial blood pressure as well as blood pressure and weight monitoring at the first follow-up consultation; it was not the case for older patients or those with a metabolic risk.

Conclusion The prescription of associated measures when initiating a long-term corticosteroid therapy depends on the specialty of the prescriber and the co-prescription of another immunosuppressive agent. We suggest the creation of a checklist of associated measures for the initiation and follow-up of long-term steroid therapy.

Keywords: corticosteroid, inflammatory disease, adverse effects