

Glucocorticoids, immunosuppressants, biologics

Pr JF VIALARD

Service de Médecine Interne

Hôpital Haut-Lévêque

CHU Bordeaux

Université de Bordeaux



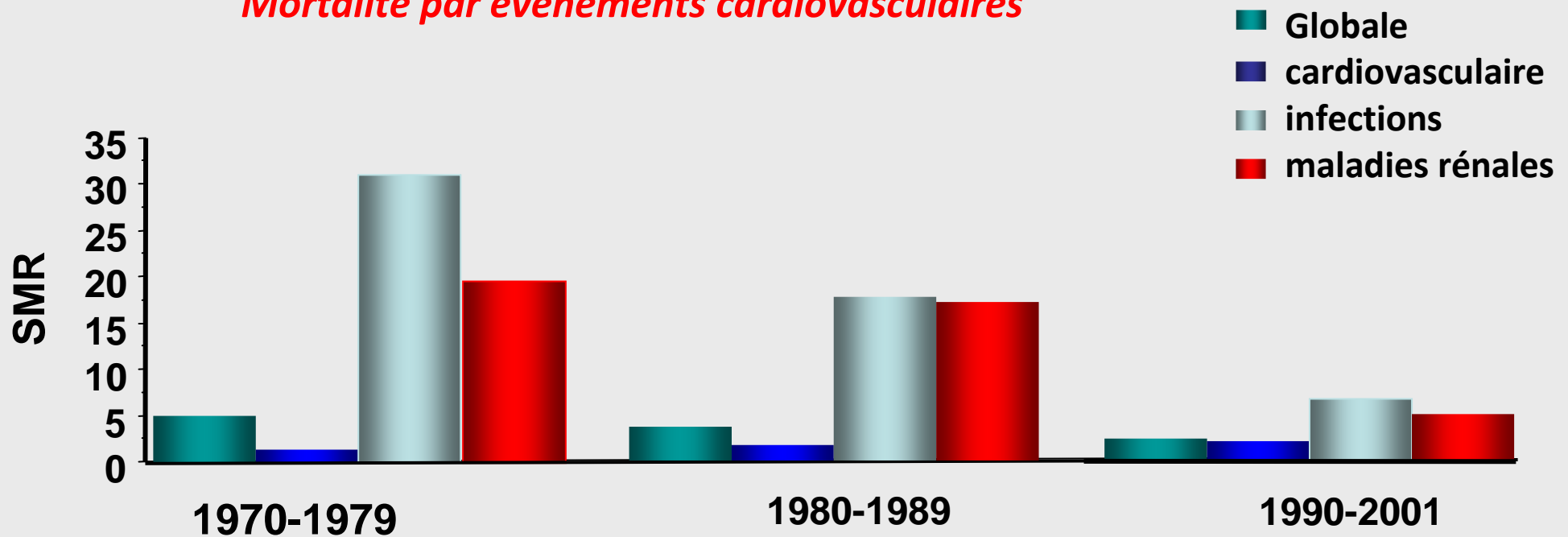
Conflits d'intérêt

- **Participation à des actions de formation organisées par des industriels : Amgen, GSK, LFB**
- **Participation à des essais cliniques industriels : AMGEN, GSK, UBS, GILEAD**
- **Obtention de fonds pour la recherche : AMGEN**
- **Participation à des groupes d'experts : GSK, AMGEN**
- **Consultant permanent ou salarié habituel : Non**
- **Part d'entreprises (actions, obligations) : Non**

LES TRAITEMENTS DES MALADIES AUTO-IMMUNES: Corticoïdes, immunosuppresseurs

- Ont sauvé des vies!! Exemple du Lupus

Diminution de la surmortalité
Les traitements actuels sont très efficaces
La seule cause qui augmente
Mortalité par évènements cardiovasculaires



D'après Bernatsky S et al. Arthritis Rheum 2006,54:2550

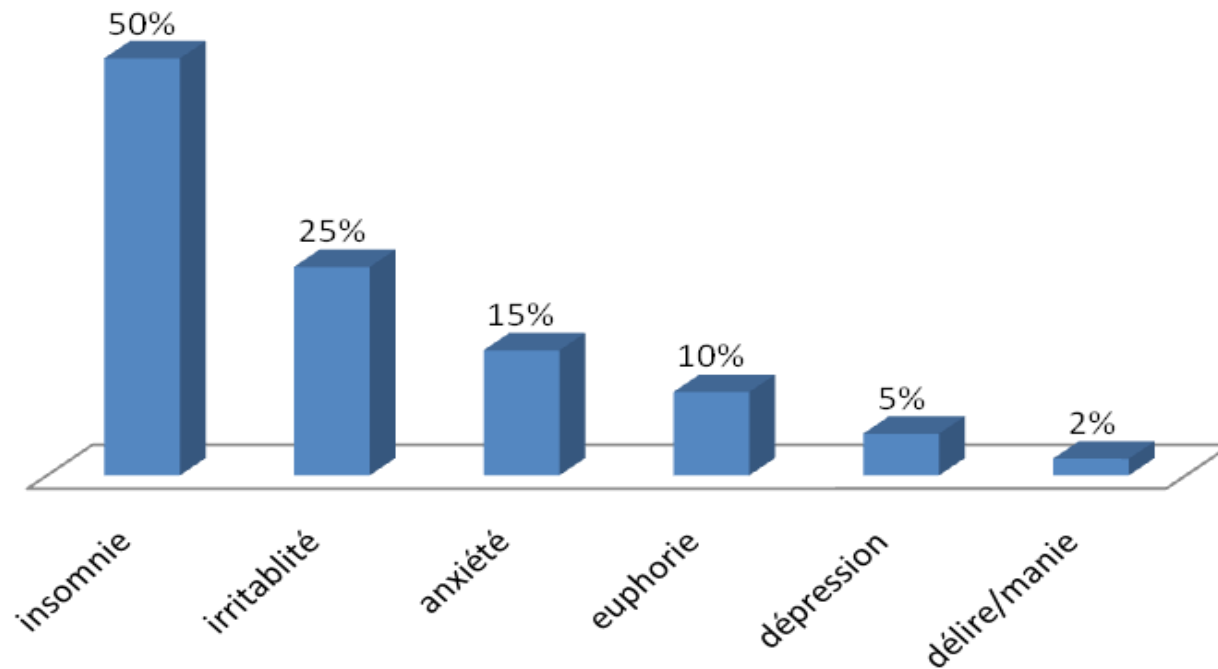
Les Glucocorticoïdes : Prednisone, Prednisolone

- En 1935, KENDALL, aux USA, isole la cortisone.
- En 1936 des extraits de surrénales de porc sont utilisés dans le traitement de la maladie d'Addison.
- En 1949 Hench *et al* les utilisent dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde
- **Action anti-inflammatoire**: 0.1 à 0.2 mg/kg/jour (5 à 15 mg)
- **Action immunosuppressive**: 1 à 2 mg/kg/jour (50 à 200 mg)

Les corticoïdes

- Les patients estiment que les corticoïdes sont des traitements à risque d'effets indésirables.
- Une étude a montré que les corticoïdes sont le traitement que les patients perçoivent comme le plus dangereux, devant les traitements anticoagulants (médicaments fluidifiant le sang) et les traitements par anti-inflammatoires non stéroïdiens (ex : Voltarene®, Profenid®).
- 60 à 80% des patients disent avoir présenté au moins un effet indésirable du traitement.
- **Ces effets indésirables sont dans une très grande majorité des cas non graves (ex : difficulté à trouver le sommeil) et ne doivent en aucun cas amener à arrêter spontanément le traitement.**

Humeur, moral

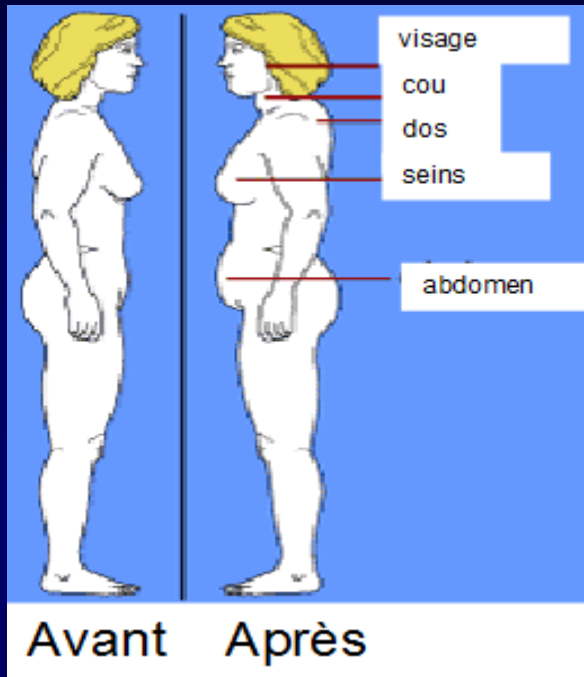


- Les troubles neuro-psychiatriques graves (accès maniaques, dépression sévère) sont rares => IL FAUT LES SIGNALER RAPIDEMENT AU MEDECIN
- Peuvent arriver rapidement (corticothérapie courte!)
- Plus la dose reçue de corticoïdes est élevée, plus le risque est grand.
- Hommes âgés seraient plus à risque de développer des épisodes délirants ou maniaques alors que les femmes seraient plus à risque de présenter des épisodes dépressifs.
- Des antécédents de maladie psychiatrique prédisposent les patients à une récurrence sous corticoïdes.

QUE FAIRE?

- Mettre la dose minimale efficace
- Intérêt de mettre un traitement immunosuppresseur («épargne cortisonique»)
- Ces troubles disparaissent lors de l'arrêt ou de la diminution de la corticothérapie
- Hygiène du sommeil: pas d'alcool le soir (ou autres excitants), lecture (pas de télé tard le soir, pas d'ordinateur ou jeu vidéo),...
- Parfois somnifères (mais sur courte durée)
- Prévenir et expliquer à l'entourage (+++)

LE POIDS



- Les patients prennent souvent du poids sous corticothérapie:
 - Il faut différencier la prise de poids induite par la corticothérapie de la **reprise des quelques kilos** perdus en raison de votre **maladie**
 - **PARCE QU'ILS DONNENT FAIM (+++)** => On peut agir sur cet aspect
 - Chez certaines personnes (**GENETIQUE**) ils modifient l'aspect physique avec apparition d'un arrondissement du visage (le visage "lunaire"), d'une bosse au niveau de la nuque ("bosse de bison") ou d'une augmentation du tour de taille. Ces anomalies sont dues à une redistribution des cellules graisseuses dans l'organisme (appelée **lipodystrophie**) et pas à une rétention d'eau.



QUE FAIRE?

- REGIME

- C'est pas le sel qui fait grossir!
- Ce n'est pas tant les calories qu'il faut contrôler
- Bannir les sucres rapides (+++)
- EVITER LE GRIGNOTTAGE!
- Exercice physique (dès que la maladie le permet!)

PEAU



- les corticoïdes peuvent induire de nombreux effets indésirables cutanés qui sont schématiquement de 3 types :
 - Trophiques (= fragilité de la peau) avec notamment vergetures, ecchymoses (certaines formes étant appelées purpura de Bateman), sécheresse cutanée et difficultés pour cicatriser
 - Infectieux : infection de la base des poils par exemple
 - Divers : acné, augmentation de la pilosité, dépigmentation

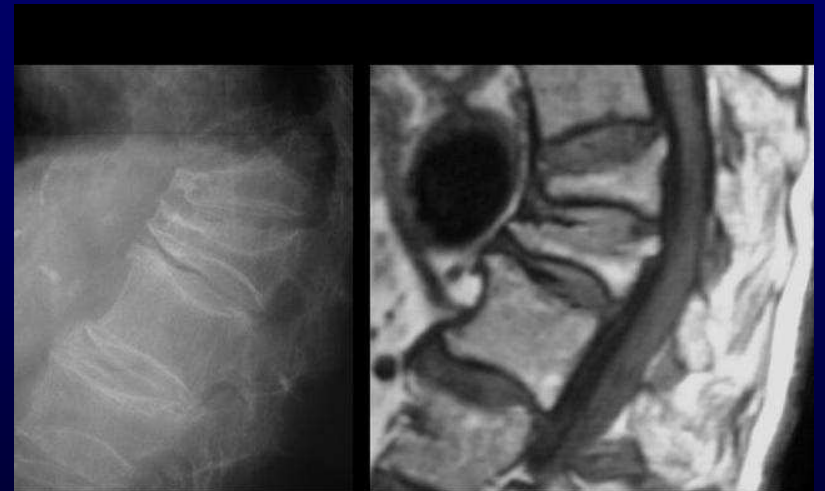


QUE FAIRE?

- Epargne cortisonique
- Hydratation de la peau.
- Le soleil est mauvais
- Contrôle du poids
- Eviter de s'appliquer des crèmes à base de cortisone sur le visage car celles-ci favorisent l'apparition d'une acné ou d'une dermite péri-orale.
- **Réversibilité** : ces manifestations cutanées sont pour certaines (ex : augmentation de la pilosité, acné, infections cutanées) réversibles après l'arrêt du traitement. Les troubles trophiques peuvent eux persister longtemps après l'arrêt de la corticothérapie

OS

- **Ostéoporose** (= fragilité de l'os) qui n'induit à un stade précoce aucun symptôme. A un stade plus avancé, l'ostéoporose augmente le risque de fracture, notamment des vertèbres (= tassement) ou des fémurs.
 - le risque augmente avec l'âge, le sexe (femme), la durée et la posologie de corticoïdes (> 7,5 mg/j plus de 3 mois)

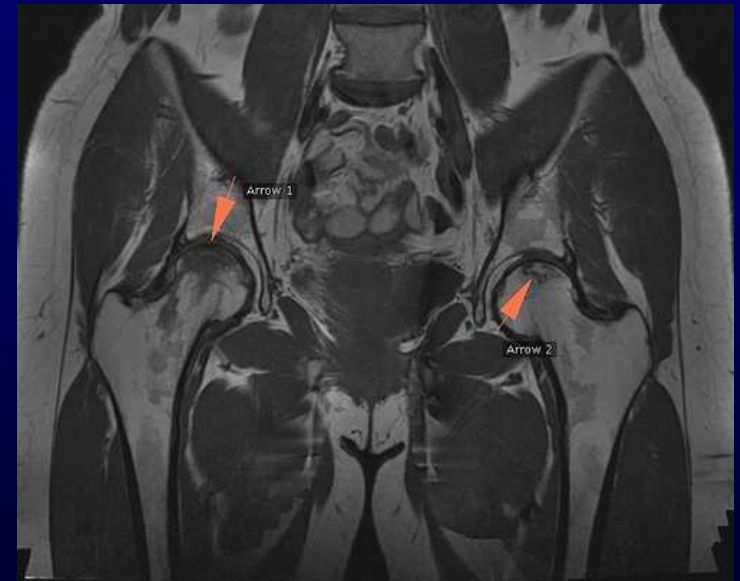


OS

- Ostéonécrose aseptique d'un os : dégénérescence puis destruction d'un os, l'os le plus fréquemment touché étant la tête du fémur. Les symptômes peuvent consister en:
 - Une douleur brutale au niveau d'une hanche ou d'une cuisse
 - Le plus souvent, une douleur d'installation progressive, survenant en position debout ou lors de la marche et s'atténuant au repos.

Le tableau évolue vers une limitation des mouvements de la hanche et vers une boiterie.

Le diagnostic est confirmé par la réalisation d'une **IRM**.



QUE FAIRE?

- **Prévention** de l'ostéoporose:
 - Mesures hygiéno-diététiques:
 - Exercice physique
 - Lutte contre le tabagisme et l'alcoolisme
 - Maintien d'un poids normal
 - Apport suffisant de calcium (alimentation)
 - Supplémentation en vitamine D si nécessaire (dosage de la 25-OH vit D)
 - Parfois la prescription de médicaments tels que les biphosphonates (selon l'âge et le résultat de l'ostéodensitométrie).
 - Chez la femme ménopausée, le traitement substitutif de la ménopause peut être bénéfique (à discuter selon la pathologie: Lupus par exemple).

YEUX

- ❑ ↗ risque de glaucome (= ↗ de la pression dans l'œil) et de cataracte.
- ❑ Soit asymptomatiques, soit signes cliniques:
 - ❑ ↘ de l'acuité visuelle
 - ❑ Douleurs oculaires
 - ❑ Sensation de halos dans le champ visuel ou gêne induite par la lumière.
- ❑ **Fréquence** : le risque de cataracte semble x par 3 ou 4 et le risque de glaucome par 2.
- ❑ **Sujets à risque** : tous les patients traités au long cours par corticoïdes sont à risque de complications oculaires, y compris lorsque ce traitement est pris par voie inhalée (traitement de l'asthme par exemple).
- ❑ Plus la dose est élevée et plus la durée d'utilisation est importante, plus le risque s'accroît.
- ❑ Le risque semble augmenter avec l'âge et serait majoré chez les patients diabétiques.

QUE FAIRE?

- **Prévention/traitement**

- Pas de traitement préventif connu hormis celui de rechercher la dose minimale nécessaire de corticoïdes et de les prescrire le moins longtemps possible.
- Le traitement chirurgical de la cataracte est très efficace.

- **Dépistage** : un examen ophtalmologique annuel avec mesure de la pression oculaire peut être recommandé chez les patients traités au long cours par corticoïdes

- **Réversibilité** : la cataracte n'est pas réversible après l'arrêt des corticoïdes. En revanche, l'augmentation de la pression oculaire diminue ou disparaît au cours des semaines qui suivent l'arrêt du traitement.

TUBE DIGESTIF

- Douleurs/crampes au niveau de l'estomac ou régurgitations acides assez fréquentes (10% des cas) = BENINS
- Le risque de complication plus sérieuse (ulcère de l'estomac, inflammation du pancréas, infection du colon) est beaucoup plus faible.
- Les corticoïdes peuvent aggraver un ulcère à l'estomac préexistant.
- Le risque d'ulcère est augmenté chez les patients recevant de façon concomitante un traitement par aspirine ou AINS (ex : Voltarène®, Profenid®, Advil®).
- Les troubles digestifs peuvent apparaître dès les premiers jours de traitement. Le risque d'ulcère semble plus important chez les patients traités durant plusieurs semaines et à fortes doses.

QUE FAIRE?

- **Prévention/traitement :**
 - dans des cas très particuliers le médecin peut être amené à prescrire un traitement préventif de l'ulcère de l'estomac par des médicaments (pansements gastriques ou traitement antiulcéreux).
 - Ce traitement ne doit en aucun cas être systématique. Il pourra en revanche être prescrit si des symptômes apparaissent sous traitement.
- **Réversibilité :** les troubles digestifs disparaissent lorsque le traitement est diminué ou arrêté. Ils peuvent même spontanément s'améliorer malgré la poursuite du traitement aux mêmes doses.

Diabète

- Asymptomatique ou triade **polydypsie, polyphagie, polyurie**
- **Fréquence** : 5 à 10% après plus d'un an de traitement? = 1.5 à 2 fois plus élevé que dans une population de même âge non traitée par cortisone.
- **Sujets à risque** :
 - Patients les plus âgés,
 - Fortes doses de cortisone
 - Traitements longs
 - Patients qui prennent du poids sous corticoïdes ont un risque plus élevé de diabète.
 - Patients souffrant déjà de diabète avant le début des corticoïdes (diabète déséquilibré)
- **Dépistage** : une analyse de sang effectuée à jeun peut très facilement permettre de faire le diagnostic de diabète.

Diabète

- **Prévention** : LIMITER LA PRISE DE POIDS induite par la corticothérapie.
- En cas de diabète installé, une alimentation adaptée seule ou associée à des traitements antidiabétiques (médicaments ou insuline) sera prescrite.
- **Réversibilité** : les chiffres de glycémie s'améliorent lorsque le traitement par corticoïdes est diminué ou arrêté.
- Si vous souffrez d'un diabète préexistant à la corticothérapie, une surveillance très régulière de vos glycémies est impérative.

ARRÊT DE LA CORTICOTHERAPIE

- Les corticothérapies courtes peuvent être arrêtées rapidement sans risque.
- Les corticothérapies prolongées sont stoppées progressivement afin de limiter le risque d'insuffisance surrénalienne (+++).
- Le rythme du sevrage dépend principalement de la durée du traitement mais également de la dose de départ et de la maladie.
- Par ailleurs, lorsque les patients ne reçoivent plus que de très faibles doses de prednisone (ex : Cortancyl ®) ou de prednisolone (ex : Solupred ®), certains médecins remplacent ces traitements par de l'hydrocortisone.

Épargne cortisonique: intérêt d'autres traitements

- Pour éviter la toxicité au long cours des corticoïdes, on ajoute un traitement dit « d'épargne cortisonnée » (parfois l'association corticoïdes + 2^e agent est plus performant pour traiter la maladie causale) qui peut être:
 - Methotrexate
 - Et autres immunosuppresseurs cytotoxiques
 - Ou Biothérapies:

Anti TNF α

CIMZIA®	Certolizumab	SC	2 semaines
SIMPONI	Golilumab	SC	4 semaines
ENBREL®	Etanercept	SC	1 semaine
HUMIRA®	Adalimumab	SC	2 semaines
REMICADE®	Infliximab	IV	6 à 8 semaines

Autres biothérapies

Mabthera®	Rituximab	Anti LB	IV J0 / J15	6 mois
Orencia®	Abatacept	Anti LT	IV	4 sem
RoActemra®	Tocilizumab	Anti Il6	IV	4 sem

- Et aussi:
 - Belimumab (Benlysta®)
 - Epratuzumab
 - Anakinra (kineret®)
 -

METHOTREXATE

- **Immunomodulateur**
- **Très bon rapport bénéfice/risque, grand recul (> 30 ans)**
- **10 à 20 mg par semaine, une seule fois, jour fixe**
- **Dose équivalente d'acide folique, une fois/S, 3 jours plus tard**
- **Voie SC plus efficace, meilleure tolérance et observance**
- **Le risque infectieux est faible, en monothérapie**
 - Ne pas l'arrêter pour une infection banale
 - Ne pas l'arrêter avant une intervention chirurgicale
 - Interruption temporaire si infection grave (pneumonie)
- **Pas de risque tumoral (sauf quelques cas de LMNH, souvent réversibles à l'arrêt)**

METHOTREXATE (2)

- **Térogène +++**
 - Arrêt avant l'arrêt de la contraception (même chez l'homme)
- **Hépatotoxique**
 - surtout avec de l'alcool
 - Risque faible mais imprévisible : Transaminases/2 mois
- **Hématotoxique**
 - Surtout en l'absence d'acide folique
 - Risque faible mais peu prévisible : Hémogramme/2 mois
- **Pneumotoxique**
 - Risque très rare
 - Toux nocturne incessante : stopper, radio, EFR

IMMUNOSUPPRESSEURS CYTOTOXIQUES

- **Azathioprine (Imurel®)**
- **Cyclophosphamide (Endoxan®)**
- **Mycophénolate mofetil (Cellcept®)**

Tératogènes (sauf Azathioprine)
Risque d'aplasie
Risque infectieux
Risque tumoral

Surveillance clinique des patients sous immunosuppresseurs: Règles générales

- **Un suivi standardisé, convenu avec le patient, tous les 2 à 6 mois en fonction du contexte**
- **Un dossier médical tenu à jour +++**
- **Un patient pesé +++ et mesuré régulièrement**
- **Des vaccinations à jour +++**
- **Une visite annuelle chez le dentiste**
- **Le dépistage du cancer selon les règles de la population générale**
- **Un examen de la peau, attentif, parfois spécialisé : infections, ulcères chroniques, lésions tumorales**
- **Une biologie régulière:**
 - **Tous les 8 à 12 semaines**
 - **Hémogramme, Transaminases, Créat, CRP**

Les infections

- **Mesurer la température +++**
- **Parfois absence de fièvre +++ (masquée par les traitements)**
- **Se méfier de l'amaigrissement, de l'adénopathie, de la dyspnée, de la diarrhée....non fébrile**
- **Hospitalisation si:**
 - **Fièvre élevée ou Fièvre persistante**
 - **Fièvre + AEG (amaigrissement, anorexie)**
 - **Evolution défavorable d'une infection qui semblait très banale au départ**
 - **Pneumopathie +++**
 - **Cellulite, bursite, arthrite +++**

Devant une infection, faut-il stopper les traitements?

- **Toujours suspendre les Anti TNF alpha +++**
- **Suspendre les cytotoxiques et prendre conseil**
- **Ne jamais stopper une corticothérapie brutalement,**
- **Ne jamais stopper un TT anti rejet, sans l'avis du spécialiste +++**
- **Le méthotrexate peut être poursuivi**

Projet de grossesse et immunosuppresseurs

- **Ces médicaments sont très dangereux pour la grossesse**
- **La contraception efficace est la règle de base +++**
- **La grossesse est presque toujours possible, mais avec une programmation intelligente du traitement et de la contraception**
- **Ne pas hésiter à consulter le site du CRAT
+++**

CONCLUSION

- N'ayez pas peur!!!
- PARLER A SON MEDECIN +++
- Connaître les traitements qu'on vous donne et SUIVRE les règles qui vous sont indiquées
- OBSERVANCE+++