



الأكاديمية الجزائرية
لعلوم أمراض الحساسية
Académie Algérienne
d'Allergologie

Disponible en ligne sur

ASJP

Algerian Scientific Journal Platform

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/436>



REVUE GENERALE

Effets secondaires des glucocorticoïdes dans le traitement de la sarcoïdose médiastinopulmonaire : Expérience du service de pneumologie de l'Hôpital Central de l'Armée.

Side effects of glucocorticoids in the treatment of mediastinopulmonary sarcoidosis: Experience of the pneumology department of the Central Hospital of the Army.

F Adila *¹, **I Ararem** ², **A Aouni** ², **A Zitouni** ¹

1 : Service de pneumologie. HCA. Alger. Algérie. Faculté de Médecine. Université Alger I

2 : Service d'épidémiologie. HCA. Alger. Algérie. Faculté de Médecine. Université Alger I

Mots clé :

Résumé :

Introduction : La corticothérapie systémique est le traitement de référence de la sarcoïdose médiastino-pulmonaire, mais aucun protocole n'est validé à l'heure actuelle. Ce traitement n'est pas dénué de risque avec une efficacité discutable et des effets secondaires de sévérité variable compromettant parfois l'utilisation de cette thérapie. Dans la littérature, on ne retrouve que six essais contrôlés et randomisés (ECR) étudiant l'usage des glucocorticoïdes (GC) par voie orale dans la sarcoïdose ; mais aucun ECR ne s'est intéressé aux effets indésirables de cette classe thérapeutique.

Méthode : Notre étude est une enquête prospective, longitudinale et descriptive portant sur 80 patients diagnostiqués comme sarcoïdose médiastinopulmonaire prouvée à l'histologie associée ou non à d'autres localisations. Notre objectif principal est l'évaluation des effets secondaires de la corticothérapie systémique à des échéances fixes : à trois mois, à six mois, à neuf mois et à douze mois en appliquant un protocole flexible adapté au cas par cas, mais avec des exigences strictes.

Résultats : Le sexe ratio est de 03 femmes pour 01 homme. Notre population est jeune avec un âge moyen de 47.14 ± 2.31 ans. Le début des troubles varie entre 0 et 72 mois avec une moyenne de 16.38 ± 3.32 mois. La lipodystrophie est l'effet secondaire le plus fréquent dans notre étude ; il passe de plus de 80 % à trois mois à moins de 50% à douze mois. La fréquence du gain pondéral diminue constamment avec le temps passant de 75.64% à 03 mois à 19.74% à 12 mois. La fréquence de l'HTA cortico-induite est de 14.28% et celle du diabète cortico induit est de 12.50%.

Discussion :

Les effets secondaires de la corticothérapie systémique dans notre travail étaient gérables et maîtrisés par des mesures adaptées et simples sans modification du protocole de l'étude. Aucun effet indésirable majeur n'a été noté. La fréquence et l'intensité des effets secondaires des GC sont considérées comme acceptables. Le gain pondéral est le facteur de risque commun avec plusieurs effets secondaires imputables à la corticothérapie par voie générale.

Conclusion :

Afin de minimiser au maximum la fréquence et l'intensité de ces effets indésirables des GC, on recommande principalement la lutte contre le surpoids et l'obésité en exerçant une activité physique régulière et le suivi d'un régime alimentaire hypocalorique mais équilibré.

© 2019 Académie Algérienne d'Allergologie . Tous droits réservés.

* Auteur correspondant :

Adresse e-mail : faresadila@hotmail.com

Introduction :

Malgré l'utilisation fréquente des GC dans plusieurs disciplines et maladies et notamment les pathologies inflammatoires dont la sarcoïdose, on ne retrouve que très peu de données sur l'utilisation de la corticothérapie systémique, et encore moins de données concernant les effets secondaires imputables à cette thérapeutique.

En effet, et après une revue exhaustive de la littérature, on ne retrouve que six essais contrôlés et randomisés (ECR) étudiant l'usage des GC par voie orale ; mais malheureusement aucun essai n'est intéressé aux effets indésirables de la corticothérapie systémique.

Même pour les études non contrôlées, on ne retrouve que très peu de publications concernant les effets secondaires de la corticothérapie par voie générale dans la sarcoïdose toutes localisations confondues. Le traitement de sarcoïdose dépend de plusieurs paramètres ; il va de la simple surveillance jusqu'à la prescription des immunosuppresseurs voire transplantation d'organe, mais il ne doit pas être systématique.

Si on décide de traiter ; le gold standard reste la corticothérapie systémique mais malheureusement les effets indésirables de cette classe thérapeutique ont été négligés par les praticiens pendant des années.

Si les indications thérapeutiques sont plus ou moins codifiées ; il n'existe actuellement aucun protocole validé de corticothérapie orale qui précise la dose d'attaque ; les échéances de dégression et la durée totale du traitement.

En plus, la toxicité des GC mérite une attention particulière de la part des cliniciens, car elle peut causer plus de préjudice que celui causé par l'évolution de la maladie elle-même.

Matériel et méthodes :

Notre étude est une enquête prospective, longitudinale et descriptive qui a été faite au niveau du service de pneumologie de l'Hôpital Central de l'Armée à Alger sur une

période de 30 mois entre 2015 et 2017 et portant sur 80 patients diagnostiqués comme sarcoïdose médiastinopulmonaire prouvée à l'histologie associée ou non à d'autres localisations et candidat à une corticothérapie systémique.

Objectif principal :

l'évaluation des effets indésirables des GC dans le traitement de la sarcoïdose médiastinopulmonaire.

Protocole de l'étude :

Il s'agit d'un protocole flexible adapté aux patients avec cependant des principes applicables à tous les malades :

- Dose d'attaque : de 0,5mg/kg/J sans dépasser 40 mg.
- On a fixé des seuils à ne pas dépasser à 6 mois et à 12 mois.
- Durée totale : 12 mois au minimum.
- La molécule : PREDNISONNE (comprimé de 05 mg).
- Une seule prise matinale à jeun
- Traitement adjuvant : supplémentation en potassium et un inhibiteur de la pompe à proton.

Notre protocole comporte trois phases : **(Figure 01)**

- La première phase : c'est la phase d'attaque de durée entre 01 et 03 mois en fonction de la réponse clinique, fonctionnelle et radiologique avec une dose d'attaque entre 30 et 40 mg.
- La deuxième phase : on commence la dégression progressive pour atteindre la dose de 20 mg de PREDNISONNE entre le quatrième et le sixième mois.
- La troisième phase : on continue avec la dégression thérapeutique pour atteindre la dose de 10 mg entre le neuvième et le douzième mois.

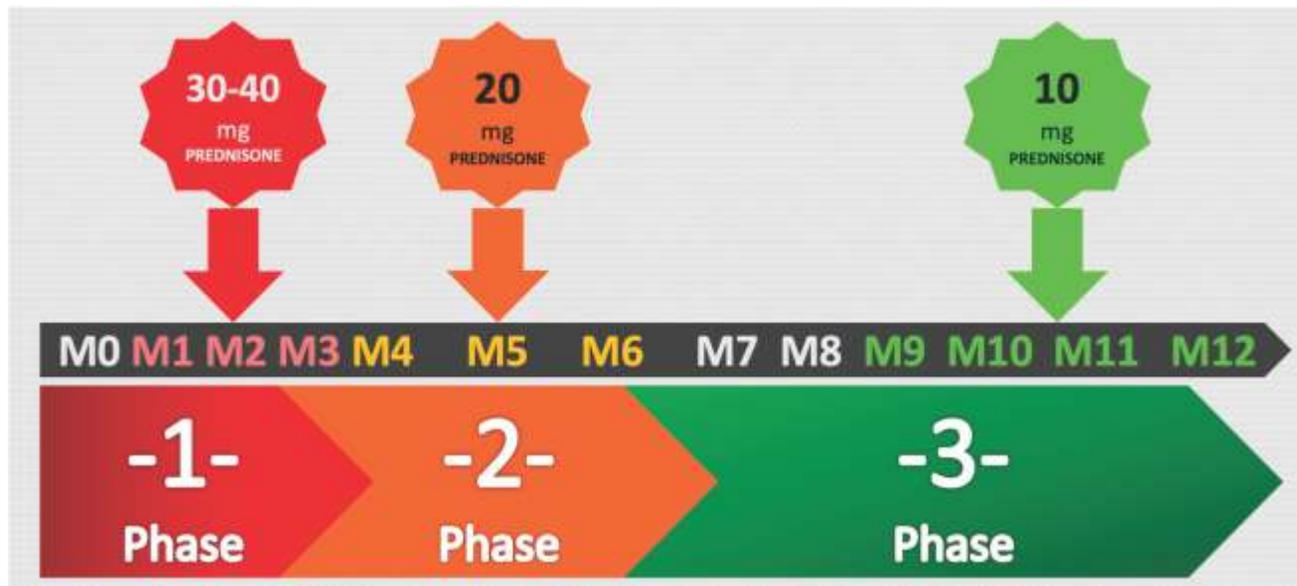


Figure 01 : Protocole de la corticothérapie systémique.

Critères d'inclusion :

- Les patients adultes des deux sexes, motivés et acceptant un suivi régulier à des échéances fixes ; chez qui le diagnostic de sarcoïdose médiastinopulmonaire a été établi par la présence des trois critères suivants : tableau radio clinique et biologique compatible, La présence sur une biopsie d'un granulome tuberculoïde sans nécrose caséuse et l'élimination des autres granulomateuses notamment la tuberculose ;
- Malades présentant une sarcoïdose type II ou III avec indication formelle à la corticothérapie systémique à savoir : malade symptomatique (dyspnée) et/ou avec retentissement fonctionnel respiratoire ;
- Et enfin la sarcoïdose médiastinopulmonaire tous types avec une atteinte grave justifiant la corticothérapie.

Critères de non inclusion :

- BBS avec un type IV radiologique ;
- Les rechutes de sarcoïdose et la prise antérieure des GC pour d'autres pathologies ;
- Et les contre-indications à la corticothérapie orale.

Critères de sortie de l'étude :

- Apparition des effets secondaires majeurs nécessitant un changement de protocole ou un arrêt des GC ;
- Patient non observant ou perdu de vue
- Et la cortico résistance définie par l'absence d'amélioration clinique, radiologique et fonctionnelle

après trois mois de l'initiation d'une corticothérapie systémique.

Résultats :

Notre étude a porté sur 80 malades répartis en 61 Femmes et 19 Hommes. On note une nette prédominance féminine avec un sexe ratio de 3F/1H.

La population d'étude est jeune ; l'âge varie entre 28 et 68 ans avec un âge moyen de 47 ans.

Les hommes sont plus jeunes que les femmes avec une différence statistiquement significative ($p = 0.0006$).

Le début des troubles varie entre 0 et 72 mois avec une moyenne de 16.38 ± 3.32 mois.

Evolution de l'étude:

Initialement, on a inclus 80 patients dans notre étude.

A trois mois, l'analyse a été faite sur 78 patients car deux patients ont été perdus de vue.

A six mois, l'analyse a été faite sur 76 patients car 02 autres patients ont été exclus de l'étude pour une cortico résistance.

Ce nombre est resté constant ultérieurement à 09 et à 12 mois. (Figure 02)

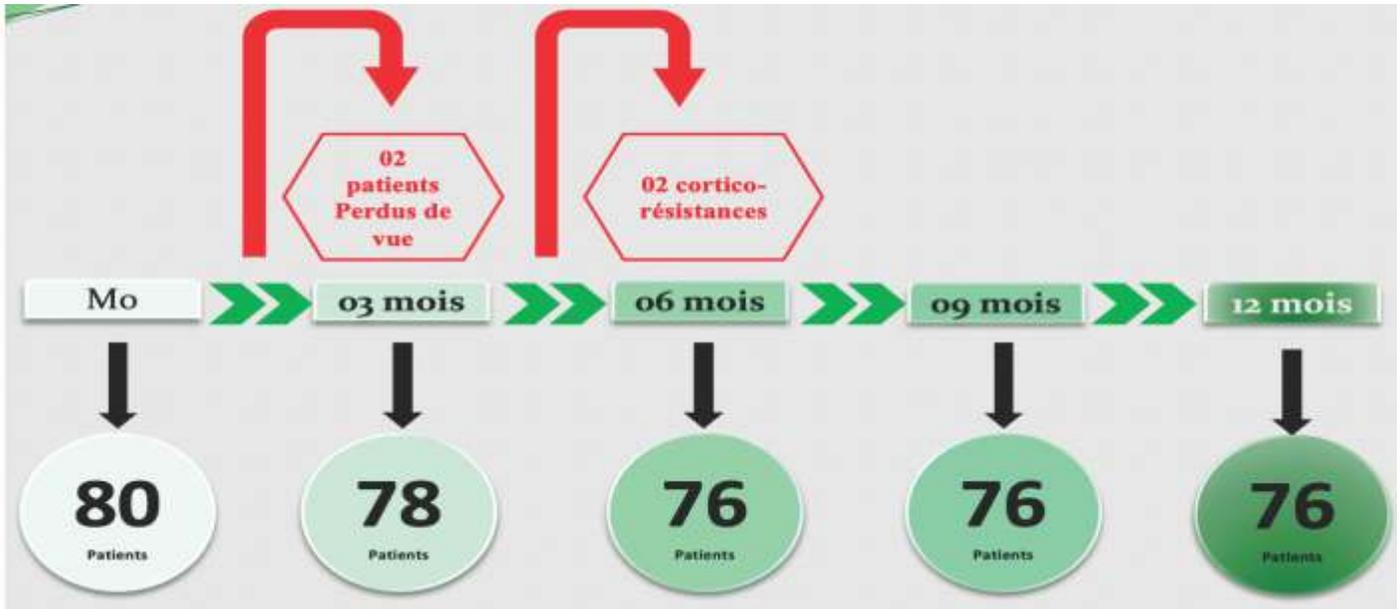


Figure 02 : L'évolution de l'étude.

La dose moyenne des GC entre un et trois mois était de 35mg de prednisone.

A six mois, elle était de 17.5mg de prednisone.

A neuf mois, elle était de 12.5mg de prednisone.

A douze mois, elle était de 7.5mg de prednisone. (Figure 03)

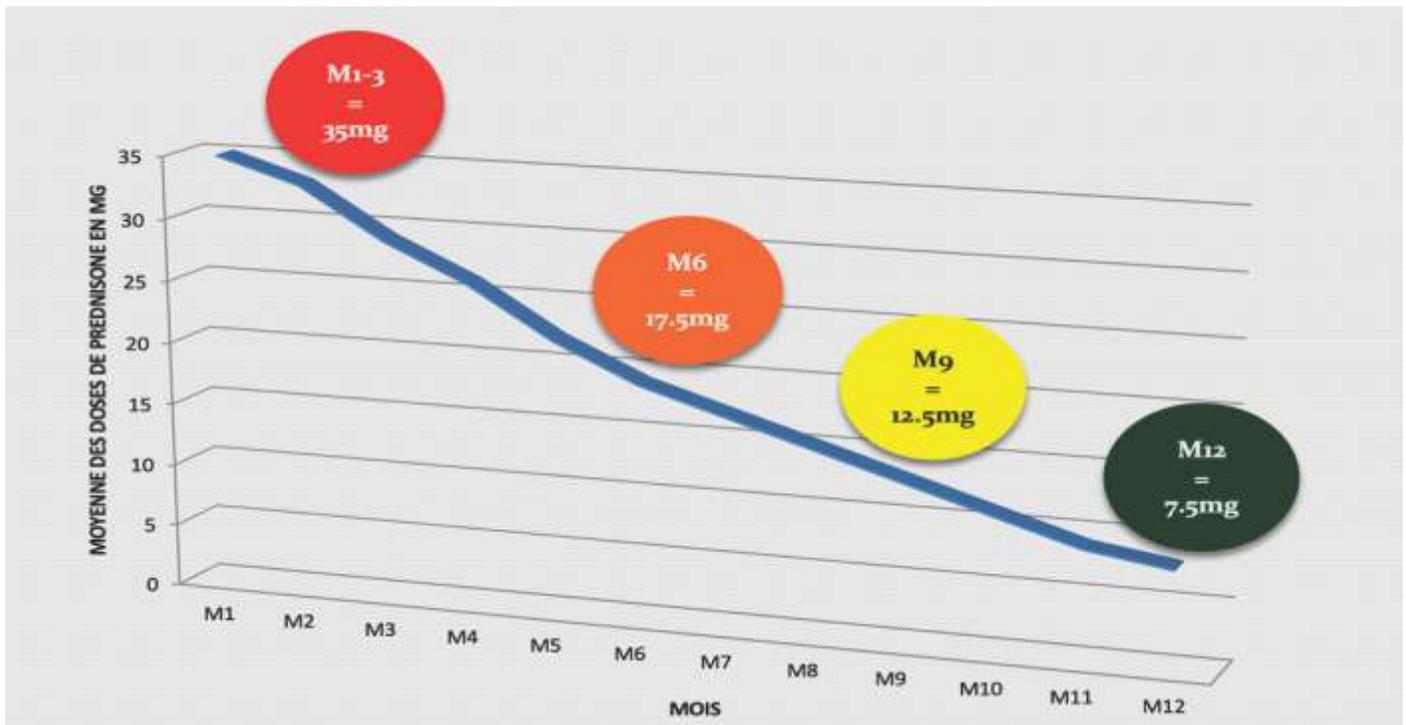


Figure 03 : Le schéma de dégression de la corticothérapie systémique



Effets secondaires des GC :

1.La lipodystrophie : Le nombre de cas de lipodystrophie diminue constamment avec le temps. Il passe de plus de 80 % à trois mois à moins de 50% à douze mois. **(Figure 04)**

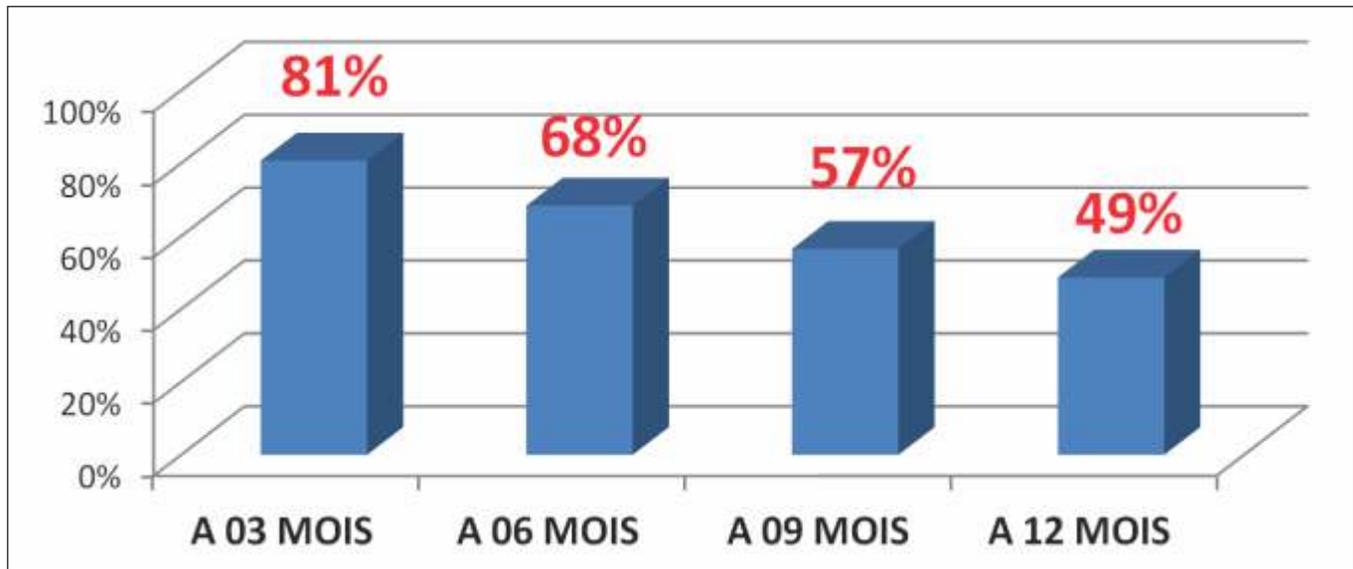


Figure 04 : La fréquence de lipodystrophie.

A trois mois du traitement, plus de 65% des patients présentent une redistribution abdominale des graisses et/ou un faciès lunaire. Un peu plus de 47% des malades ont un empatement des creux sus claviculaires alors que la bosse de bison ne représente que 01% des cas.

Les trois premiers types de lésions de lipodystrophie diminuent avec le temps, tandis que le dernier type (bien que rare) augmente progressivement, représentant ainsi entre 8 et 9% à partir du 9ème mois. **(Figure 05)**

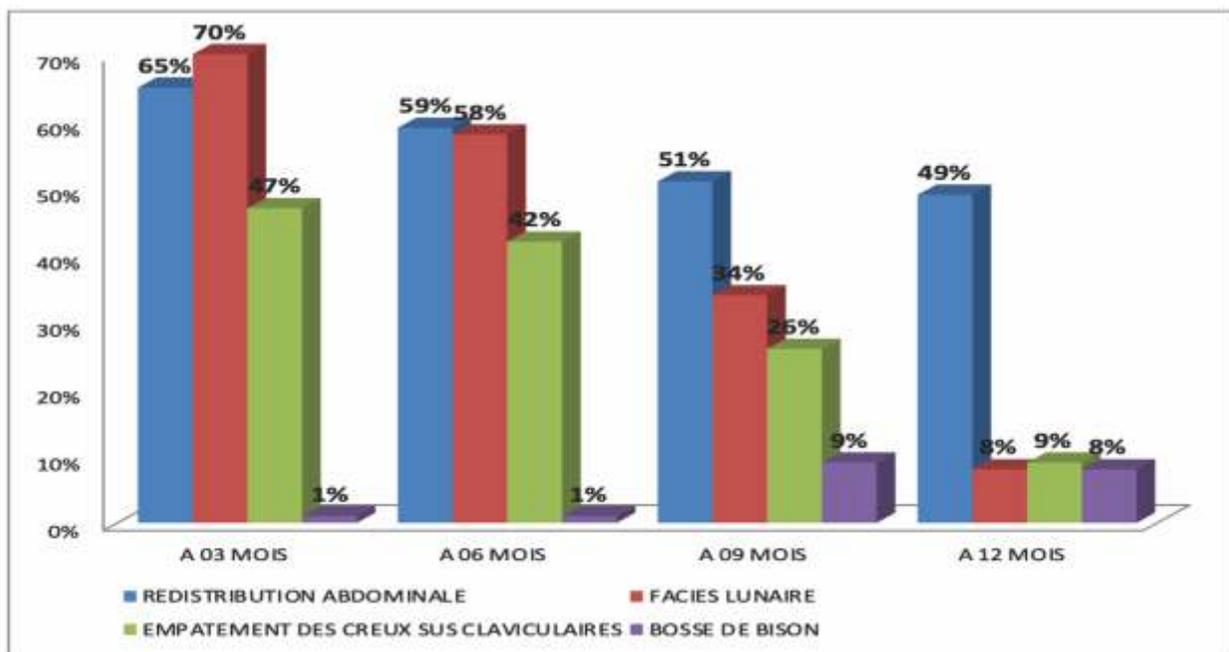


Figure 05 : La nature de lipodystrophie.

2. Le gain pondéral :

Pour notre étude, un gain pondéral supérieur ou égal à 03 Kg est considéré comme significatif. Ce gain a été calculé à partir du poids précédent. Le nombre de cas ayant un gain pondéral diminue constamment avec le temps. Il passe de 76% à 03 mois à 20% à 12 mois. (Figure 06)

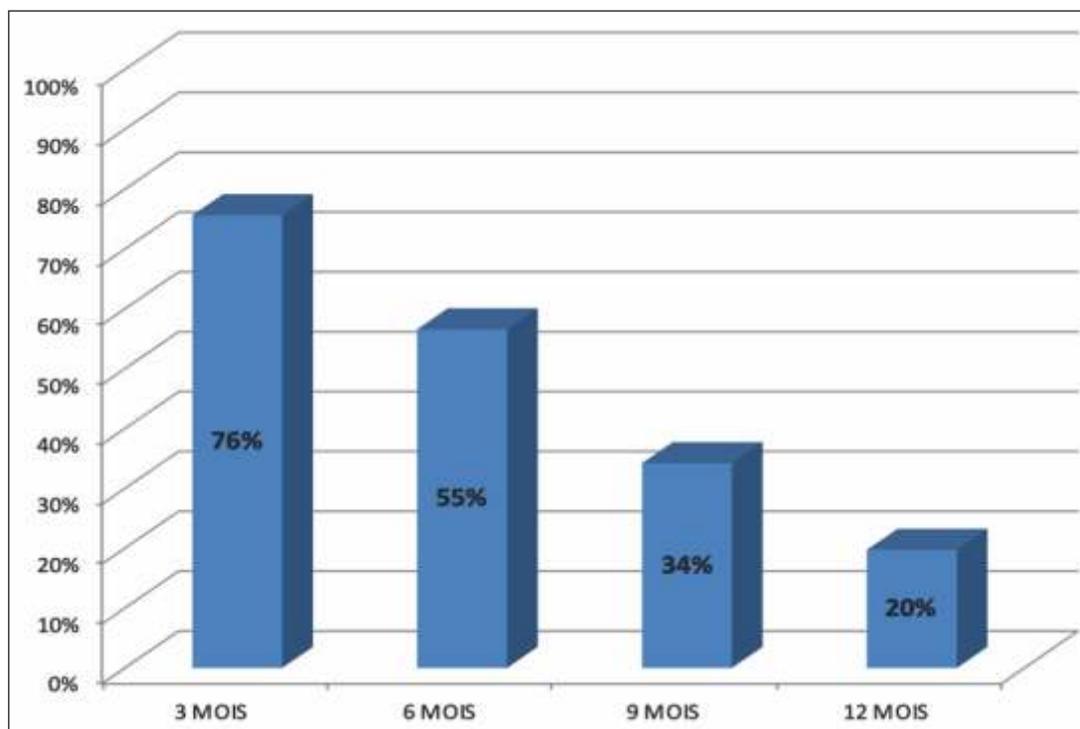


Figure 06 : La fréquence du gain pondéral.

L'importance du gain pondéral diminue aussi avec le temps ; il passe de 5.49kg à trois mois à 3.6kg à douze mois. Le gain total cumulé varie entre 03 et 41 Kg avec une moyenne de 12 kg. (Tableau 01)

GAIN PONDERAL	MINIMUM (KG)	MAXIMUM (KG)	MOYENNE (KG)	INTERVALLE DE CONFIANCE A 95%
A 03 MOIS	03	15	5.49 ± 0.66	4.83 - 6.15
A 06 MOIS	03	12	4.81 ± 0.64	4.17 - 5.46
A 09 MOIS	03	12	4.58 ± 0.81	3.76 - 5.39
A 12 MOIS	03	06	3.60 ± 0.55	3.05 - 4.15
GAIN TOTAL	03	41	12.14 ± 2.18	9.96 - 14.32

Tableau 01 : L'importance du gain pondéral.



3. Troubles cardiovasculaires :

Le nombre de cas présentant des troubles cardiovasculaires est maximal à trois mois de traitement avec 18 %. Ce nombre diminue progressivement avec le temps pour atteindre 4% à neuf et à douze mois. (Figure 07)

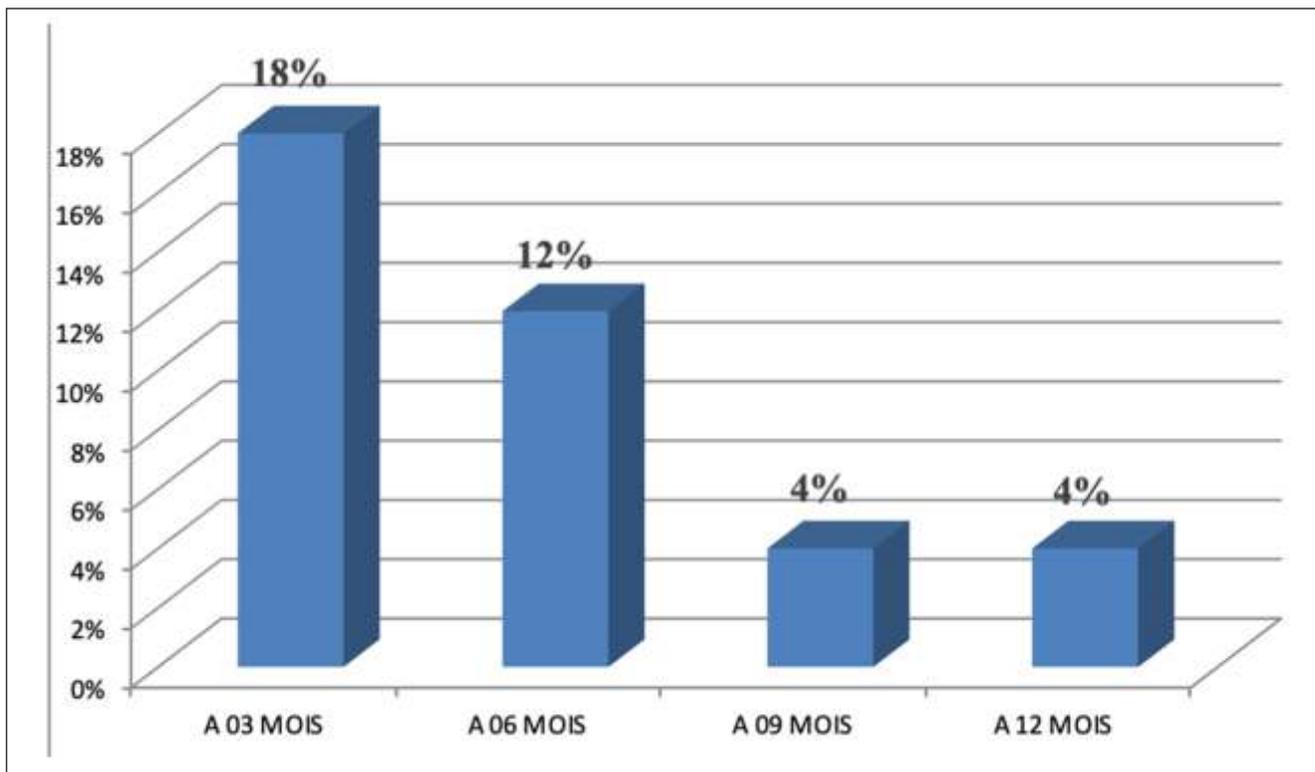


Figure 07 : La fréquence des troubles cardiovasculaires

A trois mois, la fréquence de déséquilibre tensionnel nécessitant un ajustement thérapeutique est de 60% des cas. A six mois, elle est de 40%, et elle chute à 05% à neuf mois.

A douze mois du traitement, le nombre total des patients qui ont développé une HTA cortico-induite est de 14.28%. (Figure 08)

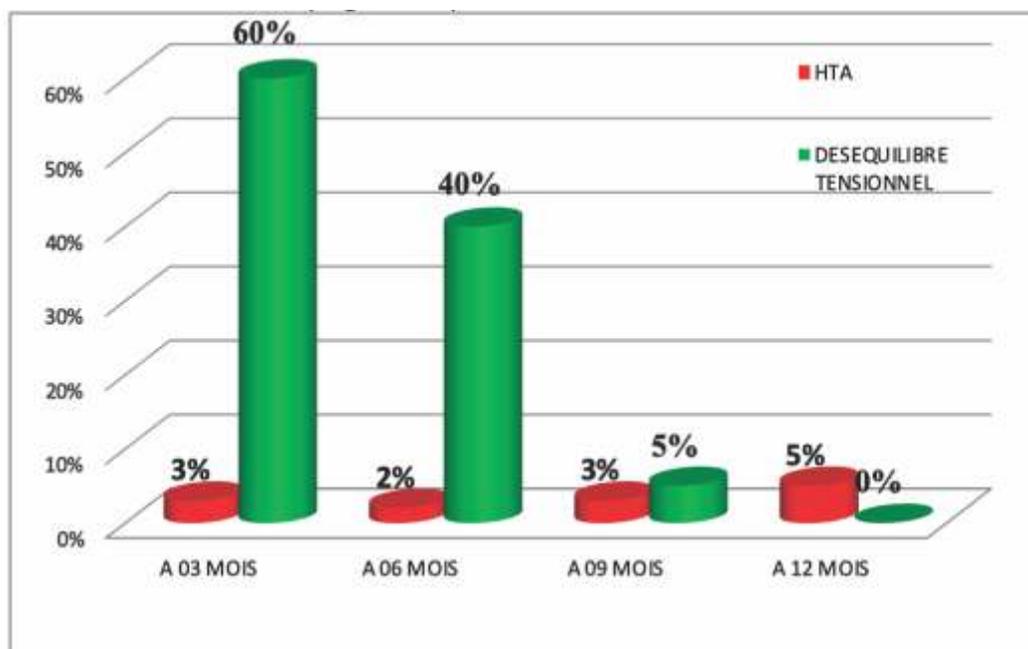


Figure 08 : Le déséquilibre tensionnel.

4. Déséquilibre glycémiques :

Le nombre de cas présentant des troubles du métabolisme glycémique oscille entre 9 et 15%.

(Figure 09)

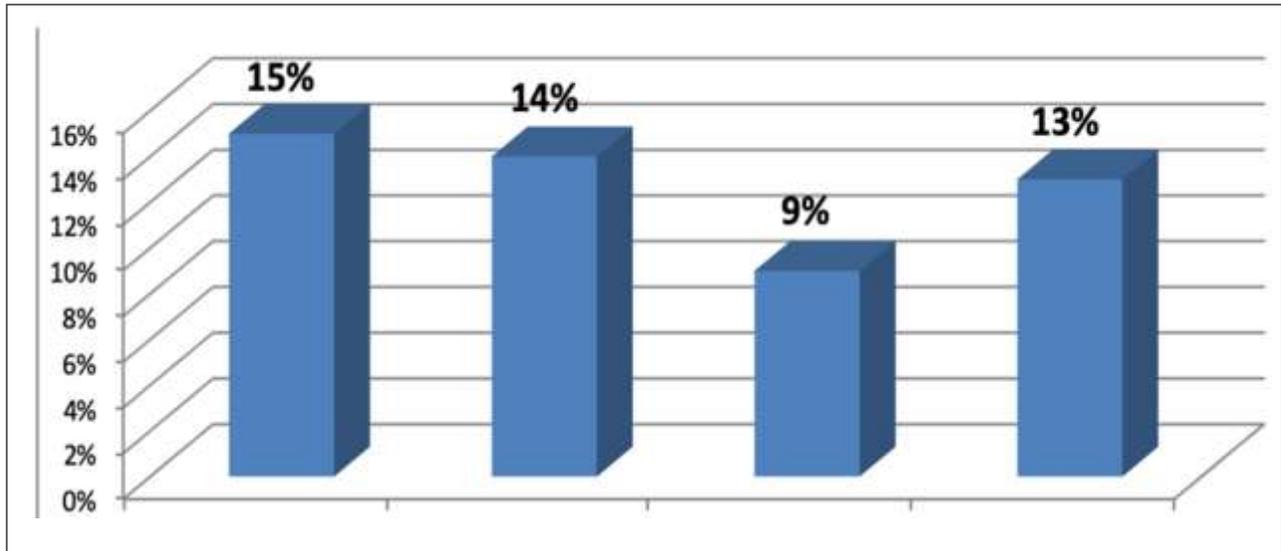


Figure 09 : La fréquence des troubles du métabolisme glycémique.

Chez la population des malades diabétiques avant le traitement, le déséquilibre glycémique est de 75% à trois et à six mois et de 58% à neuf et à douze mois.

A la fin du 12ème mois de traitement, la fréquence de diabète cortico induit est de 12.50%.

(Figure 10)

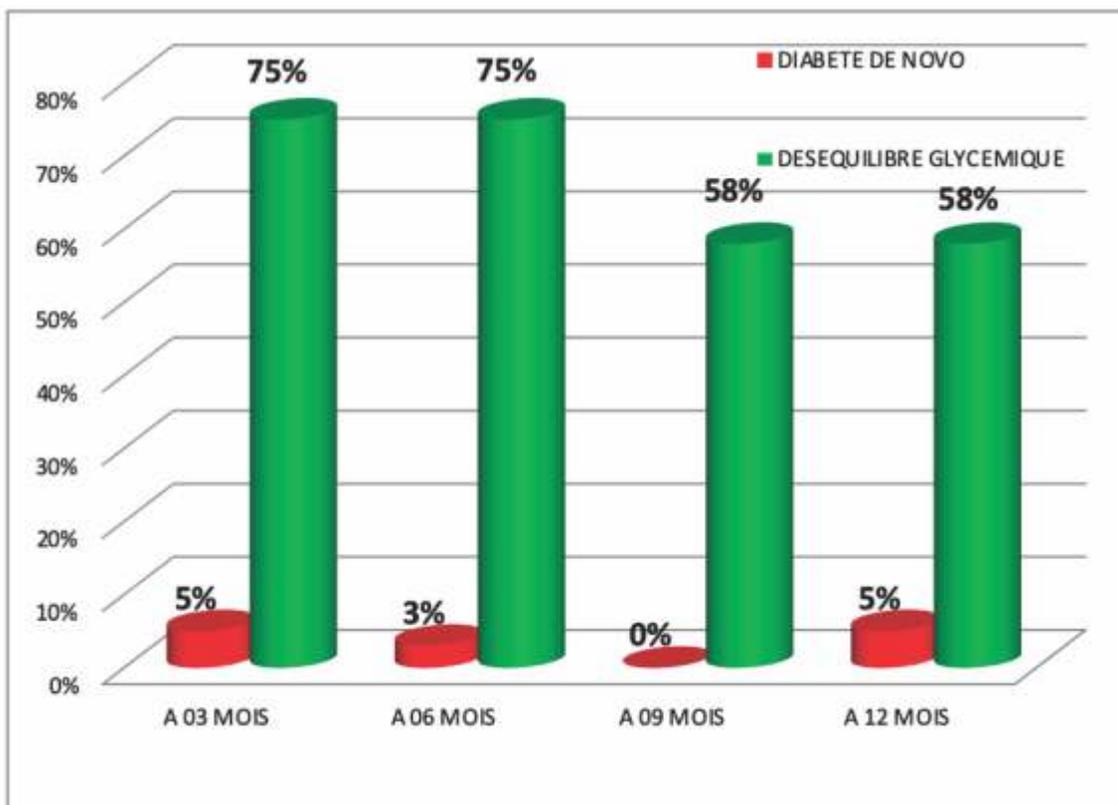


Figure 10 : Le déséquilibre glycémique



5. Autres effets indésirables des GC :

- Le nombre de cas des lésions cutanées est de 29.5% à trois mois et de 71.1% à douze mois.
- La fréquence de perturbation du bilan lipidique est de 56.57% à six mois et de 44.73% à douze mois.
- Le nombre de cas de lipomatose varie entre 16 et 25% des cas durant les neuf premiers mois de traitement et il dépasse légèrement 31% à douze mois.
- Les épigastralgies représentent la seule anomalie sur le plan digestif imputable à la corticothérapie dans notre étude avec une fréquence de 70.51% à trois mois et seulement de 06.58% à douze mois.
- La fréquence des réactions psychiatriques est de 57.7% à trois mois et de 5.3% à douze mois.
- Le risque infectieux diminue avec le temps. Il est de 30.8 % à 03 mois et de 15.8% à 12 mois.
- L'atteinte musculaire imputable à la corticothérapie oscille entre 15% et 38%.
- L'atteinte osseuse augmente progressivement et constamment avec le temps, passant d'un peu plus de 6 % à trois mois à un peu moins de 40% à douze mois.
- La fréquence des troubles ophtalmologiques est de 22% des cas à la fin du traitement.
- La neuropathie sensitivomotrice a été retrouvée dans 5-6% des cas.
- La lithiase urinaire est retrouvée dans 6-9% des cas.
- L'insuffisance surrénalienne a été constatée dans 2-6% des cas.
- Et les troubles de la sexualité dans 1-10% des cas.

Analyse et commentaires :

La lipodystrophie est l'effet secondaire le plus fréquent dans notre étude ; il passe de plus de 80 % à trois mois à moins de 50% à douze mois. La fréquence du gain pondéral diminue constamment avec le temps passant de 75.64% à 03 mois à 19.74% à 12 mois. La fréquence de l'HTA cortico-induite est de 14.28% et celle du diabète cortico induit est de 12.50%.

Les effets secondaires de la corticothérapie systémique dans notre travail étaient gérables et maîtrisés par des mesures adaptées et simples sans modification du protocole de l'étude. Aucun effet indésirable majeur n'a été noté. La fréquence et l'intensité des effets secondaires des GC sont considérées comme acceptables. Le gain pondéral est le facteur de risque commun avec plusieurs effets secondaires imputables à la corticothérapie par voie générale.

Conclusion et recommandations :

Avant de prescrire une corticothérapie systémique, le clinicien doit réfléchir aux potentiels effets secondaires. Cette thérapeutique ne doit pas être automatique ; le pneumologue devra évaluer la supériorité de cette classe

thérapeutique malgré les potentiels effets indésirables par rapport aux complications de la sarcoïdose elle-même en l'absence de traitement. Si l'indication thérapeutique est formelle, le praticien doit choisir un protocole reconnu (bien que aucun protocole ne soit validé) et il doit bien expliquer aux patients ce traitement, ces potentiels effets indésirables et comment on pourra les minimiser.

Le facteur de risque retrouvé fréquemment dans notre étude et qui est à l'origine de plusieurs effets secondaires imputables à la corticothérapie est le gain pondéral. Notre étude doit être poursuivie jusqu'à la fin de cette thérapeutique (prévue entre 18 et 24 mois) pour tirer d'autres conclusions à la fin de traitement. Enfin, d'autres études nous semblent nécessaires pour comparer notre travail avec d'autres protocoles de corticothérapie systémique, mais aussi avec d'autres classes thérapeutiques et notamment les immunosuppresseurs.

Bibliographie :

1. Statement on sarcoidosis: joint statement of the american thoracic society (ats), the european respiratory society (ers) and the world association of sarcoidosis and other granulomatous disorders (wasog) adopted by the ats board of directors and by the ers executive committee, february 1999. *Am j respir crit care med* 160:736–755,1999.
2. Judson ma, and al. The treatment of pulmonary sarcoidosis, *respiratory medicine* (2012) 106, 1351e1361
3. Paramothayan ns, and al; treatments for pulmonary sarcoidosis; *respiratory medicine* (2008) 102, 1–9
4. Masahiko yamamoto, md; masahiko yamamoto, md. Pulmonary sarcoidosis: steroid treatment; *clinics in dermatology*, october-december 1986 volume 4 number 4
5. Om p. Sharma and khaled chan ; treatment of pulmonary sarcoidosis: a practical guide; *disease management biodrugs* 1999 oct; 12 (4): 251-265 1173-8804/99/0010-0251/\$07.50/0
6. Robert p. Baughman and al. Treatment of sarcoidosis; *clin chest med* 29 (2008) 533–548
7. Richard h and al. Treatment with corticosteroids; *clinics in chest medicine*, volume 18 number 4 * december 1997
8. Christopher s. King and al. Treatment of sarcoidosis; doi: 10.1016/j.disamonth.2009.06.002
9. Robert p baughman and al; sarcoidosis; *the lancet* vol 361 march 29, 2003 www.thelancet.com

10. Robert p. Baughman & elyse e. Lower. Treatment of sarcoidosis. *Clinic rev allerg immunol*. Doi 10.1007/s12016-015-8492-9. 20 may 2015.
11. j.c. Grutters and j.m.m. Van den bosch. Corticosteroid treatment in sarcoidosis. *Eur respir j* 2006; 28: 627–636. Doi: 10.1183/09031936.06.00105805.
12. James dg, carstairs ls, trowell j, sharma op. Treatment of sarcoidosis. Report of a controlled therapeutic trial. *Lancet* 1967; 2: 526–528.
13. Israel hl, fouts dw, beggs ra. A controlled trial of prednisone treatment of sarcoidosis. *Am rev respir dis* 1973; 107: 609–614.
14. Zaki mh, lyons ha, leilop l, huang ct. Corticosteroid therapy in sarcoidosis. A five-year, controlled follow-up study. *N y state j med* 1987; 87: 496–499.
15. Johns, carol johnson m.d.; michele, theresa marie m.d. the clinical management of sarcoidosis a 50-year experience at the johns hopkins hospital. *Medicine: march* 1999 - volume 78 - issue 2 - ppg 65-111.
16. G j gibson, r j prescott, m f muers, w g middleton, d n mitchell, c k connolly, b d w harrison. British thoracic society sarcoidosis study: effects of long-term corticosteroid treatment. *Thorax* 1996; 51:238-247
17. Marc a. Judson, md. Corticosteroids in sarcoidosis. *Rheum dis clin n am* - (2015) - <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2015.08.012>.
18. Robert p. Baughman & elyse e. Lower. Treatment of sarcoidosis. *Clinic rev allerg immunol*. Doi 10.1007/s12016-015-8492-9. 20 may 2015.
19. Judson ma, and al. Advances in the diagnosis and treatment of sarcoidosis; *f1000prime reports* 2014, 6:89 <http://f1000.com/prime/reports/m/6/89>
20. Paramothayan ns, lasserson tj, jones p. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane database of systematic reviews* 2005, issue 2. Art. No.: cd001114. Doi: 10.1002/14651858.cd001114.pub2. (mise à jour: 01/12/2008; publié en 2010).
21. Fadila, a.zitouni. Evaluation d'un protocole de corticothérapie systémique dans le traitement de la sarcoïdose médiastino pulmonaire. Thèse pour l'obtention du dsm 2018.

