

Immunosuppresseurs fréquemment utilisés en dermatologie

Les corticothérapies systémiques
L Fardet

Préambule

- Bien différencier corticothérapies courtes (quelques jours/semaines) et corticothérapies prolongées (≥ 3 mois)
- Pas les mêmes indications, pas les mêmes effets indésirables
- Seules les corticothérapies prolongées (aux effets indésirables fréquents et spécifiques) seront abordées ici

Quelques données épidémiologiques

- Prévalence d'utilisation:
 - 1 à 2% de la population générale
- Maladies dermatologiques ou mixtes: 3^{eme} cause de prescriptions prolongées de corticothérapies systémiques
 - connectivites, vascularites, sarcoïdose
 - mais aussi « eczéma », « prurit »
- Première cause d'hospitalisation pour effets indésirables aux Etats-Unis

Modalités pratiques d'administration

- Le matin
- Idéalement au cours du repas
- Parfois à jours alternés (limiterait le retard de croissance chez l'enfant, quand maladie stable)
- Pas d'arrêt brutal après exposition prolongée
- Prednisone (Cortancyl[®]) ou prednisolone (Solupred[®]) les plus largement prescrits (>90% des prescriptions)
- Posologies et durées de traitement très variables en fonction des indications
- Parfois en « bolus » initial (traitement intraveineux, 250 à 1000 mg)

Caractéristiques des principaux glucocorticoïdes

Groupe	Dénomination	Demi-vie biologique (heures)	Freination hypophysaire	Activité anti-inflammatoire théorique	Activité minéralo-corticoïde théorique
Hormone naturelle	hydrocortisone	8-12	courte	1	1
Dérivés delta simples	prednisone prednisolone	12-36	courte	3.5-4.5	0-0.5
Dérivé delta méthylé	méthylprednisolone	12-36	courte	4-5	0-0.5
Dérivé delta fluoré et hydroxylé	triamcinolone	12-36	intermédiaire	4-5	négligeable
Dérivé delta fluorés, hydroxylés et méthylés	bétaméthasone dexaméthasone	36-54	longue	25-30	négligeable

Contre-indications

- Aucune contre-indication formelle
- Attention
 - aux infections actives
 - aux troubles psychiatriques graves récents ou évolutifs
 - aux diabètes mal équilibrés

Interactions médicamenteuses à connaître

- Contre-indication aux vaccins vivants (si $\geq 10\text{mg/j}$ d'EP pendant plus de quinze jours)
- Attention à l'association avec les AINS ($\uparrow\uparrow$ du risque d'hémorragie digestive)
- Attention à l'association avec les fluoroquinolones ($\uparrow\uparrow$ du risque de tendinopathie / rupture tendineuse)
- Attention à l'association aux MDCT hypokaliémiants (bien que l'effet hypokaliémiant propre des glucocorticoïdes soit minime)

Les effets indésirables

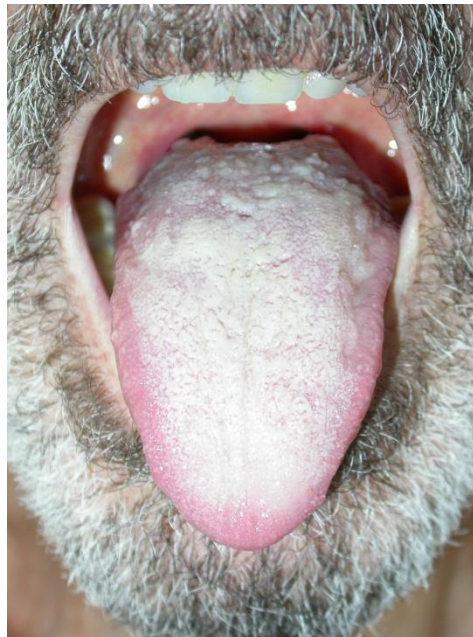
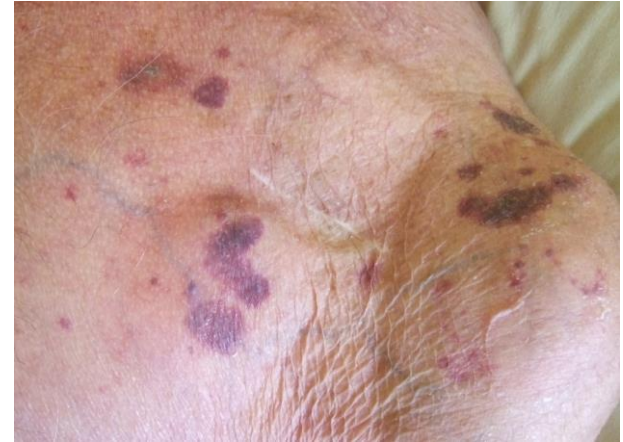
- Prise de poids et lipodystrophie:
 - 40-60% des patients après plus de 3 mois d'exposition
 - risque ↑ chez femme et ↑ avec IMC, risque ↓ avec l'âge
- Diabète:
 - risque multiplié par 2 à 3
- HTA:
 - surtout liée à la lipodystrophie et à la prise de poids
 - peu (ou pas) d'effet hypertensif direct
- Risque cardiovasculaire
 - coronaropathies, insuffisance cardiaque, AVC
 - risque multiplié par 1.5 à 3 /!\ dès 7,5 mg/j d'EP
 - risque d'ACFA multiplié par 6

Les effets indésirables

- Ostéoporose
 - la plus fréquente des ostéoporoses secondaires
 - 1^{ère} cause d'ostéoporose chez l'adulte jeune
 - perte osseuse majeure durant les 1^{ères} semaines de la corticothérapie
 - partiellement réversible à l'arrêt du traitement
- Ostéonécrose aseptique
 - relativement rare
 - attention aux patients lupiques et/ou alcooliques et/ou avec hyperTG
- Complications musculo-tendineuses
 - myopathie fréquente, invalidante chez les sujets âgés
 - régressive à l'arrêt du traitement
 - attention aux ruptures tendineuses (notamment en cas de co-prescriptions de fluoroquinolones)

Les effets indésirables

- Complications cutanées
 - purpura de Bateman, fragilité cutanée
 - acné cortico-induite
 - infections (ex: candidoses)
 - hirsutisme
 - vergetures



Les effets indésirables

- Complications cutanées
 - très mal étudiées
 - aucune donnée concernant la prévention de leur survenue ou leur traitement (hormis infections)
 - Peu de données concernant les facteurs de risque

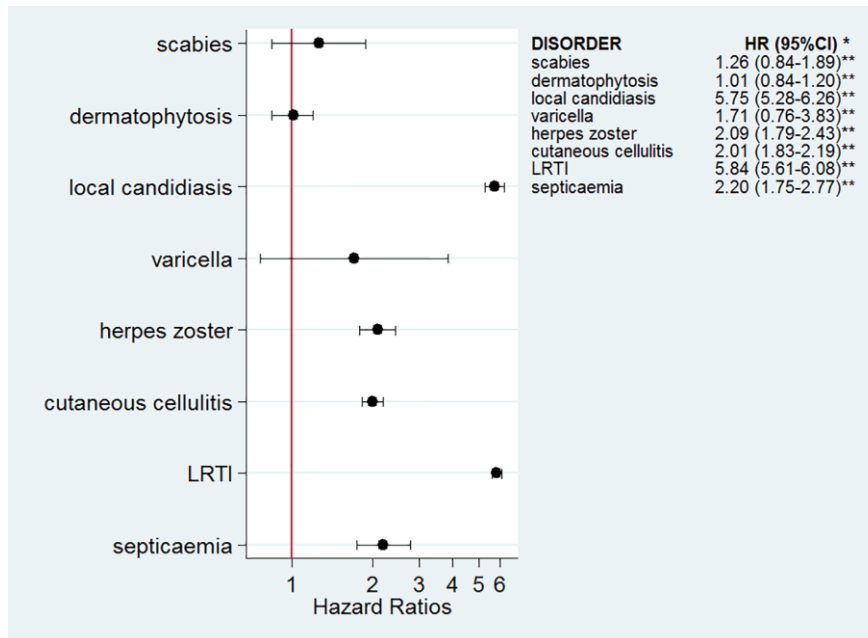
	Hirsutism		Altered wound healing		Easy bruising	
	OR [95%CI]	p	OR [95%CI]	p	OR [95%CI]	p
Age (per 10 years increase)	0.7 [0.6-0.8]	<0.001	0.9 [0.8-1.0]	0.04	1.1 [0.9-1.2]	0.28
Sexe (female versus male)	2.5 [1.6-4.1]	<0.001	1.3 [0.8-2.1]	0.28	2.2 [1.5-3.4]	<0.001
Duration of prescription						
< 2 weeks	1	-	1	-	1	-
2 weeks-3 months	5.3 [1.9-14.5]	0.001	3.4 [1.0-11.1]	0.04	1.9 [0.9-4.0]	0.07
3-6 months	13.7 [4.9-38.5]	<0.001	10.9 [3.4-35.4]	<0.001	3.1 [1.4-6.8]	0.005
> 6 months	17.6 [6.9-45.3]	<0.001	9.5 [3.2-28.6]	<0.001	6.4 [3.3-12.4]	<0.001
Type of glucocorticoid						
Prednisone	1	-	1	-	1	-
Prednisolone	0.7 [0.4-1.2]	0.18	0.7 [0.4-1.2]	0.24	0.7 [0.4-1.1]	0.10
Others	1.4 [0.7-2.8]	0.40	0.9 [0.4-2.0]	0.80	1.0 [0.5-1.9]	0.95

Les effets indésirables

- Troubles neuropsychiatriques
 - risque globalement méconnu des médecins
 - concerne pourtant 50% des patients (5% pour les troubles neuropsychiatriques graves)
 - risque suicidaire multiplié par 7
 - risque maniaque multiplié par 5
 - insomnie, irritabilité, humeur hypomane ...
 - informer les patients et leur entourage ++

Les effets indésirables

- Risque infectieux
 - risque d'infections opportunistes/graves/létales multiplié par 5 (attention à la tuberculose, à la pneumocystose, aux parasitoses opportunistes...)
 - risque d'infections « banales » multiplié par 2 à 5



Les effets indésirables

- Insuffisance corticotrope
 - exceptionnelle
 - la diminution progressive de la corticothérapie (ex: 1 mg/mois après corticothérapie prolongée) permet d'en limiter les risques
 - information du patient et de son entourage
- Cataracte et glaucome
 - risques augmentés dès 5 mg/j d'EP
 - surveillance ophtalmologique régulière chez le sujet âgé
- Complications digestives
 - attention au risque d'ulcère gastroduodéal multiplié par 7 en cas d'association glucocorticoïdes / AINS
 - Pas (peu) ulcérogènes quand pris seuls
 - Pas de sur-risque de pancréatite semble-t-il malgré ce qui a pu être dit par le passé

Mesures adjuvantes/prophylactiques

- **Systematiquement:**
 - exercice physique régulier (prévention de la prise de poids, de la myopathie, de l'ostéoporose...)
 - information du patient et de son entourage sur les différents effets indésirables possibles, notamment neuropsychiatriques

Mesures adjuvantes/prophylactiques

- Un régime alimentaire adapté doit être recommandé
 - sauf cas particulier, il sera habituellement normocalorique et limité en sucres d'absorption rapide
 - l'intérêt d'un régime hyperprotidique et hyposodé est probablement très limité (voir inexistant)

Mesures adjuvantes/prophylactiques

- Supplémentation potassique
 - intérêt minime ou nul (action minéralocorticoïde très faible des GC de synthèse utilisés au quotidien)
 - ne semble justifiée que chez les patients ayant un risque d'hypokaliémie autre que la corticothérapie (maladie digestive inflammatoire intestinale, diurétique...)
- Pas de prescription systématique d'un antiacide / inhibiteur de la pompe à protons

Mesures adjuvantes/prophylactiques

- Prévention de l'ostéoporose ++
 - mesures générales (ex: maintien d'une activité physique régulière)
 - apports calciques alimentaires adaptés
 - bénéfique d'une supplémentation vitamino-calcique systématique non établi
 - traitement préventif spécifique (biphosphonates ou tériparatide) habituellement proposé aux femmes ménopausées et aux hommes de plus de 50 ans
 - prescription d'un traitement substitutif de la ménopause à envisager en l'absence de contre-indication

Mesures adjuvantes/prophylactiques

- Infections

- traitement préventif de l'anguillulose
 - chez les sujets à risque (ATCD de séjour > 1 mois en zone endémique ex: Antilles, Afrique, Asie)
 - ivermectine 200 µg/kg en une prise, pour certains répétée à J1 et/ou J8
- vaccins à jour (vaccinations habituelles + grippe + pneumocoque)
- prophylaxie de la pneumocystose quand $CD4 \leq 200/mm^3$?
 - +++ si GC associés à d'autres immunosuppresseurs ou prescrits pour des pathologies augmentant par ailleurs ce risque (Wegener, dermatomyosite)
- dépistage clinique systématique des infections à pyogènes (sigmoïdite, pneumopathie, infection urinaire, stomatologique ou ORL...) ou à champignons (dermatophytes, candida) et traitement le plus précoce possible

Suivi du traitement

- Bilan pré-thérapeutique :
 - clinique : poids, pression artérielle, foyers infectieux potentiels (stomatologiques, ORL, digestifs, cutanés...), ECG, examen ophtalmologique
 - vérification du statut vaccinal
 - paraclinique : NFS-plaquettes, ionogramme sanguin, glycémie à jeun, bilan lipidique, radiographie du thorax et parfois panoramique dentaire
 - ostéodensitométrie

Suivi du traitement

- La surveillance du traitement est **clinique** et **paraclinique** chez un patient correctement éduqué/informé :
 - clinique (au moins mensuel initialement) : poids, pression artérielle, température, force musculaire, recherche de foyers infectieux, de douleurs abdominales, d'une lipodystrophie, de complications cutanées ou neuropsychiatriques...
 - biologique: glycémie, bilan lipidique
 - ECG et épreuve d'effort pour les patients à risque
 - ostéodensitométrie annuelle au cours des 2 premières années d'exposition et en fin d'exposition
 - consultation ophtalmologique annuelle chez les sujets âgés

Grossesse et allaitement

- Tératogénicité chez l'animal (fente palatine, malformations cardio-vasculaires)
- Tératogénicité non retrouvée chez l'homme malgré des publications nombreuses et un recul important
- Les données disponibles sont notamment rassurantes quant à l'absence de sur-risque de fentes palatines
- Les glucocorticoïdes passent faiblement dans le lait, l'enfant recevant jusqu'à 4% de la dose maternelle
- Le pic lacté de prednisolone survient entre 1 à 2 heures après la prise maternelle
- Il est souvent recommandé d'allaiter au moins 4 heures après la prise du glucocorticoïde