

Les corticoïdes

dans la
polyarthrite
Ami ou
ennemi



Que sont les corticoïdes ?

Le terme «corticoïdes» est un terme générique se référant aux hormones dites corticostéroïdes ainsi qu'aux produits de synthèse ayant les mêmes propriétés que celles-ci.

Les corticostéroïdes sont des hormones stéroïdes, qui dérivent du cholestérol et possèdent une structure chimique tétracyclique.

Ils sont produits par les surrénales, petites glandes possédant la forme d'un haricot et se situant au-dessus des reins (expliquant le nom de ces glandes).

Les hormones corticostéroïdes comprennent les minéralocorticoïdes et les glucocorticoïdes. Les minéralocorticoïdes, comme l'aldostérone, jouent un rôle dans le métabolisme du sodium et du potassium.

Les glucocorticoïdes ont de multiples effets biologiques et assurent à l'organisme un apport énergétique adéquat. Ils inhibent l'utilisation du glucose par les tissus périphériques, mobilisent les acides gras à partir du tissu adipeux et stimulent la synthèse du glucose.

Le principal glucocorticoïde actif est le cortisol, ou hydrocortisone.

Il est transformé par une enzyme, la 11β -hydroxystéroïde déshydrogénase, en cortisone, glucocorticoïde inactif. Le cortisol et la cortisone sont transformés par l'action d'autres enzymes en de multiples glucocorticoïdes, ayant des effets métaboliques différents.

Découverte des corticoïdes

Bien que la connaissance de la signification physiologique des glandes surrénales remonte à 1855, ce n'est qu'au cours de la première moitié du 20^e siècle que les hormones corticostéroïdes ont été découvertes.

Dès 1929, Hench avait constaté l'amélioration de la polyarthrite chez des patients souffrant d'une jaunisse (le foie malade n'éliminant plus la cortisone), ainsi que l'amélioration de la polyarthrite au cours de la grossesse, liée dès lors à l'effet d'une hormone.

Kendall en 1935 et Reichstein en 1936 ont isolé de la surrénale respectivement la cortisone et le cortisol. En 1948, Hench et Kendall firent la première injection de 100 mg de cortisone à un patient souffrant de polyarthrite rhumatoïde et l'on crut assister à un véritable miracle. Le traitement ne dura que dix jours, faute de produit, et l'arrêt fut suivi d'une rechute de la maladie.

Ces trois scientifiques, Kendall, Reichstein et Hench reçurent en 1950 le Prix Nobel de Médecine et de Physiologie pour ces découvertes.

Intérêt des corticoïdes

Les glucocorticoïdes ont un effet anti-inflammatoire puissant notamment en inhibant la production de cytokines pro-inflammatoires, comme le $TNF\alpha$. Leurs sphères d'utilisation ne se limitent pas à la rhumatologie mais s'étendent à de nombreux autres domaines.

On peut citer les exemples d'utilisation en pneumologie pour le traitement de l'asthme ou de la bronchite chronique, en gastro-entérologie pour les maladies inflammatoires digestives comme la maladie de Crohn ou la rectocolite ulcéro-hémorragique, en traumatologie en cas d'atteinte de la moelle épinière, ou encore en oncologie.

Les glucocorticoïdes peuvent s'utiliser par voie générale (en comprimés ou en perfusion intraveineuse) mais également en administration locale, par exemple en inhalation pour les atteintes bronchiques, en lavements pour les atteintes digestives ou en infiltrations intra-articulaires pour les atteintes rhumatologiques.

Les corticoïdes utilisés en pratique clinique sont des produits de synthèse développés afin d'augmenter l'effet anti-inflammatoire des molécules tout en réduisant leur effet minéralocorticoïde responsable de la rétention de sel et d'eau et donc de l'apparition d'oedèmes.

C'est ainsi que la prednisolone, développée en 1957, a un effet anti-inflammatoire quatre fois supérieur au cortisol avec un effet minéralocorticoïde relatif de 0,8.

La méthylprednisolone (Medrol®), encore utilisée couramment de nos jours, a un effet anti-inflammatoire cinq fois supérieur à celui du cortisol et un effet minéralocorticoïde deux fois moindre.

Intérêt des corticoïdes dans la polyarthrite

L'utilisation des corticoïdes dans la polyarthrite rhumatoïde a été une révolution thérapeutique dans les années 1950, permettant à de nombreux patients de récupérer leur autonomie.

Néanmoins, leur large utilisation s'est accompagnée de nombreux effets secondaires, incitant la recherche d'autres thérapeutiques.

L'utilisation du methotrexate (Ledertrexate®) dans les années 1980 puis de traitements biologiques comme les anti- $TNF\alpha$ dans la décade suivante ont révolutionné la prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde et ont démontré la nécessité de bloquer complètement l'inflammation articulaire afin de prévenir les déformations articulaires.

Dès lors, on peut se poser la question de la nécessité d'utiliser encore les corticoïdes en 2009. Différentes études ont démontré que l'utilisation de corticoïdes, même à faible dose, comme 7,5 mg de prednisolone par jour soit l'équivalent de 8 mg de méthylprednisolone, permet de ralentir l'évolution radiographique défavorable de la polyarthrite rhumatoïde, que ce soit en traitement seul ou en combinaison avec des traitements de fond comme le methotrexate (Ledertrexate®) ou la sulfasalazine (Salazopyrine®).

Contrairement aux traitements de fond classiques, les corticoïdes ont un effet bénéfique immédiat, permettant de réduire rapidement les douleurs et les gonflements articulaires, quel que soit le type de polyarthrite (rhumatoïde, psoriasique, indifférenciée). Ils ne sont donc pas simplement un traitement symptomatique mais peuvent agir sur les mécanismes de la polyarthrite et soigner à la fois les phénomènes inflammatoires et les phénomènes de destruction articulaire.

Effets secondaires des corticoïdes

Malgré les nombreux effets bénéfiques des corticoïdes, leur utilisation est limitée dans la mesure du possible en raison de leurs effets secondaires.

Sur le plan métabolique, les corticoïdes peuvent favoriser une rétention de sel et d'eau, induisant des oedèmes, une hypertension artérielle et une prise de poids. Cette dernière est également liée à une

modification de répartition des graisses corporelles, avec une concentration de graisse au niveau de la nuque (« bosse de bison»), une obésité abdominale et à l'inverse un amincissement des membres inférieurs lié à une fonte musculaire. Le visage est bouffi (« faciès lunaire »). La peau devient fine et fragile, en « papier de cigarette », avec des plaies au moindre choc et parfois des ulcères à répétition.

Le métabolisme du sucre peut être altéré, avec apparition d'un diabète. Sur le plan osseux, les corticoïdes favorisent une déminéralisation osseuse, avec une ostéoporose pouvant apparaître rapidement, dès les premiers mois de traitement, et dès lors fractures, notamment des tassements vertébraux.

Ce risque fracturaire augmente avec des doses élevées de corticoïdes mais existe pour des doses aussi faibles que 2,5 mg de prednisolone par jour, du moins au niveau vertébral.

Un autre effet secondaire osseux des corticoïdes est l'ostéonécrose aseptique. Il s'agit d'une mortification de l'os due à une mauvaise irrigation sanguine, aboutissant à une déformation de la structure de l'os touché, typiquement la tête du fémur.

Au niveau oculaire, la corticothérapie peut favoriser la cataracte ou des élévations de la pression intra-oculaire. Les corticoïdes augmentent le risque infectieux, qu'il s'agisse d'infections par bactéries, champignons ou virus, et peuvent favoriser des réactivations virales comme le zona.

Une vaccination avec des virus vivants atténués (comme celui pour la fièvre jaune) est contre-indiquée en cas de corticothérapie supérieure à 20 mg de prednisolone par jour; les vaccins avec virus inactivés (comme pour la grippe) étant autorisés.

Parmi les autres effets secondaires, on citera encore des troubles du rythme cardiaque lors de perfusions intra-veineuses, ou des effets neuro-psychiatriques (euphorie ou à l'inverse dépression, insomnies, psychose).

Enfin, les corticoïdes augmentent certains facteurs de risque cardio-vasculaire classiques (hypertension artérielle, prise de poids abdominale, résistance à l'insuline) et pourraient favoriser l'athérosclérose. Néanmoins, ils diminuent l'inflammation qui favorise en elle-même l'athérosclérose. L'effet global des corticoïdes est donc difficile à évaluer à ce niveau.

Prévention des effets secondaires

La première règle est de limiter au maximum les doses de corticoïdes. Une alternative à la prise de comprimés est l'administration locale de corticoïdes, par exemple en infiltrations intra-articulaires.

Parallèlement à la recherche de la dose minimale efficace, des mesures préventives alimentaires seront mises en œuvre: veiller à limiter les apports en sodium pour éviter les oedèmes des membres inférieurs, surveiller l'apport alimentaire de graisses et de sucres, favoriser la prise de calcium et de vitamine D pour protéger les os de la déminéralisation. Une densitométrie osseuse sera réalisée afin d'évaluer le risque de fracture. Des biphosphonates (médicaments pour traiter l'ostéoporose) seront parfois associés d'emblée à la supplémentation calcique et vitaminique D. Une activité physique régulière sera favorisée.

Enfin, de nouveaux composés sont à l'étude afin de tenter de limiter les effets secondaires.

Il s'agit de gélules avec relargage différé de la prednisolone, permettant de mieux agir sur l'ankylose matinale, de médicaments agissant spécifiquement sur les récepteurs aux glucocorticoïdes, ou de médicaments inhibant la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase, enzyme dégradant le cortisol endogène, afin d'augmenter les taux de celui-ci.

En conclusion

Les corticoïdes gardent une place dans l'arsenal thérapeutique de la polyarthrite et permettent de bloquer rapidement l'inflammation articulaire. Ils ne sont toutefois pas dépourvus d'effets secondaires et leur usage doit rester raisonné, limité dans le temps dans la mesure du possible, ce qui est rendu plus aisé grâce au développement de nouvelles thérapies biologiques.

Compte-rendu de l'exposé du 7 mars 2009

Dr Ribbens Clio,

Membre du Comité Scientifique