

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي
جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

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

THÈME :

*Evaluation de la corticothérapie chez les enfants hospitalisés dans le service
de pédiatrie et des UMCp de l'EHS (mère et enfant) de Tlemcen*

Présenté par :

SEBBAGH Imane
OUADAH Mohammed el Amine
Soutenu le 23/06/2014

Le Jury

Président :
Dr.S. Dib

Maitre-assistant en pédiatrie

Membres :

Dr .S.MASSEN
Dr .F.GANA
industrielle

Assistante en toxicologie
Spécialiste en pharmacie

Encadreur
Pr.Z.MASSEN

Chef de service de pédiatrie

A cœur vaillant rien d'impossible

A conscience tranquille tout est accessible

Quand il y a la soif d'apprendre

Tout vient à point à qui sait attendre

Me voilà aujourd'hui réalisé le rêve que j'ai tant voulu, après avoir terminé mes études en droit et obtenu mon CAPA, dieu m'a accordé la volonté, le courage et la patience de recommencer de nouveaux cursus en pharmacie.

DEDICACE

A l'être le plus cher au monde, ma fierté, exemple de réussite, de sincérité et de bonté.

Celui qui m'a soutenu et motivé, encouragé et aidé sans rien me demander en retour sauf la réussite que je lui dois toujours.

A MON TRÈS CHER PÈRE

A celle qui m'a mis au monde, sans me laisser une seconde.

Celle qui prend ma peine dans son cœur et m'aide à surmonter toute les épreuves. Celle qui a veillé durant mes nuits pour faire la réussite de mes jours. Celle à qui je dois tout et rien ne suffira pour la remercier.

A MA TRÈS CHÈRE MÈRE.

Aucun mot ne saurait exprimer ma reconnaissance et ma gratitude à votre égard.

Je vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté et ne jamais vous décevoir, Puisse Dieu, vous procure santé, bonheur et longue vie...

A la mémoire de mes grands-parents paternels et maternels.

A mon très cher mari Mustapha

Tes sacrifices, ta compréhension, ton soutien moral, ta gentillesse sans égal, et ton profond attachement m'ont permis de réussir ce projet.

Que dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein et que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

A mon ange Ghiless

Depuis ton arrivée ma vie s'est enrichie, ta présence m'a rajouté plus de bonheur, de joie et de responsabilité, que dieu te garde pour moi sain et sauf et m'accorde la vie pour te voir grandir et réussir.

Ce travail m'a privé de te donner plus de temps qu'il te faut excuse-moi bébé.

*A ma chère sœur Nour el houda, mes chères frères Ibrahim et Lokmen
En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous, je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

A mon adorable nièce Sérine et mon neveu Yazen

A ma belle-famille en particulier ma belle-mère.

A ma chère cousine Hassiba qui m'a accompagné durant mes quatre ans d'étude, je l'ai remercié tant pour son aide, son encouragement et ses sentiments sincères que je lui partage.

A mes chères amies Meriem, Nadjet, Wassila

*A mes chères enseignantes Dr GHARBI, Dr ABOURIDJEL,
Dr MASSEN pour leur compréhension, leur aide permanent, leur disponibilité et leur encouragement.*

A toutes les personnes qui me sont chères et que je n'ai pas cité.

.....SEBBAGH Imene

Remerciements

Il nous est opportun à l'issu de ce modeste travail, d'exprimer notre gratitude à l'ensemble des personnes sans l'appui des quelles, ce travail n'aurait pas pu voir le jour.

Nous tenons à témoigner notre profonde reconnaissance au Pr MASSEN Zouhir chef de service de pédiatrie de l'EHS mère et enfant de Tlemcen, de nous avoir guidé, conseillé et soutenu tout au long de notre étude.

Tous nos remerciements s'adressent à Dr .S.DIB pour nous avoir honoré de présider notre jury.

A nos juges DR. S. MASSEN et DR. F GANA

Vous avez bien voulu nous faire l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

Nous souhaitons également exprimer notre profonde reconnaissances, aux résidents du service de pédiatrie qui ont toujours était disponible et qui n'ont ménagé aucun effort pour faciliter notre travail.

Nos salutations vont à tout le personnel du service de Pédiatrie, pour leur gentillesse et leur serviabilité.

On remercie DR.BELBACHIR Fatima Zohra, résidante en épidémiologie pour son aide permanent.

TABLE DES MATIERES

LISTES DES FIGURES.....	i
LISTE DES TABLEAUX.....	ii
LISTE DES ABREVIATIONS.....	iv
INTRODUCTION.....	
PARTIE THEORIQUE	
CHAPITRE I : Généralités sur les corticoïdes.....	1
I. Définition.....	2
II. Historique.....	2
III. Rappel physiologique	2
III.1 Glande surrénale.....	2
III.2 Réaction inflammatoire	3
IV. Types de glucocorticoïdes	4
IV.1 Glucocorticoïdes naturelles	4
IV.2 Corticoïdes de synthèse	6
V. Régulation de la sécrétion des corticoïdes.....	7
<u>CHAPITRE II: Pharmacologie des glucocorticoïdes.....</u>	10
I. Relation structure-activité	11
II. Pharmacocinétique des corticoïdes.....	12
III. Mécanisme d'action.....	14
III.1 Récepteurs aux glucocorticoïdes	14
III.2 Action génomique des glucocorticoïdes.....	15
<i>III.2.1 Action génomique « directe » des glucocorticoïdes.....</i>	<i>15</i>
<i>III.2.2 Action génomique « indirecte » des glucocorticoïdes</i>	<i>15</i>
III.3 Action non génomique des glucocorticoïdes	16
IV. Effets pharmacologique :.....	16
IV.1 Les effets métaboliques :.....	16
<i>IV.1.1 Métabolismes glucidique et protéiques :.....</i>	<i>16</i>

IV.1.2	<i>Métabolismes lipidique</i>	17
IV.1.3	<i>Métabolismes phospho-calcique et croissance</i>	17
IV.1.3.1	<i>Influence des glucocorticoïdes</i>	18
IV.1.4	<i>Métabolismes hydro-électrolytique</i>	18
IV.1.5	<i>Action sur l'axe hypothalamo-hypophysaire</i>	18
IV.2	<i>Action anti-inflammatoire et immuno-suppressive</i>	19
IV.2.1	<i>Glucocorticoïdes : anti inflammatoires</i>	19
IV.2.2	<i>Effets immuno-suppresseurs</i>	20
IV.3	<i>Autres effets pharmacologiques</i>	21
IV.3.1	<i>Action anti-allergique</i>	21
IV.3.2	<i>inhibition de la prolifération cellulaire</i>	21
IV. 3.3	<i>Action sur le système nerveux central (SNC)</i>	21
V.	Indications thérapeutiques	22
VI.	Contre-indications	25
VII.	Effets indésirables de la corticothérapie systémique	26
VII.1	<i>Accidents immunoallergiques</i>	26
VII.2	<i>Effets indésirables dermatologiques</i>	26
VII.2.1	<i>Atrophie cutanée</i>	266
VII.2.2	<i>Acné et dermite péri-orale</i>	266
VII.2.3	<i>Autres effets indésirables dermatologiques</i>	277
VII.3	<i>Effets indésirables digestifs</i>	27
VII.4	<i>Effets indésirables endocriniens et métaboliques</i>	27
VII.4.1	<i>Insuffisance surrénalienne</i>	27
VII.4.2	<i>Intolérance glucidique et diabète cortico-induit</i>	28
VII.4.3	<i>Effets indésirables sur la croissance</i>	29
VII.4.4	<i>Autres effets indésirables endocriniens et métaboliques</i>	29
VII.5	<i>Effets indésirables hydroélectrolytiques</i>	29
VII.5.1	<i>Hypertension artérielle</i>	29
VII.5.2	<i>Hypokaliémie</i>	30

VII.6	Effets indésirables musculosquelettiques.....	30
VII.6.1	Atteinte musculaire.....	30
VII.6.1.1	Myopathie aiguë cortisonique.....	30
VII.6.1.2	Myopathie chronique cortisonique.....	31
VII.6.2	Ostéoporose, fractures pathologiques et retard de croissance.....	31
VII.6.3	Ostéonécrose aseptique.....	32
VII.6.4	Rupture tendineuse.....	32
VII.7	Effets indésirables neuropsychiques.....	32
VII.8	Effets indésirables ophtalmologiques.....	33
VII.8.1	Glaucome.....	33
VII.8.2	Cataracte.....	33
VII.8.3	Autres effets indésirables ophtalmologiques.....	344
VII.9	Risque infectieux.....	34
VIII	Interactions médicamenteuses.....	35
	<u>CHAPITRE III: Modalités de prescription et de surveillance.....</u>	<u>36</u>
	Corticothérapie par voie générale.....	37
I.	Bilan préalable.....	37
II.	Choix du médicament.....	38
III.	Modalités d'administration.....	38
IV.	Mesures adjuvantes.....	39
V.	Modalités de surveillance.....	40
VII.	Modalités de sevrage.....	40
	<u>PARTIE PRATIQUE.....</u>	<u>42</u>
	<u>CHAPITRE I: Présentation de l'étude.....</u>	<u>43</u>
I.	Objectif de l'étude.....	44
II.	Matériels et méthodes.....	44
II.1.	Type et durée d'étude.....	44
II.2.	Lieu de l'étude.....	44
II.2.1.	Service de pédiatrie générale.....	44

II.2.2. Urgences Médico-chirurgicales pédiatriques	45
II.3. Population d'étude	46
II.3.1. Critères d'inclusion	46
II.3.2. Critères d'exclusion	46
II.4. Exploitation des données	46
II.5. Analyse statistique	47
II.6. Déroulement de l'étude	47

CHAPITRE II:

Résultats.....48

I. Partie descriptive	49
I.1 Fréquence de la corticothérapie	49
I.2. Répartition de la corticothérapie selon le mois	49
I.3 Répartition des patients selon le sexe.....	50
I.4 Répartition des patients selon l'âge	50
I.5 Répartition des patients selon le lieu d'hospitalisation	51
I.6 Répartition des patients selon la durée d'hospitalisation.....	51
I.7 Répartition des patients selon les antécédents médico-chirurgicaux	52
I.8 Répartition des patients selon la corticothérapie antérieure.....	53
II. Partie analytique	53
II.1 Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation.....	53
II.2 Répartition des patients selon le type de corticoïdes administrés	54
II.3 Répartition selon la voie d'administration des corticoïdes	54
II.4 Répartition des corticoïdes selon la dose et la durée du traitement.....	54
II.5 Répartition des patients selon la pathologie et le corticoïde prescrit	55
II.6 Répartition des patients selon la localisation de l'infection.....	55
II.6.1 Infections respiratoires basses	56
II.6.2 Asthme	56
II.6.3 Pathologies dermiques	56

<i>II.6.4 Pathologies uro- digestifs</i>	57
<i>II.6.5 Oto-rhino-laryngologie</i>	58
<i>II.6.6 Autres manifestations générales</i>	58
II.7 Répartition d'effets indésirables des corticoïdes:	58
II.8 Répartition des différents CTC et leurs EI.....	59
II.9 Répartition des patients en fonction d'âge et la survenue d'effets indésirables	60
II.10 Répartition des patients en fonction de sexe et la survenue d'effet.....	60
II.11 Répartition des patients selon l'âge, durée, posologie et la survenue d'effet.....	61
II.12 Etude selon le coût du traitement	61
III. Discussion	63
<u>Conclusion</u>	<u>68</u>
Recommandations	69

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Le cortisol	4
Figure 2. Voie de synthèse du cortisol.	5
Figure 3. Sécrétion hormonale et régulation de la synthèse du cortisol.	8
Figure 4. Régulation et modes d'action de la GH.	9
Figure 7 : Répartition des patients selon le lieu d'hospitalisation.	51
Figure 8: <i>Répartition des patients selon les antécédents médico-chirurgicaux.</i>	52
Figure 9: répartition des patients selon une corticothérapie antérieure.	52
Figure 10: <i>Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation.</i>	53
Figure 11: Répartition des patients selon le type de corticoïde administré.	53
Figure 12: Répartition des patients selon la voie d'administration des corticoïdes.	54
Figure 13: Répartition des patients selon les motifs d'hospitalisation et du corticoïde prescrit.	55
Figure 14: <i>Répartition des différents effets indésirables (EI) des corticoïdes.</i>	58
Figure 15. Répartition des différents corticoïdes et leurs effets indésirables.	59

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. <i>Corticoïdes systémiques</i>	6
Tableau II. Relation structure-activité des corticostéroïdes.	11
Tableau III. Demi-vie plasmatique approximative comparée des principaux glucocorticoïdes (minutes).....	12
Tableau IV. Glucocorticoïdes de la voie orale.	17
Tableau V. Activité anti- inflammatoire et équivalence avec la Prednisone (référence).	19
Tableau VI. Equivalence anti-inflammatoire théorique des principaux corticoïdes (pour 5mg de Prednisone).	20
Tableau VII. Principales indications thérapeutiques de la corticothérapie systémique chez l'enfant. Affections ou maladies	23
Tableau VIII. Contres indications de la corticothérapie chez l'enfant.	25
Tableau IX. Différentes interactions médicamenteuses	35
Tableau X. Bilan préalable à une corticothérapie prolongée.....	37
Tableau XI. Répartition des patients selon le sexe.....	50
Tableau XII. Répartition des patients selon l'âge.....	50
Tableau XIII. Répartition des patients selon la durée d'hospitalisation.....	51
Tableau XIV. Répartition des corticoïdes selon la dose et la durée du traitement.....	54
Tableau XV. CTCs prescrit, durée moyenne et doses moyennes pour les IRB.	55
Tableau XVI. CTCs prescrit, durée moyenne et doses moyennes pour l'asthme	54
Tableau XVII. CTCs prescrit, durée moyenne et doses moyennes pour les infections cutanées.	56
Tableau XVIII. CTCs prescrits, durées moyennes et doses moyennes pour les pathologies uro-digestifs.	57
Tableau XIX. CTCs prescrits, durées moyennes et doses moyennes pour les pathologies Oto-rino-laryngologique.....	57
Tableau XX. CTCs prescrits, durées moyennes et doses moyennes pour d'autres infections... ..	57
Tableau XXI. Répartition des patients selon l'âge et la survenue d'effet.....	57
Tableau XXII. Répartition des patients selon le sexe et la survenue d'effet.....	60

Tableau XXIII. Répartition des patients selon l'âge, durée, posologie et et la survenue d'effet.....	60
Tableau XXIV. CTCs prescrits et leur cout journalier moyen.	61
Tableau XXV. Coût moyen de la corticothérapie selon le motif d'hospitalisation.....	61

Liste Des Abréviations

ACTH: Adréno cortico trophic hormone.

ADN: Acide désoxyribonucléique.

ADH: Anti diuretic hormone.

ARN: Acide ribonucléique.

CBG: Corticostéroïd binding globulin.

CRF: Corticolibérine.

CRH: Corticotrophin releasing hormone.

CS: Corticosurrénale.

CTC: Corticoïde.

GC: Glucocorticoides.

GRE: Cortisole binding globulin.

HSP 90: Heat shock protein 90 kilodaltons.

IGF I: Insuline growth factors I.

IGF II: Insuline growth factors II.

IL 1: Interleukine 1.

IRA : Infection respiratoire aigüe.

IRB : Infection respiratoire basse.

IRH : Infection respiratoire haute.

IU : Infection urinaire

LH: Lutéinisante hormone.

LT : Leucotriènes.

PG: Prostaglandines.

PLA 2 : Phospholipase.

UMCp : Urgences médico-chirurgicales pédiatriques.

INTRODUCTION

Les corticoïdes représentent aujourd'hui une classe thérapeutique importante du fait de leur remarquable efficacité et de leur large utilisation dans de multiples tautologies.

Les corticoïdes, qui peuvent exercer des effets anti-inflammatoires, antiallergiques, immunosuppresseurs, ou cytotoxiques, ont de nombreuses indications thérapeutiques en pédiatrie, et leur utilisation est très souvent irremplaçable. Mais, au vu des nombreux effets indésirables qui peuvent en résulter, même lorsqu'elle est de courte durée, la prescription d'une corticothérapie ne doit s'envisager qu'après avoir pondéré le rapport bénéfice-risque du traitement pour le patient.

Au quotidien, la corticothérapie semble être une prescription relativement fréquente en pédiatrie. Mais les données concernant l'exposition de la population pédiatrique à la corticothérapie sont rares d'où l'idée de cette étude.

Certaines tautologies de l'enfant nécessitent la prescription de corticoïdes, par voie orale et de façon prolongée. Malheureusement leur retentissement sur la croissance rend leur maniement beaucoup plus délicat.

Dans une prescription d'un corticoïde spécifique, les médecins devraient également profiter des bases de données de pharmacologie en ligne et des manuels de corticoïde afin de fournir un traitement à jour.

Lorsque le choix thérapeutique approprié n'est pas clair, des formations supplémentaires peuvent être utiles en demandant une consultation avec un spécialiste des maladies infectieuses.

Dans notre étude, nous allons déterminer la prévalence de la corticothérapie chez les enfants âgés de 1 mois à 15 ans hospitalisés au niveau du service de pédiatrie EHS (mère et enfant) et aux UMCp Tlemcen.

**PARTIE
THEORIQUE**

CHAPITRE I :

Généralités sur les corticoïdes.

I. Définition

Le terme « corticoïdes » est une contraction de corticostéroïdes et désigne les hormones naturelles sécrétées par les corticosurrénales ainsi que leurs dérivés synthétiques [1].

Le terme « corticothérapie » désigne habituellement un traitement médicamenteux par glucocorticoïdes, naturels ou de synthèse.

II. Historique

C'est en 1948 que les propriétés anti-inflammatoires des glucocorticoïdes sont utilisées pour la première fois en thérapeutique humaine, avec l'administration couronnée de succès d'acétate de cortisone chez un malade atteint de polyarthrite rhumatoïde sévère. L'année suivante HENCH présente ses résultats au congrès de rhumatologie de New York, anticipant ainsi le rôle majeur des glucocorticoïdes en thérapeutique, cette découverte valut le prix Nobel de Médecine à ses auteurs [2].

III. Rappel physiologique

III.1 Glande surrénale

- Les surrénales sont deux glandes endocriniennes en forme de pyramide, situées au sommet des reins.
- Chacune comprend 2 portions qui diffèrent aussi bien sur le plan structural que fonctionnel, la MS = portion interne et la CS = portion externe.
- Chez l'adulte, le cortex représente 90% du volume glandulaire, synthétise une trentaine d'hormones stéroïdes appelées corticostéroïdes, se divise en 3 zones :
 - * Zone glomérulée : sous capsulaire, produit les minéralocorticoïdes qui concourent à l'équilibre hydro électrolytique du sang ; notamment Na⁺, K⁺.
 - * Zone fasciculée : produit les glucocorticoïdes qui aident l'organisme à lutter contre le stress et sont indispensables à la vie, ils adaptent la glycémie aux agressions d'où leur nom.
 - * Zone réticulée : contiguë de la MS, elle élabore les glucocorticoïdes GC et de petites quantités d'hormones sexuelles= gonadocorticoïdes : androgènes (DHEM,-4 androsténédione) et œstrogènes [3].

III.2 Réaction inflammatoire

Elle se développe toujours en trois phases plus ou moins intriquées :

a) Phase précoce vasculaire

- Vasodilatation
- Augmentation de la perméabilité vasculaire : œdèmes, gonflement.

Phase de libération des médiateurs de l'inflammation :

- Leucotriènes
- Prostaglandines
- Histamines

b) Phase de l'infiltration cellulaire

Correspond à un afflux leucocytaire : macrophages

Nettoyage du site par destruction cellulaire.

c) Phase de réparation cellulaire

Synthèse de collagène.

Cicatrisation.

Parfois cette phase se passe mal ; l'inflammation perdure : nécessité d'administrer des corticoïdes [4].

IV. Types de glucocorticoïdes

IV.1 Glucocorticoïdes naturelles

- La corticosurrénale sécrète plusieurs hormones stéroïdiennes, qui sont dérivées du cholestérol suite à l'action successive de plusieurs enzymes.
- Les corticostéroïdes naturels ont, soit une activité glucocorticoïde prédominante, comme le cortisol, soit une activité minéralocorticoïde prédominante, comme l'aldostérone. Au fil du temps, l'usage a réservé le terme -corticostéroïdes- aux glucocorticoïdes utilisés en thérapeutique pour leur activité anti-inflammatoire [2].
- Ce sont : cortisol (hydrocortisone) ; la cortisone et la corticostérone.
- Chez l'Homme ; seul le cortisol est sécrété en quantités notables [3].

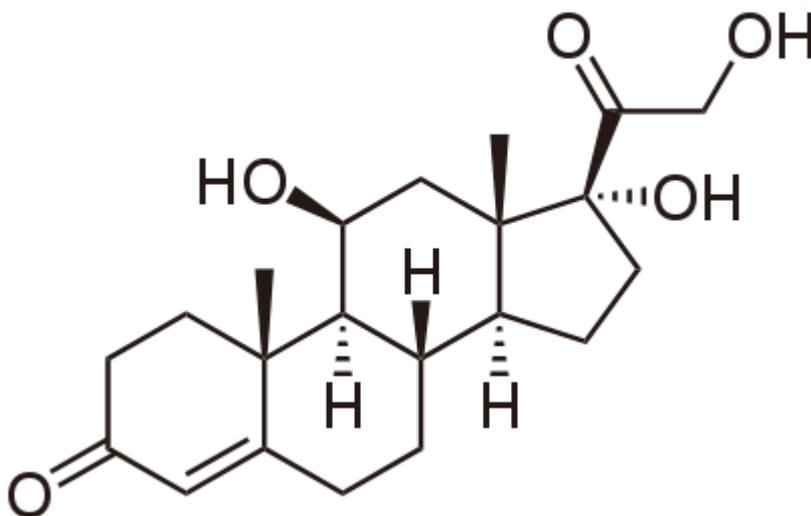
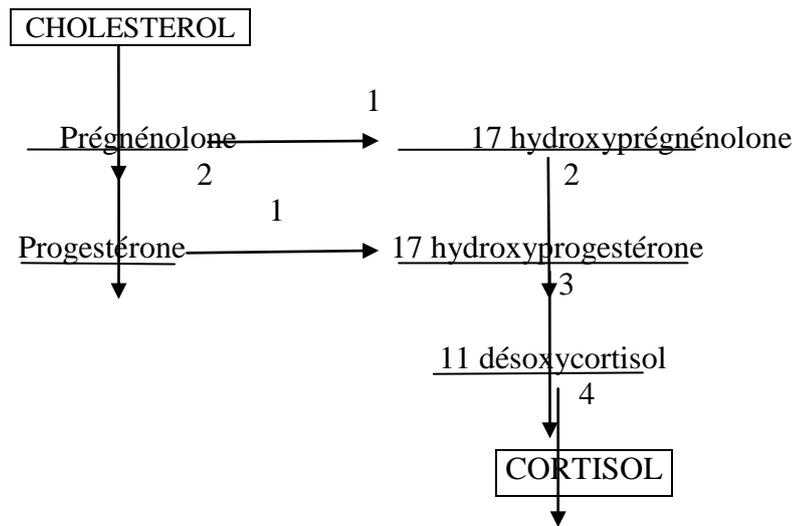


Figure 1. Le cortisol



Principales enzymes :

- 1 17α hydroxylase.
- 2 3β déshydrogénase.
- 3 21β hydroxylase.
- 4 11β hydroxylase.

Figure 2. Voie de synthèse du cortisol.

IV.2 Corticoïdes de synthèse

A partir de la molécule de cortisol a été recherché des dérivés de synthèse qui possèdent un effet anti-inflammatoire plus marqué et un moindre effet minéralocorticoïde. Les principes actifs diffèrent notamment par leur activité anti-inflammatoire, leur activité minéralocorticoïde et leur durée d'action (tableau I).

La comparaison de la puissance anti-inflammatoire des différents corticoïdes est faite in vitro et ne reflète pas obligatoirement la réalité in vivo, qui dépend évidemment de multiples facteurs dont la voie d'administration, l'absorption digestive, la demi-vie d'élimination et de la liaison aux protéines plasmatiques. En général la puissance des corticoïdes est évaluée par leur capacité à maintenir la vie chez des animaux ayant subi une surrénalectomie.

Tableau I. Corticoïdes systémiques.

DCI	Activité anti-inflammatoire	Activité minéralocorticoïde	Durée d'action
Hydrocortisone = cortisol (HYDROCORTISONE)	1	1	Courte (8-12h)
Cortisone (CORTISONE)	0,8	0,8	Courte (8-12h)
Prednisone (CORTANCYL)	4	0,8	Intermédiaire (12-36h)
Prednisolone (SOLUPRED)	4	0,8	Intermédiaire (12-36h)
Méthylprednisolone (SOLUMEDROL)	5	0,5	Intermédiaire (12-36h)
Triamcinolone (KENACORT)	5	0	Intermédiaire (12-36h)
Déxaméthasone (DECADRON)	30	0	Longue (36-72h)
Bétaméthasone (CELESTENE)	25	0	Longue (36-72h)
Fludrocortisone (FLORINEF)	15	150	Courte
Aldostérone	0	500	

V. Régulation de la sécrétion des corticoïdes

Les glandes surrénales synthétisent et sécrètent en moyenne 15 à 20 mg de cortisol par jour. La sécrétion du cortisol est sous contrôle hypothalamo-hypophysaire et elle est régulée par trois mécanismes : le rythme circadien, la réponse au stress, et le rétrocontrôle négatif.

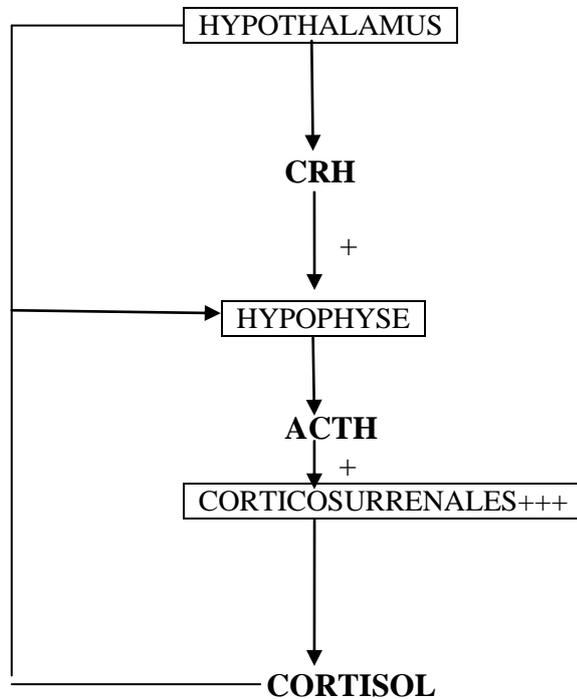
La synthèse et la sécrétion du cortisol sont stimulées par l'hormone hypophysaire adrénocorticotrope (ACTH, adrenocorticotrophin hormone) dont la synthèse et la sécrétion dans le lobe antérieur de l'hypophyse sont sous la dépendance de deux neurohormones hypothalamiques sécrétées par des neurones du noyau para ventriculaire (NPV) : la corticolibérine (CRH, corticotrophin-releasing hormone) et la vasopressine (AVP, arginine vasopressine). La CRH stimule la synthèse et la sécrétion de l'ACTH. Elle participe à la fois au maintien de la sécrétion basale de l'ACTH et à sa sécrétion en réponse au stress. L'AVP agit en synergie avec la CRH et joue un rôle important dans la réponse corticotrope au stress (mais ne participe pas au maintien de la sécrétion basale de l'ACTH). Des pulses réguliers, mais d'amplitude variable (l'amplitude est plus importante le matin et/ou en cas de stress) de CRH et l'AVP sont donc responsables d'une sécrétion pulsatile d'ACTH, qui induit à son tour une sécrétion pulsatile de cortisol (environ 20 pulses par jour).

Le cycle circadien de sécrétion du cortisol et de l'ACTH dépend d'une horloge biologique interne, le noyau supra chiasmatique (NSC) de l'hypothalamus. Sa périodicité, proche de 24 heures, est ajustée par les rythmes veille-sommeil et lumière-obscurité. Les concentrations plasmatiques maximales du cortisol sont atteintes le matin (75% de la totalité du cortisol sont sécrétés entre 6h00 et 10h00) avec un pic vers 08h00 du matin et les minimales vers minuit (5).

En cas de stress physique (chirurgie, traumatisme), psychologique ou métabolique (hypoglycémie par exemple) la sécrétion de l'ACTH est nettement augmentée (jusqu'à dix fois sa valeur basale) et par conséquent la sécrétion de cortisol est augmentée aussi (d'un facteur deux à cinq). Selon la nature du stress, différentes structures nerveuses sont activées et transmettent leurs signaux au NPV hypothalamique.

Les GC, naturels ou synthétiques, exercent un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien : ils freinent la sécrétion de la CRH au niveau de l'hypothalamus et celle de l'ACTH au niveau de l'hypophyse, et en conséquence, leur propre sécrétion au niveau de la surrénale. Le freinage est d'installation rapide, sa durée et son intensité sont

proportionnelles à la quantité de GC. La sensibilité hypothalamo-hypophysaire aux GC est plus marquée le soir, au moment où la sécrétion de cortisol est la plus basse.



CRH: Corticotrophin Releasing Hormone.

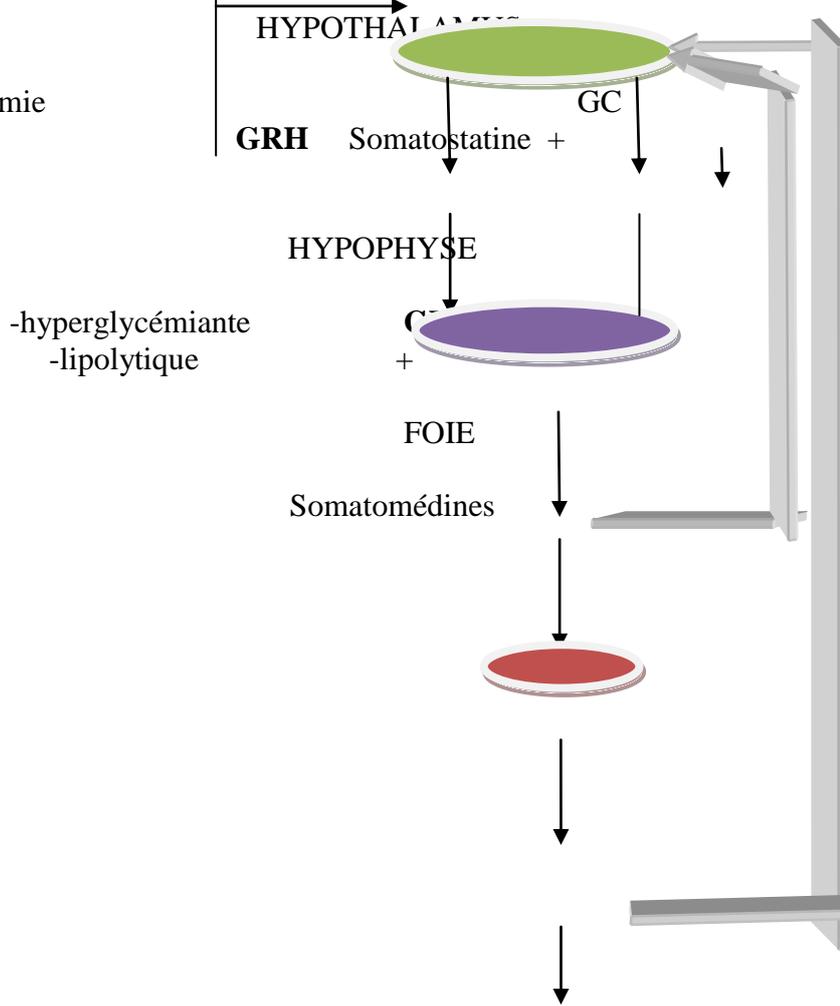
ACTH: Adréno Cortico Trophic Hormone.

+ : Stimulation.

⊖:Rétrocontrôle négative.

Figure 3.Sécrétion hormonale et régulation de la synthèse du cortisol.

Sommeil
Froid
Stress
Hypoglycémie



CHAPITRE II :

Pharmacologie des glucocorticoïdes

I. Relation structure-activité

Les glucocorticoïdes présentent une homogénéité de structure avec, sur le noyau prégneane, des fonctions indispensables à l'activité biologique et des fonctions modulant cette action. La combinaison de ces fonctions permet d'augmenter, de manière additive le pouvoir anti-inflammatoire, de diminuer l'activité minéralocorticoïdes tout en prolongeant l'effet pharmacologique.

Autant une séparation entre activité glucocorticoïde et activité minéralocorticoïde est possible, autant il est impossible de dissocier l'effet anti-inflammatoire, principalement recherché en thérapeutique, des autres effets glucocorticoïdes (effets métabolique et freination de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien), la plupart de ces effets étant médiés par les mêmes récepteurs. On détermine ainsi par la mesure de la durée de l'inhibition de l'axe corticotrope, la demi-vie biologique du glucocorticoïde (tableau II).

Tableau II. Relation structure-activité des corticostéroïdes.

Structure chimique /groupement	Activité glucocorticoïde	Activité minéralocorticoïde
Double liaison 4,5(cycle A)	Indispensable	indispensable
Cétone C3 (cycle A)	Indispensable	indispensable
Cétone C20	Indispensable	indispensable
Hydroxyle 11b (cycle C)	Indispensable	
Hydroxyle C21 (cycle D)		indispensable
Hydroxyle 17a (cycle D)	Augmentation	
Double liaison 1,2 (cycle A)	Forte augmentation	Faible augmentation

II. Pharmacocinétique des corticoïdes

Les différentes étapes pharmacocinétiques (absorption, diffusion, métabolisme, élimination) des glucocorticoïdes peuvent varier en fonction des molécules. A titre d'exemple, les demi-vies plasmatiques des principaux glucocorticoïdes sont mentionnées dans le tableau III.

Tableau III. Demi-vie plasmatique approximative comparée des principaux glucocorticoïdes (minutes)

Cortisol	90
Cortisone	30
Prednisone	60
Prednisolone	200
Méthylprednisolone	180
Triamcinolone	300
Déxaméthasone	200
Bétaméthasone	> 300
Cortivazol	> 300

SUJET SAIN :

Chez le sujet sain, l'absorption digestive (dans le jéjunum haut) de la Prednisone est rapide, d'environ 80% dans les études par voie orale après dose unique. Après absorption, la Prednisone est transformée en Prednisolone, métabolite biologiquement actif, par 11B-hydroxylation hépatique. Il existe un pourcentage modeste de Prednisolone elle-même oxydée en Prednisone, la concentration de Prednisolone étant 4 à 10 fois supérieures à celles de la Prednisone. Administrée par voie orale, la Prednisolone est donc en théorie directement active une fois absorbée. Toutefois, l'équivalence pharmacocinétique de la Prednisone (Cortancyl[®]) et du métasulfobenzoate de Prednisolone (Solupred[®]) n'est pas tout à fait exacte : chez le volontaire sain, le métasulfobenzoate de Prednisolone est moins bien absorbé que la Prednisone, ce qui lui confère une moins bonne biodisponibilité. Le pic plasmatique de Prednisolone est ainsi à la fois plus élevé et plus précoce après Prednisone. Ces concentration

doivent être rapprochées des observations cliniques faisant état d'une efficacité supérieure de la Prednisone, incitant à choisir plutôt ce glucocorticoïde dans le traitement des maladies inflammatoires pour le quel on désire un effet systémique étayant ces constatations, quoique rétrospective ; a montré une meilleure efficacité de la Prednisone comparativement aux métasulfobenzoate de Prednisolone dans le traitement d'attaque de la pneumopathie bulleuse.

Dans le plasma, les glucocorticoïdes circulent en majorité sous forme liés (90% pour la Prednisone et la Prednisolone, 77% pour le Méthylprednisolone) à deux protéines de transport : l'albumine, possédant une forte capacité mais une faible affinité et la transcortine ou Cortisol Binding Globulin (CBG) α_2 globuline possédant une faible capacité mais une forte affinité. La méthylprednisolone est toute fois à différencier des autres glucocorticoïdes en raison de sa très faible affinité pour la CBG. La liaison à l'albumine est prépondérante en présence de forte concentration des corticoïdes. Seule la fraction libre représentant environ 10% à 20% de la quantité totale de glucocorticoïdes plasmatiques, est biologiquement active car capable de pénétrer dans les cellules cibles à la rencontre des récepteurs.

Le volume de distribution, reflétant la diffusion dans les tissus, est plus important pour la Méthylprednisolone que pour la Prednisolone. Ceci peut être à l'origine d'une durée d'action pharmacologique plus longue pour la Méthylprednisolone, cependant jamais clairement mise en évidence cliniquement.

Les voies métaboliques des différents glucocorticoïdes ne sont pas totalement connues.

Les principales enzymes impliquées dans l'élimination de la Prednisolone et de la Méthylprednisolone semblent être la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase ainsi que la 20 cétostéroïde réductase. La 6 β -hydroxylation des corticostéroïdes est probablement une voie quantitativement mineure dans ce métabolisme. Cependant, étant dépendante de cytochrome p4503A4 (CYP3A4), cette voie peut être significativement influencée par l'administration d'inducteur ou d'inhibiteur enzymatique. La mesure des métabolites 6 β -hydroxyles reflète ainsi l'activité de la 6 β -hydroxylase hépatique, témoin de l'activité enzymatique microsomiale de CYP3A4. A cet égard, le métabolisme de la Méthylprednisolone semble beaucoup plus sensible aux inducteurs ou aux inhibiteurs du CYP3A4 que la Prednisolone. Il en résulte une série d'interaction médicamenteuse plus importante pour la Méthylprednisolone.

Il faut souligner une différence supplémentaire dans les caractéristiques pharmacocinétiques des glucocorticoïdes envisagés : Prednisone et Prednisolone ont une cinétique non linéaire et dose-dépendante qui se traduit par une surface sous courbe des concentrations plasmatiques

en fonction du temps non proportionnelle à la dose. Ce caractère est lié à la transformation dose –dépendante de la Prednisone en Prednisolone et à la fixation protéique réversible de ces deux substances, à l’opposé, la cinétique de la Méthylprednisolone est linéaire.

Enfin, la pharmacocinétique des glucocorticoïdes est également caractérisée par une grande variabilité interindividuelle (2).

III. Mécanisme d’action

Les glucocorticoïdes circulent dans le sang, soit sous forme liée à des protéines de transport, soit, pour une faible proportion, sous forme libre. C’est cette fraction libre qui va permettre l’activité du corticoïde, par l’intermédiaire de récepteurs intracellulaires spécifiques ubiquitaires. La molécule libre traverse la membrane cellulaire par diffusion passive pour se lier avec une forte affinité aux récepteurs cytoplasmiques (2).

III.1 Récepteurs aux glucocorticoïdes

Le récepteur aux glucocorticoïdes, cloné en 1985, est une protéine de 777 acides aminés appartenant à la superfamille des récepteurs aux stéroïdes (progestérone, œstrogène, hormones thyroïdiennes, acide rétinoïque, vitamine D) qui ont en commun une même séquence en acides aminés. Leur spécificité est portée par des domaines fonctionnels différents. Le récepteur aux glucocorticoïdes comporte trois domaines fonctionnels majeurs, qui sont de N-terminal : le domaine d’activation du gène (ou de régulation transcriptionnelle), également appelé domaine immunogénique en raison de ses propriétés antigéniques, le domaine de liaison à l’ADN (au niveau des glucocorticoid-response éléments ou GREs) et le domaine de liaison au ligand.

Le récepteur aux glucocorticoïdes est exprimé de manière quasi ubiquitaire mais la densité en récepteurs peut varier selon la cellule. Elle peut aussi varier en fonction de la concentration de ligand, responsable ainsi d’une down régulation. Le récepteur glucocorticoïde est présent sous forme inactive dans le cytosol, lié à un complexe protéique de 300 KD comportant notamment les 2 sous-unités de la heat-shock protein HSP 90 (protéine de choc thermique) et une protéine de la famille des immunophilines appelée p59 (les immunophilines sont des protéines intracellulaires capables de fixer des immunosuppresseurs de la famille de la ciclosporine ou du FK 506 et de la rapamycine).

La liaison du ligand sur le récepteur va provoquer la dissociation du complexe protéique et l’ensemble ligand-récepteur migre dans le noyau (translocation nucléaire). Après la formation

de dimères, le récepteur change de configuration, lui permettant d'interagir par l'intermédiaire de deux atomes de zinc (2 «doigts de zinc») avec l'ADN au niveau de sites accepteurs appelés glucocorticoïdes-responsive-éléments ou GRE.(2)

III.2 Action génomique des glucocorticoïdes

III.2.1 Action génomique « directe » des glucocorticoïdes

Après la translocation du complexe GC-GR activé vers le noyau, un homodimère du complexe GC-GR se fixe à l'ADN sur des sites spécifiques, appelés éléments de réponse aux GC (GRE, glucocorticoid responsive éléments), qui se situent en amont des gènes cibles des GC. Certains gènes cibles des GC sont alors activés (transactivation), lorsque l'homodimère se fixe à un élément de réponse positif (pGRE), alors que d'autres sont réprimés (transrépression), lorsqu'il s'agit d'un élément de réponse négatif (nGRE) [6].

Le mécanisme de transactivation est responsable par exemple de l'induction et l'activation de protéines anti-inflammatoires telles que l'annexine 1 qui joue un rôle important dans la médiation d'une grande partie des effets anti-inflammatoires des GC [7].

III.2.2 Action génomique « indirecte » des glucocorticoïdes

La majorité des gènes réprimés par les GC ne possèdent pas de nGRE. Il existe donc un autre mécanisme de transrépression, indépendant de la liaison du complexe GC-GR activé aux GRE.

D'une part, le complexe GC-GR interagit physiquement avec des facteurs de transcription afin d'inhiber leur activité transcriptionnelle. Par exemple, le complexe GC-GR interagit directement avec les facteurs de transcription nucléaire factor κ B (NF- κ B) et l'activator protein 1 (AP-1) activés ce qui diminue l'activité transcriptionnelle de leurs gènes cibles.

D'autre part, les GC recrutent des corépresseurs telles les désacétylases qui permettent la désacétylation des histones, le réenroulement de l'ADN et le blocage de la transcription (7).

III.3 Action non génomique des glucocorticoïdes

Certains effets des GC se produisent très rapidement, en quelques secondes à quelques minutes après leur administration, alors que les modifications de l'expression génique responsables des effets génomiques des GC n'ont pas eu le temps de s'effectuer (les effets induits par l'activité génomique des GC n'interviennent qu'après d'un délai de 30 minutes à plusieurs heures, voire jours). Les mécanismes précis de ces actions dites « non génomiques » des GC sont encore mal connus et sujets à controverse. Les GC peuvent exercer une action

non génomique qui nécessite la liaison du GC au GR mais qui s'effectue de façon indépendante de la transcription. Un exemple d'action non génomique de ce type est l'activation de la NO synthétase endothéliale [8].

Les GC semblent pouvoir également exercer des effets rapides grâce à des interactions physico-chimiques avec les membranes cellulaires [9].

Enfin, les GC exerceraient aussi une activité non génomique indépendante de la liaison au GR cytoplasmique, qui mettrait en jeu des GR membranaires avec intervention sur les voies de signalisation intracellulaires. Par exemple, des GR membranaires ont été mis en évidence au niveau des cellules T et ces GR membranaires joueraient un rôle de régulation sur les voies de signalisation des récepteurs des cellules T (TCR, T cell receptor) [10,11].

IV. Effets pharmacologique :

Le cortisol et les dérivés de synthèse utilisés en thérapeutique agissent sur les métabolismes glucidique, lipidique et protéique. C'est pour cette raison qu'ils sont appelés glucocorticoïdes. Ceux utilisés per os figurent dans le tableau V.

IV.1 Les effets métaboliques :

IV.1.1 Métabolismes glucidique et protéiques :

Les glucocorticoïdes agissent en induisant :

- une augmentation de la néoglucogenèse hépatique (synthèse du glucose) à partir des acides aminés.
- une diminution de l'utilisation périphérique du glucose par les cellules.
- une augmentation de la sécrétion du glucagon (hormone hyperglycémiant).
- une augmentation du catabolisme protéique sur tous les tissus de l'organisme : peau, muscle, os. On note de ce fait une négativation du bilan azoté.
- une augmentation de la glycogénogenèse hépatique (mise en réserve du glucose sous forme de glycogène) à partir du glucose et des acides aminés libérés dans la circulation.

Tableau IV. Glucocorticoïdes de la voie orale.

DCI	Spécialités	Dosage
Cortisone	CORTISONE ROUSSEL*	5 mg
Hydrocortisone	HYDROCORTISONE ROUSSEL*	10 mg
Prednisone	CORTANCYL*	1 mg – 5 mg – 20 mg
Prednisolone	HYDROCORTANCYL* SOLUPRED*	5mg 5 mg – 20 mg
Bétaméthasone	BETNESOL* CELESTENE*	0,5mg 0,5 mg – LP 1 mg
Déxaméthasone	DECADRON* DECTANCYL*	0,5mg 0,5 mg
Méthyl Prednisolone	MEDROL*	4 mg – 16 mg

IV.1.2 Métabolismes lipidique

Les glucocorticoïdes augmentent la lipolyse et le taux d'acides gras libres plasmatiques par l'intermédiaire de certaines hormones : les catécholamines, le glucagon, l'hormone de croissance. On observe une modification de la répartition des graisses dans l'organisme au niveau du cou, visage, du dos. On parle de syndrome de Cushing.

IV.1.3 Métabolismes phospho-calcique et croissance

Ils ont un effet anti-vitamine D et augmentent l'excrétion urinaire du phosphore, du calcium, en diminuant leur résorption tubulaire : le bilan calcique devient négatif.

De plus, ils interfèrent sur la croissance en particulier chez l'enfant lors d'une corticothérapie au long cours.

IV.1.3.1 Influence des glucocorticoïdes

Plusieurs mécanismes sont en jeu (14). (ROCHICCIOLI P., PIENKOWSKI C.,).

- Ils freinent la sécrétion de GH par augmentation de la somatostatine,
- Ils antagonisent l'action de la somatomédine IGF I sur les cartilages de croissance et

favorisent la synthèse de facteurs inhibiteurs de cette hormone,

-Ils ont une activité directe sur le cartilage de croissance par inhibition des ostéoblastes, des ostéoclastes et par potentialisation de la parathormone (elle induit une hypercalcémie et une hypophosphorémie),

-Ils diminuent la production et l'activité du collagène, inhibent la synthèse du procollagène type I nécessaire à la formation, la croissance de l'os nouveau et au maintien de la structure de la peau (15). (OIKARINEN A., AUTIO P., 1991).

IV.1.4 Métabolismes hydro-électrolytique

L'utilisation des glucocorticoïdes à long terme expose à des désordres ioniques tels que :

-une rétention de sodium (Na) qui peut s'accompagner d'œdèmes, d'hypervolémie, d'hypertension artérielle (HTA).

-une fuite de potassium (K) qui se traduit par une hypokaliémie. Celle-ci est en partie liée à la diminution de la masse musculaire et donc à l'effet glucido-protidique.

IV.1.5 Action sur l'axe hypothalamo-hypophysaire

Les glucocorticoïdes, utilisés en traitement prolongé, vont freiner la libération de la CRH et de l'ACTH par rétrocontrôle négatif. L'intensité varie en fonction de différents facteurs :

-le type de corticoïdes

-l'heure d'administration

-la durée du traitement.

L'activité des glandes surrénales va alors diminuer. Ainsi on aboutit à une mise au repos complète de celles-ci et donc à une insuffisance surrénalienne marquée lors de l'arrêt du traitement.

On note de plus une diminution : de la libération endogène de la GH, de la testostérone chez l'homme, de la sécrétion de l'hormone lutéinisante (LH) chez la femme.

IV.2 Action anti-inflammatoire et immuno-suppressive

IV.2.1 Glucocorticoïdes : anti inflammatoires

Ils ont démontré une activité anti-inflammatoire. C'est cet effet thérapeutique qui est le plus souvent recherché. Ils agissent sur les différentes phases de l'inflammation. Une fois lié à leur récepteur spécifique, ils favorisent la synthèse de protéines particulières : les lipocortines, présentes dans la plupart de cellules. Celles-ci inhibent l'activité de la PLA2. Ainsi la

production de PG et de LT, responsables de la vasodilatation et de la perméabilité capillaire, est arrêtée.

Ils diminuent :

- le chimiotactisme cellulaire et donc empêchent l'afflux des leucocytes.
- l'adhésion des macrophages à l'endothélium capillaire lésé.
- la phagocytose des macrophages et des polynucléaire.

Ils interfèrent sur la prolifération des fibroblastes en inhibant la synthèse de collagène et des mucopolysaccharides. Ils évitent ainsi une prolifération trop importante du tissu cicatriciel qui pourrait devenir gênante.

Il est à noter que cet effet anti-inflammatoire est différent en fonction du type de glucocorticoïde (tableau V).

Tableau V. Activité anti- inflammatoire et équivalence avec la Prednisone (référence).

Glucocorticoïdes	Activité anti-inflammatoire	Equivalence à 5 mg de Prednisone
Prednisone	4	5 mg
Prednisolone	4	5 mg
Cortisone	0,8	25 mg
Hydrocortisone	1	20 mg
Méthyl Prednisolone	5	4 mg
Bétaméthasone	25 – 30	0,75 mg
Déxaméthasone	25 – 30	0,75 mg

Equivalence des corticoïdes

L'équivalence de l'action anti-inflammatoire des corticoïdes, déterminée in vitro, peut être très différente lorsque sont prises en compte leur absorption, leurs protéines de transport plasmatique et finalement, leurs biodisponibilités.

Les tables d'équivalence sont données en termes d'équivalence in vitro (Tableau III). Cependant, seules les équivalences établies sur des modèles in vivo devraient servir de référence (12).

Tableau VI. Equivalence anti-inflammatoire théorique des principaux corticoïdes (pour 5mg de Prednisone).

Corticoïdes	Equivalence de doses	Demi-vie biologique(H)
Hydrocortisone	20mg	8-12
Cortisone	25mg	8-12
Prednisolone	5mg	12-36
Méthylprednisolone	4mg	12-36
Triamcinolone	4mg	12-36
Bétaméthasone	0,75mg	36-54
Déxaméthasone	0,75mg	36-54
Cortivazol	0,3mg	60

IV.2.2 Effets immuno-suppresseurs

Les glucocorticoïdes interviennent à différents niveaux de la réponse immunitaire :

- ils empêchent la reconnaissance du corps étranger par les macrophages et les lymphocytes B.
- ils inhibent la synthèse et la libération de IL-1 e de l'interféron gamma produits par les macrophages et celles d'IL-2 produits par les lymphocytes T.

L'ensemble de ces effets concourt à un blocage de l'amplification de la réponse immunitaire.

Ces effets sont recherchés au cours des traitements des maladies allergiques ou dans le contrôle de greffes d'organe ou sont impliquées ces cellules.

IV.3. Autres effets pharmacologiques

IV.3.1. Action anti-allergique

Les réactions allergiques mettent en jeu divers médiateurs tels que : anticorps (IgE), histamine, sérotonine (présentes dans les cellules), leucotriènes.

Les glucocorticoïdes agissent en empêchant l'activité des IgE et donc la libération des médiateurs de l'allergie.

IV.3.2. Inhibition de la prolifération cellulaire

In vitro, les glucocorticoïdes se sont révélés être de puissants inhibiteurs de la multiplication cellulaire. Ils ont un effet «cytostatique» par «blocage du cycle cellulaire» et «lyse spécifique». Ces modes d'action permettent de démontrer leur efficacité dans le traitement d'affection maligne tel que : les lymphomes, les leucémies, les myélomes (EMILIE D., ETIENNE S., 1990) (13).

IV.3.3. Action sur le système nerveux central (SNC)

Les glucocorticoïdes jouent un rôle au niveau du SNC qui des récepteurs stéroïdiens. En effet, leur lipophilie favorise la diffusion à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE).

Certains effets pourraient être en relation avec le contrôle ionique (sodium et potassium) du liquide extra-cellulaire. De plus ils inhibent la production de proopiomélanocortine précurseur commun à :

- l'ACTH hypophysaire
- la bêta lipotrophine hypophysaire
- la bêta endorphine (opioïde).

On pense qu'ils inhiberaient aussi la sécrétion de la vasopressine ou ADH (Anti Diurétique Hormone) et de la corticolibérine (CRF).

Lors de traitements prolongés, il a été observé différents états qui sont :

- l'agitation, l'euphorie
- les troubles du sommeil
- la boulimie.

V. Indications thérapeutiques

Les indications thérapeutiques de la corticothérapie systémique chez l'enfant est un vaste sujet [42,43]. Utilisée dans des situations cliniques très variées, dans le traitement de nombreuses pathologies aussi bien aiguës que chroniques, les doses administrées et la durée de traitement diffèrent beaucoup selon l'indication thérapeutique.

Il n'existe pas de durée précise définissant une corticothérapie courte : elle vise à utiliser l'effet anti-inflammatoire des corticoïdes et elle doit donc durer suffisamment longtemps pour obtenir la régression des phénomènes inflammatoires traités. En pratique, une corticothérapie courte dure au maximum 10 à 15 jours. Les cures courtes utilisent des posologies plus élevées, parfois plusieurs milligrammes par kilogramme de poids par jour (mg.kg^{-1} par jour), de Prednisone ou équivalent, et leur efficacité dépend en partie de leur précocité.

Généralement, la corticothérapie en cure courte est arrêtée de façon brutale, sans décroissance. Les corticothérapies courtes font surtout appel au pouvoir anti-inflammatoire des GC. Elles sont prescrites principalement dans des situations d'urgence, où l'inflammation laryngée ou bronchique peut être responsable d'une dyspnée aiguë (dans la crise d'asthme, la laryngite sous-glottique aiguë) par exemple, lors des poussées aiguës de maladies chroniques, inflammatoires ou auto-immunes (telles que le purpura thrombopénique idiopathique, la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique), ou plus rarement au cours de certaines pathologies infectieuses comme la méningite bactérienne [44], ou pour certains, au cours du choc septique [45]. Cette dernière indication reste très discutée [46].

Les cures longues de corticoïdes utilisent aussi bien les propriétés anti-inflammatoires de GC que leurs propriétés immunosuppressives (dans le traitement de certaines maladies auto-immunes ou dans la prévention du rejet de greffe d'organe par exemple [47]) et cytotoxiques (comme en oncohématologie dans le traitement des hémopathies malignes lymphoïdes [48]), sans oublier bien sûr leur rôle d'hormonothérapie substitutive au cours des insuffisances surrénaliennes. Les doses d'attaque, leur durée et les schémas de décroissance des corticothérapies de longue durée sont prescrits selon des avis d'expert le plus souvent, car, il n'existe généralement pas suffisamment d'essais contrôlés randomisés chez l'enfant permettant de guider l'élaboration de recommandations officielles.

Enfin, les bolus représentent une forme particulière d'administration des GC. Les bolus permettent d'obtenir un effet anti-inflammatoire immédiat qui dur plusieurs semaines. Associés ou non à une corticothérapie per os, ils sont prescrits en cure unique, ou en cures

répétées à intervalles réguliers, selon l'indication thérapeutique. Les bolus sont prescrits surtout au cours du traitement de maladies inflammatoires, notamment en cas de poussée aiguë avec atteinte sévère d'organe.

Les principales indications de la corticothérapie systémique en pédiatrie sont résumées dans le tableau VII.

Tableau VII. Principales indications thérapeutiques de la corticothérapie systémique chez l'enfant. Affections ou maladies

Anaphylaxie	Réactions anaphylactiques
Collagénoses et connectivites	Poussées évolutives de maladies systémiques : lupus érythémateux disséminé, sarcoïdose, vascularités (dont certains cas de purpura rhumatoïde), polymyosite
Dermatologiques	Dermatoses bulleuses auto-immunes sévères, formes graves d'angiomes du nourrisson, certaines formes de lichen plan, certaines urticaires aiguës, certaines formes de lichen plan, formes graves de dermatoses neutrophiliques
Digestives	Poussées évolutives de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn, hépatite chronique auto-immune
Endocriniennes	Insuffisance surrénalienne, certaines hypercalcémies
Hématologiques	Purpuras thrombopénique immunologiques sévères, purpura thrombopénique idiopathique, anémies hémolytiques auto-immunes, hémopathies malignes lymphoïdes, érythroblastopénies chroniques, acquises ou congénitales
Infectieuses	Pneumopathie à <i>Pneumocystis carinii</i> avec hypoxie sévère, méningite bactérienne, choc septique
Néoplasiques	Traitement antiémétique et des poussées œdémateuses et inflammatoires associées aux traitements antinéoplasiques
Néphrologiques	Syndrome néphrotique idiopathique, glomérulonéphrite extramembraneuse, maladie de Berger, glomérulonéphrite à croissants, glomérulonéphrite membranoproliférative

Neurologiques	Cedème cérébral de cause tumorale, myasthénie, syndrome de West, syndrome de Lennox-Gastaut, syndrome de Doose, syndrome de pointes-ondes continues du sommeil, syndrome de Rasmussen, sclérose en plaques, encéphalite aigue disséminée, myélite aigue transverse, dermatomyosite juvénile, polyradiculonévrite démyélinisante inflammatoire chronique
Ophthalmologiques	Névrite optique, neuromyérite optique de Devic, uvéite, exophtalmies œdémateuses
ORL (Oto-rhino-laryngologie)	Certaines otites séreuses, laryngite aigue sous-glottique
Respiratoires	Asthme, fibroses pulmonaires interstitielles diffuses
Rhumatologiques	Rhumatisme articulaire aigu, arthrite juvénile idiopathique
Transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques allogéniques	Prophylaxie ou traitement du rejet de greffe, prophylaxie ou traitement de la réaction du greffon contre l'hôte

VI. Contre-indications

Les contre-indications sont essentiellement représentées par :

Tableau VIII. Contres indications de la corticothérapie chez l'enfant.

Pathologie	La contre indication
Infectieuse	Tout état infectieux bactérien ou mycosique non contrôlé. Infection générale ou local, articulaire ou de voisinage, y compris cutanée.
Hématologique	Troubles de la coagulation (coagulopathie)
Allergique	Une hypersensibilité à l'un des constituants (principe actif ou excipient) de la préparation.
Dermatologique	Psoriasis, Herpes, Varicelle et Zona
Uro-digestifs	Ulcère digestif en poussée
Hépatique	Cirrhose-ascite Hépatite virale aigue
Neuropsychique	Etas psychotiques aigus
Autres	Diabète non contrôlé, Goutte

Certaines précautions doivent être prises lors de l'association avec les anticoagulants, Notamment pour les gestes au niveau rachidien.

VII. Effets indésirables de la corticothérapie systémique

VII.1 Accidents immunoallergiques

Le patient traité par corticoïdes peut présenter un accident immunoallergiques d'ampleur variable : de la simple manifestation cutanée jusqu'au choc anaphylactique. Ces accidents allergiques peuvent être liés aux excipients utilisés dans les préparations pharmaceutiques. Les réactions allergiques liés aux corticoïdes eux même sont exceptionnelles [16–17].

VII.2 Effets indésirables dermatologiques

VII.2.1. Atrophie cutanée

La corticothérapie induit une atrophie cutanée par réduction du collagène dermique et amincissement du derme, car les corticoïdes sont responsables d'une inhibition de la synthèse du collagène, ainsi que d'une accélération de sa dégradation [18].

L'atrophie cutanée se manifeste par une peau fine, plus fragile lors des traumatismes physiques et avec un retard de cicatrisation. L'atrophie cutanée est responsable des vergetures, des télangiectasies et du purpura.

Au début elle est réversible, puis elle devient définitive. Son importance varie selon les localisations : l'atrophie cutanée prédomine le plus souvent sur les avant-bras et le dos des mains.

VII.2.2. Acné et dermatite péri-orale

Les mécanismes par lesquels les GC peuvent induire et aggraver l'acné ne sont pas totalement élucidés mais semble impliquer l'induction du gène codant pour le récepteur TLR-2 (Toll-like receptor). L'activation de TLR-2 par sa liaison avec la bactérie *Propionibacterium acnés* jouerait un rôle pro-inflammatoire local important dans l'exacerbation et l'apparition d'acné cortico-induit. D'autre part, la CRH (corticotrophin releasing hormone ou corticolibérine) jouerait un rôle central dans les exacerbations de l'acné liées au stress [19].

L'acné cortico-induit est relativement monomorphe et se présente sous forme de papules et pustules qui épargnent habituellement le visage. La dermatite péri-orale est une folliculite sur fond érythémateux qui apparait dans la région péribuccale mais en respectant la peau adjacente à la bordure du vermillon des lèvres.

VII.2.3. Autres effets indésirables dermatologiques

Les GC favorisent la croissance des follicules pileux et sont donc responsables d'une hypertrichose disséminée et d'une pousse des cheveux accrue chez l'enfant. L'hypertrichose est réversible à l'arrêt de la corticothérapie.

Enfin, les GC peuvent être responsables également d'hypopigmentation ou de dépigmentation cutanée.

VII.3. Effets indésirables digestifs

La corticothérapie systémique, surtout lorsqu'elle est utilisée à fortes doses, et/ou pour une durée prolongée, est responsable d'une dyspepsie responsable d'abord de nausées et vomissements, et qui peut se compliquer de gastrite, ulcère gastroduodéal, hémorragie digestive voire perforation digestive [18,20].

Des cas de pancréatite aiguë suite à des corticothérapies ont également été rapportés [21]. Il s'agit d'un effet indésirable rare dont l'incidence n'est pas connue et qui serait vraisemblablement dose-dépendante.

VII.4. Effets indésirables endocriniens et métaboliques

VII.4.1. Insuffisance surrénalienne

La fréquence de l'insuffisance surrénale en tant d'effet indésirable de la corticothérapie n'est pas connue mais serait à priori rare. Les relations précises entre le type de GC, la durée et la dose de la corticothérapie systémique administrée et la survenue d'une insuffisance surrénale ne sont pas clairement identifiées. Généralement, le risque d'insuffisance surrénale apparaît pour une durée de corticothérapie systémique supérieure à 3 semaines.

Cependant, il est montré que le freinage de l'axe corticotrope (hypothalamo-hypophysio-surrénalien) intervient dès les premiers jours de traitement. Les délais de récupération sont variables : quelques semaines à quelques mois, parfois jusqu'à 9 à 12 mois en cas de corticothérapie systémique prolongée.

La corticothérapie systémique est responsable d'un freinage de l'axe corticotrope, qui est à son tour responsable d'une atrophie surrénalienne. L'insuffisance surrénale liée à la corticothérapie systémique, qui correspond à l'incapacité de l'organisme à augmenter sa synthèse endogène de cortisol, peut survenir soit à l'arrêt de la corticothérapie, soit au cours de la corticothérapie, notamment en cas de stress (chirurgie ou infection par exemple). Elle résulte donc, soit de l'inertie hypothalamo-hypophysaire (insuffisance corticotrope

proprement dite), soit de l'incapacité des glandes surrénales atrophiées de répondre à l'augmentation des concentrations d'ACTH (insuffisance surrénale).

La présentation clinique de l'insuffisance surrénale liée à la corticothérapie est la même que celle liée à d'autres causes, sauf qu'elle survient chez des patients ayant souvent des signes d'hypercorticisme iatrogène, et comme il s'agit avant tout d'une insuffisance corticotrope, il n'y a pas de mélanodermie et la fonction minéralocorticoïde est préservée (hypotension et troubles ioniques sont donc peu marqués). La symptomatologie aspécifique (asthénie, hypotension orthostatique, perte de poids, anorexie, vomissements, douleurs abdominales, dépression, apathie, pâleur) est souvent à l'origine d'un retard diagnostique et thérapeutique, alors que l'insuffisance surrénale expose à un véritable risque vital par hypoglycémie et collapsus cardiovasculaire [10,22].

VII.4.2. Intolérance glucidique et diabète cortico-induit

Les GC ont un effet hyperglycémiant et peuvent induire une insulino-résistance par leurs actions au niveau hépatique, musculaire et pancréatique. Au niveau hépatique, les GC exercent une action anabolique sur la synthèse du glycogène (ainsi qu'au niveau musculaire), stimulent la néoglucogenèse hépatique, et à fortes doses, ils induisent une inhibition de l'action hépatique de l'insuline. Au niveau musculaire, la corticothérapie induirait une réduction de l'utilisation du glucose et au niveau pancréatique, il semblerait que les GC exercent un effet délétère sur la capacité insulinosécrétoire des cellules bêta de Langerhans, et qu'ils puissent moduler le développement du pancréas et sa différenciation endocrine.

Enfin, les GC augmentent la sécrétion du glucagon.

La corticothérapie peut s'accompagner du déséquilibre d'un diabète préexistant, ou de l'apparition d'un diabète cortico-induit. La susceptibilité à développer un diabète cortico-induit peut être en rapport avec un dysfonctionnement latent des cellules bêta de Langerhans précipité par les GC, ou en rapport avec une sensibilité accrue des tissus au GC (qui serait liée à un polymorphisme du gène du récepteur des GC, GR). Sinon, les facteurs de risque de diabète cortico-induit sont, d'une part, superposables à ceux de diabète de type 2 (âge, antécédents familiaux, antécédent de macrosomie chez les descendants, obésité abdominale) et, d'autre part, semblent corrélées à la dose quotidienne de GC, ainsi qu'à sa dose cumulée [23].

VII.4.3. Effets indésirables sur la croissance

La corticothérapie systémique peut être responsable chez l'enfant d'un retard de croissance, parfois définitif, qui résulte d'un ralentissement voire d'un arrêt de la croissance.

Les mécanismes responsables sont complexes et imparfaitement connus.

D'une part, un hypercorticisme significatif et chronique induit une diminution de la sécrétion de l'hormone de croissance GH (Growth Hormone) [24], une diminution de la réponse de GH aux stimuli exogènes, et inhibe les effets d'IGF-I (Insulin-like Growth Factor I) ainsi que ceux d'autres facteurs de croissance sur leurs tissus cibles [25].

D'autre part, les GC exercent plusieurs effets sur le métabolisme osseux, ce qui modifie la balance minéralisation/résorption osseuse, avec pour conséquence une inhibition de l'accroissement de la masse osseuse. Il semblerait également que les GC exercent un effet au niveau des cartilages de croissance, avec ralentissement de la prolifération des chondrocytes [26].

Le retentissement de la corticothérapie systémique sur la taille définitive de l'enfant est difficile à prévoir et dépend également de la pathologie sous-jacente pour laquelle la corticothérapie systémique est nécessaire.

VII.4.4. Autres effets indésirables endocriniens et métaboliques

Les autres effets indésirables métaboliques et endocriniens comprennent le syndrome de Cushing iatrogène, des troubles menstruels et la prise de poids.

La prise de poids est plurifactorielle, en partie liée à l'intolérance glucidique et à la rétention hydrosodée, mais également en rapport avec des modifications du métabolisme lipidique. La corticothérapie systémique peut être à l'origine d'hypercholestérolémie, d'hypertriglycéridémie et d'une lipodystrophie cortico-induite caractérisée par une redistribution facio-tronculaire du tissu adipeux, avec accumulation au niveau du visage donnant un aspect lunaire, du cou, des creux sus-claviculaires, de la région dorsale avec un aspect en bosse de bison ainsi qu'à une accumulation intra-abdominale des graisses [27,28].

VII.5. Effets indésirables hydroélectrolytiques

VII.5.1. Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) est un effet indésirable rare de la corticothérapie systémique chez l'enfant. Lorsqu'une HTA survient chez un enfant traité par GC, le bilan étiologique doit être complet car l'HTA est souvent liée non seulement à la corticothérapie systémique, mais

également à la pathologie sous-jacente, traitée par la corticothérapie (une glomérulopathie par exemple) et/ou d'autres traitements médicamenteux associés.

L'augmentation de la pression artérielle par les GC est probablement multifactorielle. L'HTA cortico-induite a longtemps été expliquée par les effets minéralocorticoïdes des GC (rétention hydrosodée suite à l'augmentation de la réabsorption tubulaire rénale en sel, accompagnée d'une réabsorption osmotique d'eau, et par conséquent augmentation du volume extracellulaire), mais il semblerait également que les GC soient capables d'augmenter les résistances vasculaires périphériques [10, 29, 30].

VII.5.2. Hypokaliémie

L'hypokaliémie chez l'enfant, liée uniquement à la prise d'une corticothérapie systémique, est exceptionnelle. Il s'agit alors d'un effet minéralocorticoïde du GC administré, qui induit une hypokaliémie par augmentation de la sécrétion de potassium au niveau de la cellule principale du tube collecteur du rein [10].

VII.6. Effets indésirables musculosquelettiques

VII.6.1. Atteinte musculaire

Dans les muscles striés, comme dans la plupart des tissus, les GC diminuent la synthèse protéique et augmentent le catabolisme protéique, participant à l'atrophie musculaire.

La myopathie cortisonique est caractérisée par une faiblesse musculaire, sans douleurs musculaires (ou douleurs peu intenses), une asthénie et une amyotrophie [31,32]. C'est la myopathie iatrogène d'origine médicamenteuse la plus fréquente. Enfin, les patients atteints d'un cancer et les patients plus âgés et/ou sédentaires semblent être les plus à risque.

VII.6.1.1. Myopathie aiguë cortisonique

La forme aiguë est plus rare que la forme chronique. Les patients présentent une rhabdomyolyse avec élévation de la créatinine kinase (CK) sérique et de la myoglobinurie.

Elle survient le plus souvent chez des patients traités par corticothérapie à fortes doses pour asthme aigu grave, et chez les patients traités pendant plus de 5 à 10 jours par une corticothérapie supérieure à 1 mg.kg⁻¹ par jour (le plus souvent chez des patients hospitalisés dans des services de réanimation, d'autant plus que la survenue de cette myopathie aiguë semble être favorisée par l'administration concomitante de curares).

VII.6.1.2. Myopathie chronique cortisonique

Cette forme chronique survient suite à des corticothérapies de durée supérieure à un mois et s'associe volontiers à d'autres manifestations d'un syndrome de Cushing iatrogène. Les patients présentent une myopathie proximale, symétrique et indolore. Parfois il n'y a pas d'anomalie biologique associée.

VII.6.2. Ostéoporose, fractures pathologiques et retard de croissance

L'effet majeur de la corticothérapie sur l'os est une diminution de la formation osseuse.

D'une part la corticothérapie induit une diminution de l'activité ostéoblastique. Plusieurs mécanismes sont impliqués. Premièrement, la réduction du nombre d'ostéoblastes par ralentissement de leur différenciation terminale (et facilitation de la différenciation des adipocytes dont la cellule souche est la même que celle des ostéoblastes) et augmentation de leur apoptose. Deuxièmement, la diminution de la synthèse des composants matriciels (notamment celle de l'ostéocalcine dont les taux sériques baissent dès les premières 24 heures de la corticothérapie proportionnellement à la dose de GC utilisée). Et enfin, la diminution de la synthèse du facteur de croissance IGF-1 (Insulin-like Growth factor 1).

D'autre part, la corticothérapie stimule la différenciation des ostéoclastes et induit une augmentation de l'activité ostéoblastique, c'est-à-dire la résorption osseuse. Les 2 principaux mécanismes responsables sont l'augmentation de la synthèse de RANK-L (ligand du receptor activator NFκ-b, qui en se liant à son récepteur membranaire, RANK, à la surface des ostéoclastes, favorise leur différenciation), et la répression de la synthèse de l'ostéoprotégérine (une protéine circulante capable de lier RANK-L).

Comme chez l'adulte, la corticothérapie induit chez l'enfant une réduction de la masse osseuse et une altération de sa qualité, responsables d'ostéoporose cortico-induite et d'une augmentation du risque de fracture [32].

Enfin, comme la croissance staturale de l'enfant nécessite un accroissement de la masse minérale osseuse, la corticothérapie peut induire, par ces modifications du métabolisme osseux, un ralentissement, voir une interruption, de celle-ci.

VII.6.3. Ostéonécrose aseptique

La grande majorité des Ostéonécroses aseptiques iatrogènes sont liées à une corticothérapie [33]. Plus que la durée du traitement, c'est l'importance de la dose journalière de GC qui est déterminante.

Les Ostéonécroses aseptiques sont souvent multifocales, la localisation la plus fréquente est la tête fémorale [34] mais d'autres localisations, telles que les vertèbres ont été rapportées [35].

VII.6.4. Rupture tendineuse

De très rares cas de rupture tendineuse auraient été rapportés chez des patients traités par GC au long cours, notamment en cas de prescription concomitante de fluoroquinolones (la corticothérapie semble dans ce cas favoriser la survenue de la tendinopathie iatrogène due aux fluoroquinolones) [33].

Cependant, la majorité des cas de rupture tendineuse semble survenir dans les suites d'infiltrations locales de glucocorticoïdes. De plus, il n'existe pas d'étude clinique contrôlée qui a prouvé la ténotoxicité des GC [36].

VII.7. Effets indésirables neuropsychiques

Les effets indésirables neuropsychiques de la corticothérapie peuvent survenir, chez l'adulte aussi bien que chez l'enfant, à tout moment du traitement, dès le début de celui-ci mais également après son arrêt. Il semblerait cependant que c'est au cours de la première semaine de traitement que les troubles comportementaux ou psychiatriques commencent le plus souvent, et que le risque de survenue d'effets indésirables neuropsychiques augmenterait avec la dose de GC administrée [37,38]. Evidemment, l'imputabilité de la corticothérapie n'est pas toujours facile à affirmer. La majorité des effets indésirables neuropsychiques disparaît lors de l'arrêt de la corticothérapie.

Des modifications comportementales et des troubles de l'humeur sont fréquents chez les enfants traités par corticothérapie systémique. Les symptômes légers ou modérés les plus fréquents sont l'agitation, la distractibilité, l'hypomanie, l'insomnie, l'irritabilité et la fluctuation de l'humeur.

La survenue de symptômes plus sévères et graves est beaucoup plus rare, et serait moins fréquente que chez l'adulte. Il peut s'agir d'états maniaques, d'états dépressifs ou états mixtes, avec ou sans idéation suicidaire, d'états délirants voire psychotiques [38].

L'existence de plusieurs effets neurologiques, cérébraux liés à la corticothérapie est également discutée, avec plusieurs hypothèses quant aux effets des GC sur le volume cérébral, l'atrophie cérébrale, la perte neuronale, la myélinisation, et les effets indésirables cognitifs qui en résulteraient [39]. D'éventuels effets indésirables de ce type sont bien-sûr difficiles à mettre en évidence. Des études supplémentaires sont nécessaires pour explorer les effets des GC sur le développement neurologique des enfants.

VII.8. Effets indésirables ophtalmologiques

VII.8.1. Glaucome

Le glaucome cortisonique est un glaucome chronique à angle ouvert dont la pathogénie n'est pas totalement élucidée : l'élévation de la pression intraoculaire résulte de l'augmentation de la résistance trabéculaire à la résorption de l'humeur aqueuse [40].

La durée de la corticothérapie et la dose palier responsables de la survenue du glaucome ne sont pas connus, cependant le risque augmente à priori avec la dose et la durée de traitement.

Parmi les facteurs de risque de glaucome cortico-induit, on retrouve un antécédent familial ou personnel de glaucome cortico-induit ou à angle ouvert, une forte myopie, un diabète de type 1, une connectivite ou une polyarthrite rhumatoïde.

Normalement, à l'arrêt de la corticothérapie, l'hypertonie oculaire disparaît progressivement, avec ou sans atteinte séquellaire du champ visuel et du nerf optique.

Des cas pédiatriques d'hypertonie intraoculaire ayant nécessité un recours à la chirurgie ont été rapportés.

VII.8.2. Cataracte

La cataracte cortico-induite est une cataracte sous-capsulaire postérieure qui serait secondaire à la migration de cellules cristalliniennes épithéliales aberrantes. Plusieurs hypothèses pathogéniques existent, mais aucune ne fait l'unanimité.

Il semble qu'une posologie d'au moins 10 mg par jour d'équivalent Prednisone pendant un an, soit nécessaire au développement d'une cataracte cortico-induite chez l'adulte [41]. Chez l'enfant, aucune corrélation précise n'est retrouvée entre la survenue de cataracte et les caractéristiques de la corticothérapie en termes de dose ou de durée de traitement.

L'incidence de la cataracte cortico-induite est estimée entre 20 et 30% après une durée moyenne de traitement de 5 ans, mais souvent sans retentissement visuel [10].

Il n'existe pas de traitement médicamenteux de la cataracte cortico-induite. Le seul traitement validé est la chirurgie.

VII.8.3. Autres effets indésirables ophtalmologiques

Les effets indésirables suivants sont nettement moins fréquents que le glaucome et la cataracte cortico-induits, et l'imputabilité de la corticothérapie plus discutée [40]:

- La chorioretinopathie séreuse centrale : la corticothérapie en est un facteur de risque.
- La rétinite virale : la corticothérapie représente ici un risque théorique d'immunosuppression relative facilitant la survenue de la rétinite.
- Le retard de cicatrisation cornéenne : retard de cicatrisation stromale possible mais discutée, pas de retard de cicatrisation épithéliale.
- L'exophtalmie cortico-induite : elle survient dans le cadre du syndrome de Cushing, le mécanisme principal serait l'hypertrophie du tissu graisseux (lipomatose rétrobulbaire).

VII.9. Risque infectieux

La corticothérapie est également à l'origine d'un risque infectieux accru : l'immunosuppression secondaire à la corticothérapie augmente la survenue et la sévérité d'infections communautaires et/ou opportunistes chez l'enfant. Toutefois, la part prise par les corticoïdes dans le risque infectieux est difficile à quantifier d'autant plus que l'évaluation du risque infectieux est multifactorielle. Le risque infectieux est lié non seulement à la corticothérapie mais également à la maladie sous-jacente, les comorbidités du patient, et les autres traitements médicamenteux administrés [12].

Les principaux facteurs reconnus comme étant responsables d'une majoration du risque sont la dose de GC (supérieure à 2 mg.kg⁻¹ par jour d'équivalent Prednisone, ou supérieure à 20 mg par jour pour les enfants de plus de 10 kg), une durée de corticothérapie supérieure à 14 jours, et la fréquence d'administration (quotidienne plutôt qu'un jour sur deux) [10].

VIII. Interactions médicamenteuses**Tableau IX. Différentes interactions médicamenteuses**

Autres médicaments	Niveaux	Mécanisme
Vaccins vivants atténué.	Associations déconseillée	Risque de maladie vaccinale généralisée potentiellement mortelle.
Acide acétylsalicylique	Associations déconseillée	Majoration du risque hémorragique.
Médicaments inducteurs enzymatiques (Rifampicine, Phénytoïne, Barbiyurique).		Diminution de la concentration plasmatique et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique
Médicaments hypokaliémants	Précaution d'emploi	
Médicaments responsables de torsades de pointes (Erythromycine, Pentamidine, Vincamine, Hismanal, Amiodarone, Rythmodan, Quinidine, Sotalol (Sortalex®), Ciclosporine		Augmente les concentrations plasmatiques des corticoïdes.

CHAPITRE III :

Modalités de prescription et de surveillance

Corticothérapie par voie générale

En dehors des administrations à dose massive (bolus), les corticoïdes comportent peu de risques quand ils sont employés durant une période brève (7 à 10 jours au plus), sans toutefois mettre à l'abri de complications précoces liées à leurs effets diabétogène, immunodépresseur, digestif, ou minéralocorticoïde. Des manifestations psychiatriques et une hypertonie intraoculaire sont également possibles. Une corticothérapie courte n'impose pas de sevrage progressif. Les modalités de prescription sont plus contraignantes lors d'une corticothérapie prolongée.

« Il faut utiliser les corticoïdes à la plus petite dose possible pendant le moins longtemps possible. »

I. Bilan préalable

Il vise à évaluer le terrain physiopathologique du patient, à la recherche notamment d'affections susceptibles de se décompenser sous corticoïdes ou de facteurs prédisposant à leurs complications. Un bilan pré thérapeutique minimal a été proposé (tableau 25.3) qu'il y a lieu de compléter selon les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique.

Tableau X. Bilan préalable à une corticothérapie prolongée.

Examens	Biologie
poids	Hémogramme
Pression artérielle	Ionogramme sanguin
Recherche de foyers infectieux (ORL, Stomatologie, etc.)	Glycémie à jeun
Electrocardiogramme	Uroculture
IDR à la tuberculine	Bilan lipidique
Radiographie pulmonaire	Examen parasitologique des Selles
Ostéodensitométrie	(séjour récent ou patient originaire Région tropicale)

On admet qu'il n'existe pas d'interdit absolu à l'emploi des corticoïdes s'ils sont indispensables, ce qui suppose une certitude diagnostique. Mais dans certains cas, le recours aux corticoïdes ne se conçoit qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque. Une infection patente (en particulier l'herpès, le zona oculaire, la varicelle, l'anguillulose, la tuberculose, les mycoses, la trypanosomiase, la toxoplasmose et les hépatites virales aiguës) est en principe une contre-indication au moins transitoire à la corticothérapie, le temps que l'infection soit maîtrisée par un traitement approprié. Si l'indication des corticoïdes prime, on peut aussi être amené à traiter concomitamment une poussée hypertensive, un ulcère gastroduodénal, un diabète déséquilibré, etc.

De même, la corticothérapie est compatible avec la grossesse puisqu'elle n'est pas tératogène. Par prudence, il convient de prévoir l'accueil du nouveau-né dans une unité spécialisée malgré la rareté de l'insuffisance surrénale néonatale. L'allaitement est en revanche déconseillé si la mère prend une corticothérapie à dose importante.

II. Choix du médicament

On opte généralement pour la prednisone parce qu'elle offre un bon compromis entre activité anti-inflammatoire d'une part, et importance de la dépression hypothalamo-hypophysaire et de la rétention hydrosodée d'autre part. Ce dérivé est en outre très maniable puisqu'il est disponible sous la forme de comprimés dosés à 1 mg, 5 mg et 20 mg.

Enfin, il a l'avantage d'une absorption digestive plus constante et régulière que le sel de prednisolone commercialisé en France.

III. Modalités d'administration

La posologie initiale dépend de la maladie à traiter, de sa sévérité et de la sensibilité individuelle du patient (réponse et tolérance).

On peut schématiquement opposer :

– la polyarthrite rhumatoïde sans manifestations extra-articulaires, pour laquelle on recommande une faible posologie (objectif de dose quotidienne inférieure à 0,15 mg/kg) et où l'ajustement posologique se fait au milligramme.

– la maladie de Horton ou les formes graves de vascularités systémiques, qui requièrent à l'inverse des doses moyennes (0,5 mg/kg par jour) ou fortes (1 mg/kg par jour) de prednisone, qui seront maintenues jusqu'à ce que l'affection soit contrôlée.

Il est classiquement conseillé d'administrer les corticoïdes en une prise matinale unique pour limiter leur action frénatrice sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Mais dans la polyarthrite rhumatoïde, le fractionnement de la dose en deux prises (deux tiers le matin, un tiers le soir) assure une meilleure couverture du nyctémère, sans obliger à augmenter la posologie. De même, les fortes doses sont volontiers divisées en deux ou trois prises journalières, notamment à la phase initiale du traitement.

IV. Mesures adjuvantes

Elles essaient de prévenir ou limiter les complications attendues de la corticothérapie.

Elles sont d'autant plus justifiées que la durée prévisible du traitement est supérieure à 2 semaines et que la posologie de prednisone dépasse 15 mg par jour. Il convient de les mettre d'emblée en œuvre en les adaptant au terrain du patient. Elles consistent principalement en – des mesures hygiéno-diététiques : restriction, voire suppression des sucres d'absorption rapide ; limitation des apports sodés et suppléments en potassium (selon le type de corticoïde et sa dose) ; régime enrichi en laitages et protéines, activité physique régulière (si l'affection l'autorise).

– prévention de la déperdition osseuse : fonction de l'état hormonal et squelettique initial.

Elle comporte au minimum un apport calcique suffisant associé à de la vitamine D (800 UI par jour), complété par un bisphosphonate chez les sujets à risque, nécessitant une corticothérapie prolongée supérieure à 3 mois par voie générale et à dose supérieure à 7,5 mg par jour d'équivalent prednisone ;

– prévention de l'athérosclérose : correction des autres facteurs de risque éventuels (Dyslipidémie, hypertension artérielle, hyperglycémie) et arrêt du tabagisme.

Il est des mesures plus spécifiques, liées au terrain du malade, telles que la modification du traitement d'un diabète connu. En effet, les corticoïdes majorent les besoins en insuline et peuvent rendre insulino-requérant un diabète traité jusque-là par des hypoglycémifiants oraux.

V. Modalités de surveillance

La surveillance régulière des malades a pour but d'apprécier l'efficacité et la tolérance du traitement et de déceler précocement tout événement intercurrent ou toute complication justiciable de mesures particulières. On accordera une particulière vigilance au dépistage des infections, en rappelant que celles-ci ne doivent pas faire interrompre la corticothérapie, mais lui faire adjoindre un traitement anti-infectieux adapté.

L'EULAR (ligue européenne contre le rhumatisme) recommande pour une corticothérapie au long court une surveillance du poids, de la tension artérielle, des œdèmes périphériques, des signes cliniques d'insuffisance cardiaque, du profil lipidique, de la glycémie et ou de la glycosurie, de la pression intraoculaire. Cette surveillance doit être fonction du risque individuel, de la dose journalière et de la dose cumulée.

VII. Modalités de sevrage

Une fois la maladie sous contrôle, on envisage la phase de décroissance posologique, le but étant de recourir à la dose minimale utile tout en évitant le rebond de l'affection. En toute hypothèse, la diminution des doses doit être progressive.

Si la dose initiale était moyenne ou forte, la décroissance peut être relativement rapide et marquée au début, par paliers de 2,5-5 mg par jour (ou 10 % de la posologie antérieure) toutes les 2 ou 3 semaines environ. À partir de 10 mg par jour, le sevrage sera plus prudent (1 mg par jour par paliers mensuels), sachant qu'il est parfois impossible d'obtenir un sevrage complet.

En deçà de 0,1 mg/kg par jour ou environ 7,5 mg par jour d'équivalent prednisone, il existe un risque potentiel d'insuffisance surrénalienne, la récupération fonctionnelle de l'axe corticotrope pouvant demander plusieurs mois après une corticothérapie. En effet, au-delà de 10 mg par jour d'équivalent prednisone ou en cas de traitement prolongé (au-delà de 3 semaines), la freination existe et il y a un risque d'insuffisance surrénalienne en cas d'arrêt brutal.

Dans ce cas, certains proposent de tester la capacité de réponse surrénalienne par l'injection intramusculaire ou intraveineuse de 250 mg de tétracosactide immédiat (ACTH de synthèse) ou Synacthène® : si une heure après l'injection la cortisolémie double et atteint au moins 580

mol/l, l'axe corticotrope peut être considéré comme normal et la décroissance pour suivie. En cas d'agression (infection sévère, chirurgie), une supplémentation cortisonnée peut néanmoins être nécessaire, ce dont on avertira le malade. Ce test ne doit être réalisé qu'une semaine environ après l'arrêt total de la prednisone (dont la capacité de freination de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien persiste pendant plusieurs jours).

Si la réponse au tétracosactide est négative, une opothérapie substitutive par l'hydrocortisone peut être proposée, qui fera également l'objet de tentatives prudentes de sevrage ultérieurement.

L'insuffisance surrénalienne doit être distinguée du « syndrome de sevrage en corticoïdes », où la cortisolémie est normale et dont les symptômes (tristesse, anxiété, asthénie, anorexie, algies diffuses) contrastent somme toute avec les effets euphorisants et orexigènes des Corticoïdes (49).

– demander une analyse bactériologique du liquide synovial devant toute réaction post-infiltrative (Surtout si elle persiste ou survient au-delà de la 24ème heure suivant le geste).

PARTIE PARTIQUE

CHAPITRE I :

Présentation d'étude

I. Objectif de l'étude

❖ Objectif principal

-Déterminer la prévalence de la corticothérapie chez les enfants âgés de 1 mois à 15 ans hospitalisés au niveau du service de pédiatrie EHS (mère et enfant) Tlemcen.

❖ Objectifs secondaires

- Etudier la relation existante entre la corticothérapie et les caractéristiques de la population étudiées (exemple : sexe, âge,....)
- Déterminer le corticoïde le plus administré
- Déterminer les effets indésirables les plus constatés
- Déterminer le coût de la corticothérapie

II. Matériels et méthodes

II.1. Type et durée d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive transversale réalisée au niveau du service de pédiatrie EHS (mère et enfant) Tlemcen, du 01 novembre 2013 au 31 mars 2014.

II.2. Lieu de l'étude

II.2.1. Service de pédiatrie générale

Le service de pédiatrie générale est situé à l'EHS (mère-enfant) de Tlemcen, il comprend :

- 07 salles d'hospitalisation avec 4 lits (mère + enfant), soit 28 lits au total dont une salle d'isolement.
- Une chambre des internes et une chambre des résidents.
- Un secrétariat médical.
- Un réfectoire.
- Bureaux des médecins spécialistes.
- Une salle de réunion.
- Bureau du surveillant médical.
- Une pharmacie du service.
- Des vestiaires et des sanitaires.

Concernant le personnel il comprend

- 05 pédiatres de santé publique.
- 22 corps paramédical.
- 08 corps commun.
- 24 internes, 18 résidents, 02 maitres assistants et un professeur.

Activités du service

Elles sont constituées par :

- la formation théorique et pratique des médecins en spécialisation et des étudiants en médecine.
- La consultation externe : (3000 consultations par mois au niveau des UMCp)
- L'hospitalisation : la visite des malades hospitalisés est quotidienne et effectuée par les médecins pédiatres, les médecins en cours de spécialisation, les internes et les infirmiers.
- Les gardes : elles sont assurées, au niveau des UMCp, par le personnel paramédical, les étudiants en fin de cycle, les médecins en cours de spécialisation et supervisées par un médecin pédiatre. Un staff est tenu tous les matins en vue d'apprécier les prestations de la garde.

II.2.2. Urgences Médico-chirurgicales pédiatriques

Le service des UMCp est situé à 400 m du service de pédiatrie et il comprend :

- Un accueil et une salle d'attente.
- Le secrétariat.
- Un box de consultations pédiatriques.
- Un box de consultations CCI.
- Des sanitaires.
- Une pharmacie.
- Une salle de soins.
- Un bureau des assistants en pédiatrie et en CCI.
- Une chambre des hospitalisations pédiatriques avec 10 petits lits mécaniques et 04 grands lits mécaniques pour enfants adultes.
- Une chambre des hospitalisations CCI.

Pour le personnel il comprend

- 01 surveillant médical
- 02 corps commun
- 18 corps paramédical
- 08 internes, 06 résidents, 03 médecins spécialistes, 02 assistants.

II.3. Population d'étude

La population d'étude était constituée par tous les enfants âgés de 1 mois à 15 ans hospitalisés dans le service de pédiatrie et dans les urgences médico-chirurgicales pédiatriques.

II.3.1. Critères d'inclusion

Etaient inclus dans cette étude, tous les enfants âgés de 1 mois à 15 ans hospitalisés plus de 24h, ayant reçu un traitement corticoïde.

II.3.2. Critères d'exclusion

Nous n'avons pas pris en compte les patients non hospitalisés, ainsi que ceux hospitalisés mais n'ayant pas bénéficié de prescriptions des corticoïdes ou les patients dont l'âge est inférieur à 1 mois.

II.4. Exploitation des données

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

- Informations relatives au malade :
 - Nom et prénom du malade.
 - L'âge et le poids du malade.
 - Les antécédents personnels.
 - Les corticoïdes déjà pris par le malade.
 - La date d'hospitalisation et la date de sortie.
- Informations relatives à la prise en charge :
 - Lieu d'hospitalisation.
 - Le motif d'hospitalisation.
- Informations relatives au traitement corticoïdes :
 - Le corticoïde prescrit forme et voie d'administration.

- Les associations corticoïdes.
- La posologie.
- Dose journalière (mg/Kg/J).
- La durée du traitement.
- Le résultat (guérison ou échec).
- Commentaires.

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SPSS V21 et Excel 2007.

Le document de thèse a été saisi sur le logiciel Microsoft office Word 2007.

II.5. Analyse statistique

a- description de la population

- La description des variables qualitatives a été faite par la mesure des fréquences avec leurs intervalles de confiance à 95%.
- La description des variables quantitatives a été faite par la mesure des moyennes avec leurs intervalles de confiance à 95%.

b- phase analytique

- La comparaison des fréquences a été faite par le test de khi deux X_2 , avec un seuil de signification fixé à 5%.

II.6. Déroulement de l'étude

- la réalisation du questionnaire était faite en collaboration avec l'encadreur.
- Le recueil des données a été réalisé après consentement oral des parents d'enfants inclus dans l'étude.
- Pour les informations concernant les malades on a interrogé les parents, et en ce qui concerne le traitement, on a interrogé les médecins traitants. Pour la posologie des médicaments on a suivi les fiches thérapeutiques des patients et pour les doses des formes orales on a consulté.

CHAPITRE II :

Résultats

I. Partie descriptive

I.1. Fréquence de la corticothérapie chez les enfants admis au niveau du service de pédiatrie et des UMCp de l'EHS (mère et enfant) Tlemcen

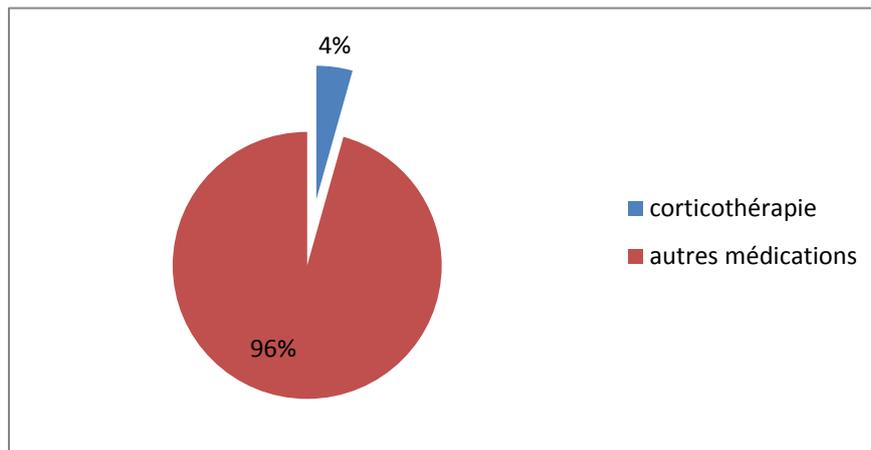


Figure 5. Fréquence de la corticothérapie chez les enfants

Sur les 1762 enfants admis au niveau du service de pédiatrie et des UMCp durant la période allant du 01 novembre 2013 jusqu'au 31 mars 2014, 80 enfants soit 4% ont été hospitalisés au moins 24h pour une corticothérapie.

I.2. Répartition de la corticothérapie selon le mois

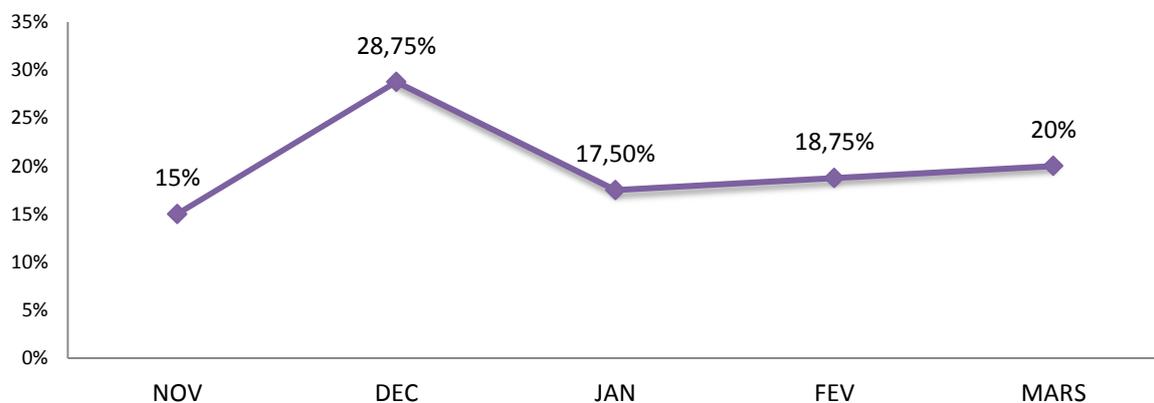


Figure 6. Répartition de la prescription de la corticothérapie selon le mois

Sur les 80 enfants sous corticothérapie, 28,75% ont été admis au mois de décembre 2013.

I.3 Répartition des patients selon le sexe

Tableau XI. Répartition des patients selon le sexe.

Sexe	fréquence	Pourcentage%
Masculin	52	65
Féminin	28	35
Total	80	100

Notre population a présenté un sexe ratio de 1,85 en faveur des garçons.

I.4 Répartition des patients selon l'âge

Tableau XI. Répartition des patients selon l'âge.

Tranche d'âge	Fréquence	Pourcentage%
De 1 à 12 mois	30	37,5
De 13 à 24 mois	9	11,25
De 2 à 5 ans	25	31,25
De 6 à 10 ans	10	12,5
De 11 à 15 ans	6	7,5
Total	80	100

Les nourrissons de moins de 12 mois, ont été les plus représentés avec 37,5%.

L'âge moyen a été de $5,51 \pm 3,58$ (ans) pour les enfants et $7,12 \pm 5,44$ (mois) pour les nourrissons.

I.5 Répartition des patients selon le lieu d'hospitalisation

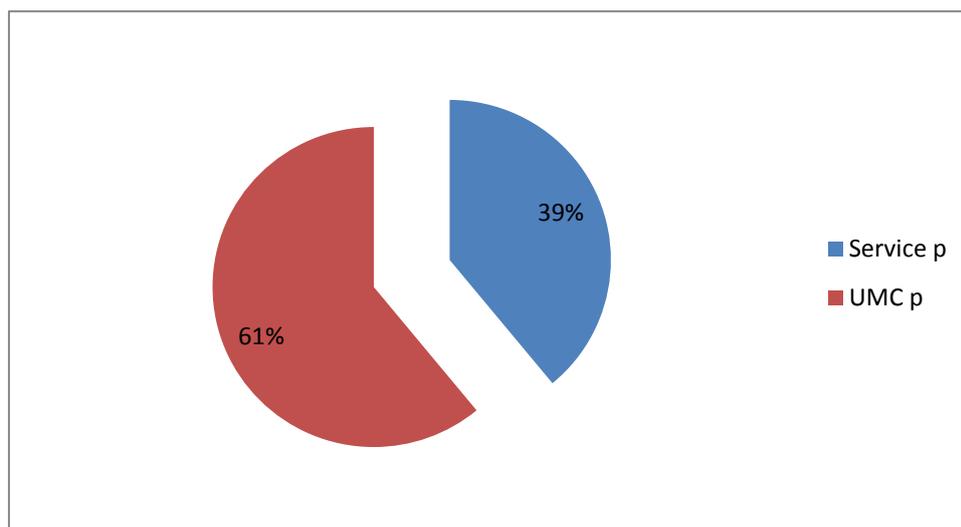


Figure 4 : Répartition des patients selon le lieu d'hospitalisation.

Parmi l'ensemble des patients admis, 61 % ont été hospitalisés au niveau du service des urgences pédiatriques et 39% au niveau du service de pédiatrie générale (Figure 7).

I.6 Répartition des patients selon la durée d'hospitalisation

Tableau XII. Répartition des patients selon la durée d'hospitalisation.

Durée d'hospitalisation	Fréquence	Pourcentage (%)
De 1 à 5 jours	50	62,5
De 6 à 10 jours	18	22,5
De 11 à 15 jours	7	8,8
De 16 à 20 jours	4	5,0
Supérieur à 20 jours	1	1,3
Total	80	100

La durée moyenne d'hospitalisation a été de $5,23 \pm 6,24$ jours.

Les patients dont le séjour a été de 1 à 5 jours et de 6 à 10 jours, ont été les plus nombreux à raison de 62,5% et 22,5% respectivement.

I.7 Répartition des patients selon les antécédents médico-chirurgicaux

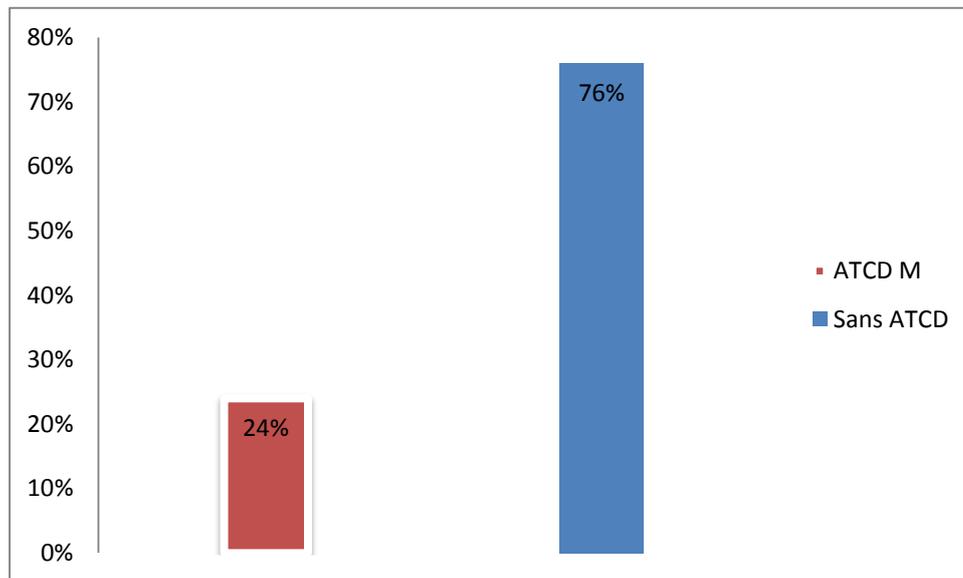


Figure 5: Répartition des patients selon les antécédents médico-chirurgicaux.

Sur les 80 enfants inclus dans l'étude, 76% n'avaient aucun antécédent médical ou chirurgical personnel. Les 24% restants avaient au moins un antécédent médico-chirurgical.

I.8 Répartition des patients selon la corticothérapie antérieure

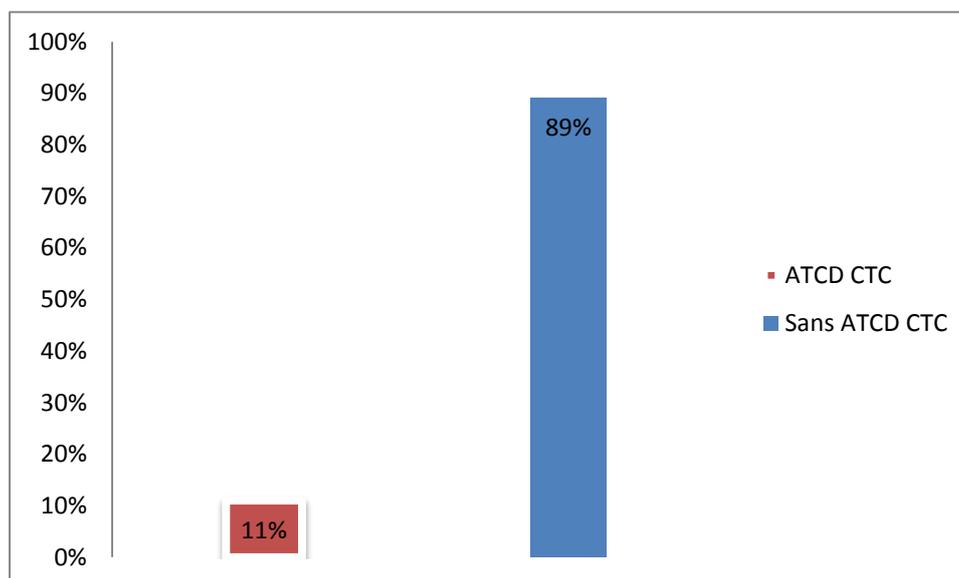


Figure 6: répartition des patients selon une corticothérapie antérieure.

Un pourcentage des patients de 11% avaient déjà pris au moins une corticothérapie antérieure. (Figure 9).

II. Partie analytique

II.1 Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation

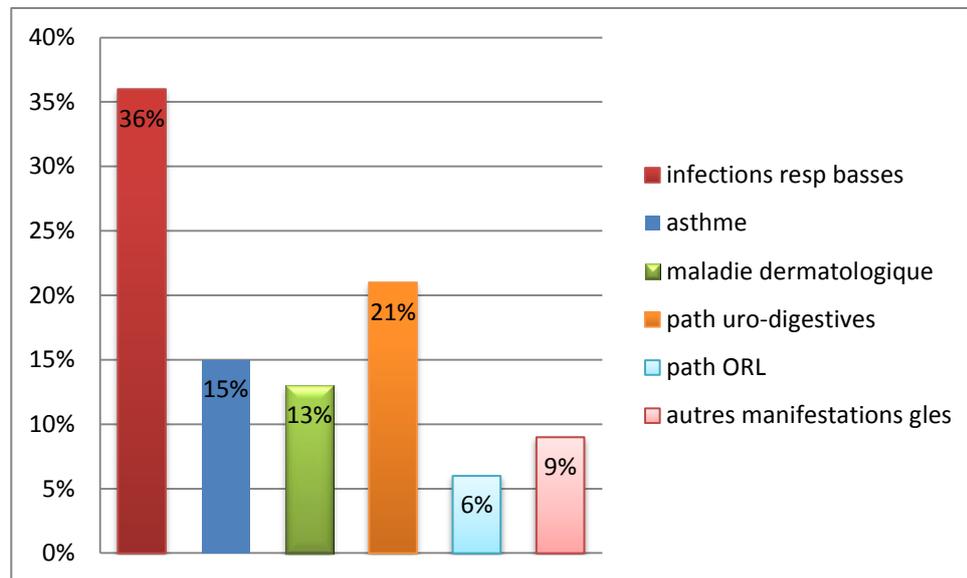


Figure 7: Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation.

Pour les patients inclus dans cette étude, les motifs de consultation les plus fréquents ont été les infections respiratoires basses avec 36% et uro-digestives avec 21% (Figure 10).

II 2 Répartition des patients selon le type de corticoïdes administrés

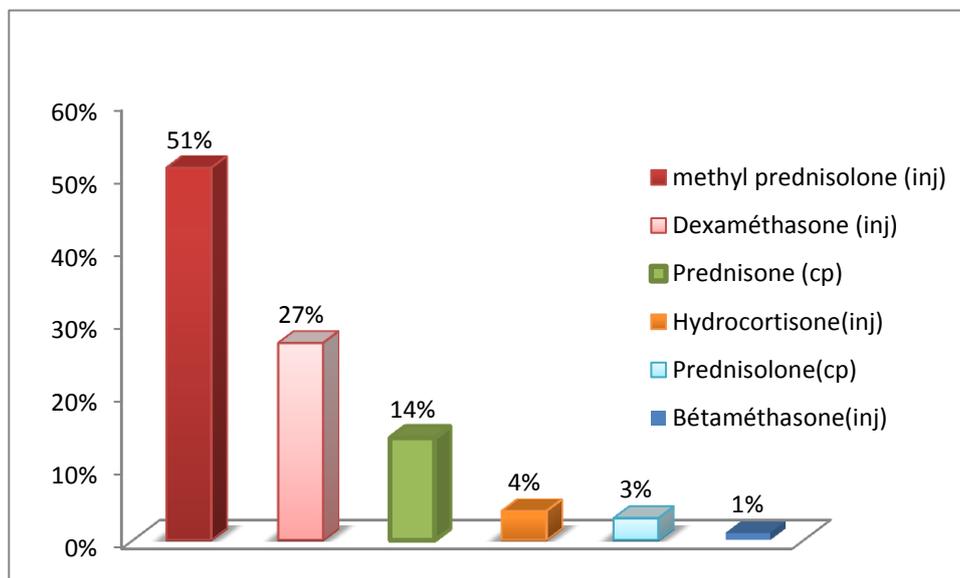


Figure 8: Répartition des patients selon le type de corticoïde administré.

Les corticoïdes les plus utilisés ont été la Méthylprednisolone et la Dexaméthasone en IV avec 51% et 27% respectivement.

II.2 Répartition selon la voie d'administration des corticoïdes

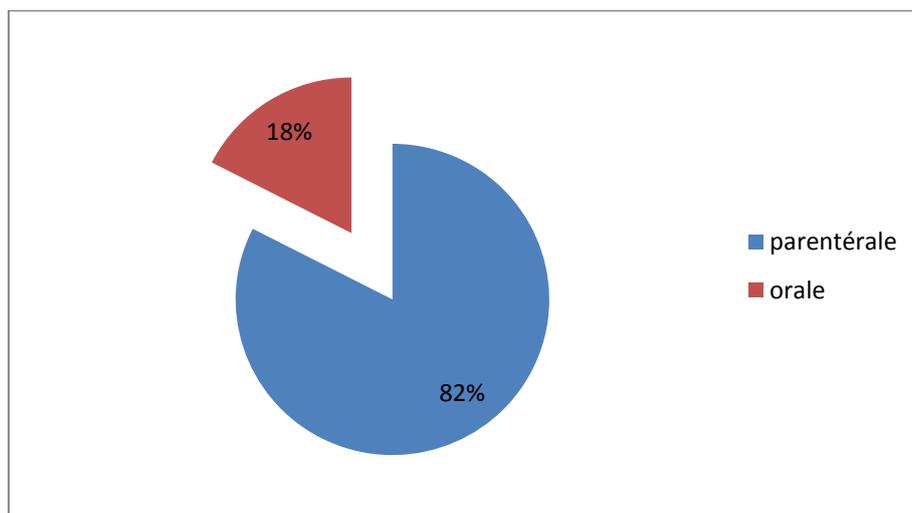


Figure 9: Répartition des patients selon la voie d'administration des corticoïdes.

La voie parentérale est la voie la plus utilisée en corticothérapie (82%).

II.3 Répartition des corticoïdes selon la dose et la durée du traitement

Tableau XIII. Répartition des corticoïdes selon la dose et la durée du traitement.

Corticoïdes prescrits	La durée moyenne (jour)	La dose moyenne (mg/Kg/J)
Méthyl Prednisolone (inj)	46,17	2
Déxaméthasone (inj)	7,08	3,18
Prednisone (cp)	6,82	6,73
Hydrocortisone (inj)	40,83	2,67
Prednisolone (cp)	53	3,50
Bétaméthasone (inj)	12	1

La durée moyenne la plus longue était celle de la Prednisolone (cp) avec 53 jours et la plus courte était celle de la Prednisone (cp) avec 6,82 jours.

II.4 Répartition des patients selon la pathologie et le corticoïde prescrit

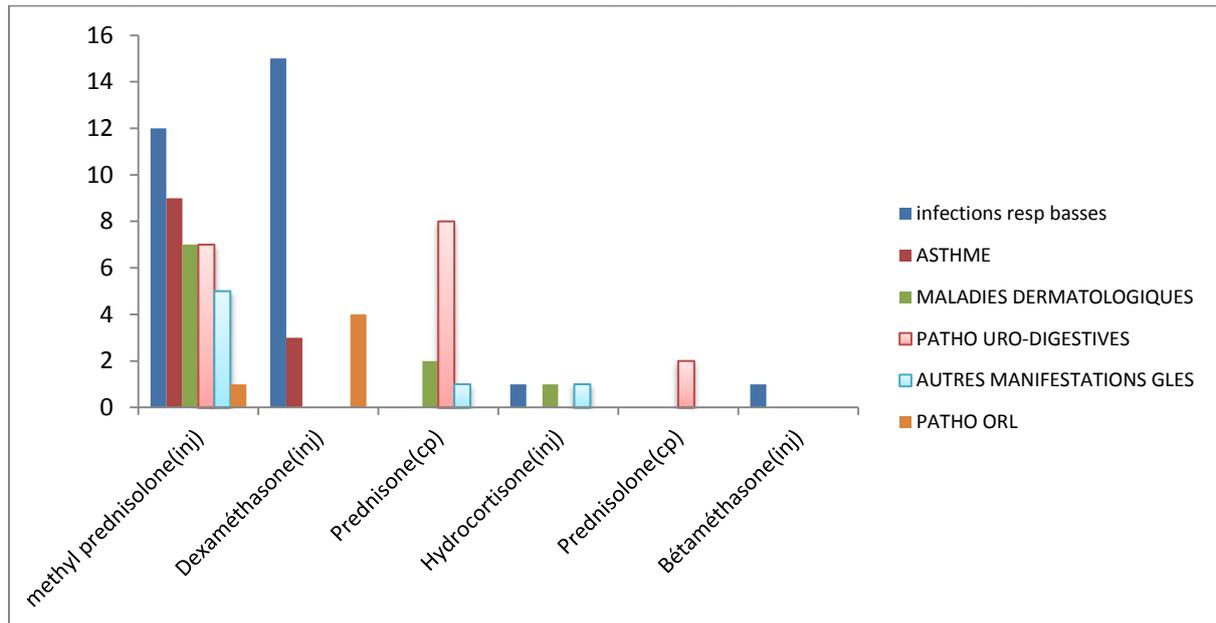


Figure 10: Répartition des patients selon les motifs d'hospitalisation et du corticoïde prescrit.

Dans les infections respiratoires basses le corticoïde le plus utilisé est la dexaméthasone (inj) et la Méthylprednisolone (inj) avec 18,75% et 15% respectivement.

II.5 Répartition des patients selon la localisation de l'infection

II.5.1 Infections respiratoires basses

Tableau XV. CTC prescrits, durées et doses moyennes pour les IRB.

Corticoïdes	Fréquence (n=29)	Pourcentage (%)	La durée moy (jours)	La dose moy (mg/Kg/J)
Methyl prednisolone(inj)	12	41,37	4,5	11,83
Déxaméthasone(inj)	15	51,72	5,6	6,33
Hydrocortisone(inj)	01	3,44	6	6
Bétaméthasone(inj)	01	3,44	1	1

Chez les 29 patients atteints d'infection respiratoire basse la Déxaméthasone (inj) était le corticoïde le plus prescrit (51,72%) avec une durée moyenne de 05 jours, et une dose moyenne de 6,33 mg/Kg/J.

La durée la plus courte est celle de la Bétaméthasone (1j).

II.5.2 Asthme

Tableau XVI. CTC prescrits, durées moyennes et doses moyennes pour l'Asthme.

Corticoïdes	Fréquence (n=12)	Pourcentage (%)	La durée moy (jours)	La dose moy (mg/Kg/J)
Méthyl prednisolone (Inj)	9	75	3,22	23,77
Déxaméthasone (inj)	3	25	5,33	6,3

Chez les 12 patients atteints d'asthme, la méthyl prednisolone (inj) était le corticoïde le plus prescrit (75%) avec une durée moyenne de 3 jours et une dose moyenne de 23,77 mg/Kg/J. La durée de traitement la plus longue était celle de la déxaméthasone (inj) avec 5 jours.

II.5.3 Pathologies dermiques

Tableau XVII. CTC prescrit, durées moyennes et doses moyennes pour les infections cutanées.

Corticoïdes	Fréquence (n=10)	Pourcentage (%)	La durée moy (jours)	La dos moy (mg/Kg/J)
Méthylprednisolone (inj)	7	70	4	53,57
Prednisone (cp)	2	20	6	5
Hydrocortisone (cp)	1	10	1	75

Chez les 10 patients atteints de pathologie dermique, la méthylprednisolone (inj) était le corticoïde le plus prescrit avec un taux de 70%, une durée moyenne de 4 jours, et une dose moyenne de 53,57 mg/Kg/J.

II.5.4 Pathologies uro- digestifs

Tableau XIVIII. CTCs prescrits, durées moyennes et doses moyennes pour les pathologies uro-digestifs.

Corticoïdes	Fréquence (n=17)	Pourcentage (%)	La durée moy (jours)	La dos moy (mg/Kg/J)
Méthyl prednisolone (inj)	7	41,17	2,71	69,57
Prednisone (cp)	8	47,05	16	7,5
Prednisolone (cp)	2	11,76	5	53

Chez les 17 patients atteints de pathologie uro-digestives, la prednisone (cp), la méthyl prednisolone (inj) et la prednisolone (cp) étaient prescrits avec 47,05%, 41,17% et 11,76% respectivement.

La durée de traitement la plus longue était celle de la méthyl prednisolone (inj) avec 70 jours, la plus courte était celle de la prednisolone (cp) avec 4 jours.

II.5.5 Oto-rhino-laryngologie

Tableau XIX. CTCs prescrits, durées moyennes et doses moyennes pour des pathologies ORL.

Corticoïdes	Fréquence (n=5)	Pourcentage (%)	La durée moy (jours)	La dos moy (mg/Kg/J)
Méthyl prednisolone (inj)	1	20	8	10
Déxaméthasone (inj)	4	80	1	10,47

Chez les 5 patients atteints de pathologie ORL la déxaméthasone (inj) était le corticoïde le plus prescrit (80%) avec une durée moyenne de 1 jour et une dose moyenne de 10,47 mg/Kg/j.

II.5.6 Autres manifestations générales

Tableau XX. CTCs prescrits, durées moyennes et doses moyennes pour d'autres infections.

Corticoïdes	Fréquence (n=7)	Pourcentage (%)	La durée moy (jours)	La dos moy (mg/Kg/J)
Méthyl prednisolone (inj)	5	71,42	1,6	134
Prednisone (cp)	1	14,28	4	10
Hydrocortisone (inj)	1	14,28	6	5

Chez les 7 patients présentant des manifestations générales (fièvre, agitation), la méthyl prednisolone (inj) représente le corticoïde le plus prescrit (71,42%) avec une durée moyenne de 1,6 jour et une dose moyenne de 134 mg/Kg/J.

La durée de traitement la plus longue était celle de l'hydrocortisone (inj) avec 6 jours.

II.6 Répartition d'effets indésirables des corticoïdes:

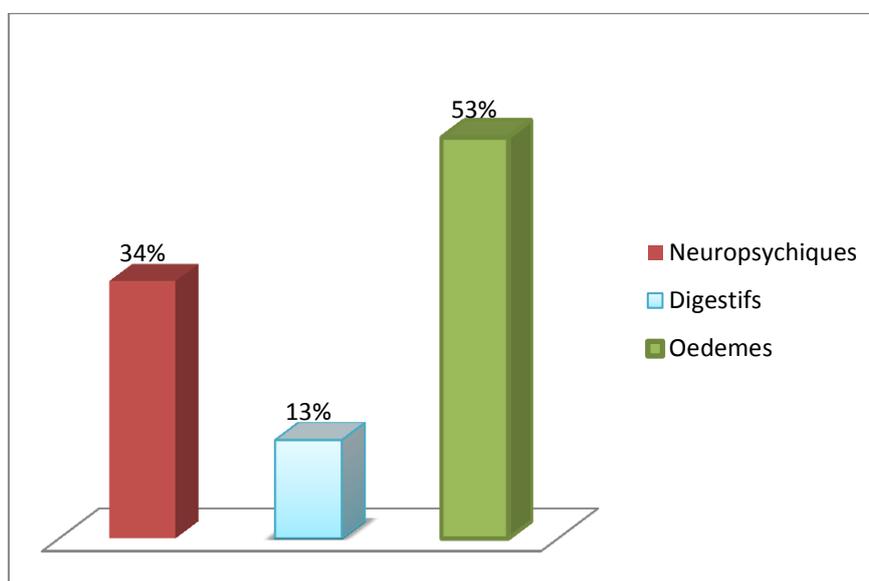


Figure 11: Répartition des différents effets indésirables (EI) des corticoïdes.

Parmi les 80 patients inclus, 34 patients ont été suivis dont 16 ont présentés les effets indésirables prédominés par les œdèmes 53% et neuropsychiques 34%.

II.7 Répartition des différents CTC et leurs EI

On a constaté que la répartition des différents CTC et leurs EI est prédominé par les effets neuropsychiques (hydrocortisone (cp)) (100%), les œdèmes (prednisolone (cp)) (100%).

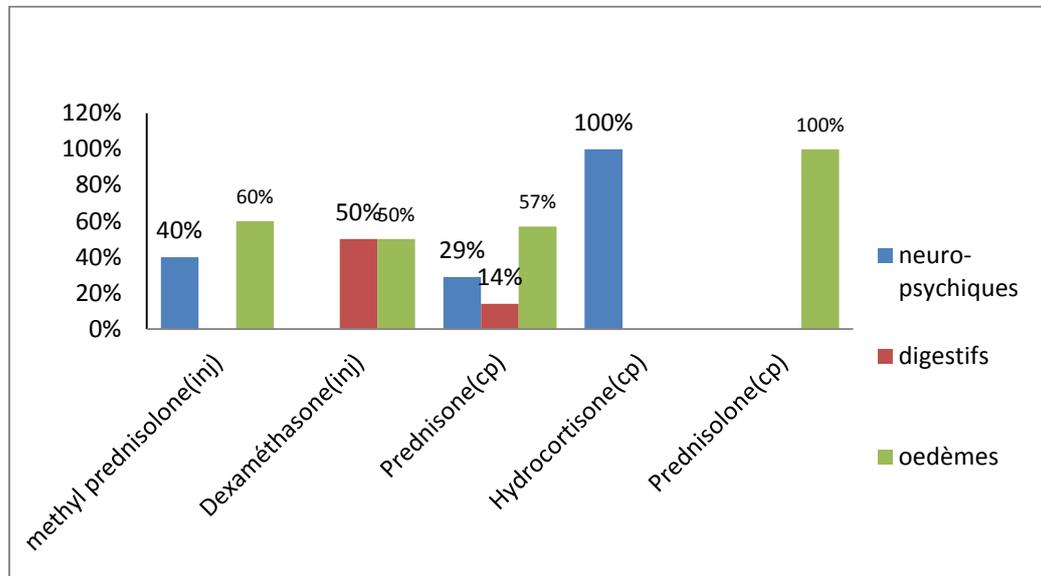


Figure 12. Répartition des différents corticoïdes et leurs effets indésirables.

II.8 Répartition des patients en fonction d'âge et la survenue d'effets indésirables

Tableau XXI. Répartition des patients en fonction d'âge et la survenue d'effets indésirables

	Effet II (-) N (%)	Effet II (+) N (%)	Total N (%)	Khi2	P	OR	IC OR à 95%
NRS	8 (42,1)	5 (33,3)	13 (38,2)	0,273	0,601	1,455	0,356 - 5,945
ENFANT	11 (57,9)	10 (66,7)	21 (61,8)				
	19 (100)	15 (100)	34 (100)				

Selon le test de Khi2 et P, pas de différence significative entre nourrisson et enfant en ce qui concerne la survenue d'effet.

II.9 Répartition des patients en fonction de sexe et la survenue d'effet

Tableau XXII. Répartition des patients en fonction de sexe et la survenue d'effet

			Effets		Total
			Non	oui	
Sexe	Garçon	Effectif	9	10	19
		% compris dans Effets	47,4%	66,7%	55,9%
Fille	Fille	Effectif	10	5	15
		% compris dans Effets	52,6%	33,3%	44,1%
Total	Total	Effectif	19	15	34
		% compris dans Effets	100,0%	100,0%	100,0%

Selon le test

de Khi2 et P, pas de différence significative entre fille et garçon en ce qui concerne la survenue d'effet.

II.10 Répartition des patients selon l'âge, durée, posologie et la survenue d'effet

Tableau XXIII. Répartition des patients selon l'âge, durée, posologie et la survenue d'effet

		N	Moyenne	Ecart-type	Intervalle de confiance à 95% pour la moyenne	
					Borne inférieure	Borne supérieure
					AGE (MOIS)1	Effet II (-)
	Effet II (+)	15	58,200	57,9189	26,126	90,274
	Total	34	51,926	48,5106	35,000	68,853
durée moy H	Effet II (-)	19	7,89	4,795	5,58	10,21
	Effet II (+)	15	10,73	9,565	5,44	16,03
	Total	34	9,15	7,308	6,60	11,70
Posologie	Effet II (-)	19	10,5133	13,29322	3,1518	17,8749
	Effet II (+)	15	78,9558	169,70017	-2,8371	160,7487
	Total	34	48,7606	130,28019	3,3037	94,2175

II.11 Etude selon le coût du traitement

Tableau XXIV. CTCs prescrits et leur coût journalier moyen.

Corticoïdes prescrits	Coût journalier moyen (DA/jour)
Méthyl prednisolone(inj)	1740,79
Déxaméthasone(inj)	765,58
Prednisone(cp)	739,2
Hydrocortisone(inj)	115,5
Prednisolone(cp)	155
Bétaméthasone(inj)	21,480

La corticothérapie la plus onéreuse était celle de la méthyl prednisolone (inj) (1740,79 DA/jour), suivi de la déxaméthasone (inj) (765,58 DA/jour).

Le traitement le moins cher était celui de la bétaméthasone (inj) (21,48 DA/jour).

Tableau XXV. Coût moyen de la corticothérapie selon le motif d'hospitalisation.

Motifs d'hospitalisation Corticoïde (DA)	Coût moyen du traitement
Infections R B	4302,36
Asthme	2023,15
Pathologies dermiques	1308,30
Pathologie uro-digestif	1261,67
ORL	534,56
Autres manifestations gls	2685,72

L'infection respiratoire basse était la plus chère à traiter (4302,36 DA), la moins chère était la ORL (534,56 DA).

NB : Pour le coût du traitement on a comptabilisé que le prix de corticoïde seul, c'est-à-dire, le coût des examens complémentaires, ainsi que le coût du consommable (seringue, sérum, tubulaires...) n'ont pas été pris en considération.

CHAPITRE III :

Discussion

III. Discussion

- Le taux de prescription des corticoïdes élevé, était observé chez les patients du sexe masculin (65%), soit un ratio de 1,85.

Ce résultat est comparable à celui de BENNETT (50) qui a trouvé un taux de 55% en faveur des patients du sexe masculin.

-La prescription des corticoïdes a été très élevée dans la tranche d'âge de moins d'un an (37,5%) avec un âge moyen de $5,51 \pm 3,58$ ans.

Pour BENNETT l'âge moyen a été de $4,81 \pm 4,09$ ans ce qui ne reflète aucune différence [50].

Nous avons constaté dans notre étude que les nourrissons ont été le plus souvent hospitalisés pour des infections du jeune âge ce qui est comparable à la littérature. Il est bien connu que dans cette catégorie d'âge les infections sont fréquentes vu l'immaturation de leur système immunitaire par rapport aux enfants plus âgés qui ont déjà subi une stimulation antigénique antérieure par des germes (virus ou bactéries), c'est pour cela que le taux d'hospitalisations d'enfants âgés de plus de 10 ans, pour des infections, est relativement inférieur (7,5%).

Les corticoïdes les plus souvent utilisés étaient la Prednisone (cp) et la Dexaméthasone (inj), ce qui semble en concordance avec la corticothérapie probabiliste en cas d'infections présumées bactériennes à titre externe.

Dans notre étude, le traitement d'affections respiratoires basses (pathologies infectieuses des voies respiratoires basses et l'asthme) constituait l'indication thérapeutique la plus fréquente (51%), suivi de 21% des affections uro-digestifs et 13% des affections dermatologiques. Ces résultats sont comparables à ceux retrouvés par TENNCARE [56] et BLANLOIEL [55] avec 71% et 34% pour les infections respiratoires basse ainsi que 11% et 14% pour les affections dermatologiques.

Etant donné que notre étude s'est déroulée pendant la période hivernale il est logique d'avoir une prédominance des infections respiratoires basses (bronchiolites, bronchite, ...).

Les patients dont le séjour était de 1 à 5 jours, ont été les plus nombreux, soit 62,5% avec une durée moyenne d'hospitalisation de $5,23 \pm 6,24$ jours ce résultat est comparable à celui de

l'étude de BENNETT [50] qui avait trouvé un taux de 82% et 7 jours comme durée moyenne d'hospitalisation.

Les corticoïdes les plus prescrits, selon notre étude, étaient la méthylprednisolone (inj) et la dexaméthasone (inj) avec 51% et 27% respectivement, comme l'a rapporté l'étude de BLANLOEIL [55] avec 56% et 15%.

Nous constatons que la voie parentérale a été la plus utilisée (82%) alors qu'elle ne semble utile que pendant 2 ou 3 jours, sauf pour les syndromes néphrotiques et infectieux laissant la place à la voie orale.

Les doses moyennes des corticoïdes sont tout à fait en harmonie avec les fourchettes thérapeutiques que l'on rencontre dans les fiches de posologie infantiles des corticoïdes.

La durée moyenne la plus longue était celle de la Prednisolone (cp) avec 53 jours et la plus courte était celle de la Prednisone (cp) avec 6,82 jours.

Dans notre étude, les infections respiratoires ont été les indications les plus fréquentes (36%). BENNETT (50) et TENNCARE (56) l'avaient également conclu avec une proportion de 35% et 34% respectivement. Les infections respiratoires aiguës occupent une place importante dans l'infectiologie pédiatrique.

L'utilisation des deux corticoïdes: la méthylprednisolone (inj) et la dexaméthasone (inj) est tout à fait justifiée de même que pour leurs durées de traitement.

Les patients présentant des manifestations asthmatiques constituent 15% des cas, BLANLOEIL (55) a obtenu un résultat comparable (10 à 15%). [55]

La méthylprednisolone (inj) était le corticoïde le plus prescrit (75%) avec une durée moyenne de 3 jours et une dose moyenne de 23,77 mg/Kg/J.

La durée de traitement la plus longue était celle de la dexaméthasone (inj) avec 5 jours.

Dans notre étude, les infections cutanées constituent 13% des cas, ce résultat est comparable à celui de BICHAT (15%) [52] et de TENNCARE (14%) [56].

Il s'agit d'infections cutanées sévères (Purpura rhumatoïde, Pâleur cutanéomuqueuse).

L'utilisation de la méthylprednisolone (inj) et la prednisone (cp) est tout à fait justifiée ainsi que la durée et la dose moyenne.

Les patients présentant des pathologies uro-digestifs constituent 21% des cas, BENNETT (50) a obtenu un résultat comparable (4%). [50]

la prednisone (cp), La méthylprednisolone (inj) et la prednisolone (cp) étaient prescrits avec 47,05%, 41,17% et 11,76% respectivement.

La durée de traitement la plus longue été celle de la prednisone (cp) avec 16 jours, la plus courte été celle de la méthylprednisolone (inj) avec 2 jours.

Les manifestations générales représentaient 11% de la totalité des pathologies, BENNETT a trouvé le même résultat 11%. [50]

La méthylprednisolone (inj) représente le corticoïde le plus prescrit (71,42%) avec une durée moyenne de 1,6 jour et une dose moyenne de 134 mg/Kg/J.

La durée de traitement la plus longue était celle de l'hydrocortisone (inj) avec 6 jours.

Les pathologies Oto-rhino-laryngologiques constituent 6% des cas, ce résultat est comparable a celle de BENNETT avec 7% [50] en revanche, elle est augmentée dans l'étude de TENNCARE avec 21% [56].

La dexaméthasone (inj) était le corticoïde le plus prescrit (80%) avec une durée moyenne de 1 jour et une dose moyenne de 10,47 mg/Kg/j.

- la fréquence des effets indésirables, liés à la cure courte et longue de corticothérapie chez les enfants, était de 20% incluant les œdèmes en premier lieu avec 53%, suivie des effets neuropsychique 34% et digestifs 13%. Ce résultat est comparable avec celui de BENNETT [50] qui a trouvée un taux de 38%.

- L'âge moyen des enfants qui avaient présenté un effet indésirable lié à la cure courte et longue de la corticothérapie était de $(7 \pm 4,64)$ ans) Ce résultat est comparable a celle de BENNETT [50] avec un moyen de $(5,53 \pm 3,89)$ ans).

- L'âge moyen des enfants qui n'avaient pas présenté un effet indésirable était de $(5,5 \pm 2,9)$ ans). BENNETT [50] a trouvé un moyen de $(4,34 \pm 4,16)$ ans).

-Dans notre étude la dose moyenne journalière de la corticothérapie chez les enfants qui avaient présenté un effet indésirable, lié à la corticothérapie de courte et longue durée en cours au moment de leur admission aux services pédiatriques, était ($14,5 \pm 20,6 \text{ mg.kg}^{-1}$), alors qu'elle était ($79 \pm 169,7 \text{ mg.kg}^{-1}$) chez les enfants qui n'avaient pas présenté d'effet indésirable lié à leur corticothérapie de courte et longue durée. Ce résultat est comparé à celle de BENNETT [50] avec une moyenne de ($0,95 \pm 0,94 \text{ mg.kg}^{-1}$) pour les enfants qui avaient présenté un effet indésirable, et ($0,91 \pm 0,40 \text{ mg.kg}^{-1}$) pour les autres.

- Le coût élevé dans le traitement de certaines infections est dû d'une part à la durée étendue du traitement et d'autre part au prix du médicament.

CONCLUSION

Les corticoïdes constituent une thérapie puissante et irremplaçable dans de nombreuses pathologies.

Leur introduction depuis les années 50 a été à l'origine d'une véritable révolution thérapeutique, transformant du tout au tout le pronostic de maladies autrefois mortelles, en particuliers les maladies systémiques.

Les propriétés anti-inflammatoires des glucocorticoïdes leur confèrent un rôle capital en rhumatologie, ainsi que dans le traitement de l'asthme, d'infections respiratoires basses.....

Cependant, il est essentiel de ne pas perdre de vue leurs effets indésirables potentiels, qui doivent toujours être pris en compte à leur juste titre, lors de l'évaluation du rapport bénéfice-risque d'une corticothérapie pour un patient, et ce, avant sa prescription.

La plupart de ces effets indésirables peuvent être prévus ou combattus, mais une parfaite connaissance de leurs indications et de leurs complications est absolument indispensable.

La corticothérapie prolongée chez l'enfant ne doit être envisagée qu'en cas de stricte nécessité et après avoir fait un diagnostic précis de l'affection en cours.

Son effet purement suspensif, ce qui expose à une réapparition des symptômes lors des tentatives de sevrage et ou de réduction des doses. Ses effets secondaires sont nombreux et viennent s'ajouter aux conséquences de la maladie sous-jacente.

Elle nécessite une surveillance et des précautions particulières. Une large part doit être accordée à la surveillance de la croissance et à la diététique, afin de limiter au maximum les risques d'obésité et ou de petite taille définitive.

Recommandations

□ Nous recommandons de concevoir un service de pédiatrie plus grand, plus adapté pour la prise en charge de nombreux malades qu'il reçoit avec intégration des urgences dans la pédiatrie générale, ce qui permet d'éviter l'évacuation des malades, et d'utiliser en commun les ressources humaines, personnel paramédical et médical, ainsi que les moyens matériels, ce qui rendrait plus facile toute étude sur les différentes pathologies des enfants hospitalisés dans cette structure.

□ Dans le but de faciliter le recueil des données pour études scientifiques, épidémiologiques ou autres, la mise en place d'un dossier d'hospitalisation de pédiatrie, qui concerne l'enfant ou le nourrisson est nécessaire.

Nous avons pris connaissance de la mise au point d'un prototype d'un dossier médical complet qui a été rétabli par le chef de service et qui ne demanderait qu'à être imprimé, avec un dossier pour chaque malade, qui demande aussi à être correctement rempli par les médecins résidents et/ou internes, et contrôlé par les médecins spécialistes en pédiatrie pour s'assurer de sa bonne tenue par les résidents, puisque la tenue des dossiers médicaux fait partie du programme de spécialité de pédiatrie pour ces derniers.

□ La durée d'hospitalisation doit être la plus courte possible, elle doit viser à améliorer l'état général, autrement, une corticothérapie par voie orale de relais est tout à fait adéquate et permet la sortie du malade et un traitement à domicile, sauf pour les infections sévères.

□ Chez l'enfant la dose et la durée du traitement corticoïde doivent être calculées selon le poids de l'enfant jusqu'à 40 kg, à partir de ce poids la dose adulte pourrait être alors administrée.

Une attention particulière doit être portée à certains corticoïdes.

□ En ce qui concerne l'indication de la corticothérapie dans les bronchiolites il faut savoir que le taux de surinfection bactérienne est de 1%, par conséquent nous recommandons de respecter scrupuleusement l'indication de la corticothérapie dans ce type d'infections d'origine virale, qui est très fréquente en automne et en hiver où elle peut toucher près de 50% des nourrissons.

□ En cas d'infection il faut bien préciser le diagnostic avant de décider d'une corticothérapie.

□ Nous recommandons de tenir compte du coût du traitement des corticoïdes utilisés car certains sont très onéreux, dans la mesure du possible il faut tenter d'utiliser en 1ère intention selon le site infectieux le corticoïde le plus efficace et le moins cher possible.

Références Bibliographiques

- [1] MONASSIER. Faculté de Médecine de Strasbourg, Module de Pharmacologie Générale. « Les anti-inflammatoires stéroïdiens » - janvier 2005.
- [2] BERTRAND W., OLIVIER C. – Corticoïdes et corticothérapie. In : Pathologie. Science.
- [3] OMAR DAHMANI, AMAL BELCAID, OUAFA EL AZZOUZI, HAYAT EL HAMI.
- [4] PHILIPPE CHAFFANJON. 2010/2011 Université Joseph Fourier de Grenoble.
- [5] SILBERNAGL S., DESPOPOULOS A. – Système endocrinien et hormones. Corticosurrénales : glucocorticoïdes – in : Atlas de poche de physiologie. 2^{ème} édition. Paris, Médecine-Sciences. Flammarion, 1992; p.260-261.
- [6] VAN DER LAAN S., MEIJER O. C. « Pharmacology of glucocorticoids: Beyond receptors ». *European Journal of Pharmacology* 2008. Vol. 585, n°2-3, p. 483-491. Disponible sur: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.01.060> >
- [7] MCCOLL A., MICHLEWSKA S., DRANSFIELD I., ROSSI A. G. « Effects of Glucocorticoids on Apoptosis and Clearance of Apoptotic Cells ». *The Scientific World JOURNAL* 2007. Vol. 7, p. 1165-1181. Disponible sur: < <http://dx.doi.org/10.1100/tsw.2007.224> >
- [8] RHEN T., CIDLOWSKI J. A. « Anti-inflammatory Action of Glucocorticoids — New Mechanisms for Old Drugs ».
- [9] BUTTGEREIT F., SCHEFFOLD A. « Rapid glucocorticoid effects on immune cells ». *Steroids* 2002.
- [10] LOWENBERG M., STAHN C., HOMMES D., BUTTGEREIT F. « Novel insights into mechanisms of glucocorticoid action and the development of new glucocorticoid receptor ligands ». *Steroids* [En ligne]. octobre 2008. Vol. 73, n°9-10, p. 1025-1029. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2007.12.002> >

[11] GROENEWEG F. L., KARST H., DE KLOET E. R., JOËLS M. « Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors at the neuronal membrane.

[12] JEAN SIBILIA., OLIVIER MEYER., LOIC GUILLEVIN. « Traités des maladies et syndromes systémiques ». 2008, 5 eme édition.

[13] EMILIE D., ETIENNE S. – Glucocorticoïdes : mode d'action et pharmacocinétique. *Rev.Prat*, 1990: 40 (6) : 511-511.

[14] ROCHICCIOLI P. – La corticothérapie en pédiatrie – in : *Corticothérapie. Les clefs de la pratique*. Paris, laboratoire Houdé, (s d) ; p. 91-97.

[15] OIKARINEN A., AUTIO P. – New aspects of the mechanism of corticosteroid-induced dermal atrophy- *Clin. Exp. Dermatol.* 1991; 16 (6): 416-419.

[16] BOURRAIN J. « Allergie immédiate aux corticoïdes ». *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* [En ligne]. janvier 2002. Vol. 42, n°1, p. 57-60. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0335-7457\(01\)00113-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0335-7457(01)00113-7) >.

[17] RAISON-PEYRON N. « Allergie aux corticoïdes ». *Revue Française d'Allergologie* [En ligne]. octobre 2009. Vol. 49, Supplément 1, n°0, p. S7- S12. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1877-0320\(09\)72477-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1877-0320(09)72477-7)

[18] SCHÄCKE H., DÖCKE W.-D., ASADULLAH K. « Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids ». *Pharmacology & Therapeutics*. Octobre 2002. Vol. 96, n°1, p. 23-43.

[19] ARORA M. K., YADAV A., SAINI V. « Role of hormones in acne vulgaris ». *Clinical Biochemistry* .September 2011. Vol. 44, n°13, p. 1035- 1040.

[20] MUNSCH B., CHAUFFERT B., CUNY C., LORCERIE B., MARTIN F. « Perforation de diverticule colique sous corticoïdes : une complication à connaître et à reconnaître ». *La Revue de Médecine Interne*. février 1995.

- [21] MECILI M., SIMON C., DREYFUSS L., WELSCH M., FLEURY M., ANDRES E. « Pancréatite aiguë sous bolus de Méthylprednisolone : à propos d'une observation ». *La Revue de Médecine Interne*. décembre 2009. Vol. 30, p.2009.10.249.
- [22] GOICHOT B. « Peut-on prédire l'insuffisance surrénale secondaire à la corticothérapie ? » *La Revue de Médecine Interne*. mai 2010. Vol. 31, n°5, p. 329-331.
- [23] GAGLIARDI L., LE JEUNNE C. « Corticothérapie et diabète ». *La Presse Médicale*. avril 2012. Vol. 41, n°4, p. 393-399.
- [24] PANTELAKIS S. N., SINANIOTIS C. A., SBIRAKIS S., IKKOS D., DOXIADIS S. A. « Night and Day Growth Hormone Levels During Treatment with Corticosteroids and Corticotrophin ». *Arch Dis Child*. 8 janvier 1972. Vol.
- [25] GODBOLE T. R., DABADGHAO P. « Glucocorticoid use in children: The problems and solutions ». *Indian Journal of Rheumatolog*. mai 2012. Vol. 7, n°1, p. 112-116.
- [26] ROBSON H., ANDERSON E., EDEN O. B., ISAKSSON O., SHALET S. « Chemotherapeutic agents used in the treatment of childhood malignancies have direct effects on growth plate chondrocytes proliferation ». *J Endocrinol*. 5 janvier 1998. Vol. 157, n°2, p. 225-235. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1677/joe.0.1570225> >.
- [27] CAPEAU J., VIGOUROUX C., MAGRÉ J., LASCOLS O., CARON M., BASTARD J.-P. « Les syndromes lipodystrophiques : des adipopathies congénitales ou acquises ». *Comptes Rendus Biologies*. 2006. Vol. 329, n°8, p. 639-652. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.crv.2005.11.008> >.
- [28] FARDET L., CABANE J., LEBBÉ C., MOREL P., FLAHAULT A. « Incidence and risk factors for corticosteroid-induced lipodystrophy: A prospective study ». *Journal of the American Academy of Dermatology*. octobre 2007. Vol. 57, n°4, p. 604-609. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2007.04.018> >.
- [29] HAMMER F., STEWART P. M. « Cortisol metabolism in hypertension ». *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*.2006.

- [30] SZWEBEL T.-A., LE JEUNNE C. « Risques cardiovasculaires d'une corticothérapie ». *La Presse Médicale*. avril 2012. Vol. 41, n°4, p. 384-392.
- [31] PERROT S., LE JEUNNE C. « Atteinte musculaire et glucocorticoïdes ». *La Presse Médicale*. avril 2012. Vol. 41, n°4, p. 422-426. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2012.01.004> >.
- [32] PEREIRA R. M. R., DE CARVALHO J. F. « La myopathie cortisonique ». *Revue du Rhumatisme*.2010.
- [33] BANNWARTH B. « Problèmes rhumatologiques iatrogènes ». *EMC – Médecine*.2005. Vol. 2, n°4, p. 378-384. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.emcmed.2005.06.002> >.
- [34] LAFFORGUE P. « Ostéonécrose de la tête fémorale ». *Revue du Rhumatisme* [En ligne]. février 2009.
- [35] LAURES-GROS M., MEUREE A., KONATE A.-P., RULLIER P., RIVIERE S., FONTAINE C., ROUBILLE C., LE QUELLEC A. « Ostéonécrose vertébrale isolée de L2 mimant une spondylite : le diagnostic difficile d'une complication inhabituelle de la corticothérapie ». *La Revue de Médecine Interne*
- [36] HAYEM G. « Tendinopathies induites par les médicaments ». *Revue du Rhumatisme* [En ligne]. avril 2002. Vol. 69, n°4, p. 406-410.
- [37] TAVASSOLI N., MONTASTRUC-FOURNIER J., MONTASTRUC J. L., CENTRES F. A. OF R. P. « Psychiatric adverse drug reactions to glucocorticoids in children and adolescents: a much higher risk with elevated doses ». *British Journal of Clinical Pharmacology*.2008. Vol. 66, n°4, p. 566–567. Disponible sur: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2008.03219.x> >.
- [38] KAYANI S. « Adverse Behavioral Effects of Treatment for Acute Exacerbation of Asthma in Children*: A Comparison of Two Doses of Oral Steroids ». *Chest*. 2002. Vol. 122, n°2, p. 624-628.

[39] DAMSTED S. K., BORN A. P., PAULSON O. B., ULDALL P. « Exogenous glucocorticoids and adverse cerebral effects in children ». *European Journal of Paediatric*.

[40] LEBRETON O., WEBER M. « Complications ophtalmologiques des corticoïdes systémiques ». *La Revue de Médecine Interne*.

[41] FEL A., ASLANGUL E., LE JEUNNE C. « Indications et complications des corticoïdes en ophtalmologie ». *La Presse Médicale*. avril 2012. Vol. 41, n°4, p. 414-421. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2012.02.001>.

[42] VIGNES S., WECHSLER B. « Place de la corticothérapie brève dans les affections non malignes ». *La Revue de Médecine Interne*.

[43] JACQZ-AIGRAIN E., BURTIN P., AZEVEDO I., CAVAILLON J., CEZARD J., CZERNICHOW P., LE BOURGEOIS M., MAHUT B., MERCIER J., NARCY P. « Les corticoïdes: pharmacologie et indications des cures courtes en pédiatrie ». *Archives de Pédiatrie*.1995. Vol. 2, n°4, p. 353- 364. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/0929-693X\(96\)81159-6](http://dx.doi.org/10.1016/0929-693X(96)81159-6) >

[44] SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANÇAISE. *Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né)*. 2008. Disponible sur : < [http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/Meningite s_consensus-long.pdf](http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/Meningite_s_consensus-long.pdf) >.

[45] DELLINGER R. P., LEVY M. M., CARLET J. M., BION J., PARKER M. M., JAESCHKE R., REINHART K., ANGUS D. C., BRUN-BUISSON C., BEALE R., CALANDRA T., DHAINAUT J.-F., GERLACH H., HARVEY M., MARINI J. J., MARSHALL J., RANIERI M., RAMSAY G., SEVRANSKY J., THOMPSON B. T., TOWNSEND S., VENDER J. S., ZIMMERMAN J. L., VINCENT J.-L. « Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 ». *Critical Care Medicine*. janvier 2008. Vol. 36, n°1, p. 296-327.

[46] ROSSI A., ILLOUZ S., ANNANE D. « Faut-il toujours utiliser les corticoïdes dans le choc septique ? » *Réanimation*. 2009. Vol. 18, n°4, p. 309-322.

[47] GIESSING M., MULLER D., WINKELMANN B., ROIGAS J., LOENING S. A. « Kidney Transplantation in Children and Adolescents ». *Transplantation Proceedings*. Septembre 2007.

[48] INABA H., PUI C.-H. «Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia». *The Lancet Oncology*. 2010. Vol. 11, n°11, p. 1096-1106. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70114-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70114-5) >;

[49] BERNARD B., GILLES B., JULIEN B. – Prescription et surveillance des antis inflammatoires. Stéroïdiens et non stéroïdiens.

[50] Emily BENNETT. Etude des caractéristiques des prescriptions chez l'enfant de cures courte de la corticothérapie au moment de l'admission aux urgences pédiatriques.

[51] C. Marguet., les recherches sur les avancées en pneumo pédiatrie (GRAPP). 2006.

[52] BOCCARA O., TOULON A. service de Dermatologie. Hôpital Necker. Paris.

[53] GRANRY J C., DUBE L., MONRIGAL J P., Unité d'anesthésie et de réanimation polyvalente de l'enfant, CHU, 49033 Angers cedex 01, France.

[54] BERNARD B. Prescription et surveillance des AIS et AINS. 2005.

[55] BLANLOEIL Y., TEURNIES Y., DEMEURE D. Service d'anesthésie réanimation chirurgicale. CHU, Nantes, Hospital.

[56] COOPER W. O., STAFFA J. A., RENFREW J. W., GRAHAM D. J., RAY W. A. « Oral Corticosteroid Use Among Children in TennCare ». *Ambulatory Pediatrics* .septembre 2002. Vol. 2, n°5, p. 375-381.

ANNEXES

Annexe 1 : Méthylprednisolone :

Poudre lyophilisée + solvant pour solution injectable. Boite de 1 flacon + ampoule.

MEPRENAL 20mg/2ml_ **MEPRENAL** 40mg/2ml.

Indications :

Ce médicament est un corticoïde. Il est indiqué pour son effet anti-inflammatoire.

Mode d'emploi et posologie :

Voies injectables, intraveineuses et intramusculaire.

Annexe 2 : Déxaméthasone : 4mg

Ampoule injectable 1ml : Boite de 5 ampoules.

Stéroïde de synthèse utilisé pour son effet anti-inflammatoire.

Indication :

Celles de la corticothérapie, par voie générale ou locale lorsqu'une corticothérapie rapide et intense est recherchée.

Posologie :

Traitement de courte durée.

Mode et voie d'administration : IV ou IM, Injection locale.

Annexe 3 : Hydrocortisone

Poudre pour préparation injectable usage parentérale.

Boite de 50 flacons. Modèle hôpital.

Indication :

Corticothérapie d'urgence, états de choc et des détresses respiratoires.

Mode d'emploi et posologie :

IV lente, IM.

Enfants et nourrissons : selon l'âge et le poids du malade, cette posologie ne sera inférieure à 25 mg/j.

Annexe 4 : Prednisone : 5mg

Comprimés blancs, biconvexes.

Boite de 30 cp.

Indications :

Traitement de certaines affections ou maladies inflammatoires.

Posologie et voie d'administration :

Voie orale.

Enfants de plus de 06 ans : 0,5 à 2 mg/kg/j.

Annexe 5 : Bétaméthasone : 4mg

Solution injectable.

Ampoule auto cassables de 1ml. Boite de 3.

Modèle hospitalier : boite de 25.

Indication :

1. Usage systémique :

.Allergiques : œdème de Quincke sévère en complément des antihistaminiques.

Choc anaphylactique en complément de l'adrénaline.

.Infectieuses : -Fièvre typhoïde sévère.

-Laryngite striduleuse chez l'enfant.

.Neurologiques.

.ORL.

2. Usage locale :

-Dermatologique. -ORL

-Ophtalmologique. -Rhumatologique.

Posologie et mode d'administration :

Equivalence anti-inflammatoire (equipotence) pour 5mg de prednisone : 0,75mg de bétaméthasone.

Usage systémique : inj IV ou IM.

1 à 4 ampoule à répéter dans les 24 h selon l'état du malade.

Annexes 6 :

QUESTIONNAIRE

Centre Hospitalier-Universitaire de Tlemcen
Etablissement Hospitalier Spécialisé (MERE ET ENFANT)

FICHE DE CORTICOTHERAPIE N° :

NOM :		PRENOM :		SEXE :		AGE :		POIDS :	
ATCDs :		ATCDs (corticoïdes) :							
Date d'hospitalisation :				Motif d'hospitalisation :			Date de sortie :		
RQ	CORTICOIDES	POSOLOGIE	DOSE(mg/kg/j)	Durée		Résultat			
				du	au				
<u>Commentaire :</u>									
Prise en charge :		UMC SERVIVE DE PEDIATRIE							

Résumé :

La corticothérapie semble être une prescription relativement fréquente en pédiatrie.

Le but était d'évaluer la prévalence de la corticothérapie chez les enfants administrés dans le service de pédiatrie de l'EHS (mère et enfant) et UMCp Tlemcen selon une étude descriptive transversale durant une période de 05 mois (du 01 novembre 2013 au 31 mars 2014). La taille de l'échantillon était de 80 enfants âgés de 01 mois à 15 ans hospitalisés plus de 24h, ayant reçu un traitement corticoïdes. Les données ont été collectées à l'aide d'un questionnaire.

Cette étude nous révèle la forte incidence des maladies d'origine infectieuse chez les nourrissons de moins d'un an (37,5% des cas), les infections respiratoires étaient les plus fréquentes (36%). la methyl prédnisolone (inj) avec 51% était le corticoïde le plus prescrit. Vu l'usage de la voie parentérale (82%) la durée d'hospitalisation était en moyenne de 5,23 jours.

Les doses et les durées de la corticothérapie étaient généralement en harmonie avec la littérature. Chaque type d'infection a été étudié à part pour mieux apprécier les indications des corticoïdes probables. Le coût total des corticothérapies mis en jeu était 15653, 31 dinars. La rédaction des protocoles thérapeutiques et d'arbres décisionnels ainsi que la création d'un comité pour la corticothérapie à usage hospitalier devraient permettre de mieux rationaliser les prescriptions des corticoïdes.

Les mots clés : corticoïde, infection, pédiatrie

Abstract:

The corticosteroid therapy seems to be relatively frequent in pediatric prescription

The purpose was to evaluate the corticosteroids in the pediatric ward of the EHS (mother and child) and UMCp, according to a cross-sectional descriptive study over a period of 05 months (from 01 November to 31 March). The sample size was 80 children from old 01 months to 15 years hospitalized more than 24H having received corticosteroid treatment. Data were collected using a questionnaire. This study reveals the high incidence of infectious disease in infants less than one year (37,5% of cases), respiratory infections were the most frequent (36%). Methyl prednisolone (inj) with (51%) was the most prescribed corticosteroid. Given the use of the parenteral route (82%) length of hospital stay averaged 5,23 days. Doses and durations of corticosteroid therapy were generally consistent with the literature. Each type of infection was studied separately to better appreciate the indications of probable corticosteroids.

The total cost of corticosteroid was at stake 15653, 31 dinars. Writing treatment protocols and decision as well as the creation of a committee for hospital use steroids should better rationalizing prescribing corticosteroids trees.

Keywords: corticosteroids, infection, Pediatrics

الملخص:

القشرية يبدو أن وصفة طبية للأطفال شائعة نسبيا .

كان الهدف هو تقييم مدى انتشار المنشطات في الأطفال تدار خدم في الصحة والسلامة للأطفال (الأم والطفل) و UMCp تلمسان في دراسة مستعرضة وصفية خلال الفترة من 05 أشهر (01 novembre 2013-31 مارس 2014) وكان حجم العينة 80 طفلا في المستشفى 01 mois إلى 15 سنة أكثر من 24 ، الذين تلقوا العلاج كورتيكوستيرويد . وقد تم جمع البيانات باستخدام الاستبيان .

هذه الدراسة تكشف عن ارتفاع عدد حالات الأمراض المعدية لدى الرضع أقل من سنة واحدة (37) ، 5٪ من الحالات (، والتهابات الجهاز التنفسي الأكثر شيوعا (36)٪ . (كان بريدنيزولون الميثيل) ينجم (مع 51 ٪ في معظم كورتيكوستيرويد المقررة . نظرا لاستخدام الطريق بالحقن 82) ٪ (مدة الإقامة في المستشفى بلغ 5.23 يوما .

وكانت الجرعات وفترات العلاج كورتيكوستيرويد متنسقة عموما مع الأدب . تمت دراسة كل نوع من أنواع العدوى بشكل منفصل لتقدير أفضل المؤشرات من المحتمل القشرية . كانت التكلفة الإجمالية للكورتيكوستيرويد على المحك 15653 ، 31 دينار . يجب كتابة بروتوكولات العلاج والقرار فضلا عن تشكيل لجنة لاستخدام المنشطات المستشفى ترشيد أفضل وصف الأشجار القشرية . الكلمات الرئيسية : الكورتيزون، والعدوى، طب الأطفال .