Prévention des complications de la corticothérapie générale dans le pemphigus de l'adulte

Intervention du Professeur Catherine Prost Squarcioni
Hôpital Avicenne-Bobigny

La cortisone, découverte en 1935, a transformé l'évolution de nombreuses maladies inflammatoires et auto-immunes (en particulier celle des pemphigus) qui étaient auparavant constamment mortelles. Depuis, la cortisone a été abandonnée au profit de nouvelles molécules encore plus efficaces et provoquant moins d'effets secondaires ; de nombreux progrès ont été faits pour prévenir ces derniers.

Avant d'aborder précisément ce sujet, quelques remarques pour expliquer notre jargon médical et notre démarche thérapeutique dans les pemphigus.

La corticothérapie générale s'utilisant de la même manière dans les différentes formes de pemphigus, en particulier dans les pemphigus vulgaires et les pemphigus superficiels, nous parlerons de pemphigus sans plus de précision.

- On entend par corticothérapie générale (ou systémique) l'administration de corticoïdes par voie orale (par la bouche), intramusculaire ou intraveineuse (piqûres). En France, nous utilisons indifféremment :

- . le Cortancyl* (Prednisone) qui existe en comprimés sécables à 20 mg et en comprimés à 5 ou 1 mg

- . le Médrol* (Méthylprednisolone) qui existe en comprimés sécables à 32, 16 et 4 mg.

Le premier est moins puissant que le second (60 mg de Cortancyl* = 50 mg de Médrol*). A l'étranger, le Médrol* est plus utilisé que le Cortancyl*.

Le Solumedrol* est la forme soluble du Médrol*, utilisée pour les injections intramusculaires ou intraveineuses.

Le Solupred* (Prednisolone) n'est plus utilisé par voie orale car il passe mal de l'intestin vers le sang mais il est encore utilisé en bains de bouche.

- La corticothérapie générale s'oppose à la corticothérapie locale.

La corticothérapie locale comprend tout d'abord les « dermocorticoïdes » comme le Dermoval*, la Diprosone*.... qui sont des crèmes ou des pommades, appliquées sur la peau ou les muqueuses accessibles comme la bouche et les organes génitaux.

La corticothérapie locale, c'est aussi les bains de bouche au Célestène* (Bétaméthasone) ou au Solupred*, des pulvérisations nasales au Rhinocort* par exemple, des aérosols au Célestène*, des gouttes oculaires... Les dermocorticoïdes appliqués sur de grandes surfaces cutanées et de façon prolongée peuvent donner les mêmes complications que la corticothérapie générale. Ceci arrive souvent dans les pemphigoïdes bulleuses où les dermocorticoïdes sont appliqués sur tout le corps, sur et à côté des lésions, pendant plusieurs semaines. C'est beaucoup plus rare dans les pemphigus où les dermocorticoïdes ne sont appliqués que sur les lésions. Nous ne parlerons pas des complications spécifiques à la corticothérapie locale.

- L'objectif d'un médecin vis à vis de son patient est idéalement de guérir sa maladie (la maladie n'existe plus et le traitement est arrêté) sans avoir eu d'effets secondaires des

traitements. Dans le cas particulier des pemphigus, ce but est exceptionnellement atteint et il est plus raisonnable de se fixer comme objectif la rémission complète avec la plus faible dose possible de corticoïdes.

Néanmoins, certains patients et/ou médecins se contentent d'une rémission incomplète en espérant « économiser » des corticoïdes.

- Le traitement des pemphigus par corticothérapie générale sans autre immunosuppresseur se déroule toujours en 2 phases :

. une première phase courte, dite traitement d'attaque, dont le but est d'obtenir la rémission complète en utilisant de fortes doses de corticoïdes

. une deuxième phase prolongée, dite traitement d'entretien, pendant laquelle les doses sont progressivement diminuées pour éviter des rechutes (réapparition de quelques lésions) et surtout des rebonds de la maladie (poussées de plus en plus fortes).

On parle de corticorésistance lorsque la maladie ne disparaît pas sous de fortes doses de corticoïdes. Ceci est très rare lors de la première poussée mais fréquent lors des rebonds.

On parle de corticodépendance lorsque la maladie rechute dès qu'on diminue les doses de corticoïdes.

• **Les complications de la corticothérapie générale** sont, pour certaines, dépendantes de la dose journalière :

- . la rétention d'eau et de sel
- . la fuite de potassium
- . les troubles de la glycémie.

Ainsi, la prévention de ces complications ne sera pas la même au cours du traitement d'attaque et du traitement d'entretien.

D'autres complications comme

- . la cataracte
- . les ostéonécroses sont totalement indépendantes de la dose administrée et en général imprévisibles.

Le plus souvent, les complications (en particulier l'ostéoporose et la fonte musculaire) dépendent de la dose reçue cumulée de corticoïdes. Leur prévention doit donc être permanente et la meilleure prévention est de donner le moins de corticoïdes possible !!!

Pour ceci, il ne faut surtout pas réduire les doses de corticoïdes au cours du traitement d'attaque ou accélérer la décroissance au cours du traitement d'entretien ; il y a alors un risque majeur de corticorésistance et/ou de rebonds de la maladie, qui nécessite le maintien ou la reprise de fortes doses pendant des périodes prolongées, et qui aboutit finalement à une dose totale importante.

- Dans notre expérience, la meilleure solution est une surveillance clinique et biologique très rapprochée avec arrêt de la décroissance des corticoïdes en cas de rechute biologique, et une minime remontée des doses au palier précédent en cas de rechute clinique.

Le piège est de croire à une rechute devant des lésions qui ne sont pas des lésions de pemphigus, comme des bulles traumatiques éphémères dans la bouche, un herpès, un zona, une surinfection à candida, un pityriasis versicolor, un psoriasis... Au moindre doute, les lésions doivent être montrées au dermatologue qui, en redressant le diagnostic (parfois très difficile), évitera une remontée abusive de la corticothérapie générale.

L'adjonction d'une puissante corticothérapie locale permet par ailleurs de diminuer les douleurs et la durée de la phase d'attaque à fortes doses.

L'arrêt définitif de la corticothérapie générale avec le risque d'une rechute plus difficile à contrôler que la première poussée (et donc de nouvelles complications de la corticothérapie générale), est un problème encore très débattu. Seule une étude clinique contrôlée de grande envergure peut permettre de répondre à cette question. C'est un des projets du Groupe Bulles Français.

Parmi les complications prévisibles de la corticothérapie générale, et donc pouvant être prévenues, il faut distinguer celles survenant sur un terrain prédisposé de celles obligatoires, directement liées à l'activité biologique de la molécule. Les complications imprévisibles ne peuvent être systématiquement prévenues mais leur connaissance permet de mettre en oeuvre les moyens nécessaires pour les détecter au plus vite si elles surviennent.

• **La prévention des possibles complications** passe par une sorte de check-up comprenant tout d'abord la quantification du tabagisme, la mesure du poids, de la taille, de la tension artérielle, du pouls, l'étude du fonctionnement du coeur...

. **La tension dans les yeux** (qui n'a rien à voir avec celle dans les artères) doit être mesurée par un spécialiste qui recherchera aussi une cataracte.

. **Des prises de sang** sont aussi demandées à la recherche d'un diabète ou d'un pré diabète [glycémie à jeun et après un repas riche en sucres (glycémie dite post-prandiale) et le dosage de l'hémoglobine glyquée], d'une anomalie des graisses (cholestérol, triglycérides), d'une hépatite virale...

. **Une radiographie du thorax** est faite pour voir la taille du coeur et les poumons à la recherche d'une tuberculose chez les patients qui n'ont pas été vaccinés. La mesure de la densité de l'os à la recherche d'une ostéoporose (ostéodensitométrie, qui est une sorte de scanner sans injection d'iode) est faite systématiquement chez les femmes ménopausées qui n'ont pas eu de traitement hormonal substitutif. A noter que le dosage du calcium dans le sang ne permet pas de faire le diagnostic d'ostéoporose. Ces examens font parfois découvrir des anomalies dont le patient n'avait jamais pris conscience auparavant..

- La découverte d'un facteur de risque de la corticothérapie générale : obésité, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, glaucome, diabète ou pré diabète, hypercholestérolémie et/ou hypertriglycéridémie, ostéoporose.... nécessite une consultation auprès du spécialiste concerné (cardiologue, endocrinologue, rhumatologue, gynécologue..) pour mise en route rapide d'un traitement spécifique avant le début de la corticothérapie générale si possible.

Les doses seront réajustées une fois la corticothérapie générale débutée. Le traitement d'une hypertension artérielle par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion est à éviter car ils peuvent induire des pemphigus.

La découverte d'un facteur favorisant les complications des corticoïdes, ce que nous appelons une contre-indication relative, ne doit pas faire renoncer à la corticothérapie générale. C'est néanmoins dans ces cas que l'on peut être amené à proposer d'emblée des immunosuppresseurs en association à la corticothérapie générale, en espérant pouvoir baisser les doses de corticoïdes plus vite, dès que les immunosuppresseurs deviennent efficaces. Les complications des immunosuppresseurs s'ajoutent alors à celles des corticoïdes. Il n'est malheureusement pas possible dans l'état actuel de nos connaissances de mettre en rémission complète un pemphigus uniquement avec des immunosuppresseurs.

La prévention des complications obligatoires de la corticothérapie générale passe par la prescription

- (1) des corticoïdes suivant certaines règles,
- (2) d'un traitement adjuvant à la corticothérapie générale,
- (3) d'une corticothérapie locale puissante
- (4) de règles hygiéno-diététiques.

L'ordonnance doit être détaillée et tous les termes expliqués au patient pour obtenir la meilleure observance possible.

- **Pour éviter les insomnies** au cours du traitement d'attaque, la corticothérapie générale, à fortes doses à ce moment-là, est prescrite en 2 prises, le matin et le midi. Si, malgré ces précautions, il existe des difficultés d'endormissement, un somnifère (Stilnox* par exemple, ou Rivotril* qui a l'intérêt de diminuer aussi les douleurs) est également prescrit. Au cours du traitement d'entretien, la dose du midi est d'abord diminuée jusqu'à zéro puis celle du matin. La prescription des corticoïdes 1 jour sur 2 est très discutée. A cette phase du traitement, le problème des insomnies ne se pose plus en général. En revanche, bien que le patient soit soulagé par la disparition des lésions douloureuses de pemphigus, toutes les contraintes de la corticothérapie générale sont encore bien présentes et le moral souvent très mauvais. Des doses « homéopathiques » d'antidépresseur permettent de positiver les choses.

- **Pour compenser la fuite de potassium** dans les urines, des gélules (Diffu-K*) ou du sirop de potassium sont prescrits. La dose sera modifiée si le patient a des crampes et/ou si le dosage du potassium dans le sang (kaliémie) n'est pas normal.

- **Pour prévenir les douleurs d'estomac** mais aussi de l'oesophage qui sont fréquentes dans les pemphigus vulgaires, un traitement pour lutter contre l'acidité gastrique est donné. Ce médicament (Inipomp* par exemple) doit être pris le soir au coucher, en tout cas à distance de la prise des corticoïdes. Le Mopral* interférant avec l'action des corticoïdes doit être évité.

- **Pour prévenir l'ostéoporose**, un traitement associant calcium et Vitamine D est prescrit. Il existe de nombreuses spécialités (Orocal D3*, Sandocal*, Idéos*...) en comprimés contenant l'équivalent de 500 mg de Calcium, ou en sachets en contenant 1g.

Toutes donnent plus ou moins des troubles digestifs et il faut parfois en essayer plusieurs avant de trouver la plus adaptée au patient. L'absorption d'1 litre d'Hépar, qui est une eau minérale très riche en calcium, et laxative (c'est un des « traitements » de la constipation du bébé), permet de ne donner qu'1 comprimé de calcium sans déclencher de signes digestifs.

Depuis quelques années nous avons à notre disposition les bisphosphonates (Actonel*, Fosamax* par exemple) qui favorisent la fixation du calcium dans les os. Chez les patients qui ne reçoivent pas de corticoïdes, ils ne sont prescrits qu'en cas d'ostéoporose ayant entraîné des fractures. Dans le cas particulier des patients recevant des corticoïdes, ils sont recommandés dès que la dose de Cortancyl ou de Médrol est supérieure à 7 mg /j et la durée prévue de traitement supérieure à 3 mois, ce qui est toujours le cas dans les pemphigus.

Les **bisphosphonates ne doivent jamais être pris en même temps que le calcium** (calcium médicament ou calcium contenu dans les laitages). Ils peuvent être administrés tous les jours, 2 heures après le petit déjeuner et 2 heures avant le déjeuner - qui ne doivent pas comporter de laitage - le calcium médicament est alors pris le soir. Ils peuvent être pris aussi 1 fois par

semaine (le dosage n'est alors pas le même), le matin à jeun, ½ heure avant le petit déjeuner - qui ne doit pas contenir de laitage - et en restant debout pendant toute cette ½ heure.

- Il est préférable de reporter sur la même ordonnance les traitements prescrits par nos collègues pour une hypertension, un diabète, un glaucome... pour éviter tout oubli.

- L'ordonnance comporte aussi la prescription si besoin, d'antiseptiques, de bains de bouche, d'instillations nasales, d'aérosols, de goutte oculaire, de dermocorticoïdes.

- Une autre ordonnance doit inciter le patient à une **activité physique quotidienne** (marche, vélo, montée des escaliers), mais surtout à faire faire des séances de kinésithérapie si possible en piscine dès que les lésions cutanées sont cicatrisées.

Ci vise à muscler les bras, les cuisses et le dos pour éviter de perdre sa force, maintenir son poids quand il est normal ou favoriser un amaigrissement si besoin, et enfin prévenir l'ostéoporose. Ces séances doivent débuter en même temps que la corticothérapie générale.

- Enfin, je terminerai par **le régime sans sel et sans sucre**. Il est effectivement indispensable de s'entourer d'une diététicienne professionnelle pour lutter contre la rétention d'eau et de sel, et prévenir l'apparition de « grosses joues » par un régime adapté. Il faut donc s'assurer que le patient a rencontré cette personne et bien lui dire que les recommandations de la diététicienne sont aussi importantes que la prescription médicale dans la prévention des complications des corticoïdes.

• **En conclusion**, vous comprendrez que la prévention des effets secondaires de la corticothérapie générale nécessite une prise en charge globale, multidisciplinaire, coordonnée si possible toujours par le même praticien. Aucun paramètre ne doit être négligé.

Ceci demande beaucoup de vigilance de la part du médecin, beaucoup de courage et d'énergie au patient, et une confiance réciproque entre les deux. Le patient doit accepter sa maladie et les contraintes du traitement : ce ne sera jamais comme avant, mais il a gagné souvent une meilleure hygiène de vie.

Il est normal d'avoir des phases de découragement. Il faut que le patient puisse nous en parler. Nous devons savoir l'écouter et accompagner notre ordonnance des mots qui vont lui redonner confiance.