

ACADEMIE DE VERSAILLES
UNIVERSITE DE VERSAILLES SAINT – QUENTIN EN YVELINES
U F R DES SCIENCES DE LA SANTE SIMONE VEIL

ANNEE 2017

N°

THESE
POUR LE DIPLOME
D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
DES de MEDECINE GENERALE

PAR

Nom BIBAS Prénom Jordan

Né le 02/04/1986 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 23 juin 2017

**Etude qualitative de la pratique des médecins généralistes en Ile-de-France sur
l'utilisation des corticoïdes en cure courte dans le traitement des infections
respiratoires hautes (ou « de la sphère ORL »)**

JURY :

Président : M. Marc FISCHLER, Professeur
Directeur : M. Pascal CLERC, Docteur

Table des matières

Serment d'Hippocrate	5
Remerciements	6
Résumé	9
Abbréviations	11
Introduction	12
1 Corticothérapie	13
1.1 Histoire	13
1.2 Physiologie	14
1.3 Pharmacologie des glucocorticoïdes	17
1.4 Exemple de la prednisolone	26
2 Tension sur l'utilisation des corticoïdes en contexte infectieux	36
2.1 Indications dans les infections sévères des corticoïdes	36
2.2 Risques infectieux graves des corticoïdes	40
3 Corticothérapie dans les infections de la sphère ORL en médecine générale	51
3.1 Pathologies étudiées	51
3.2 Revue de la littérature sur les problèmes posés par les corticoïdes en cure courte	66
4 Modalités et déterminants de la prescription chez les médecins généralistes interrogés	78
4.1 Objectif	78
4.2 Méthodes	78
4.3 Résultats	80
5 Discussion	91
5.1 Principaux résultats	91
5.2 Comparaison des résultats de l'étude à la littérature	93
5.3 Limites	95
5.4 Propositions pour une amélioration des pratiques professionnelles	97
6 Conclusion	101
Annexes	102
Références	123

Liste des figures

1	Anatomie des glandes surrénales	15
2	Contrôle Hypothalamo-Hypophysaire	15
3	Synthèse à partir du cholestérol	16
4	Rythme circadien du Cortisol	16
5	Domaines fonctionnels du glucocorticoïde	18
6	Liaison intracellulaire GC-GR	18
7	Liaison à l'ADN et activation de la transcription	19
8	Action transcriptionnelle indirecte : inhibition ou activation de facteurs de transcription	21
9	Activité anti-inflammatoire des corticoïdes : Voies COX et Lipo-oxygénase	23
10	Effet des glucocorticoïdes dans l'asthme allergique	24
11	Thérapies Immunosuppressives : Corticoïdes et gène IL-2	25
12	Indications des corticoïdes dans les infections sévères	36
13	Facteurs de risque d'infection sévère chez les patients atteints de PR	41
14	Complications précoces des patients traités par MP dans les lésions médullaires	43
15	Risque de pneumonie pour les patients traités par budésonide inhalé versus traitement contrôle (placebo ou formérol seul)	44
16	Pneumopathie à pneumocoque compliquée d'un choc septique : facteurs de risques associés	45
17	Les corticoïdes dans le traitement du sepsis sévère et du choc septique	46
18	Risques de survenue d'aspergillose invasive en unité de soins intensifs	47
19	Algorithme thérapeutique des Angines à SGA	53
20	Tympan en otoscopie	62

Liste des tableaux

1	Caractéristiques pharmacologiques des principaux corticoïdes destinés à la voie orale	17
2	Prescription des GC dans les infections respiratoires	26
3	Classement des génériques les plus vendus en France en 2013	27
4	Caractéristiques épidémiologiques des médecins	79

Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

Remerciements

A Monsieur le Professeur Marc FISCHLER, président du jury :
Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse en tant que président. Soyez assuré de mon profond respect et de ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Philippe CHARRON :
Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant d'être membre de ce jury pour la réalisation de cette thèse.

A Monsieur le Professeur David ORLIKOWSKI :
Soyez assuré de ma sincère reconnaissance pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

A Monsieur le Docteur Stanislas GRASSIN DELYLE :
Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

A Monsieur le Docteur Pascal CLERC, directeur de thèse :
Monsieur le directeur, je tiens à vous remercier pour votre encadrement et votre investissement dans ce travail de thèse. Je vous remercie de l'aide et des conseils que vous m'avez apportés.

Je voudrais ensuite remercier tous les médecins qui ont participé à ma formation et à mon enseignement, notamment :

- à Pontoise : le Dr. Blum, le Dr. Begon, le Dr. Campinos et le Dr. Al Rammah pour m'avoir initié et tant appris. A ma première co-interne Canelita. Mo/me.
- à Beaumont : le Dr. Ricard-Hibon, le Dr. Popovici et toute l'équipe médicale, une vraie famille.
- à Lariboisière : le Pr. Plaisance, le Dr. Malka Boni, le Dr. Truchot de m'avoir donné le goût de la médecine d'urgence et m'avoir tant appris. Et à toute la team Larib : Seb Ladyga, Belun, Weyer, Benkeumoun, Sauterelle, Bellorgette.
- pour le stage de médecine générale : le Dr. Thomas-Dessessarts et le Dr. Vigouroux qui m'a donné le goût de la réparation juridique du dommage corporel.
- à Louis Mourier : le Dr. Cojocarui et le Dr. Dumitrescu.
A la team : Dudragon mon élève, Merabtène, Sarfati, Bardelang, M-No, Sara, Imhaus.

- à Broca : le Pr. Hanon et à « ma chef » le Dr. Bouilly.
A la team : Martinus, Cohanus, Barielle et le reste.
- à Cochin / Hôtel-Dieu : le Dr. Doumenc, le Dr. Deutsch, les Drs. N'Gako et Benmayouf qui ont coordonnés mon mémoire, au Dr. Kierzek.
A ma co-interne Emmanuelle.
- à Mondor : le Pr. Mekontso-Dessap, les Drs. Bedet, Cecchini et Contou, pour m'avoir permis d'aller plus loin dans mes connaissances et ma pratique.

Et à l'ensemble du personnel para-médical sans qui nous ne serions rien (oui, j'ai dit ça!).

A mes parents, pour votre amour et votre soutien. C'est réellement grâce à vous si je suis là aujourd'hui et j'espère pouvoir vous rendre tout ce que vous m'avez donné.

A mon frère Ruben, qui malgré nos différences, est un vrai exemple pour moi et un soutien indéfectible et à nos voyages. Merci évidemment pour la thèse.

A mon frère Dewis, à qui paraît-il je ressemble tant. A notre complicité, à nos voyages. Je vous souhaite de réussir tous vos projets.

A ma sœur Myriam. Le meilleur pour la fin. A nos discussions privilégiées. Tu as eu le courage d'ouvrir une voie à notre famille et j'espère qu'on la suivra tous. Je te remercie d'être la seule à réellement avoir participé à ma thèse.

A l'ensemble de ma famille pour leur soutien, et une pensée tout particulière à ma tante Evy qui a toujours été là pour moi, à ma cousine Tehilla et à mon cousin Gabriel.

A Roxane, pour tous ces moments partagés, les bons comme les mauvais. A tous vos voyages. Je vous considère comme ma famille.

A Vincent, même si le dialogue est parfois compliqué entre nous, tu es mon meilleur ami et une personne sur qui je peux toujours compter. Un merci tout particulier à Nathalie pour tous tes conseils pour la thèse et le reste.

A Julien, que je n'oublie pas et dont j'aurais aimé qu'il soit là pour cette thèse.

A Raphaël, un de mes plus vieux et brillant ami, malgré ses absences :-). A nos moments partagés sur le terrain de foot (même si tu devrais prendre ta

retraite), à Cadaques (tu ne te mettras plus au milieu de la route) et tous les autres.

A Anne-Sophie, pour toutes ces années de bonheur passées ensemble. J'aurais également voulu que tu sois là aujourd'hui mais nos chemins ont aujourd'hui divergé. Je te souhaite le meilleur.

A Julie, pour tout ce qu'on a partagé et tout ce que tu m'as apporté. Buni-faziu.

A mes amis : Benjamin, Charlotte, Samir, Canelle, Théo, Nadine, Déborah.

A Julia, une de mes plus récentes amie, merci pour tes conseils précieux, pour nos séances thèses, pour nos verres improvisés. Pour m'avoir poursuivi jusqu'en Croatie.

A Pascaline, pour l'aide précieuse qu'elle m'a apportée à travers toutes ces années d'étude à l'UVSQ. Merci !

A mon groupe d'ECM : Aurélie, Cyrielle, Nimalie, Yann, Brice et Jean-Claude.

A Alexia, pour tout ce qu'on a partagé, pour ton amitié. Pour la chemise bleue. Pour toutes ces mascottes au chocolat et pour le pont de l'île de la Cité.

A Léa, pour notre complicité, notre amitié, nos sorties improvisées, Disney, pour m'avoir toujours maintenu dans le droit chemin dans tous les domaines. Pour être ce que tu es, tu m'es précieuse.

Résumé

Mots-Clés

Etude qualitative, entretiens semi-dirigés, médecine générale, corticothérapie en cure courte, infections respiratoires hautes, sphère ORL, prednisolone, sinusite, antalgique, anti-inflammatoire, expérience, complication infectieuse, polyopathie, travail, mère.

Contexte

La corticothérapie en cure courte, fréquemment utilisée en médecine générale suscite des craintes. L'objectif de l'étude est de permettre de comprendre l'attitude thérapeutique des médecins de ville vis-à-vis de cette corticothérapie dans les infections de la sphère ORL. Ceci permettra d'identifier les éléments utiles à l'amélioration de la prescription de corticoïdes sur une courte durée dans ces indications.

Méthodes

Il s'agit d'une étude qualitative par entretien semi-dirigé de 18 médecins généralistes en Ile-de-France sur l'utilisation des corticoïdes en cure courte dans le traitement des infections respiratoires hautes (ou « de la sphère ORL »).

Résultats

La prescription de corticoïdes en cure courte dans les infections de la sphère ORL est une prescription courante dans la pratique des médecins généralistes. La prednisolone par voie per os pour une durée de 3 à 7 jours notamment dans le traitement de la sinusite et à un moindre degré dans ce celui de l'otite moyenne aiguë (OMA) et de l'angine est prescrite lors de la 1ère ou de la 2ème consultation, souvent en association aux antibiotiques (Amoxicilline ou l'Augmentin). Le corticoïde est préféré à un AINS car le corticoïde représentait un risque moindre.

Les praticiens prescrivent les corticoïdes à visée antalgique, à visée anti-inflammatoire et afin de permettre une résolution rapide des symptômes. En l'absence de véritables recommandations, cette prescription se fonde sur l'expérience de leur pratique et peu sur la littérature.

Les raisons de non-prescription invoqués sont les risques d'aggravation de l'infection, de décompenser une pathologie cardio-vasculaire, psychiatrique ou

gastrique. Le risque d'interactions médicamenteuses avec les antidiabétiques, les antihypertenseurs, les AINS ou les psychotropes, peut représenter une des craintes des médecins généralistes.

D'autres déterminants, sujets à débat, peuvent amener à prescrire pour certains comme à ne pas prescrire pour d'autres. Le terrain : qu'il soit allergique, de pathologie respiratoire basse chronique, type asthme ou BPCO, ou de pathologie tumorale évolutive avec atteinte pulmonaire, notamment en phase palliative, peut parfois pousser les médecins à prescrire souvent pour se prémunir contre une aggravation. La polyopathie notamment chez les personnes plus âgées (> 65 ans) est un autre élément de réflexion qui entraînent ou non une prescription de corticoïdes.

Les craintes des patients, notamment les impératifs des adultes actifs entre 15 et 65 ans, sont également un élément pris en compte par les médecins généralistes amenant à la prescription ou à la non-prescription. Enfin, chez les enfants entre 0 et 15 ans où ces pathologies de la sphère ORL sont les plus fréquentes, la mère (ou les parents) est parfois à l'origine d'une demande de prescription de corticoïde souvent en raison d'une expérience passée satisfaisante. Ceci peut déboucher sur une prescription de corticoïde après discussion et information du praticien.

Conclusion

On ne connaît que très peu de conséquences d'une corticothérapie en cure courte. En particulier, les impacts en termes de risque infectieux sont peu évalués. Ceci découle du faible nombre d'essais ayant évalué une corticothérapie de courte durée pour le traitement d'infections aiguës de la sphère ORL. L'utilisation des corticoïdes dans ces indications n'est pas fondée sur une évaluation rigoureuse. Mais en somme, les risques d'une corticothérapie de courte durée dans ces infections paraissent limités.

Abbréviations

ADN	acide désoxyribonucléique
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché.
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ANDEM	Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AG	anesthésie générale
AI	anti-inflammatoire
AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
COX	cyclo-oxygénase
CP	comprimé
CT	corticoïde
DXM	dexaméthasone
EBV	Epstein Barr Virus
ECR	essai contrôlé randomisé
GC	glucocorticoïde
GR	récepteurs des glucocorticoïdes
GRE	élément de réponse aux glucocorticoïdes
IC	intervalle de confiance
IL	interleukine
IRH	infection respiratoire haute
LES	Lupus érythémateux systémique
LT	leucotriène
MP	méthyl-prednisolone
MG	médecin généraliste
OMA	otite moyenne aigüe
ORL	oto-rhino-laryngé ou oto-rhino-laryngologiste
OSM	otite séro-muqueuse
PED	pédiatre
PG	prostaglandine
PO	Per os
PR	polyarthrite rhumatoïde
RAA	rhumatisme articulaire aigu
RR	risque relatif
SFMG	Société Française de Médecine Générale
SGA	streptocoque bêta-hémolytique du groupe A
SPILF	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
TNF	tumor necrosis factor
TX	thromboxane
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

Introduction

Mon travail de thèse a consisté à étudier la pratique des médecins généralistes en Ile-de-France sur l'utilisation des corticoïdes en cure courte dans le traitement des infections dites respiratoires hautes ou de la sphère ORL. Selon la base de données de la SFMG (interrogée de 1997 à 2002), les infections les plus fréquentes dans cette catégorie incluent angine, rhinopharyngite, sinusite et otite.

Mon envie de travailler sur ce thème a pour origine le stage chez le praticien durant l'internat, de la difficulté de la manipulation des corticoïdes en cure courte et de l'absence de recommandations dans ces pathologies sur lesquelles pourrait se fonder cette utilisation.

L'article « Corticothérapie dans les infections aiguës de la sphère ORL » [1], publié dans la Revue Prescrire en 2011 (reproduit en Annexe 1), faisait état de l'absence de justification apparente de l'utilisation de la corticothérapie dans ces pathologies. En outre, à ce jour, la bibliographie française et internationale examinée semble indiquer que l'utilisation en cure courte de la corticothérapie dans ces indications n'est pas recommandée.

L'idée de cette étude est née de plusieurs interrogations : quelles sont les indications thérapeutiques dans un contexte infectieux de ces cures courtes de corticoïdes par voie orale ? Sont-elles toutes justifiées ? Quelles sont les modalités en termes de durée, de voie d'administration et d'utilisation de ces corticothérapies orales de courte durée ? Sont-elles responsables d'effets indésirables ? Quels sont les déterminants de la prescription ou de la non-prescription de corticoïdes par les médecins généralistes ?

Le but de cette thèse est de permettre de comprendre l'attitude thérapeutique des médecins de ville vis-à-vis des corticoïdes dans ces infections de la sphère ORL.

Mon hypothèse de travail est que les corticoïdes en cure courte n'apportent pas de bénéfice significatif dans le traitement des infections respiratoires hautes ou de la sphère ORL et peuvent représenter un risque. Nous cherchons en conséquence à comprendre les déterminants de la prescription des médecins généralistes dans ces indications.

1 Corticothérapie

1.1 Histoire

La recherche sur la corticothérapie [2] fut stimulée par des observations cliniques faites sur des malades atteints d'insuffisance surrénalienne.

La première preuve clinique qu'un extrait de tissu surrénalien animal pouvait contrecarrer l'insuffisance surrénale humaine a été apportée en 1930.

De 1933 à 1936, trois groupes de chercheurs, dont celui d'Edward C. Kendall, qui avait déjà isolé la thyroxine (hormone thyroïdienne), et celui de Tadeus Reichstein à Zurich, ont isolé à partir des corticosurrénales une substance (nommée *compound E* par Kendall en 1935) qu'on rebaptisera cortisone en 1939. Bien qu'elle permette de maintenir en vie des chiens auxquels on a enlevé les surrénales, l'intérêt clinique de cette hormone n'était pas évident à l'époque.

En 1949, Philip S. Hench a observé que, lorsque des femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde sont enceintes, leur état s'améliore. Reliant cette observation au fait que les surrénales sont plus actives pendant la grossesse, il a entrepris avec Kendall une étude sur les effets de la cortisone sur la polyarthrite rhumatoïde. Les effets de l'hormone sont spectaculaires : le premier médicament efficace contre les maladies rhumatismales venait d'entrer dans la pharmacopée.

Kendall, Reichstein et Hench reçurent en 1950 le prix Nobel de physiologie ou médecine pour leur découverte.

En France, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de la prednisone (Cortancyl®), par exemple) date de 1955 et cette autorisation concerne actuellement plus d'une centaine de maladies.

En 1960, tous les effets toxiques de l'administration chronique de corticostéroïdes avaient été décrits, ainsi que des protocoles pour retirer ces médicaments tout en minimisant les symptômes d'insuffisance corticale. Pour permettre l'utilisation de dosages inférieurs de corticostéroïdes, l'utilisation conjointe d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) a commencé à la fin des années 1950, avec la phénylbutazone.

Dans les années 1970, l'introduction du méthotrexate et d'autres anti-métabolites limitait encore les dosages et les indications des corticostéroïdes dans les maladies rhumatismales.

1.2 Physiologie

Les corticostéroïdes sont aussi appelés glucocorticoïdes ou anti-inflammatoires stéroïdiens.

Les anti-inflammatoires stéroïdiens sont des molécules de synthèse qui miment une molécule naturellement présente dans l'organisme humain, le cortisol, qui se retrouve dans les glandes surrénales.

Ils ont une activité anti-inflammatoire, antiallergique et immunosuppressive.

1.2.1 Le cortisol

Les glandes surrénales (Figure 1) sont deux organes glandulaires situées aux pôles supérieurs des reins. Au niveau anatomique, on distingue deux parties :

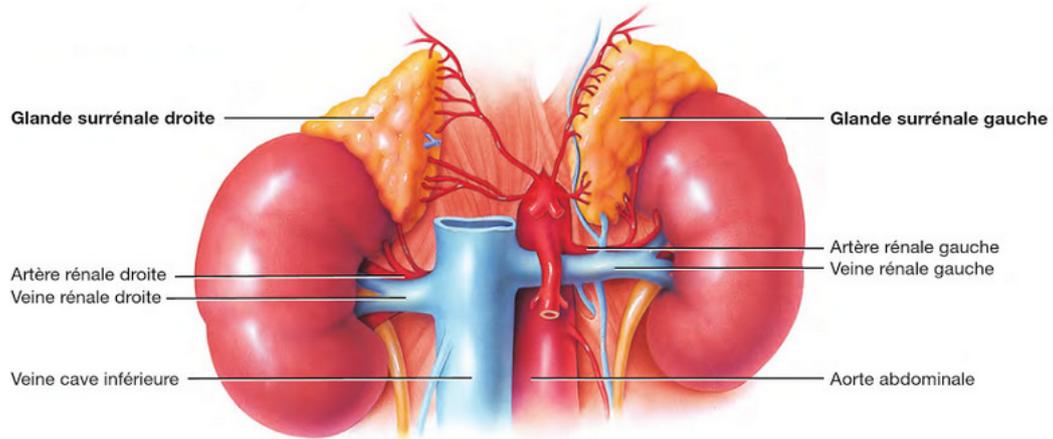
- la médullosurrénale qui secrète les catécholamines (adrénaline, noradrénaline),
- la corticosurrénale qui secrète les corticostéroïdes (cortisol) et les minéralocorticoïdes (aldostérone).

La synthèse du cortisol

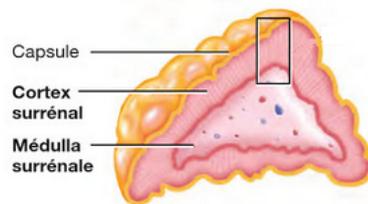
Le cortisol est secrété au niveau des glandes surrénales. Cette sécrétion s'effectue sous le contrôle d'une hormone hypothalamique la CRH et hypophysaire l'ACTH (Figure 2). Le cortisol est synthétisé à partir du cholestérol des lipoprotéines (Figure 3).

Sa synthèse suit un rythme circadien (Figure 4). Il s'agit d'un rythme biologique d'une durée d'environ 24 heures. Le pic de sécrétion de cortisol s'effectue entre 6 et 8 heures du matin.

FIGURE 1 – Anatomie des glandes surrénales



(a) Vue antérieure



(b) Coupe de la glande surrénale gauche

Source: *Manuel d'anatomie et de physiologie humaines (Tortora et al., 2017, [3])*

FIGURE 2 – Contrôle Hypothalamo-Hypophysaire

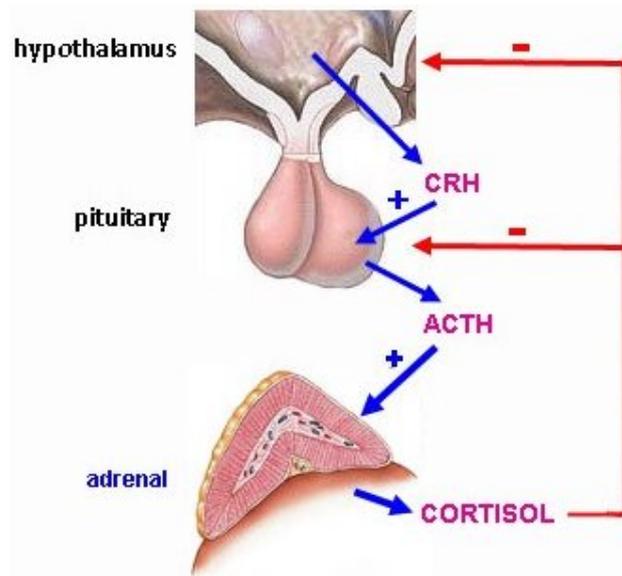


FIGURE 3 – Synthèse à partir du cholestérol

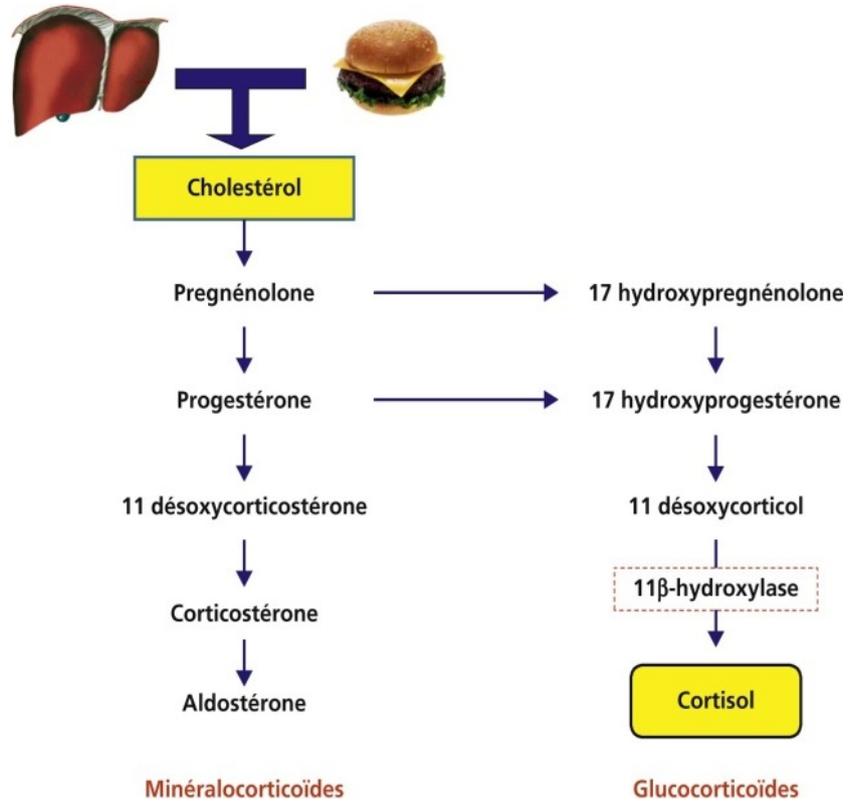
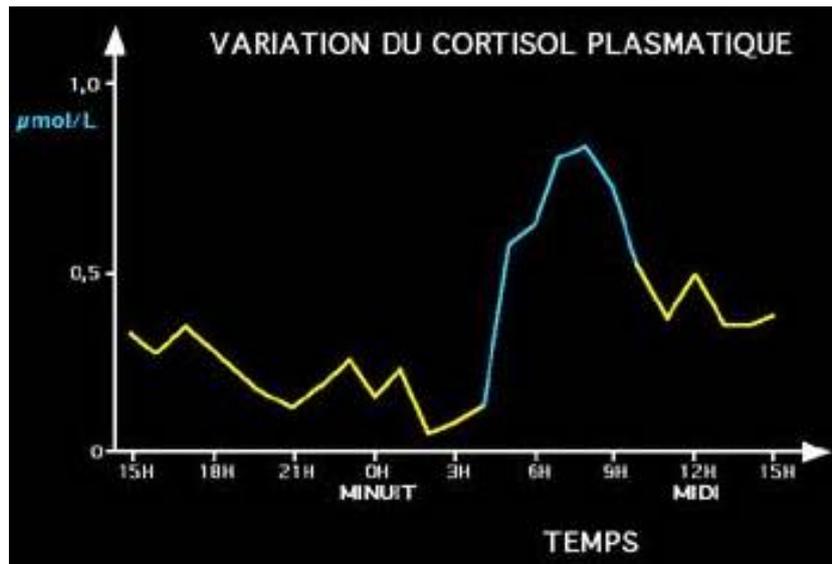


FIGURE 4 – Rythme circadien du Cortisol



1.2.2 Les glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes sont des dérivés synthétiques des hormones naturelles (cortisol et cortisone), dont ils se distinguent par un pouvoir anti-inflammatoire plus marqué et, à l'inverse, un moindre effet minéralo-corticoïde (Tableau 1).

TABLE 1 – Caractéristiques pharmacologiques des principaux corticoïdes destinés à la voie orale

Nature	Spécialités	Effet anti-inflammatoire	Effet minéralo-corticoïde	Demi-vie biologique
Cortisol*	<i>Hydrocortisone</i>	1	1	8-12 heures
Prednisone	<i>Cortancyl</i>	4	0,8	18-36 heures
Prednisolone	<i>Solupred</i>	4	0,8	18-36 heures
Méthylprednisolone	<i>Médrol</i>	5	0,5	18-36 heures
Triamcinolone	<i>Kénacort Retard</i>	5	0	36-54 heures
Bétaméthasone	<i>Betnesol</i>	25-30	0	36-54 heures
Dexaméthasone	<i>Dectancyl</i>	25-30	0	36-54 heures

Source: *Rhumatologie, Collège Français des enseignants en Rhumatologie ([4])*

1.3 Pharmacologie des glucocorticoïdes

1.3.1 Action au niveau moléculaire

Les glucocorticoïdes (Faculté Pierre et Marie Curie) agissent par le biais d'un récepteur spécifique, le récepteur des glucocorticoïdes (GR), intracellulaire. Il est ubiquitaire, avec une densité dans le cytosol variable selon la cellule.

On distingue 3 domaines fonctionnels (Figure 5) :

- *domaine d'activation du gène* (ou de régulation transcriptionnelle), ou domaine immunogénique
- *domaine de liaison à l'ADN*
- *domaine de liaison au ligand*

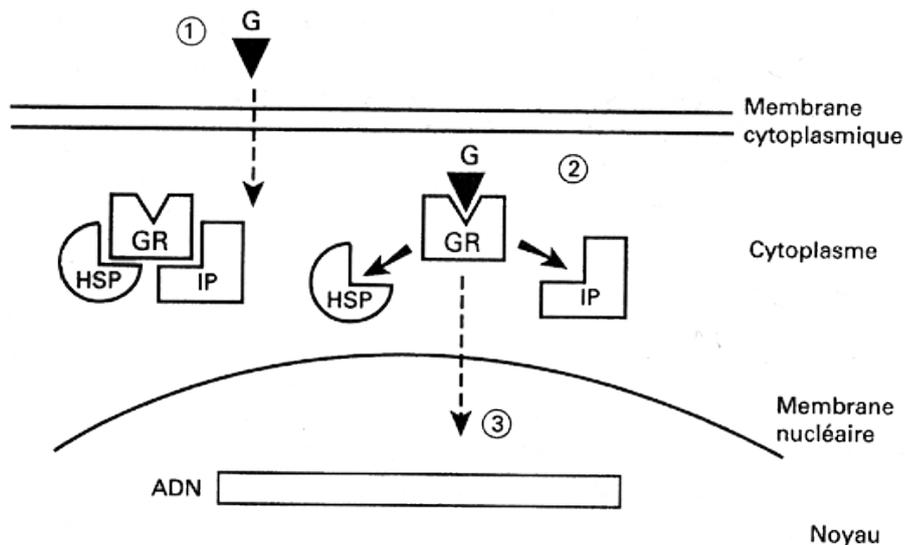
FIGURE 5 – Domaines fonctionnels du glucocorticoïde



Il est présent sous forme inactive dans le cytosol, lié à un complexe protéique dont la « heat-shock protein » HSP 90 (protéine de choc thermique) et l'immunophiline.

Seule la fraction libre du corticoïde (soit 10 à 20 %) est responsable de l'activité pharmacologique par l'intermédiaire du récepteur intra-cytoplasmique. La molécule libre traverse la membrane cellulaire par diffusion passive pour se lier avec une forte affinité au récepteur. La liaison du ligand sur le récepteur va provoquer la dissociation du complexe protéique et l'ensemble ligand-récepteur migre dans le noyau (translocation nucléaire). Cette étape est schématisée sur la figure suivante (Figure 6) :

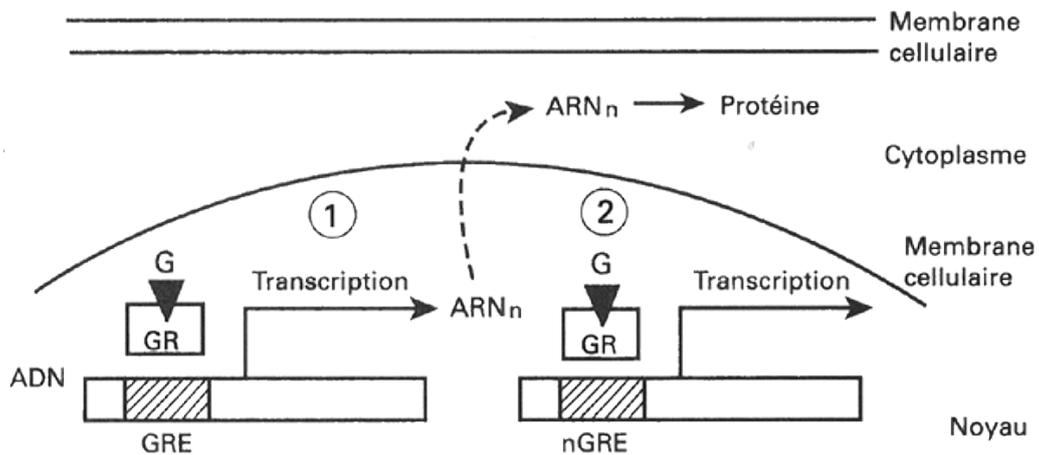
FIGURE 6 – Liaison intracellulaire GC-GR



Action directe sur la transcription

Le complexe hormone-récepteur interagit avec l'ADN au niveau de sites accepteurs appelés « Glucocorticoids-Responsive-Elements » ou GRE et exerce ainsi une activation de la transcription (Figure 7). Il se produit alors une augmentation de production de protéines anti-inflammatoires comme la lipocortine-1 (ou annexine-1), l'interleukine 10 ou la protéine IκB (cf infra, (1)). Une inhibition de transcription de certains gènes par régulation négative directe de la transcription par l'intermédiaire d'un site de liaison négatif ou nGRE est également possible (2).

FIGURE 7 – Liaison à l'ADN et activation de la transcription



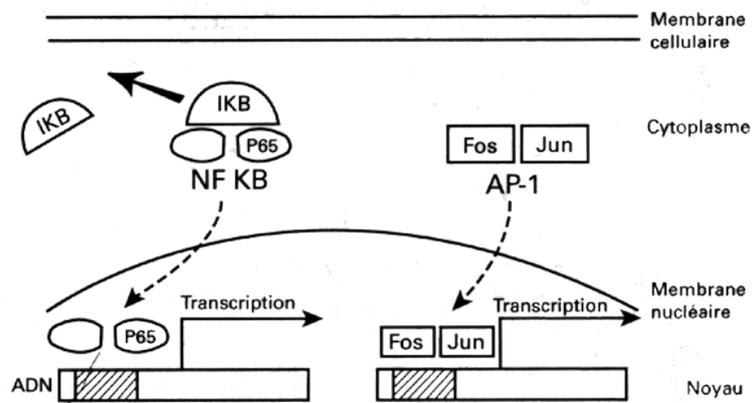
Action transcriptionnelle directe : effet positif ou négatif

Action transcriptionnelle indirecte : action sur les facteurs de transcription AP-1, NF- κ B et NF-IL6

Les corticoïdes contrôlent l'expression de multiples gènes de l'inflammation comme ceux de nombreuses cytokines. Cette action n'est pas liée à l'interaction directe avec un GRE mais passe par une interaction avec certaines protéines de régulation transcriptionnelle, appelées facteurs de transcription, dont font partie AP-1, NF- κ B et NF-IL6 (Figures 8a, 8b et 8c). L'interaction entre le complexe hormone-récepteur et ces facteurs de transcription constitue le principal mécanisme responsable des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs des glucocorticoïdes. Le mécanisme d'action par l'intermédiaire des facteurs de transcription est schématisé dans les figures suivantes.

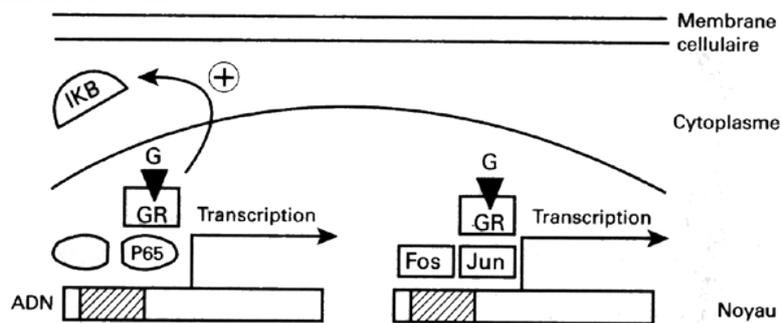
Action sur la structure chromosomique

Les glucocorticoïdes seraient capables de modifier la structure de la chromatine en dé-acétylant les histones, ce qui entraînerait un enroulement plus serré de l'ADN réduisant l'accès des facteurs de transcription à leurs sites de fixation et ainsi inhibant l'expression des gènes concernés.



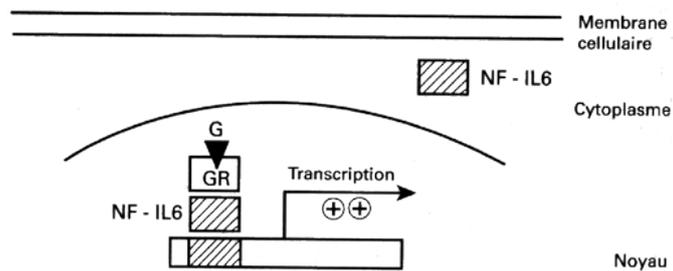
(a) Action des facteurs de transcription NF- κ B et AP-1 lors de la réaction inflammatoire.

Activation de la transcription des gènes de nombreuses cytokines et médiateurs de l'inflammation : NF- κ B est inactivé en situation cytoplasmique par la liaison à la protéine I κ B. Le relargage de celle-ci permet à NF- κ B son transfert en situation intranucléaire et son activation ; AP-1 est formé d'un dimère constitué par les sous-unités Fos et Jun.



(b) Action inhibitrice des glucocorticoïdes

Le complexe glucocorticoïde-récepteur interagit en situation intranucléaire avec la sous-unité p65 de NF- κ B et la sous-unité Jun de AP-1. Il inhibe ainsi l'action transcriptionnelle des deux facteurs de transcription. Le complexe glucocorticoïde-récepteur est aussi responsable d'une augmentation de la synthèse de I κ B, favorisant l'inactivation de NF- κ B.



(c) Action activatrice des glucocorticoïdes

Le complexe glucocorticoïde-récepteur interagit avec le facteur de transcription induit par l'IL-6 (NF-IL-6) et permet une activation de son effet transcriptionnel.

FIGURE 8 – Action transcriptionnelle indirecte : inhibition ou activation de facteurs de transcription

1.3.2 Actions anti-inflammatoire, anti-allergique et immunosuppressive

L'action anti-inflammatoire, immunosuppressive et antiallergique des corticoïdes permet le traitement, en médecine générale, de nombreuses pathologies ORL, pneumologiques, rhumatologiques et dermatologiques [5, 6].

Les mécanismes au niveau moléculaire sont tous intriqués permettant ces activités différentes.

a) Activité anti-inflammatoire

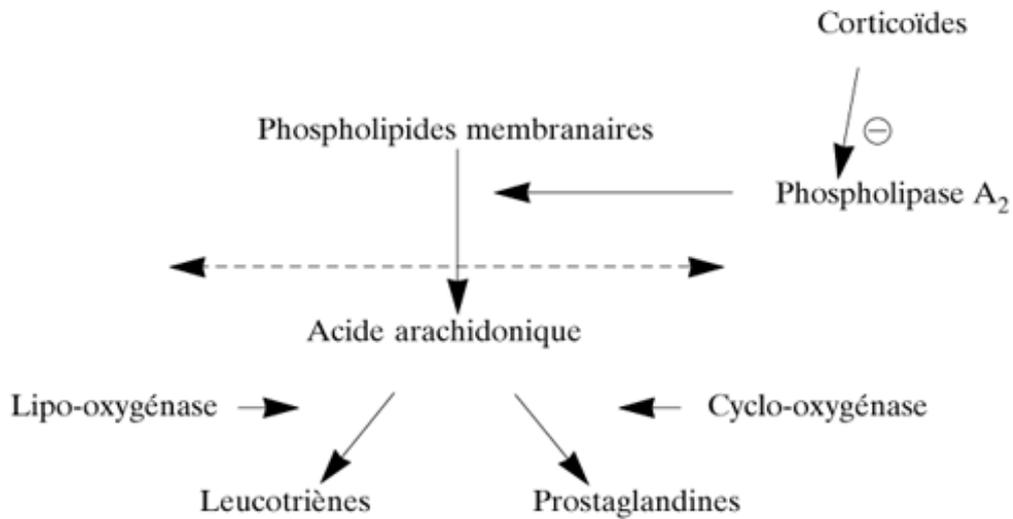
Les corticoïdes diminuent fortement la réaction inflammatoire précoce et ses manifestations cliniques (œdème, chaleur, douleur) [7, 8, 9].

L'action est complexe : effet vasoconstricteur et diminution au niveau de la zone agressée de la perméabilité capillaire en réduisant la sécrétion de substances vasodilatatrices (histamine, sérotonine) associée à une réduction de l'extravasation liquidienne et cellulaire (polynucléaires et macrophages) en inhibant l'expression des molécules d'adhésion de type ICAM-1. A la phase précoce, il existe une diminution de la libération des kinines vaso-actives (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α) à partir des protéines plasmatiques et inhibition du processus de phagocytose des macrophages.

Les corticoïdes inhibent aussi la synthèse des prostaglandines en empêchant la libération de l'acide arachidonique à partir de ses réserves phospholipidiques membranaires, par l'intermédiaire de protéines membranaires, les lipocortines (Figure 9). Pour cette raison, les corticoïdes inhibent à partir de l'acide arachidonique aussi bien la voie de la lipo-oxygénase (inhibition des leucotriènes) que celle de la cyclo-oxygénase, alors que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) n'ont une action inhibitrice que sur celle de la cyclo-oxygénase.

Enfin, sur la phase effectrice de l'inflammation : ils diminuent la production de monoxyde d'azote (NO) par suppression du gène du NO synthase 2 ils inhibent la prolifération fibroblastique (et par conséquent la synthèse de collagène et de mucopolysaccharides).

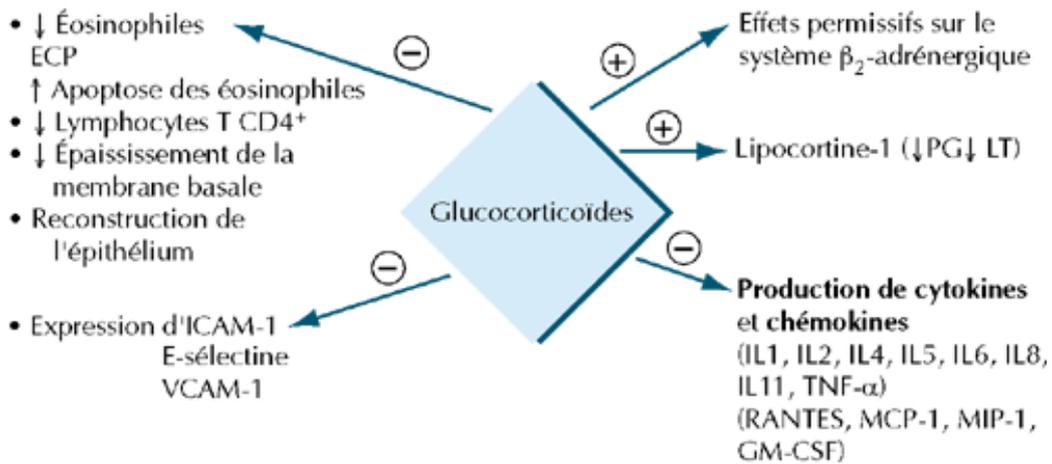
FIGURE 9 – Activité anti-inflammatoire des corticoïdes : Voies COX et Lipo-oxygénase



b) Activité anti-allergique

La réaction allergique peut être considérée comme un type de réaction inflammatoire. Par conséquent, les effets thérapeutiques anti-allergiques [10] des GC résultent de leurs propriétés anti-inflammatoires (Figure 10). Comme précédemment décrit, les GC inhibent la synthèse des cytokines (dont l'IL-4 et l'IL-5 qui sont plus particulièrement impliquées dans la réaction allergique). Ils diminuent le nombre de polynucléaires éosinophiles, l'activation de ces derniers, ainsi que leur capacité de production de médiateurs cytotoxiques (protéines basiques, peroxydase). Ils diminuent à la fois le nombre de mastocytes, leur contenu en histamine, et leur capacité à libérer l'histamine.

FIGURE 10 – Effet des glucocorticoïdes dans l’asthme allergique



Source: *Corticoïdes et asthme : mécanismes d'action et phénomènes de corticorésistance [11].*

c) Activité immunosuppressive

Les glucocorticoïdes diminuent l'antigénicité des cellules et diminuent la prolifération lymphocytaire [12].

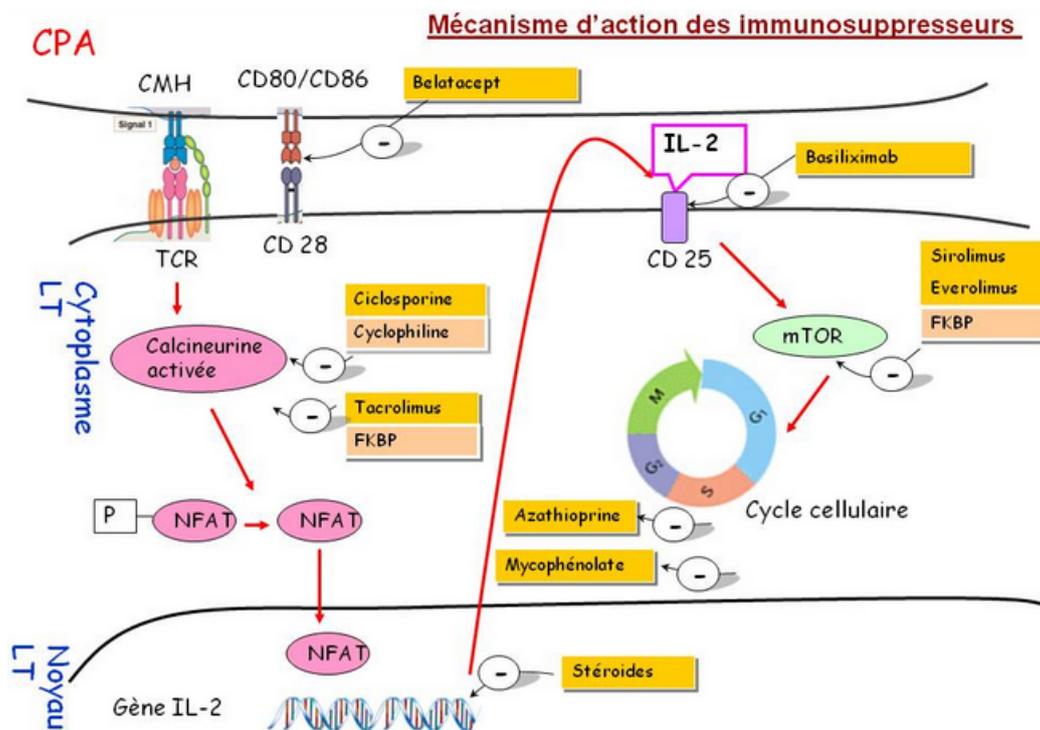
Tout d'abord, les GC inhibent la synthèse des cytokines (qui interviennent non seulement dans l'activation de la réaction inflammatoire mais aussi dans l'activation de la réaction immunitaire), et entraînent une diminution d'expression des molécules d'histocompatibilité (CMH II) sur les cellules présentatrices d'antigènes, les macrophages.

Ensuite, les GC sont responsables d'une redistribution du secteur vasculaire vers les compartiments lymphoïdes (rate, moelle osseuse, ganglions lymphatiques, canal thoracique) des macrophages, lymphocytes, polynucléaires éosinophiles, polynucléaires basophiles et mastocytes, d'où une diminution de leurs taux circulants respectifs.

Enfin les GC modifient l'activation et les fonctions des cellules du système immunitaire (Figure 11) : inhibition de la maturation des monocytes en macrophages, diminution du chimiotactisme, de la phagocytose et de la production de monoxyde d'azote des monocytes-macrophages, diminution du chimiotac-

tisme, de la phagocytose et du stress oxydatif des polynucléaires neutrophiles, diminution de la dégranulation des mastocytes et des polynucléaires éosinophiles, diminution de l'activation et de la prolifération des lymphocytes en inhibant la production d'IL-2 (l'IL2 stimule la prolifération lymphocytaire et la différenciation de la réponse des lymphocytes T auxiliaires) avec une diminution nette du nombre de lymphocytes circulants, notamment les lymphocytes T CD4, et diminution de la production des immunoglobulines par les lymphocytes B.

FIGURE 11 – Thérapies Immunosuppressives : Corticoïdes et gène IL-2



Source: Site du Collège national de pharmacologie médicale, www.pharmacomedicale.org

1.4 Exemple de la prednisolone

1.4.1 Données de la base SFMG

D'après la base de la Société Française Médecine Générale [13] interrogée sur une période de 5 ans dans les pathologies où ils sont fréquemment utilisés, les corticoïdes les plus utilisés dans les pathologies respiratoires qu'elles soient hautes ou basses (Tableau 2) sont : le Solupred (prednisolone) devant le céléstène (bétaméthasone) et le cortancyl (prednisone).

TABLE 2 – Prescription des GC dans les infections respiratoires

RC	Bétaméthasone	Cortivazol	Hydrocortisone	Hymprednisol	Prednisolone	Prednisone	Triamcinolone	Total
Otalgie	3				10	5		18
Pneumopathie	5				19	1		25
Asthme	108	2	3	17	319	66	2	517
Bronchite aiguë	250			47	490	65		852
Etat morbide afébrile	250			13	641	91		995
Otite moyenne	173			7	275	36		491
Rhinite	40	1		6	169	47	8	271
Rhinopharyngite rhume	168	4	1	28	295	71	1	568
Total	997	7	4	118	2218	382	11	3737

Source: *Base SFMG (1997-2002)*

L'analyse des ventes de médicaments en France en 2013 faite par l'ANSM (Analyse des ventes de médicaments en France en 2013 [14]) va également dans ce sens. Il s'agit là des substances génériques les plus utilisés toutes pathologies confondues. Le 1er GC paraît en 13ème position (Tableau 3) dans ce classement avec 14 millions de boîtes vendus en 2013.

Rang	Dénomination commune du groupe	Classe	Millions de boîtes 2013	% du marché des génériques
1	Amoxicilline	Antibiotique	39	4,6%
2	Tramadol/paracétamol	Antalgique	26	3,1%
3	Zolpidem	Hypnotique	20	2,4%
4	Oméprazole	Anti-ulcéreux	20	2,4%
5	Ibuprofène	Anti-inflammatoire-antalgique	20	2,4%
6	Esoméprazole	Anti-ulcéreux	19	2,3%
7	Metformine	Antidiabétique	19	2,3%
8	Amoxicilline/acide clavulanique	Antibiotique	18	2,2%
9	Alprazolam	Anxiolytique	18	2,2%
10	Chlorhexidine / chlorobutanol	Préparation stomatologique	16	1,9%
11	Furosémide	Diurétique de l'anse	15	1,8%
12	Zopiclone	Hypnotique	14	1,7%
13	Prédnisolone	Glucocorticoïde	14	1,6%
14	Bisoprolol	Bêtabloquant	13	1,5%
15	Diclofenac	Anti-inflammatoire	13	1,5%
16	Macrogol	Laxatif	12	1,5%
17	Atorvastatine	Hypolipémiant	12	1,5%
18	Paroxétine	Antidépresseur	11	1,4%
19	Pantoprazole	Anti-ulcéreux	11	1,4%
20	Desloratadine	Antihistaminique	10	1,2%
21	Cefpodoxime	Antibiotique	10	1,2%
22	Dompéridone	Antémétique	10	1,2%
23	Allopurinol	Antigoutteux	10	1,2%
24	Tramadol	Antalgique	9	1,1%
25	Econazole	Antifongique à usage topique	8	0,9%

TABLE 3 – Classement des génériques les plus vendus en France en 2013
Source: ANSM

1.4.2 Eléments de la monographie de la prednisolone (Solupred®) dans le Vidal

Les médecins généralistes se réfèrent souvent à l'outil « Vidal » sous forme de livre, ou de logiciel pour justifier et aider leur prescription. Il est alors utile de reprendre certains éléments de la monographie du corticoïde le plus utilisé : la prednisolone (« Monographie de la prednisolone » n.d.).

a) Indications

Collagénoses, connectivites :

- Poussées évolutives de maladies systémiques, notamment : lupus éry-

thémateux disséminé, vascularite, polymyosite, sarcoïdose viscérale.

Dermatologiques :

- Dermatoses bulleuses auto-immunes sévères, en particulier pemphigus et pemphigoïde bulleuse.
- Formes graves des angiomes du nourrisson.
- Certaines formes de lichen plan.
- Certaines urticaires aiguës.
- Formes graves de dermatoses neutrophiliques.

Digestives :

- Poussées évolutives de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn.
- Hépatite chronique active auto-immune (avec ou sans cirrhose).
- Hépatite alcoolique aiguë sévère, histologiquement prouvée.

Endocriniennes :

- Thyroïdite subaiguë de de Quervain sévère.
- Certaines hypercalcémies.

Hématologiques :

- Purpuras thrombopéniques immunologiques sévères.
- Anémies hémolytiques auto-immunes.
- En association avec diverses chimiothérapies dans le traitement d'hé-mopathies malignes lymphoïdes.
- Érythroblastopénies chroniques, acquises ou congénitales.

Infectieuses :

- **Péricardite tuberculeuse et formes graves de tuberculose met-tant en jeu le pronostic vital.**
- **Pneumopathie à *Pneumocystis carinii* avec hypoxie sévère.**

Néoplasiques :

- Traitement antiémétique au cours des chimiothérapies antinéoplasiques.
- Poussée œdémateuse et inflammatoire associée aux traitements antinéoplasiques (radio et chimiothérapie).

Néphrologiques :

- Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales.
- Syndrome néphrotique des hyalinoses segmentaires et focales primitives.
- Stades III et IV de la néphropathie lupique.
- Sarcoïdose granulomateuse intrarénale.
- Vascularites avec atteinte rénale.
- Glomérulonéphrites extracapillaires primitives.

Neurologiques :

- Myasthénie.
- Œdème cérébral de cause tumorale.
- Polyradiculonévrite chronique, idiopathique, inflammatoire.
- Spasme infantile (syndrome de West), syndrome de Lennox-Gastaut.
- Sclérose en plaques en poussée, en relais d'une corticothérapie intraveineuse.

Ophthalmologiques :

- Uvéite antérieure et postérieure sévère.
- Exophtalmies œdémateuses.
- Certaines neuropathies optiques, en relais d'une corticothérapie intraveineuse

ORL :

- **Certaines otites séreuses.**
- **Polypose naso-sinusienne.**

- Certaines sinusites aiguës ou chroniques.
- Rhinites allergiques saisonnières en cure courte.
- Laryngite aiguë striduleuse (laryngite sous-glottique) chez l'enfant.

Respiratoires :

- Asthme persistant, de préférence en cure courte en cas d'échec du traitement par voie inhalée à fortes doses.
- Exacerbations d'asthme, en particulier asthme aigu grave.
- Bronchopneumopathie chronique obstructive en évaluation de la réversibilité du syndrome obstructif.
- Sarcoïdose évolutive.
- Fibroses pulmonaires interstitielles diffuses.

Rhumatologiques :

- Polyarthrite rhumatoïde et certaines polyarthrites.
- Pseudopolyarthrite rhizomélique et maladie de Horton.
- Rhumatisme articulaire aigu.
- Névralgies cervicobrachiales sévères et rebelles.

Transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques allogéniques :

- Prophylaxie ou traitement du rejet de greffe.
- Prophylaxie ou traitement de la réaction du greffon contre l'hôte.

b) Contre-indications

Ce médicament est généralement contre-indiqué dans les situations suivantes (il n'existe toutefois aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie d'indication vitale) :

- **Tout état infectieux, à l'exclusion des indications spécifiées** (cf. Indications).
- Certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpès, varicelle, zona).

- États psychotiques encore non contrôlés par un traitement.
- Vaccins vivants.
- Hypersensibilité à la prednisolone ou à l'un des excipients.
- Comprimés orodispersibles : Phénylcétonurie (en raison de la présence d'aspartam).

c) Mises en garde

- En cas d'ulcère gastroduodéal, la corticothérapie n'est pas contre-indiquée si un traitement antiulcéreux est associé. En cas d'antécédents ulcéreux, la corticothérapie peut être prescrite, avec une surveillance clinique et au besoin après fibroscopie.
- La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses dues notamment à des bactéries, des levures et des parasites. La survenue d'une anguillulose maligne est un risque important. Tous les sujets venant d'une zone d'endémie (régions tropicale, subtropicale, sud de l'Europe) doivent avoir un examen parasitologique des selles et un traitement éradicateur systématique avant la corticothérapie. Les signes évolutifs d'une infection peuvent être masqués par la corticothérapie. Il importe, avant la mise en route du traitement, d'écartier toute possibilité de foyer viscéral, notamment tuberculeux, et de surveiller, en cours de traitement l'apparition de pathologies infectieuses. En cas de tuberculose ancienne, un traitement prophylactique antituberculeux est nécessaire, s'il existe des séquelles radiologiques importantes et si l'on ne peut s'assurer qu'un traitement bien conduit de 6 mois par la rifampicine a été donné.
- L'emploi des corticoïdes nécessite une surveillance particulièrement adaptée, notamment chez les sujets âgés et en cas de colites ulcéreuses (risque de perforation), anastomoses intestinales récentes, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, ostéoporose, myasthénie grave.
- Les corticoïdes oraux ou injectables peuvent favoriser l'apparition de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle). Ce risque est augmenté lors de la coprescription avec des fluoroquinolones et chez les patients dialysés avec hyperparathyroïdisme secondaire ou ayant subi une transplantation rénale.
- Ce médicament est déconseillé en association avec un vaccin vivant atténué ou avec des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (cf Interactions).

d) Précautions d'emploi

En cas de traitement par corticoïdes au long cours :

- Un régime pauvre en sucres d'absorption rapide et hyperprotidique doit être associé, en raison de l'effet hyperglycémiant et du catabolisme protidique avec négativation du bilan azoté.
- Une rétention hydrosodée est habituelle, responsable en partie d'une élévation éventuelle de la pression artérielle. L'apport sodé sera réduit pour des posologies quotidiennes supérieures à 15 ou 20 mg (cp) et supérieures à 15 mg (sol buv) d'équivalent prednisone, et modéré dans les traitements au long cours à doses faibles. Tenir compte de la teneur en sodium (cp efferv).
- La supplémentation potassique n'est justifiée que pour des traitements à fortes doses, prescrits pendant une longue durée ou en cas de risque de troubles du rythme ou d'associations à un traitement hypokaliémiant.
- Le patient doit avoir systématiquement un apport en calcium et en vitamine D.
- Lorsque la corticothérapie est indispensable, le diabète et l'hypertension artérielle ne sont pas des contre-indications mais le traitement peut entraîner leur déséquilibre. Il convient de réévaluer leur prise en charge.
- Les patients doivent éviter le contact avec des sujets atteints de varicelle ou de rougeole.

Sportifs : L'attention sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage (comprimés).

e) Intéractions médicamenteuses

- Médicaments hypokaliémiants : l'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes, notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple la digoxine. De ce fait, les médicaments qui peuvent entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV).

Déconseillées :

(Cf. Mises en garde et Précautions d'emploi.)

- Vaccins vivants atténués : risque de maladie vaccinale généralisée, potentiellement mortelle.
- Acide acétylsalicylique : majoration du risque hémorragique. Association déconseillée avec des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anticoagulants oraux : impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation. Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours. Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : contrôle biologique au 8e jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.
- Autres médicaments hypokaliémians (diurétiques hypokaliémians seuls ou associés, laxatifs stimulants, amphotéricine B par voie IV, tétracosactide) : risque majoré d'hypokaliémie. Surveillance de la kaliémie avec, si besoin, correction.
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone) : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par l'inducteur ; les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Insuline, metformine, sulfamides hypoglycémians : Augmentation de la glycémie avec parfois acidocétose par diminution de la tolérance aux glucides due aux corticoïdes. Prévenir le patient et renforcer l'auto-surveillance glycémique et urinaire, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt.

- Isoniazide (décrit pour la prednisolone) : diminution des concentrations plasmatiques de l'isoniazide. Mécanisme invoqué : augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes. Surveillance clinique et biologique.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : antiarythmiques de classe I a (quinidine, hydroquinidine, disopyramide); antiarythmiques de classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol); certains neuroleptiques (thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, cyamémazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol, véralipride); bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, luméfantrine, méthadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, spiramycine IV, vincamine IV : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger auparavant toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par la rifampicine. Surveillance clinique et biologique; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon (décrit pour la prednisolone, la dexaméthasone) : diminution de l'absorption digestive des glucocorticoïdes. Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance des glucocorticoïdes (plus de 2 heures si possible).

A prendre en compte :

- Antihypertenseurs : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Fluoroquinolones : possible majoration du risque de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle), particulièrement chez les patients recevant une corticothérapie prolongée.
- Acide acétylsalicylique : majoration du risque hémorragique. A prendre en compte avec des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour).
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale.

- Ciclosporine : augmentation des effets de la prednisolone : aspect cushingoïde, réduction de la tolérance aux glucides (diminution de la clairance de la prednisolone)

f) Effets Indésirables

Ils sont surtout à craindre à doses importantes ou lors d'un traitement prolongé sur plusieurs mois.

- Désordres hydroélectrolytiques : hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive.
- Troubles endocriniens et métaboliques : syndrome de Cushing iatrogène, inertie de la sécrétion d'ACTH, atrophie corticosurrénalienne parfois définitive, diminution de la tolérance au glucose, révélation d'un diabète latent, retard de croissance chez l'enfant, irrégularités menstruelles.
- Troubles musculosquelettiques : atrophie musculaire précédée par une faiblesse musculaire (augmentation du catabolisme protéidique), ostéoporose, fractures pathologiques, en particulier tassements vertébraux, ostéonécrose aseptique des têtes fémorales. Quelques cas de ruptures tendineuses ont été décrits de manière exceptionnelle, en particulier en coprescription avec les fluoroquinolones.
- Troubles digestifs : ulcères gastroduodénaux, ulcération du grêle, perforations et hémorragies digestives ; des pancréatites aiguës ont été signalées, surtout chez l'enfant.
- Troubles cutanés : atrophie cutanée, acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation.
- Troubles neuropsychiques :
 - fréquemment : euphorie, insomnie, excitation ;
 - rarement : accès d'allure maniaque, états confusionnels ou confusoiriques, convulsions (voie générale ou intrathécale) ;
 - état dépressif à l'arrêt du traitement.
- Troubles oculaires : certaines formes de glaucome et de cataracte.

2 Tension sur l'utilisation des corticoïdes en contexte infectieux

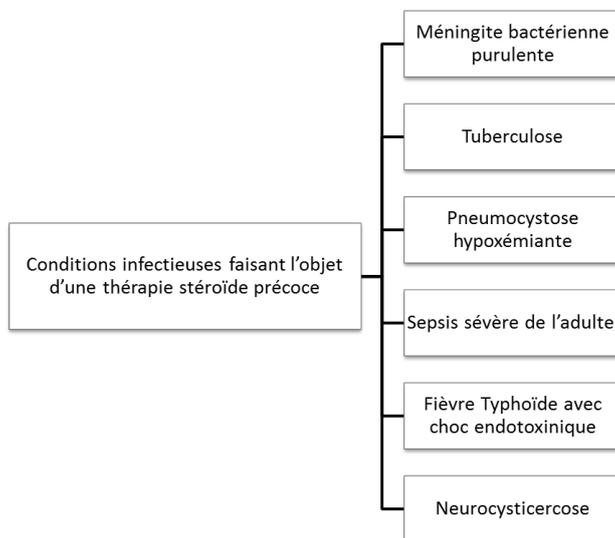
Les mécanismes physiologiques et le mécanisme d'action des corticoïdes sont aujourd'hui bien connus. Ils sont utilisés dans de nombreuses pathologies malgré leurs effets indésirables connus et les interactions médicamenteuses possibles.

Le recours aux corticoïdes au cours de certaines manifestations cliniques d'étiologie infectieuse y compris sévères a été proposé de longue date en médecine avec des résultats surprenants en termes d'amélioration du tableau clinique, mais parfois aussi associé à la survenue de complications graves.

2.1 Indications dans les infections sévères des corticoïdes

Ces dernières années, l'utilisation précoce de la thérapie stéroïde s'est progressivement établie dans une large gamme de conditions infectieuses [15], y compris le choc septique, sa manifestation systémique la plus sévère (Figure 12).

FIGURE 12 – Indications des corticoïdes dans les infections sévères



2.1.1 Méningite bactérienne purulente

Plusieurs études [16, 17, 18, 19], ont montré qu'une corticothérapie par dexaméthasone permettait une réduction de 15 à 25 % des évolutions cliniques défavorables, aussi bien sur la mortalité que sur la fréquence des séquelles neurologiques (auditives).

2.1.2 Tuberculose

La tuberculose reste une cause majeure de mortalité et de morbidité. La chimiothérapie antituberculeuse a amélioré le pronostic vital des patients, mais les complications aiguës et les atteintes d'organes restent fréquentes.

Le recours aux corticoïdes, associés au traitement antituberculeux, a été proposé dans l'objectif de diminuer les événements inflammatoires à l'origine de manifestations cliniques souvent sévères, aussi bien en termes de défaillance d'organe initiale que de séquelles à long terme. Des revues de la littérature et des méta-analyses ont évalué l'intérêt des corticoïdes dans cette indication.

Les stéroïdes pourraient être efficaces pour réduire la mortalité pour toutes les formes de tuberculose, y compris la tuberculose pulmonaire. Cependant, d'autres preuves sont nécessaires car peu d'essais récents ont évalué l'efficacité des corticostéroïdes chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire [20, 21, 22].

a) Tuberculose pulmonaire

Une corticothérapie associée au traitement antituberculeux des tuberculoses pulmonaires pendant 4 à 12 semaines permet une réduction de la durée des symptômes, de la fièvre et une plus rapide récupération de l'état général, mais les effets bénéfiques initiaux n'ont pas été confirmés au long terme [21].

b) Tuberculose neuro-méningée

Les corticoïdes ont été proposés comme thérapie associée aux antituberculeux pour les méningites tuberculeuses. Dans une révision récente incluant sept études randomisées avec 1 140 patients, les corticoïdes ont réduit le risque de décès (RR 0,78, IC 95 % 0,67 à 0,91) et le risque d'un déficit neurologique résiduel (RR 0,82, IC 95 % 0,70 à 0,97).

Les auteurs concluent à l'intérêt de proposer systématiquement les corticoïdes pour les atteintes tuberculeuses neuroméningées [23, 24].

c) Péricardite Tuberculeuse

Dans les formes humides de péricardite tuberculeuse, une corticothérapie a permis une plus rapide résolution de l'épanchement, des manifestations hémodynamiques et de l'atteinte de l'état général, et une réduction de la mortalité [22, 25, 26].

d) Miliaire tuberculeuse

La tuberculose miliaire est une forme potentiellement sévère de tuberculose pulmonaire, avec une mortalité comprise entre 15

Un traitement par des corticoïdes peut être proposé et offrir un intérêt au cours des miliaires tuberculeuses associées à une atteinte neuro-méningée, à un épanchement péricardique ou pleural, à des signes de détresse respiratoire voire une détresse respiratoire aiguë de l'adulte, une atteinte rénale (néphrite) ou un syndrome d'activation des macrophages [27].

e) Epanchement pleural et adénopathies

Proposés pour les épanchements pleuraux minimes ne nécessitant pas un drainage, ils permettent une plus rapide résolution des symptômes respiratoires et de l'atteinte pleurale [27].

Ils diminuent également la sévérité et de la compression bronchique liées aux adénopathies ne régressant pas sous traitement anti-tuberculeux [28].

2.1.3 Pneumocystose hypoxémiante

Il est couramment accepté de proposer une corticothérapie pour les patients présentant une hypoxémie sévère ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$), habituellement prednisone PO 60 mg par jour ou la dose équivalente chez les patients non infectés par le VIH, et 40 mg deux fois par jour chez les patients infectés par le VIH, dans le but de diminuer le risque d'une dégradation des paramètres respiratoires [29].

Chez les patients infectés par le VIH, la corticothérapie permet une diminution du recours à la ventilation mécanique et une diminution significative de la mortalité [30].

2.1.4 Sepsis sévère de l'adulte

L'intérêt d'une corticothérapie au cours des états septiques est ancien, et des travaux récents ont relancé le débat. Le rationnel en faveur de l'emploi des corticoïdes à des doses physiologiques au cours des états septiques repose sur le constat d'une insuffisance surrénale fréquente chez les patients en réanimation et particulièrement chez les patients en sepsis et sepsis grave, et sur la surmortalité constatée chez les patients avec une insuffisance surrénale documentée [31].

Une méta-analyse publiée en 2004 sur l'intérêt des corticoïdes au cours des états septiques avait mis en évidence des arguments en faveur d'une corticothérapie à des doses physiologiques poursuivie pendant 7 jours, avec une meilleure réversion des états de choc et une diminution de la mortalité en réanimation [32].

Le recours aux corticoïdes au cours des états septiques a été recommandé par le Surviving Sepsis Campaign [33].

2.1.5 Fièvre Typhoïde avec choc endotoxinique

Une étude [34] a comparé des doses élevées de dexaméthasone (dose initiale, 3 mg/kg) avec un placebo dans un essai randomisé en double aveugle portant sur 38 patients atteints de fièvre typhoïde sévère et spécifiquement définie. Les patients des deux groupes de traitement étaient âgés de 5 à 54 ans et étaient comparables dès le départ. Tous les patients ont reçu du chloramphénicol. Le taux de létalité de 10 % (2 sur 20 patients) dans le groupe de la dexaméthasone était significativement inférieur au taux de létalité de 55,6 % (10 sur 18) dans le groupe placebo ($P = 0,003$). Il n'y avait pas de différence significative dans l'incidence des complications chez les survivants dans l'un ou l'autre groupe. Le délire et la stupeur étaient des signes pronostiques graves qui étaient utiles pour prédire quels patients étaient à risque élevé de mourir avant qu'ils ne deviennent comateux ou entrés en état de choc.

La dexaméthasone est donc inutile pour la plupart des patients atteints de typhoïde, mais elle est recommandée pour tous les patients atteints de fièvre typhoïde soupçonnée de délire, de stupeur, comateuse ou en état de choc.

2.1.6 Neurocysticercose

Dans les cas de cysticercoses, en cas de nouvel épisode de crise convulsive avec au scanner une lésion de cysticercose cérébral, les corticoïdes améliorent les chances de résolution de la lésion et diminuent le risque de récurrence d'épilepsie [35].

2.2 Risques infectieux graves des corticoïdes

De nombreuses études ont cependant démontré que l'utilisation des corticoïdes peut avoir pour conséquence des infections graves. On redoute :

- Le développement d'infections bactériennes sévères
- L'activation de foyers infectieux méconnus : tuberculose, aspergillose, pneumocystose pulmonaire.
- L'aggravation d'affections virales : hépatite, infection à herpès, varicelle.

2.2.1 Développement d'infections bactériennes sévères

a) Traitement des polyarthrites rhumatoïdes et corticoïdes

Une étude [36] menée en 2007 sur 2108 patients avait pour objectif d'examiner le risque d'infection entraînant l'hospitalisation et les facteurs potentiels associés à ce risque dans une population non sélectionnée de patients atteints de polyarthrite inflammatoire (PR).

Le Tableau 3 de la Figure 13 indique les risques relatifs d'infection conduisant à l'hospitalisation (par rapport aux taux d'hospitalisation régionaux prévus) pour toutes les infections combinées ainsi que par site. Les risques accrus d'infection dans le site variaient de 1,9 (pour l'infection de la peau) à 4,0 (pour les septicémies) par rapport à la population générale.

Après une analyse multivariée (Tableau 5 de la Figure 13), il y avait un risque modeste, mais significatif, indépendant et augmenté de 2.2 l'utilisation de stéroïdes entraînant une hospitalisation dont le motif était une infection. b) Lésions médullaires et corticoïdes

Le but de l'étude menée par une équipe de neurochirurgiens dans l'Illinois en 2008 était d'évaluer les complications précoces et l'effet sur les résultats

FIGURE 13 – Facteurs de risque d'infection sévère chez les patients atteints de PR

Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis

Jarrod Franklin, Mark Lunt, Diane Bunn, et al.

Ann Rheum Dis 2007 66: 308-312

Prospective cohort study comparing infection incidence in patients with inflammatory polyarthritis with local population experience

2108 patients with inflammatory polyarthritis
(follow up: 9.2 years)

	Age- and sex-adjusted RR (95% CI)
Respiratory tract	3.5 (2.3 to 5.4)
Urinary tract	2 (1.2 to 3.4)
Skin	1.9 (1.1 to 3)
Septicaemia	4 (2 to 7.8)
Infectious arthritis	2.2 (0.4 to 12.5)
All combined	2.7 (2 to 3.4)

Factor	Univariate	Multivariate
	RR (95% CI) adjusted for age and sex	RR (95% CI) adjusted for age and sex
RA cumulative at 5 th assessment:		
Yes vs no	1.8 (1.2 to 2.6)	1.1 (0.6 to 2)
Rheumatoid factor*		
Ever positive vs negative	2.2 (1.5 to 3.4)	2.0 (1.3 to 3.0)
Baseline smoking history†		
Current or past vs never	1.5 (1.0 to 2.4)	1.2 (0.7 to 2.1)
Current only vs never	1.7 (1.2 to 2.6)	1.6 (1.0 to 2.5)
Steroid use		
Ever vs never	2.3 (1.6 to 3.5)	2.2 (1.5 to 3.4)
DMARD use		
Ever vs never	1.3 (0.9 to 1.9)	1.0 (0.6 to 1.6)
Erosive joints‡		
Ever vs never	1.3 (0.9 to 1.9)	1.0 (0.7 to 1.6)
Baseline HAQ		
≥1 vs <1	1.0 (0.7 to 1.5)	0.6 (0.3 to 1.1)
Five-year HAQ		
≥1 vs <1	1.0 (0.7 to 1.5)	1.2 (0.8 to 2.0)
Mean HAQ		
≥1 vs <1	1.3 (0.9 to 1.8)	1.9 (1.0 to 3.4)

DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; HAQ, Health Assessment Questionnaire; RA, rheumatoid arthritis.
*Based on 93% complete data.
†Based on 94% complete data.
‡Based on 68% complete data.

neurologiques du traitement par méthyl-prednisolone (MP) chez les patients atteints de lésions médullaires (SCI) pendant la phase aiguë [37].

L'utilisation de MP chez les patients atteints d'une lésion médullaire aiguë n'est pas associée à une amélioration des résultats ou de la fonction neurologique (Tableau 1 de la Figure 14) à la sortie de l'unité de soins intensifs (ICU).

De plus, l'utilisation de méthylprednisolone (Tableau 3 de la Figure 14) est associée à un risque accru de complications infectieuses et métaboliques pendant le séjour dans les soins intensifs.

c) Budésonide et risque de pneumonie

Cette méta-analyse [38] sur les effets du budésonide inhalé sur le risque de pneumonie a été réalisée en 2009 par le département de la fonction respiratoire à Vancouver, au Canada.

Aucune différence significative n'a été montrée entre les groupes de traitement en ce qui a trait à la survenue d'une pneumonie comme événement indésirable (3% [n = 122 patients] vs 3% [n = 103], risque ajusté 1,05, IC à 95% 0,81-1,37).

Le traitement au budésonide pendant 12 mois n'augmente donc pas le risque de pneumonie chez les patients atteints de BPCO et est donc sans danger pour l'utilisation clinique chez ces patients.

c) Glucocorticoïdes et pneumonie

L'objectif de cette étude prospective menée en 2010 sur 1041 patients par une équipe espagnole de Barcelone, était d'identifier les facteurs associés au choc septique dans la pneumonie à pneumocoque [39].

Le choc septique est une complication fréquente de la pneumonie pneumococcique et provoque une morbidité et une mortalité élevées. Le traitement chronique par corticostéroïdes est un facteur de risque majeur et indépendant de cette complication avec un odds ratio (IC à 95 %) à 4.45 (Tableau 5 de la Figure 16).

f) Choc septique

Malgré ce qui a été vu précédemment, le bénéfice des corticostéroïdes dans le sepsis sévère et le choc septique demeure cependant controversé. Une revue systématique [40] faite par une équipe française de l'hôpital de Garches

FIGURE 14 – Complications précoces des patients traités par MP dans les lésions médullaires

Early complications of high-dose methylprednisolone in acute spinal cord injury patients

Borja Suberviola^a, Alejandro González-Castro^a, Javier Llorca^b, Fernando Ortiz-Melón^a, Eduardo Miñambres^{a,*}
Injury, Int. J. Care Injured (2008) 39, 748–752

Etude rétrospective sur 11 ans

Table 1 Principal epidemiological characteristics

	MP group (n = 59)	No-MP group (n = 23)	p
Age	40.8 ± 20.1	46.7 ± 17.3	0.219
Males (%)	51 (86%)	18 (78%)	0.362
ICU stay (days)	11.5 ± 13.9	20.2 ± 20.8	0.031
Lesion associated (%)	39 (66%)	17 (74%)	0.495
GCS	13.1 ± 3.9	11.2 ± 5.5	0.071
ISS	21.9 ± 11.3	30.7 ± 16	0.006
APACHE II	8.9 ± 6.3	11.2 ± 7.2	0.160
Cervical level (%)	30 (51%)	14 (60%)	0.414
Frankel A at ICU admission (%)	32 (55%)	10 (43%)	0.381

ICU: Intensive care unit; GCS: Glasgow coma score; ISS: injury severity score. The values are expressed as mean ± S.D. or number and percentage.

Table 2 Neurological status of patients at ICU admission

	MP group (n = 59)	No-MP group (n = 23)	Total
Frankel grade A	32	12	44
Frankel grade B	4	1	5
Frankel grade C	13	6	19
Frankel grade D	10	4	14

Table 3 Infectious complications observed during ICU stay

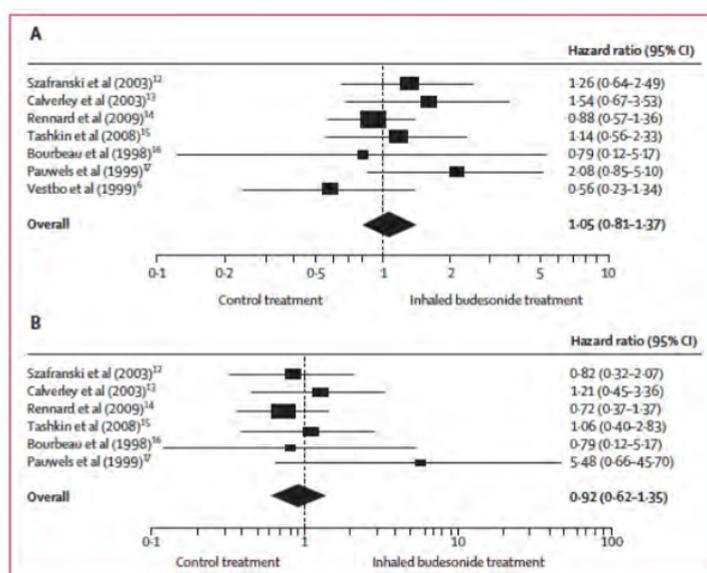
	MP group (n = 59)	No-MP group (n = 23)	p
Respiratory tract infection	16	1	0.02
Septicaemia	8	2	0.55
Urinary tract infection	7	1	0.30
Wound infection	3	1	0.89
Total infections	34	5	0.004

FIGURE 15 – Risque de pneumonie pour les patients traités par budésônide inhalé versus traitement contrôle (placebo ou forméterol seul)

Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data

Lancet 2009

Don D Sin, Donald Tashkin, Xuekui Zhang, Finn Radner, Ulf Sjöbring, Anders Thorén, Peter M A Calverley, Stephen I Rennard



Note : Symbicort = Budésônide + Forméterol



FIGURE 16 – Pneumopathie à pneumocoque compliquée d'un choc septique : facteurs de risques associés

Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis

Jarrod Franklin, Mark Lunt, Diane Bunn, et al.

Ann Rheum Dis 2007 66: 308-312

Prospective cohort study comparing infection incidence in patients with inflammatory polyarthritis with local population experience

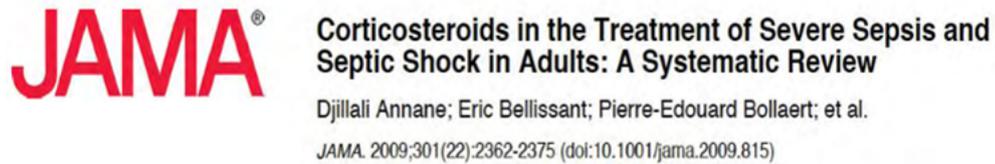
2108 patients with inflammatory polyarthritis
(follow up: 9.2 years)

	Age- and sex-adjusted RR (95% CI)
Respiratory tract	3.5 (2.3 to 5.4)
Urinary tract	2 (1.2 to 3.4)
Skin	1.9 (1.1 to 3)
Septicaemia	4 (2 to 7.8)
Infectious arthritis	2.2 (0.4 to 12.5)
All combined	2.7 (2 to 3.4)

Factor	Univariate	Multivariate
	RR (95% CI) adjusted for age and sex	RR (95% CI) adjusted for age and sex
RA cumulative at 5 th assessment:		
Yes vs no	1.8 (1.2 to 2.6)	1.1 (0.6 to 2)
Rheumatoid factor*		
Ever positive vs negative	2.2 (1.5 to 3.4)	2.0 (1.3 to 3.0)
Baseline smoking history†		
Current or past vs never	1.5 (1.0 to 2.4)	1.2 (0.7 to 2.1)
Current only vs never	1.7 (1.2 to 2.6)	1.6 (1.0 to 2.5)
Steroid use		
Ever vs never	2.3 (1.6 to 3.5)	2.2 (1.5 to 3.4)
DMARD use		
Ever vs never	1.3 (0.9 to 1.9)	1.0 (0.6 to 1.6)
Erosive joints‡		
Ever vs never	1.3 (0.9 to 1.9)	1.0 (0.7 to 1.6)
Baseline HAQ		
≥1 vs <1	1.0 (0.7 to 1.5)	0.6 (0.3 to 1.1)
Five-year HAQ		
≥1 vs <1	1.0 (0.7 to 1.5)	1.2 (0.8 to 2.0)
Mean HAQ		
≥1 vs <1	1.3 (0.9 to 1.8)	1.9 (1.0 to 3.4)

DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; HAQ, Health Assessment Questionnaire; RA, rheumatoid arthritis.
*Based on 93% complete data.
†Based on 94% complete data.
‡Based on 68% complete data.

FIGURE 17 – Les corticoïdes dans le traitement du sepsis sévère et du choc septique



- Métaanalyse:
 - 22 études (1955 – 2008)
 - 15 études pour analyse effets secondaires
 - Surinfections

1917 patients

184/983 (18,7%) versus 170/934 (18,2%)

(RR, 1.01; 95% CI 0.82-1.25; P=0.92)

(I²=8%)

datant de 2009 a remis en cause l'intérêt de ces corticoïdes et leur durée d'utilisation dans cette indication.

L'étude a examiné les bienfaits et les risques du traitement par les corticostéroïdes dans le sepsis sévère et le choc septique et l'influence de la dose et de la durée (Figure 17).

Les corticostéroïdes pourraient être bénéfiques dans les chocs septiques et la durée du traitement pourraient différenciellement affecter la réponse du patient au traitement. Lors d'un sepsis sévère ou d'un choc septique, un cycle de trois jours de corticostéroïdes réduit les symptômes d'inflammation systémique mais la cessation du traitement amplifie la réponse inflammatoire systémique.

2.2.2 Activation de foyers infectieux méconnus

a) Aspergillose

Le but de cette équipe de Louvain en Belgique en 2007 [41], était d'identifier les facteurs de risque de la survenue d'une aspergillose invasive chez les patients admis en unité de soins intensifs (ICU).

FIGURE 18 – Risques de survenue d'aspergillose invasive en unité de soins intensifs

GC et aspergillose

Invasive Aspergillosis in the Intensive Care Unit

Wouter Meersseman,¹ Katrien Lagrou,² Johan Maertens,³ and Eric Van Wijngaerden¹

Clinical Infectious Diseases 2007; 45:205–16

Table 2. Risk of invasive aspergillosis among patients admitted to the intensive care unit (ICU; medical, mixed or surgical).

High-risk category
Neutropenia (neutrophil count, <500 neutrophils/mm ³)
Hematological malignancy
Allogeneic bone marrow transplantation
Intermediate-risk category
Prolonged treatment with corticosteroids before admission to the ICU
Autologous bone marrow transplantation
Chronic obstructive pulmonary disease
Liver cirrhosis with a duration of stay in the ICU >7 days
Solid-organ cancer
HIV infection
Lung transplantation
Systemic diseases requiring immunosuppressive therapy
Low-risk category
Severe burns
Other solid-organ transplant recipients (e.g., heart, kidney, or liver transplant recipients)
Steroid treatment with a duration of <=7 days
Prolonged stay in the ICU >21 days)
Malnutrition
Post-cardiac surgery status

Le traitement prolongé par corticoïdes avant l'admission en unité de soins intensifs (ICU) représentait un risque intermédiaire (Tableau 2 de la Figure 18) de survenue d'aspergillose invasive.

b) Tuberculose

Dans cette étude d'une équipe de Hong-Kong en 2005 [42] les patients atteints de lupus érythémateux systémique (LES) ont une sensibilité accrue à la tuberculose en raison de leur état immunodéprimé intrinsèque et de l'utilisa-

tion de la corticothérapie. L'isoniazide (un des quatre médicaments référencé anti-tuberculeux) a été examiné dans la prévention des récurrences de la tuberculose chez les patients atteints de LES recevant une corticothérapie à forte dose.

Les patients atteints d'antécédents de tuberculose qui avaient déjà été traités de manière adéquate ont été examinés rétrospectivement pour une récurrence subséquente de la tuberculose. Une comparaison a été effectuée en fonction de l'utilisation de l'INAH à la discrétion du médecin traitant chez certains patients (groupe INAH) mais pas d'autres (groupe non-INAH) lors d'une exacerbation du lupus qui nécessitait l'utilisation de prednisolone supérieure ou égale à 15 mg / jour ou équivalent.

Les patients atteints de LES ont une prévalence d'infection tuberculeuse plus élevée que la population générale. Ils sont à risque de récurrence de tuberculose lorsqu'ils reçoivent des doses immunosuppressives de corticostéroïdes.

c) Pneumocystose

Dans cette étude [29] réalisée par des pneumologues de Washington, *Pneumocystis Jiroveci* pouvait être responsable d'atteintes pulmonaires sévères chez des patients présentant des formes variées d'immunosuppression, et doivent être considérés à risque les patients atteints d'hémopathies malignes, de tumeurs solides, de maladies inflammatoires, ainsi que les patients greffés de moelle ou d'organe.

Le facteur de risque principal d'immunosuppression était une corticothérapie en général prednisone 30 mg par jour pendant plus de 12 semaines.

d) Anguillulose Maligne

Les résultats de ces études française (Mondor) et espagnole [43, 44] montrent qu'un traitement par corticoïdes multiplie par 2 ou 3 le risque de présenter une infection à *Strongyloïdes stercoralis*, mais il déclenche également des infections sévères chez les porteurs asymptomatiques.

Deux hypothèses ont été évoquées. La première s'appuie sur les effets immunosuppresseurs des corticoïdes, entraînant notamment une diminution des polynucléaires éosinophiles, principaux médiateurs de la réponse parasitaire contre les larves d'anguillule. La seconde suggère que ces molécules auraient un effet direct sur le parasite, en augmentant la ponte des femelles et en accélérant la mue en larves strongyloïdes.

2.2.3 Aggravation d'affections virales

a) Hépatites virales sévères

Dans l'hépatite B aiguë, la corticothérapie n'amélioré pas la survie, et est même préjudiciable puisqu'elle augmente le portage chronique [45].

Dans l'hépatite B chronique active, il y a un effet favorable sur les paramètres biologiques les 3 premiers mois puis il existe une rechute sur ces paramètres (augmentation de la réplication virale), la survenue de complications et augmentation de la mortalité [46, 47].

b) Herpès

Les bénéfices d'une corticothérapie courte, sous couverture d'un traitement anti-infectieux spécifique, ont été démontrés dans certaines infections [21]. Par exemple, associés avec l'aciclovir, ils accélèrent la guérison des poussées d'herpès, sans pour autant diminuer les douleurs post-zostériennes [48].

Kératite herpétique

Les corticoïdes sont interdits dans l'herpès superficiel. La perte de l'oeil serait inéluctable et **la responsabilité du prescripteur engagée**. Dans certaines formes de kératites stromales, les ophtalmologistes les utilisent parfois néanmoins, avec une surveillance très rapprochée et en association avec un traitement antiviral efficace.

c) Varicelle

Dans cette étude américaine de 1993 [49], l'objectif était d'évaluer si l'utilisation de corticostéroïdes est associée à une varicelle sévère.

Les chances d'exposition aux corticostéroïdes ont été comparées chez 35 enfants atteints de varicelle sévère et 10 000 sujets témoins.

Cinq (26,3%) des 19 cas sans immunosuppression connue avaient reçu des stéroïdes dans les 30 jours précédant le début de leur éruption cutanée comparativement à 20 des 10 000 sujets témoins (0,2%), ce qui donne un rapport de cote de 178 (IC à 95% = 59 À 541). Si 16 cas atteints de leucémie ou d'autres conditions immunosuppressives connues ont été inclus, le rapport de chances était plus important (rapport de chances 420, IC à 95% = 189 à 935). Sur les 13 patients dont la dose a été enregistrée, 7 ont reçu moins de

l'équivalent de 2 mg / kg par jour de prednisone. Le moment de l'utilisation des stéroïdes chez les personnes atteintes de varicelle sévère regroupés dans la période d'incubation du virus.

L'utilisation systémique de corticostéroïdes semble augmenter sensiblement le risque de varicelle sévère ou mortelle. Le moment de l'exposition aux corticostéroïdes, en plus de la dose et de la durée, peut être un facteur important dans la détermination de la vulnérabilité.

3 Corticothérapie dans les infections de la sphère ORL en médecine générale

La corticothérapie brève ou en cure courte est une pratique médicale répandue. Elle a des indications clairement établies pour certaines pathologies infectieuses mais d'autres utilisations sont peu documentées. Il y a peu de données sur la fréquence de ces prescriptions et sur les situations cliniques qui y aboutissent en médecine générale. C'est notamment le cas dans les infections très fréquentes de la sphère ORL.

3.1 Pathologies étudiées

C'est pourquoi nous donnons dans cette section les éléments importants du diagnostic et du traitement pour chaque pathologie, puis exécutons une revue de la littérature concernant l'utilisation des corticoïdes dans ces pathologies. Enfin, nous rappelons les éléments importants des recommandations de bonne pratique de la SPILF datant de 2011 concernant cette utilisation dans ces indications précises.

3.1.1 Angine

a) Rappels

L'angine ou amygdalite aiguë est une inflammation aiguë des amygdales (tonsilles) palatines voire du pharynx [50]. Elle se rencontre fréquemment chez l'enfant et l'adolescent. Elle est rare avant 18 mois et chez l'adulte. L'infection est virale le plus souvent. Elle est ainsi de 60 à 90 % d'origine virale selon l'âge (adénovirus, virus Influenzae, virus respiratoire syncytial, virus para-Influenzae).

L'angine peut également être d'origine bactérienne. Le streptocoque β -hémolytique du groupe A (SGA) est la bactérie la plus fréquemment retrouvée, dans 20% des cas tous âges confondus.

L'angine constitue un syndrome associant :

- fièvre ;
- odynophagie (gêne douloureuse à la déglutition) ;
- inflammation de l'oropharynx.

L'examen clinique de l'oropharynx fait le diagnostic d'angine. Des adénopathies satellites sensibles sont souvent présentes. Plusieurs aspects sont observés :

- angine érythémateuse : c'est l'aspect le plus fréquent, dans lequel les amygdales et le pharynx sont congestifs ;
- angine érythémato-pultacée : les amygdales congestives sont recouvertes d'enduit purulent plus ou moins abondant ;
- angine vésiculeuse ou herpangine : le pharynx inflammatoire présente des vésicules (dues à un entérovirus, coxsackie ou une gingivostomatite herpétiforme) ;
- angine ulcéreuse et angine pseudomembraneuse : l'amygdale est ulcérée et recouverte de fausses membranes, ce qui doit faire évoquer une angine de Vincent (germes anaérobies), une mononucléose infectieuse ou une diphtérie.

Le traitement de l'angine à SGA doit faire privilégier les traitements de courte durée (< 10 jours) afin d'améliorer l'observance et de réduire la pression de sélection sur la flore bactérienne.

⇒ *Les traitements non antibiotiques*

Des traitements symptomatiques visant à améliorer le confort, notamment antalgiques et antipyrétiques sont recommandés. Il n'y a pas de données permettant d'établir l'intérêt ni des AINS à dose anti-inflammatoire ni des corticoïdes par voie générale dans le traitement des angines à SGA. Les corticoïdes peuvent parfois être indiqués dans certaines formes sévères d'angines à EBV (mononucléose infectieuse).

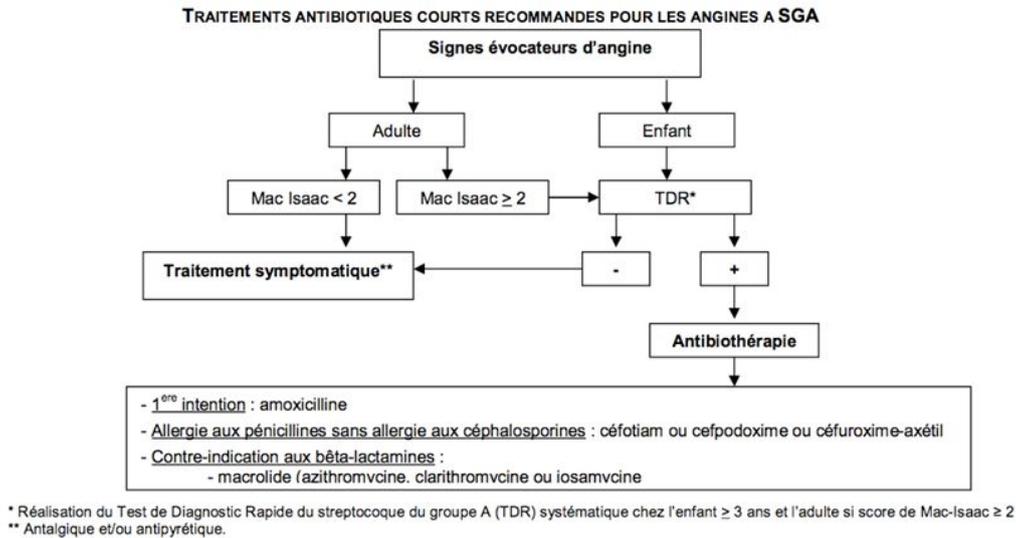
Il n'existe pas de place pour les bithérapies associant paracétamol plus AINS.

⇒ *Les antibiotiques*

La prescription d'antibiotiques dans les angines à SGA a plusieurs objectifs :

- accélérer la disparition des symptômes ;
- diminuer la dissémination du SGA à l'entourage : les patients ne sont plus contagieux 24 heures après le début du traitement antibiotique.

FIGURE 19 – Algorithme thérapeutique des Angines à SGA



- prévenir les complications post-streptococciques non suppuratives, notamment le RAA ;
- réduire le risque de suppuration locorégionale.

A l'heure actuelle, au moins dans les pays développés, seuls les critères « éradication du streptocoque » et « raccourcissement des symptômes » sont utilisés pour juger de l'efficacité des traitements antibiotiques, le RAA ayant une incidence trop faible.

b) Revue de la littérature

Angine et Infection à EBV

Dans 6 études prospectives à l'exclusion des mononucléoses infectieuses sévères [51, 52] où la corticothérapie est considérée comme utile, les corticoïdes ont été étudiés dans les maux de gorges : 2 études associées à l'amoxicilline [51, 53] et 2 études associées à acyclovir et valacyclovir [54, 55].

Ces études montrent une diminution plus rapide des adénopathies, des maux de gorge [55], des troubles de la concentration. Il n'y a en revanche pas de diminution de l'absentéisme et de la durée de la maladie.

Et à plus long terme, il n'a pas mis en évidence d'augmentation des rechutes ou des complications tardives [51].

Abcès péri-amigdalien

2 études [56, 57] sur les abcès péri-amygdaux ont montré les effets bénéfiques des corticoïdes : défervescence, disparition des troubles de la déglutition, fin du trismus, sortie d'hospitalisation plus rapide.

c) Recommandations de la SPILF

Des traitements symptomatiques visant à améliorer le confort, notamment antalgiques-antipyrétiques sont recommandés. Ni les anti-inflammatoires non stéroïdiens à dose anti-inflammatoire, ni les corticoïdes par voie générale ne sont recommandés [58] en l'absence de données permettant d'établir leur intérêt dans le traitement des angines alors que leurs risques sont notables (risque de complications locorégionales suppurées).

3.1.2 Rhinopharyngite

a) Rappels

La rhinopharyngite [50] est la première pathologie infectieuse de l'enfant et la première cause de consultation en médecine pédiatrique. Il s'agit, en théorie, d'une atteinte inflammatoire du rhinopharynx situé en arrière du nez et au-dessus du voile du palais. Son incidence est plus élevée chez l'enfant, particulièrement en âge préscolaire, que chez l'adulte.

La rhinopharyngite est une pathologie bénigne, d'origine virale, d'**évolution spontanément favorable** en 7 à 10 jours. Beaucoup de patients ayant une rhinopharyngite aiguë ne consultent pas de médecin. Les patients s'automédiquent : les médicaments de confort pour passer au mieux les quelques jours que durent la rhinopharyngite sont en prescription médicale facultative ou délistés (gouttes nasales, antipyrétiques...). Si le patient consulte, un des rôles du médecin est de vérifier l'absence de complication.

Les patients et les parents doivent être informés du caractère bénin de cette affection, des modalités habituelles de son évolution, en particulier de la durée moyenne des symptômes et de la survenue possible, mais rare, de complications bactériennes locorégionales.

Du fait de la diversité des agents pathogènes impliqués et de la diversité des sujets touchés, l'histoire naturelle des rhinopharyngites est variable d'un cas à l'autre. La fièvre dure en général 3-4 jours, la rhinorrhée et la toux persiste généralement 7 à 10 jours, parfois plus longtemps. Les patients et les parents

seront avertis de la nécessité de recontacter le praticien en présence de signes évoquant la survenue d'une complication bactérienne.

La possibilité d'une infection respiratoire basse telle qu'une bronchite, bronchiolite ou pneumonie doit être également évoquée. Au moindre doute, le patient doit être réévalué. D'autres complications rares (convulsions fébriles), ou exceptionnelles (hyperthermie maligne) sont liées à la fièvre. Elles ne peuvent être considérées comme des complications directes de la rhinopharyngite et n'indiquent en rien une antibiothérapie.

Chez le nourrisson de moins de 6 mois, l'obstruction nasale peut entraîner une gêne respiratoire ainsi qu'une gêne alimentaire.

Le traitement **antibiotique** n'est pas justifié chez l'adulte comme chez l'enfant. Son efficacité n'est démontrée ni sur la durée des symptômes ni pour la prévention des complications (sinusites et OMA purulente), même en présence de facteur de risque. Ils exposent à des effets indésirables.

Les rhinopharyngites **se compliquent** le plus souvent par la survenue d'infections bactériennes qui conditionnent la prescription d'antibiotiques :

- otites moyennes aiguës (OMA) : le plus souvent précoce et survenant le plus souvent chez l'enfant de 6 mois à 2 ans ;
- sinusites : dès le plus jeune âge, une ethmoïdite aiguë, plus tardivement et essentiellement après l'âge de 6 ans, une sinusite maxillaire ;
- infections ganglionnaires : adénophlegmon cervical, abcès rétropharyngien, torticolis.

D'autres types de complications peuvent aussi être observées :

- laryngées : laryngites aiguës sous-glottiques, laryngite striduleuse ;
- digestives : diarrhée, vomissement, déshydratation du nourrisson ;
- convulsions fébriles.

La survenue d'une infection respiratoire basse telle qu'une bronchite, bronchiolite ou pneumopathie n'est pas considérée comme une complication ou une surinfection d'une rhinopharyngite (la rhinopharyngite est dans ce cas un prodrome ou un des signes d'accompagnement).

b) Revue de la littérature

Rhinopharyngite-Rhume

Une étude [59] a comparé les corticostéroïdes aux soins habituels pour le rhume commun sur les mesures de la résolution des symptômes et l'amélioration chez les enfants et les adultes.

Une recherche dans le Registre central des essais contrôlés de Cochrane a été effectuée et 3 essais contrôlés randomisés (353 participants), en double aveugle comparant les corticostéroïdes au placebo ou à la prise en charge clinique standard ont été inclus.

Deux essais comparaient les corticoïdes intranasaux au placebo et un essai comparait les corticoïdes intranasaux aux soins habituels; aucun essai n'a étudié les corticostéroïdes oraux. Dans les deux essais contrôlés par placebo, **aucun bénéfice des corticoïdes intranasaux n'a été démontré pour la durée ou la gravité des symptômes**. Le risque de biais global était faible ou incertain dans ces deux essais. Dans un essai de 54 participants, le nombre moyen de jours symptomatiques était de 10,3 dans le groupe placebo, comparativement à 10,7 chez ceux utilisant des corticoïdes intranasaux (valeur $P = 0,72$). Un deuxième essai de 199 participants n'a révélé aucune différence significative dans la durée des symptômes. L'essai simple-aveugle chez les enfants âgés de 2 à 14 ans, qui recevaient également des antibiotiques oraux, avait rapporté inadéquatement des mesures de résultat concernant la résolution des symptômes. Le risque global de biais était élevé pour cet essai. Les scores moyens de gravité des symptômes étaient significativement plus faibles dans le groupe recevant des stéroïdes intranasaux en plus de l'amoxicilline par voie orale. Un essai contrôlé par placebo a rapporté la présence de rhinovirus dans les aspirats nasaux et n'a trouvé aucune différence. **Un seul des trois essais a rapporté des événements indésirables. Deux essais ont rapporté des infections bactériennes secondaires (un cas de sinusite, un cas d'otite moyenne aiguë, les deux dans les groupes de corticostéroïdes)**. L'absence de mesures de résultats comparables nous a empêchés de combiner les données.

Les preuves actuelles **ne soutiennent pas l'utilisation de corticoïdes intranasaux pour le soulagement symptomatique du rhume**. Cependant, il n'y a eu que trois essais, dont l'un était de très mauvaise qualité, et il y avait une puissance statistique limitée dans l'ensemble. D'autres grands essais randomisés, en double aveugle et contrôlés par placebo chez des adultes et des enfants sont nécessaires pour répondre à cette question.

Pharyngite aiguë

6 études randomisées [60, 61, 62, 63, 64, 65] dans la pharyngite utilisant la dexaméthasone de courte durée ont montré **une diminution plus rapide des douleurs pharyngées mais un effet seulement pendant les premières 24 à 48 heures**. Il n'y avait par contre pas d'effet sur l'absentéisme scolaire, pas de différence en termes de rechute.

c) Recommandations de la SPILF

La prise en charge d'une rhinopharyngite non compliquée peut justifier un traitement symptomatique pour améliorer le confort. Cependant, les vasoconstricteurs par voie générale, comme par voie nasale, ne sont pas recommandés avant 15 ans et les antiinflammatoires non stéroïdiens ainsi que les corticoïdes [58] par voie générale ne sont pas indiqués.

3.1.3 Sinusite aiguë

a) Rappels

L'infection des sinus [50] se produit :

- par voie nasale (rhinogène) à la suite d'une rhinite aiguë. Au décours d'un rhume, les germes responsables sont :
 - pneumocoque,
 - streptocoque,
 - haemophilus influenzae,
 - moraxella catarrhalis,
 - staphylocoque ;
- par voie dentaire : propagation d'une infection dentaire avec présence possible de germes anaérobies.

La sinusite maxillaire aiguë est la plus fréquente des sinusites aiguës. Dans sa forme typique, elle survient au cours de l'évolution d'une rhinite aiguë banale et se caractérise par l'apparition d'une douleur sous-orbitaire unilatérale, pulsatile, accrue par l'effort et le procubitus (syndrome douloureux postural), à recrudescence vespérale, d'une obstruction nasale homolatérale,

d'un mouchage épais, voire muco-purulent, parfois strié de sang, homolatéral et d'un fébricule. Les formes hyperalgiques avec douleurs insomniantes signent une sinusite 'bloquée'.

Traitement chez l'adulte

1. Indications de l'antibiothérapie

En cas de diagnostic incertain de sinusite maxillaire, l'antibiothérapie n'est pas indiquée d'emblée, en particulier lorsque les symptômes rhinologiques restent diffus, bilatéraux, d'intensité modérée, dominés par une congestion avec rhinorrhée séreuse ou puriforme banale, survenant dans un contexte épidémique. Dans ce cas, une réévaluation est nécessaire en cas de persistance anormale ou d'aggravation de la symptomatologie sous traitement symptomatique.

Une antibiothérapie doit être envisagée :

- en cas de diagnostic de sinusite aiguë maxillaire purulente,
- en cas d'échec d'un traitement symptomatique initial ou en cas de complications,
- en cas de sinusite maxillaire unilatérale associée à une infection dentaire homolatérale de l'arc dentaire supérieur.

L'antibiothérapie est indiquée sans réserve en cas de sinusite frontale, ethmoïdale ou sphénoïdale.

2. Antibiothérapie recommandée et durée de traitement

L'amoxicilline, à la dose de 2 à 3 g/jour en 2 à 3 prises quotidiennes, est à privilégier en première intention. La durée du traitement des sinusites maxillaires aiguës purulentes est habituellement de 7 à 10 jours.

Les autres antibiotiques ont un rapport bénéfice-risque moins favorable ; ils exposent à une efficacité moindre (céphalosporines de deuxième et de troisième génération, cotrimoxazole) et/ou à plus d'effets indésirables (amoxicilline-acide clavulanique, céphalosporines de deuxième et de troisième génération, cotrimoxazole, pristnamycine, quinolones, télichromycine).

Les antibiotiques locaux par instillation nasale, endosinusienne ou par aérosol ne sont pas recommandés.

3. Traitement symptomatique associé

Les **antalgiques** en association avec des vasoconstricteurs locaux (durée maximale : 5 jours) et lavages de nez peuvent être proposés.

Les **corticoïdes** par voie orale peuvent être utiles en cure courte (durée maximale : 7 jours), en traitement adjuvant à une antibiothérapie efficace uniquement dans les **sinusites aiguës hyperalgiques**.

L'utilité des anti-inflammatoires non stéroïdiens à dose anti-inflammatoire n'est pas démontrée ; ils pourraient par ailleurs favoriser la diffusion de l'infection sous forme de cellulite ou de fasciite de la face ou du cou, prélude à une possible médiastinite. Dans les formes hyperalgiques, résistant au traitement, un avis ORL est souhaitable pour discuter notamment l'indication de ponction-drainage maxillaire.

Traitement chez l'enfant.

1. Traitement antibiotique des sinusites de l'enfant

Les rhinopharyngites sont virales et ne justifient pas d'une antibiothérapie. En cas de rhinopharyngite, l'antibiothérapie ne prévient pas la survenue de sinusite.

Pour les enfants sans facteurs de risque présentant une sinusite aiguë, le bénéfice de l'antibiothérapie est controversé et deux attitudes sont licites, soit une surveillance sous traitement symptomatique avec réévaluation à 3-4 jours, soit la prescription d'antibiotiques d'emblée.

Le traitement antibiotique est toutefois indiqué d'emblée dans les situations suivantes :

- formes aiguës sévères de sinusite maxillaire ou frontale, évoquant une sinusite purulente,
- tableau de rhinopharyngite se prolongeant au-delà de 10 jours sans signe d'amélioration ou se réaggravant secondairement.

L'amoxicilline, à la dose de 80-90 mg/kg/j en 2 à 3 prises quotidiennes, est à privilégier en première intention.

2. Traitement symptomatique associé

Un traitement **antalgique-antipyrétique** est recommandé en fonction des symptômes présentés.

L'utilité des corticoïdes et des anti-inflammatoires non stéroïdiens à dose anti-inflammatoire par voie générale ou locale n'est pas démontrée. L'utilisation des corticoïdes peut cependant être discutée au cas par cas dans les sinusites hyperalgiques.

b) Revue de la littérature

Cette étude [66] issue d'une recherche dans le Registre central des essais contrôlés randomisés (ECR) compare les corticostéroïdes systémiques au placebo ou aux soins cliniques standard pour les patients atteints de sinusite aiguë l'efficacité des corticostéroïdes systémiques dans le soulagement des symptômes de sinusite aiguë. Quatre ECR avec un total de 1008 participants adultes ont répondu aux critères d'inclusion.

Tous les participants ont reçu des antibiotiques par voie orale et ont reçu des corticostéroïdes oraux (prednisone 24 mg à 80 mg par jour ou betaméthasone 1 mg par jour) ou le traitement témoin (placebo dans trois essais et anti-inflammatoires non stéroïdiens). Dans tous les essais, les participants traités par corticostéroïdes oraux étaient plus susceptibles d'avoir une résolution à court terme ou une amélioration des symptômes que ceux recevant le traitement témoin : aux jours 3 à 7, le ratio de risque (RR) 1,4 IC 95% (1,1 à 1,8) et aux jours 4 à 10 ou 12, RR 1,3, IC à 95% (1,0 à 1,7).

Une analyse des trois essais avec un placebo comme traitement témoin a montré des résultats similaires, mais avec une taille d'effet moindre : jours 3 à 6 : RR 1,2 et Jours 4 à 10 ou 12 : RR 1,1, IC à 95% (1,0 à 1,2). Nous n'avons pas identifié de données sur les effets à long terme des corticostéroïdes oraux sur cette affection, comme les effets sur les taux de rechute ou de récurrence. Les effets secondaires rapportés des corticostéroïdes oraux étaient limités et légers.

Les corticostéroïdes oraux comme traitement adjuvant aux antibiotiques par voie orale sont donc efficaces pour le soulagement à court terme des symptômes de la sinusite aiguë.

c) Recommandations de la SPILF

Les antalgiques en association avec des vasoconstricteurs locaux (durée maximale de 5 jours) et lavages de nez peuvent être proposés. Les corticoïdes [58] par voie orale peuvent être utiles en cure courte (durée maximale : 7 jours), en traitement adjuvant à une antibiothérapie efficace uniquement dans les sinusites aiguës hyperalgiques. L'utilité des anti-inflammatoires non stéroïdiens à dose anti-inflammatoire n'est pas démontrée. Dans les formes hyperalgiques, résistant au traitement un avis ORL est souhaitable pour discuter notamment l'indication de ponction-drainage maxillaire.

3.1.4 Otite

a) Rappels

L'otite moyenne aiguë (OMA) [50] est une inflammation aiguë d'origine infectieuse de la muqueuse de l'oreille moyenne. La contamination infectieuse provient du rhinopharynx et des cavités nasales par l'intermédiaire de la trompe d'Eustache. Il s'agit de l'infection la plus fréquemment rencontrée chez l'enfant, avec une incidence maximale chez le nourrisson entre 6 et 24 mois. On considère que trois enfants sur quatre ont fait au moins une otite moyenne aiguë à l'âge de 2 ans.

Dans le cas de l'otite moyenne aiguë congestive, les virus sont responsables de plus de 90 % des infections. Dans 10 %, il s'agit d'une infection bactérienne qui va pouvoir évoluer vers une otite collectée. Toutes les otites collectées ou perforées sont d'origine bactérienne avec deux germes prépondérants, l'*Haemophilus influenzae* (30 à 40% entre 6 mois et 36 mois, dont 17 % sécrètent une β -lactamase) et dans environ 40 % des cas un pneumocoque.

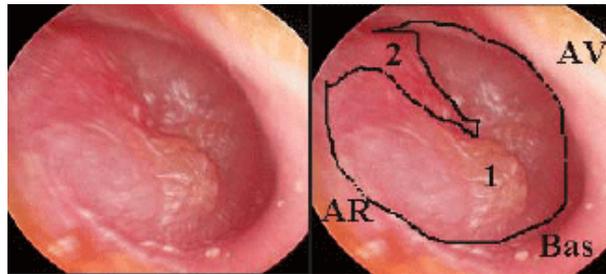
Au cours ou au décours d'une rhinopharyngite plus ou moins fébrile, l'attention est attirée vers l'oreille par une otalgie, plus ou moins violente, par paroxysmes (coliques de l'oreille). Quelquefois, le premier signe est une otorrhée.

L'otoscopie affirme le diagnostic :

- Au stade congestif, le tympan est rosé ou rouge vif, avec conservation des reliefs du marteau.
- Au stade suppuré :

- à tympan fermé : le tympan est rouge violacé, bombant, avec disparition des reliefs, ou d'aspect jaunâtre (otite « camouflée » par les antibiotiques) (Figure 20),
- à tympan ouvert : perforation tympanique spontanée punctiforme, battante, laissant sourdre un liquide mucopurulent plus ou moins abondant.

FIGURE 20 – Tympan en otoscopie



- 1) tympan bombant, épaissi, érythémateux
- 2) Manche du marteau mal visible en raison du bombement de la membrane tympanique

Traitement

Au stade catarrhal, congestif

- Un traitement simple suffit sous surveillance clinique et otoscopique.
- Désobstruction des fosses nasales : sérum physiologique, rarement vasoconstricteurs (prudence chez le nourrisson et le petit enfant : sérum adrénaliné).
- Instillations auriculaires, surtout à visée antalgique et décongestionnante (Osmotol, Otagol, Otipax). Les antibiotiques locaux sont inutiles.
- Antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens et antipyrétiques par voie générale.

Au stade suppuré

Antibiothérapie Elle a transformé le pronostic de l'OMA, dont les complications graves sont maintenant très rares. Elle n'a cependant ni diminué leur fréquence, ni leurs récurrences, ni le passage à la chronicité. Il s'agit d'une

antibiothérapie probabiliste qui tient compte de deux notions : les souches productrices de β -lactamases en diminution et l'émergence du pneumocoque à sensibilité anormale à la pénicilline (4% de souches résistantes, 43% de souches intermédiaires).

Les règles suivantes peuvent actuellement être adoptées :

- Chez le nouveau-né (rare), les germes sont souvent résistants aux antibiotiques (staphylocoque doré, Pseudomonas, streptocoques pyogènes). Les barrières épithéliales étant plus perméables à cet âge, ces infections nécessitent un bilan général comme toute fièvre néonatale. L'antibiothérapie à large spectre est indiquée. Le prélèvement bactériologique doit être systématique par paracentèse.
- Chez l'enfant, si l'otite est associée à une conjonctivite, l'Haemophilus influenzae est probablement en cause. Il convient de prescrire amoxicilline et acide clavulanique (Augmentin). En cas d'allergie vraie aux pénicillines sans allergie aux céphalosporines : céphalosporine orale de 2e ou 3e génération (cefprozime). En cas de contre-indication aux bêta-lactamines : érythromycine-sulfizoxazole (Pédiazole) ou cotrimoxazole (érythromycine-sulfaméthoxazole).
- Chez le nourrisson de moins de 18 mois en crèche, fortement fébrile, il faut craindre surtout le pneumocoque (plus rarement Haemophilus, streptocoque). Traitement par amoxicilline (si haemophilus : moins de souches productrices de bêta-lactamases donc la différence d'activité entre l'amoxicilline seul et l'amoxicilline associé à de l'acide clavulanique n'intéresserait que 5 patients sur 100 ; si pneumocoque : l'amoxicilline reste très active sur les pneumocoques intermédiaires).

En cas d'impossibilité d'assurer un traitement par voie orale, une C3G injectable (ceftriaxone) est indiquée.

Pour un enfant de plus de 2 ans et l'adulte peu fébrile, sans antibiotique dans les 3 mois précédents, en région à faible prévalence de pneumocoque résistant l'amoxicilline doit être prescrit en première intention. Chez l'enfant de plus de 2 ans avec des symptômes peu bruyants, un traitement symptomatique peut se justifier en première intention, sous couvert d'une réévaluation à la 48-72ème heure. Si l'évolution n'est pas satisfaisante, ou que les symptômes s'aggravent, une antibiothérapie doit être prescrite.

L'antibiothérapie respecte les conditions suivantes : doses correctes, durée minimale de 8 -10 jours chez l'enfant de moins de 2 ans et 5 jours chez le plus grand et surveillance otologique attentive des critères de guérison

(disparition des signes généraux, disparition des douleurs, aspect otoscopique normal ou subnormal avec disparition de l'inflammation, réapparition des reliefs et audition normale ou subnormale).

Il y a parfois nécessité de recourir à la paracentèse dans certaines indications.

b) Revue de la littérature

Otite Moyenne aiguë

L'objectif de cette étude [67] était d'évaluer si les médecins suivent les directives actuelles pour la prise en charge de l'otite moyenne aiguë et si des programmes éducatifs sont nécessaires pour améliorer la connaissance du traitement de l'OMA chez les pédiatres et les oto-rhino-laryngologistes.

Méthodes : Au total 1270 pédiatres (PED) et 852 ORL ont été sélectionnés au hasard Et interrogé avec un questionnaire anonyme sur la façon dont ils ont géré l'OMA.

Des approches inappropriées de l'OMA ont été identifiées parmi 60,2% des PED et 88,5% des ORL ($p < 0,001$). L'amoxicilline et l'amoxicilline avec l'acide clavulanique ont été choisis comme médicaments de première intention par la majorité des PED et des ORL, bien que beaucoup plus d'ORL aient signalé autrement (15,8% de PED vs 25,5% d'ORL, $p < 0,001$). Les ORL étaient significativement plus susceptibles que les PED de signaler des décongestionnants, des mucolytiques, des anti-inflammatoires et des stéroïdes ($p < 0,001$).

Ces résultats montrent que les prescriptions d'OMA pour les antibiotiques et les **traitements adjuvants sont souvent inappropriées** et soulignent la nécessité de stratégies éducatives visant les pédiatres et les ORL pour améliorer leur conformité avec les directives fondées sur des données probantes pour le traitement OMA.

Otite séro-muqueuse

L'otite séro-muqueuse (OSM) est actuellement la complication la plus fréquente de l'otite moyenne aiguë (OMA), et est la source de la plupart des otites aiguës récidivantes et des otites chroniques.

Un groupe composé de l'Académie américaine d'ORL / chirurgie de la tête et du cou, l'Académie américaine de pédiatrie et l'Académie américaine des

médecins de famille, fournit des recommandations fondées [68] sur des preuves pour gérer l'otite séro-muqueuse (OSM).

Le groupe de mise à jour a fortement recommandé que les cliniciens [...] devraient recommander de **ne pas utiliser de stéroïdes intranasaux ou systémiques pour traiter l'OSM**.

Otite moyenne chronique

2 études [69, 70] chez des enfants avec une otite moyenne évoluant depuis 6 à 8 semaines malgré ATB ont montré qu'une corticothérapie adjuvante de 7 à 14 jours accélèrent la résolution de l'épanchement (otoscopie et tympanométrie).

c) Recommandations de la SPILF

Un traitement antalgique-antipyrétique est recommandé en fonction des symptômes observés. Dans cette affection, l'utilité des anti-inflammatoires non stéroïdiens à doses anti-inflammatoires et des corticoïdes [58] n'est pas démontrée.

3.1.5 Corticocoides et autres infections de la sphère ORL

a) Laryngite aiguë

4 études dans la laryngite aiguë ont montré une diminution du nombre d'intubation et de ré-intubation [71], une diminution du nombre d'hospitalisation [72, 73], une amélioration clinique plus rapide (versus budésonide inhalé, [74, 72, 73]).

Un groupe du réseau Cochrane a en 2004 (déjà fait en 2000) fait une synthèse méthodique avec méta-analyse [75] des essais randomisés ayant évalué les corticoïdes dans cette indication. Leur conclusion était que la dexaméthasone et le budésonide sont efficaces pour soulager les symptômes de laryngite aiguë dès six heures après le traitement. Moins de visites de retour et/ ou (re) admissions sont nécessaires et la durée de temps passé à l'hôpital est diminuée chez les patients hospitalisés. La dexaméthasone est également efficace dans les populations de laryngite aiguë légère.

b) Paralysie faciale

Chez l'adulte, une revue systématique de la Cochrane Library, publiée en

2010 [76] a confirmé un bénéfice significatif lié à l'utilisation des glucocorticoïdes dans cette indication thérapeutique, en termes de réduction des séquelles neurologiques présents 6 mois après la survenue de la paralysie faciale périphérique a frigore, et sans surcroît d'effets indésirables liés à la corticothérapie systémique.

c) Bronchiolite aiguë du petit enfant

Dans la bronchiolite, 2 études multicentriques [77, 78], randomisées en double aveugle n'ont montré aucun bénéfice de la corticothérapie (DXM : 1 mg/kg PO) sur le taux d'hospitalisation à 4h, sur la durée d'hospitalisation, sur l'amélioration du score respiratoire, sur les visites médicales ultérieures.

3.2 Revue de la littérature sur les problèmes posés par les corticoïdes en cure courte

L'utilisation des corticoïdes en cure courte est une pratique courante en médecine générale, notamment dans les pathologies de la sphère ORL. Nous avons réalisé une revue de la littérature afin de déterminer les modalités de cette prescription et les déterminants pouvant modifier l'attitude des praticiens.

3.2.1 Utilisations en médecine générale

Une étude qualitative et revue de la littérature française [79] a été faite sur dix MG pour analyser leurs pratiques de prescription de corticothérapie. D'un commun accord, ils ont ensuite défini ce qu'est la durée d'une corticothérapie en cure courte. Ce résultat a été ensuite validé par un groupe de spécialistes (non MG), à l'aide d'une revue de la littérature, et en utilisant la base de données Thériaque des médicaments.

Il s'agissait d'une étude rétrospective de 1997 à 2003. Les médecins participants devaient posséder un logiciel spécifique. Celui-ci permettait un codage des résultats de consultation défini par la SFMG (dictionnaire des résultats de consultation) et devait être accessible au MG.

30 diagnostics avaient motivé la prescription d'une corticothérapie courte, répartis en 3 groupes : **12 pour des pathologies infectieuses**, 11 pour des maladies allergiques et 7 pour des affections de l'appareil locomoteur. **6 de ces étiologies comptaient pour au moins 10 % des prescriptions : les**

phlegmons amygdaliens, les sinusites aiguës, les bronchites aiguës, les œdèmes de Quincke, les voix rauques et les otites moyennes aiguës.

3.2.2 Cure courte

Une revue de la littérature de 1998 [80] retenait comme **critère de brièveté de la corticothérapie une durée inférieure à 21 jours**.

Dans la phase qualitative de l'étude [79], la **durée pour une corticothérapie courte a été définie comme inférieure à 10 jours, durée validée par le groupe d'experts**.

Dans la seconde phase, l'OMG a recueilli 1,9 million de consultations et 3,65 millions de médicaments prescrits pour 302 500 patients. 60 288 corticothérapies ont été prescrites, soit 1,65 % de l'ensemble des prescriptions.

Les durées de prescriptions étaient de **1 à 9 jours dans 85,5 % des cas**, de 10 à 21 jours dans 4 % des cas, de 30 jours dans 8,5 % des cas et de 45 jours ou plus dans 2,5 % des situations.

3.2.3 Terrain et saison

Les infections des voies respiratoires supérieures sont connues comme un important précipitant des exacerbations aiguës de l'asthme. Une étude [81] a tenté d'évaluer les tendances saisonnières et le rôle de ces agents pathogènes dans les exacerbations de l'asthme chez les enfants d'âge scolaire de Porto.

Des agents infectieux ont été détectés chez 78% des patients. Le Rhinovirus a été détecté chez 70,3%, Mycoplasma pneumoniae chez 16,2%, entérovirus dans 10,8% et Chlamydia pneumoniae chez 2,7%. La co-infection a été identifiée dans 21,6% des échantillons. Il n'y avait pas de corrélation significative entre l'état actuel du traitement, la gravité de l'asthme ou les exacerbations et les agents isolés. **Deux pics distincts d'exacerbation de l'asthme ont été constatés, 40,5% au printemps et 32,4% en automne**. Le nombre le plus élevé de cas a été enregistré en mars et le plus bas en août et en janvier. Les rhinovirus ont été détectés dans 27% des cas en automne et dans 24,3% au printemps.

Ces résultats confirment la fréquence élevée de détection de rhinovirus signalée précédemment dans les exacerbations d'asthme chez les enfants et

fournissent des preuves que **les exacerbations d'asthme et les infections à rhinovirus suivent un schéma saisonnier, principalement au printemps et en automne**. Les résultats soulignent également la fréquence de la détection de *Mycoplasma pneumoniae* et soulignent l'importance de cet agent comme un déclencheur possible des exacerbations d'asthme.

3.2.4 Association aux antibiotiques

Ces références [82] s'appliquent aux infections de la sphère ORL et respiratoire en pratique quotidienne chez l'enfant ou l'adulte sans facteur de risque ni terrain particulier, à l'exclusion des otites, sinusites, épiglottites, bronchiolites du nourrisson, dans leurs formes aiguës.

Elles concernent :

- les infections aiguës saisonnières présumées virales : rhinites, rhinopharyngites, bronchites aiguës, trachéites et laryngites, lorsqu'elles sont justiciables d'une antibiothérapie ; les angines non récidivantes
- les pneumopathies aiguës chez l'adulte sain.

Il n'y a pas lieu :

1. d'utiliser une association amino-pénicillines - inhibiteurs des β -lactamases
2. d'utiliser les fluoroquinolones systémiques
3. d'utiliser les céphalosporines de deuxième et troisième génération
4. **d'instaurer un traitement par corticoïdes en association à l'antibiothérapie générale, sauf urgence, dans les situations où un œdème inflammatoire peut mettre une fonction vitale en danger**
5. d'instaurer un traitement par AINS à dose anti-inflammatoire en association à l'antibiothérapie **générale**, sauf composante inflammatoire importante. L'aspirine et les AINS antalgiques et antipyrétiques (à faible posologie) ne sont pas concernés.

3.2.5 Corticoïdes vs. AINS

Dans ses recommandations de bonne pratique publiées en 2011, la SPILF précise que les AINS n'ont pas d'utilité démontrée dans les infections respiratoires hautes, en particulier dans la rhinopharyngite et l'angine [58].

The Cochrane collaboration a publié une méta-analyse en 2013 sur le traitement de la **rhinopharyngite** par AINS [83]. Celle-ci retrouve une **efficacité des AINS** sur quelques symptômes, en particulier **sur les douleurs** (céphalées, myalgies, odynophagie), sans effets sur les autres signes cliniques (rhinorrhée, obstruction nasale, toux, éternuement) ni sur leur durée. Aucun effet secondaire infectieux n'a été démontré.

En ce qui concerne les **angines** et les odynophagies, plusieurs études montrent une **efficacité des AINS sur les douleurs ainsi qu'une diminution de la durée de symptômes**, contre placebo [84] ou contre paracétamol [85]. Aucune complication infectieuse n'a été retrouvée dans ces études.

Malgré l'absence d'effets secondaires infectieux dans ces études, **les AINS sont suspectés de favoriser l'apparition des phlegmons péri-amygdaliens** [86]. Deux études ont essayé de démontrer ce lien. Dans la première [87], 60% des patients pris en charge pour une complication d'angine avaient reçu un traitement préalable par AI, dont un AINS pour la moitié d'entre eux. Une autre étude prospective [88] montre une exposition préalable de 65% aux AI dans les abcès péri-amygdaliens, dont 45 % d'AINS.

3.2.6 Source sur laquelle s'appuie le MG pour prescrire

Dans l'étude qualitative et revue de la littérature [79] sur l'utilisation des corticoïdes en cure courte, il y avait une **discordance entre les prescriptions des MG et les recommandations**. Cela pose la question d'un manque de formation des MG, mais indique aussi la nécessité de mener des travaux de recherche sur ce sujet en médecine générale, car les recommandations sont issues de travaux de recherche hospitaliers, pas toujours adaptés à la pratique ambulatoire.

3.2.7 Résultat attendu

Antalgique et rapidité de résolution des symptômes

Cette méta-analyse de 2009, [61] évaluait si les corticostéroïdes systémiques améliorent les symptômes de maux de gorge chez les adultes et les enfants. Les résultats mesurés étaient le pourcentage de patients ayant une résolution complète à 24 et 48 heures, le délai moyen de soulagement de la douleur, le temps moyen de résolution complète des symptômes, les jours de travail ou d'école, récurrence et événements indésirables.

Huit essais ont été inclus, comprenant 743 patients au total (369 enfants, 374 adultes). 348 (47%) avaient un mal de gorge exsudatif et 330 (44%) étaient positifs pour le streptocoque β -hémolytique du groupe A. En plus des antibiotiques et de l'analgésie, **les corticostéroïdes augmentent significativement la probabilité de résolution complète de la douleur à 24 heures** (quatre essais) de plus de trois fois (risque relatif 3,2, intervalle de confiance de 95% 2,0 à 5,1) et à 48 heures (trois essais). Dans une moindre mesure (1,7, 1,3 à 2,1). Les corticostéroïdes (six essais) **ont réduit le temps moyen de soulagement de la douleur de plus de 6 heures** (intervalle de confiance à 95% entre 3,4 et 9,3, $P < 0,001$), **bien qu'une hétérogénéité significative soit présente**. Aucune différence dans les taux de récurrence, de rechute ou d'événements indésirables n'a été signalée chez les participants prenant des corticostéroïdes par rapport au placebo, bien que le signalement d'événements indésirables ait été médiocre.

En conclusion, les corticostéroïdes apportent un soulagement symptomatique de la douleur dans les maux de gorge, en plus de la thérapie antibiotique, principalement chez les participants atteints de maux de gorge sévères ou exsudatifs.

Ces résultats ont été confirmés par une nouvelle méta-analyse de 2012 [60].

Effet antipyrétique

Les glucocorticoïdes inhibent divers composants de la réponse de phase aiguë, en particulier l'augmentation de la température corporelle (fièvre) induite par une variété de stimuli. Dans la présente étude [89], ces observations ont été étendues et nous avons déterminé l'effet du traitement aux glucocorticoïdes ou de l'adrénalectomie chirurgicale sur les concentrations de cytokine et de prostaglandine (PG) dans le plasma et le liquide céphalo-rachidien lors de la réponse fébrile à l'endotoxine. Le traitement par la dexaméthasone, avant ou après l'injection d'endotoxine, a fortement inhibé la fièvre et l'augmentation des concentrations plasmatiques d'interleukine (IL) -6 et de CSF IL-6, PGE2 et PGF2 alpha. Les rats adrénalectomisés (ADX) présentaient des fièvres supérieures et des concentrations plasmatiques et IL-6, PGE2 et PGF2 alpha du LCR, comparativement aux animaux opérés simulés et présentaient un rapport plasma-CSF IL-6 inférieur à celui des animaux simulés. Le prétraitement par la dexaméthasone a également inhibé la fièvre induite par le TNF-alpha, l'IL-1 bêta ou l'IL-6 centralement injectés. La réponse pyrogénique à l'IL-8 n'a pas été modifiée par l'indométhacine mais a été notablement inhibée par un traitement préalable avec la dexaméthasone. Ces résultats soutiennent l'hypothèse que les **glucocorticoïdes endogènes fonctionnent comme**

faisant partie d'un système de rétroaction inhibitrice impliqué dans la modulation de la fièvre et que de multiples mécanismes peuvent être impliqués dans leur effet antipyrétique.

3.2.8 Craintes du patient

Une enquête [90] a été faite auprès de 603 patients asthmatiques recrutés auprès de la population générale afin de déterminer leur perception du rôle et des effets secondaires potentiels des corticostéroïdes inhalés.

Une grande partie des patients asthmatiques **ne comprennent pas le rôle de leurs médicaments et ont beaucoup d'idées fausses et de craintes à l'égard d'effets indésirables, réduisant leur volonté de les utiliser.** Parmi les craintes les plus courantes figurent celles concernant les effets secondaires gênants, notamment en ce qui concerne l'**image corporelle**, la densité osseuse et une réduction de l'efficacité des médicaments au fil du temps.

[...] Deux tiers des patients n'avaient pas discuté de leurs préoccupations au sujet des effets indésirables avec leurs médecins ou d'autres professionnels de la santé.

3.2.9 Cures courtes de corticoïdes à répétition et avis

De nombreuses études font état des effets indésirables de l'utilisation des corticoïdes à long terme dans des pathologies chroniques. Aucune étude à ce jour ne semble faire état de l'impact de cures courtes de corticoïdes à répétition. D'autre part, le recours à un avis ORL dans ces pathologies n'est pas réellement codifié en cas de récurrences multiples. Il ne figure pas, par exemple, dans l'algorithme thérapeutique.

3.2.10 Effets indésirables

Il a été démontré que cette corticothérapie en cure courte induisait de rares effets secondaires.

Sepsis

Une étude américaine [91] d'avril 2017, a calculé le taux d'incidence des

évènements indésirables (sepsis, fractures, évènement thromboembolique veineux) en utilisant une base de données utilisée à travers tous les Etats-Unis par les assureurs et les pharmacies de ville (*Clinformatics DataMart*). Tous les adultes âgés de 18 à 64 ans étaient inclus dans l'analyse entre janvier 2012 et décembre 2014. Parmi eux ont été identifiés ceux qui étaient traités par corticothérapie orale durant moins de 30 jours.

Les données de 1.548.945 patients ont été analysées. Parmi eux, 21,1% ont reçu au moins une prescription courte de corticoïdes sur la période prise en considération : la durée médiane de prescription était de 6 jours, et 47,4% d'entre eux étaient traités durant plus de 7 jours. La dose médiane en équivalent prednisolone était de 20 mg/j. Les indications les plus courantes étaient les infections respiratoires hautes, les douleurs vertébrales et les allergies.

Au total, les auteurs ont recensé 21 fractures, 5 évènements thrombo-emboliques veineux et 2 hospitalisations pour sepsis pour 100 patients annuellement traités par corticothérapie.

Les hospitalisations pour sepsis, thrombus et fracture ont aussi été plus fréquentes chez les personnes traitées que chez les autres, représentant ainsi 0,05% vs 0,02%, 0,14 vs 0,09% et 0,51 vs 0,39% d'entre elles, respectivement.

Dans les 30 jours suivant la délivrance des médicaments, le rapport des taux d'incidence du sepsis était de 5,30 [IC95% : 3,80-7,41] sous corticoïdes. Celui lié aux évènements thrombo-emboliques veineux et aux fractures a été respectivement de 3,3 et 1,87. Le risque existait aussi pour des posologies inférieures à 20 mg/j : à cette dose, le rapport des taux d'incidence a été respectivement de 4,02, de 3,61 et de 1,83 pour ces trois complications ($p < 0,001$ dans tous les cas).

Autres

Une étude rétrospective [92] de la corticothérapie réalisée dans le service de chirurgie oto-rhino-laryngologique et cervico-faciale du Centre hospitalier universitaire de Brazzaville a examiné 952 cas traités de 1996 à 2000 et nous a permis de déterminer que les corticoïdes représentent 14% des traitements ORL prescrits aux patients.

L'âge moyen des patients était de 27 ans. Les indications les plus fréquentes étaient les infections et / ou les troubles inflammatoires (98,2%). L'administration locale était le plus souvent prescrite (78,7%, comparativement à la maladie systémique, 21,3%). La dexaméthasone (60,1%) et la betaméthasone (19,5%) ont été prescrites le plus souvent ; La durée moyenne du traitement était de 8 jours. Les effets indésirables étaient **rares** (3 cas) : **2 cas de**

troubles digestifs et 1 cas de troubles psychiatriques.

Effets Indésirables psychiatriques

Les effets indésirables psychiatriques lors de la corticothérapie systémique sont fréquents. Deux grandes méta-analyses [93] ont révélé que des **réactions sévères se sont produites chez près de 6 % des patients et que des réactions légères à modérées sont survenues chez environ 28 % des patients**. Bien que les troubles de l'humeur, de la cognition, du sommeil et du comportement ainsi que le délire ou même la psychose soient possibles, les **effets indésirables les plus fréquents de la corticothérapie à court terme sont l'euphorie et l'hypomanie**. Inversement, la thérapie à long terme tend à induire des symptômes dépressifs. La posologie est directement liée à l'incidence des effets indésirables, mais n'est pas liée au moment, à la gravité ou à la durée de ces effets. Ni la présence ni l'absence de réactions antérieures ne prédisent des réponses défavorables aux cours subséquents de corticostéroïdes. Les **symptômes induits par les corticostéroïdes se présentent fréquemment au début d'un cycle de traitement** et se résolvent habituellement avec une réduction de la posologie ou l'arrêt des corticostéroïdes. Dans les cas graves où la dose ne peut pas être réduite, des antipsychotiques ou des stabilisants de l'humeur peuvent être nécessaires.

En 2012, une équipe franco-britannique a analysé 786868 traitements par corticoïdes chez 372696 patients, à partir d'une base britannique de données de MG [94]. **109 suicides ou tentatives de suicide ont été recensés et 10220 cas de troubles psychiques sévères, soit une moyenne de 22,2 événements psychiques pour 100 patients exposés pendant 1 an à un premier traitement par corticoïdes.**

En comparaison aux patients ayant la même maladie et non traités par corticoïde, le RR de suicide ou tentative de suicide a été de 6.9 (IC95 % : 4.5 à 10.5), il a été de 5.1 pour les délires, confusions, désorientations et de 1.8 pour les dépressions.

Ulcère gastrique

Une étude [95] a cherché à évaluer le risque relatif d'ulcère peptique associé à l'utilisation de corticostéroïdes oraux. Le risque relatif estimé pour le développement de l'ulcère peptique parmi les utilisateurs actuels de corticostéroïdes oraux était de 2,0 (IC 95%, 1,3 à 3,0). Cependant, **le risque n'a augmenté que chez ceux qui ont reçu simultanément des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**. Ces personnes présentaient un risque relatif estimé associé à une utilisation courante de corticoïdes de 4,4

(IC, 2,0 à 9,7). En revanche, le risque relatif estimé pour les corticostéroïdes ne recevant pas d'AINS était de 1,1 (IC, 0,5 à 2,1). **Les personnes recevant simultanément des corticostéroïdes et des AINS avaient un risque d'ulcère gastroduodéal 15 fois plus élevé que celui des non-consommateurs de l'un ou l'autre des médicaments.**

Chez l'enfant

Une équipe britannique [96] a réalisé une synthèse méthodique des études dont l'objectif était de rechercher les effets indésirables de cures courtes de corticoïdes par voie orale, 14 jours ou moins chez des enfants. 38 publications parues avant fin avril 2012 ont été retenues : 22 essais cliniques, 5 études de cohorte prospectives, 2 séries de cas et 9 observations détaillées qui ont inclus au total 3200 enfants âgées de 28 jours à 18 ans. Les corticoïdes les plus utilisés étaient la prednisolone et la dxm (dectancyl) dans des situations très diverses : asthme, bronchiolite, insuffisance rénale aiguë, rhinite allergique, dengue, syndrome néphrotique, etc.

Des effets indésirables ont été rapportés chez 850 enfants. Les plus fréquents ont été des **vomissements (5,4 % des enfants)**, **des modifications du comportement, anxiété, hyperactivité et agressivité (4,7 %)** et **des troubles du sommeil (4,3 %)**. Les effets psychiques ont été plus fréquents avec de fortes doses de 2 mg/kg par jour par jour de prednisolone par voie orale qu'avec 1 mg/kg par jour. Trois enfants ont été hospitalisés pour une varicelle, dont 1 est mort. Dans les essais ou études dans lesquels ces mesures étaient disponibles, 144 enfants sur 369 ont eu une **augmentation de la pression artérielle**, et 21 enfants sur 75 ont eu une **augmentation notable de poids**.

3.2.11 Polypathologie et polymédication

L'incidence des effets indésirables des médicaments est corrélée à l'âge et au nombre de médicaments prescrits. Les pathologies iatrogènes [97] représentent entre 5 et 10 % des motifs d'hospitalisation après 65 ans et plus de 20 % après 80 ans.

La fréquence des événements indésirables est favorisée par les facteurs suivants :

- les modifications de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie des médicaments liées à l'âge,

- la polymédication,
- l'automédication,
- l'intrication de pathologies aiguës et chroniques chez le sujet âgé,
- le manque d'essais thérapeutiques chez le sujet âgé,
- la mauvaise observance thérapeutique.

Les **interactions médicamenteuses des corticoïdes à craindre en MG** [98] :

- Hypokaliémie en association avec diurétique et laxatifs,
- Hyperglycémie avec les anti-diabétiques oraux ou l'insuline,
- Réduction de l'effet anti-hypertenseur des anti-HTA,
- Risque hémorragique avec les AVK,
- Risque d'ulcère gastrique en association avec les AINS.

3.2.12 Demande du patient dans les infections de la sphère ORL

Une étude [99] a été réalisée sur les préoccupations des patients en visitant leur médecin de famille pour un mal de gorge aigu, plus spécifiquement l'importance qu'ils attachent au traitement antibiotique et au soulagement de la douleur. Les 3 raisons les plus souvent approuvées pour visiter le médecin étaient l'examen pour établir la cause des symptômes, soulagement de la douleur, et des informations sur le déroulement de la maladie. Cette étude suggère que les patients atteints de maux de gorge aigus et qui espèrent des antibiotiques peuvent en fait vouloir un **traitement pour la douleur**.

3.2.13 Rôle de la mère dans la prescription

Un article [100] traitait du comportement des mères africaines face à la prescription. Il était parfaitement transposable à notre société occidentale et à notre système de santé.

- Compte-tenu de la baisse du nombre de pédiatres libéraux, le médecin généraliste occupe une place de plus en plus importante dans le suivi de la santé des enfants.

Les parents font partie intégrante de la consultation du nourrisson et de l'enfant. S'ils pensent que leur enfant a un problème de santé, leur inquiétude doit être prise au sérieux. Parfois les parents ont tenté de résoudre seuls le problème mais attendent une attitude de soutien et de conseil de la part du médecin. Ceci renforce la valeur de leur relation avec leur enfant et leur capacité à répondre aux éventuels problèmes de santé. Leur apporter trop de recommandations ou de conseils peut aboutir à une attitude de retrait et de refus de communiquer.

- Parmi les facteurs qui conditionnent une prise en charge sérieuse de l'enfant malade, en dehors d'un bon interrogatoire, d'un examen clinique minutieux et éventuellement de quelques examens paracliniques justifiés, le **bon suivi de la prescription médicale** par les parents demeure indispensable. Or, trop souvent, on constate que les traitements prescrits ne sont pas suivis correctement.
- Les **principales raisons des échecs** constatés peuvent être analysées :
 - Durée de la consultation.
La consultation est la meilleure occasion d'informer et d'éduquer la mère.
Lorsque les consultations destinées aux enfants sont encombrées, le médecin ne dispose que de quelques minutes par enfant, et pourtant il faut du temps pour interroger, examiner, prescrire, expliquer à la maman le diagnostic probable et les modalités de prise du ou des médicaments. Du temps pour lui faire répéter, afin de s'assurer qu'elle a bien compris les recommandations. Le médecin devra aussi aller contre les idées reçues et expliquer pourquoi elles sont fausses et dangereuses. Le médecin qui ne dispose pas du temps nécessaire pour s'entretenir avec la mère passe à côté de l'essentiel. Son traitement, bien pensé, risque de ne pas être suivi.
 - La prescription
 - * Les médicaments prescrits sur l'ordonnance
Le nombre de médicaments sur l'ordonnance doit tenir compte de la compréhension et parfois des disponibilités financières des parents. La prescription doit se limiter à un ou deux médicaments absolument indispensables. De plus, les interactions entre les médicaments sont très fréquentes, elles sont souvent dangereuses, c'est là une raison de plus pour limiter l'ordonnance au minimum de médicaments nécessaires.

- * La posologie
Les mères font souvent appel à leur souvenir, surtout lorsqu'elles ont déjà utilisé le même produit pour un autre enfant, ou à un autre âge / poids ou bien parfois suivent les conseils d'une connaissance. Le pharmacien peut prendre le relais des indications données par le médecin et expliquer qu'il ne faut pas augmenter les doses si l'amélioration de l'état général n'est pas obtenue.
- * Le rythme d'administration
Il faut expliquer les risques d'intoxication si l'on ne respecte pas le rythme prescrit.
- * Les effets secondaires
Il faut prendre le temps nécessaire pour bien les expliquer. L'avertissement sur les effets secondaires d'un médicament est une arme à double tranchant. Les mères peuvent mal comprendre, ne retenir que les dangers présentés par le médicament, et laisser de côté les effets bénéfiques. En revanche, lorsque le produit a bonne réputation (et c'est le plus souvent le cas), la prise en compte des effets secondaires néfastes est négligée.
Le médecin doit évidemment s'informer au cours de l'interrogatoire des allergies éventuelles de l'enfant, et repérer les contre-indications. Il faut alerter la mère sur la nécessité de revoir le médecin si un effet secondaire inquiétant se manifeste.
- * La durée du traitement
Le médecin doit attirer l'attention des parents sur la nécessité de poursuivre le traitement dans les délais indiqués. Il doit aussi expliquer que la majorité des médicaments n'agit pas immédiatement.
Le médecin doit veiller à obtenir des mères le respect des prescriptions quant à la posologie, à la voie et au rythme d'administration.
- * Les relais de l'information
Dans le travail d'information et d'explication auprès des mères, le médecin se donne des auxiliaires : le pharmacien qui peut également informer.

4 Modalités et déterminants de la prescription chez les médecins généralistes interrogés

Les pratiques en médecine générale sur la corticothérapie en cure courte sont diverses. Aucun consensus évident n'émerge sur l'utilisation de cette corticothérapie en cure courte dans les infections de la sphère ORL. La littérature sur les pratiques à ce sujet est pauvre.

Notre idée a donc été d'interroger les médecins généralistes sur leur pratique. Les entretiens devaient permettre de comprendre leur attitude thérapeutique vis-à-vis des corticoïdes en cure courte dans les infections étudiées.

4.1 Objectif

L'objectif de l'étude était de repérer et comprendre les déterminants de la prescription des corticoïdes dans les infections de la sphère ORL chez des médecins généralistes Franciliens.

4.2 Méthodes

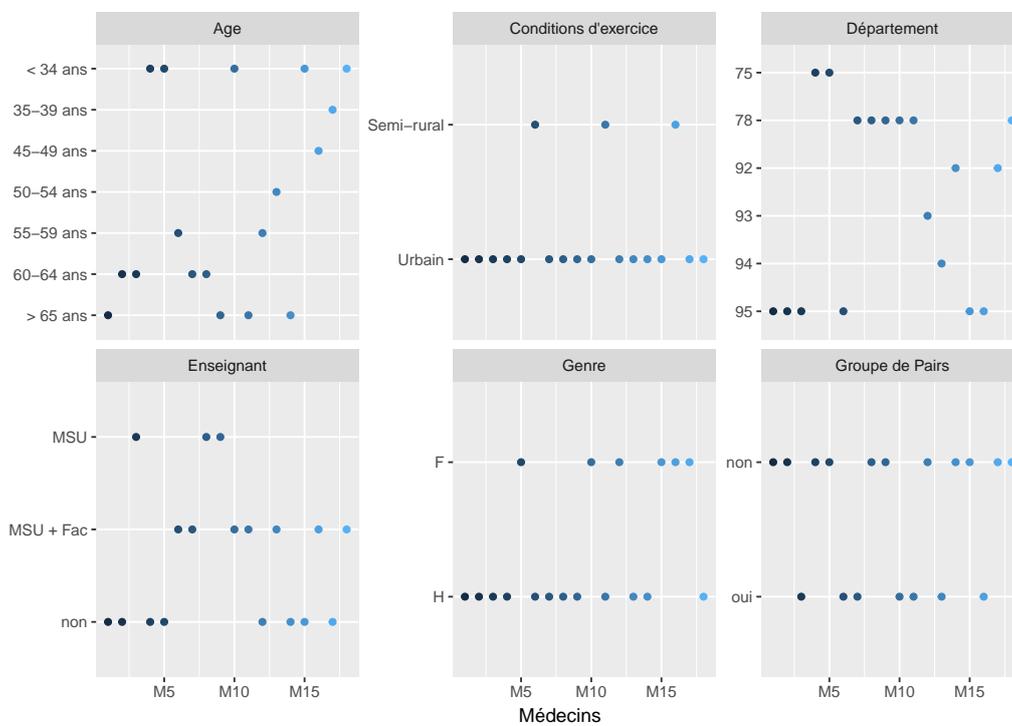
4.2.1 Choix et description de la méthode

La méthode choisie était une méthode de recherche qualitative de nature compréhensive à l'aide d'entretiens semi-dirigés avec des praticiens en médecine générale, jusqu'à saturation des données.

4.2.2 Réalisation

Le recrutement des participants a été effectué par téléphone auprès des secrétaires ou directement auprès des médecins généralistes. Le seul critère d'inclusion était le fait d'exercer une activité de médecine générale en région Ile-de-France depuis au moins 1 an. Le biais de sélection a pu être limité en constituant un échantillon divers et de manière aléatoire (sélection de médecins sur les listes des Pages Jaunes et sur le site informatique du Département de Médecine Générale de l'Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines). Leurs caractéristiques sont reprises dans le tableau 4.

TABLE 4 – Caractéristiques épidémiologiques des médecins



Le guide d'entretien (reproduit en Annexe 2 : Guide d'entretien), élaboré au préalable, comprenait deux parties, la première sur la corticothérapie et la seconde sur la population (tranche d'âge) choisie par le praticien. L'objectif de cet entretien était de préciser les connaissances, les opinions et les interrogations sur la corticothérapie de courte durée dans ces indications spécifiques.

4.2.3 Retranscription et analyse des données

Dix-huit médecins généralistes ont été interrogés entre Janvier et Avril 2017. L'interaction dans l'entretien créait une dynamique qui facilite la discussion et le partage.

La durée des entretiens a varié de 18 à 44 minutes.

La retranscription manuscrite des enregistrements audio a été effectuée en respectant l'anonymat des médecins généralistes participants.

L'analyse des données via le logiciel *N-Vivo 11 Pro* a permis de regrouper et d'interpréter les verbatim de ces entretiens.

4.3 Résultats

Il est à noter qu'avec **12 médecins** nous étions arrivés à **saturation des données** et nous avons tout de même poursuivi les entretiens pour agrandir l'échantillon et confirmer les résultats.

4.3.1 Prescription type

Fréquence

La corticothérapie en cure courte dans ces indications de la sphère ORL est prescrite « **de temps en temps** » pour 12 médecins : « *Assez fréquente. De temps en temps.* » (M3 : H, 60-64 ans, Urbain), « *de façon exceptionnelle* » pour 5 médecins et de façon « *quasi-systématique* » pour 1 seul médecin.

Galiénique

La voie d'administration privilégiée était la voie **per os** par 16 médecins et la voie topique nasale pour 3 médecins (1 médecin utilisant les 2 simultanément). Le médicament le plus utilisé était **la prédnisolone (Solupred)**

par 14 médecins, devant la prédnisone (cortancyl) par 2 médecins. En traitement local, le mométhasone (nasonex) ou tixocortol (pivalone) étaient utilisés par 2 médecins.

Durée

La durée de la corticothérapie était comprise **entre 3 et 7 jours** pour l'ensemble des médecins : « *7 jours ou moins.* » (M10 : F, < 34 ans, Urbain). Elle peut varier pour 7 médecins avec des motifs différents selon : l'âge (plus courte chez l'enfant), l'évolution ou la tolérance, le poids initial du patient en faisant une décroissance progressive, les impératifs du patient et enfin selon un doute diagnostique entre une infection respiratoire haute et une infection respiratoire basse.

Pathologie

Les pathologies les plus ciblées par l'utilisation de ces corticoïdes étaient **la sinusite aiguë** (16 médecins) : « *Sinusite plus oui.* » (M18 : H, < 34 ans, Urbain), les otites moyennes aiguës (9 médecins) puis les angines (8 médecins) souvent devant le caractère hyperalgique et ils n'étaient que peu utilisés dans la rhinopharyngite souvent devant le caractère trainant de celle-ci (3 médecins). Enfin, en évoquant la sphère ORL, 8 médecins ont évoqué l'utilisation des corticoïdes dans la laryngite aiguë.

Moment de la prescription

La prescription des corticoïdes était une **primo-prescription** pour 14 médecins dans les indications où ils les jugeaient utiles et nécessaires. Une seconde consultation et donc la **persistance** du cas pouvaient pour 10 médecins justifier à ce moment la prescription des corticoïdes : « *ça peut être soit en ordonnance initiale soit à l'occasion de la deuxième consultation.* » (M1 : H, >65 ans, Urbain).

L'aggravation de la pathologie et la récurrence à distance de la pathologie ne justifiait respectivement cette prescription que pour 8 médecins. Enfin la gravité estimée de la pathologie par le praticien pouvait à elle-seule justifier la prescription des corticoïdes pour seulement 6 médecins.

Avis ORL

Pour ces pathologies, 12 médecins disaient **ne pas recourir à un avis spécialisé ORL**. Cependant, 6 d'entre eux le faisaient mais plutôt en cas d'échec ou d'infections répétées dans le cadre d'un bilan : « *Je vais être atten-*

tif au fait que ce sont des cures répétées. Le risque est supérieur au bénéfice là. Et là je vais demander un avis ORL. » (M4 : H, < 34 ans, Urbain)

Tendance saisonnière

Pour 8 médecins, l'utilisation des corticoïdes n'était **pas en rapport avec la saison** : « *C'est indifférent. C'est la pathologie, pas le contexte qui joue.* » (M12 : F, 55-59 ans, Urbain). 6 médecins l'utilisaient plutôt l'hiver au moment de la recrudescence infectieuse et enfin 4 médecins l'utilisaient plutôt le printemps ou l'été au moment de la recrudescence allergique.

Association aux antibiotiques

L'**association aux antibiotiques** se faisait pour 17 médecins : « *Quand je prescris les corticoïdes, j'aime bien qu'il y ait des ATB.* » (M17 : F, 35-39 ans, Urbain), et ce de manière systématique pour 8 médecins, « *de temps en temps* » pour 8 médecins et de manière exceptionnelle pour 1 médecin. 1 seul médecin n'associait pas les 2 : « *C'est montré que ça ne marche pas d'éviter la complication des corticoïdes en prescrivant les antibiotiques.* » (M10 : F, < 34 ans, Urbain).

Cette association était la plus souvent utilisée **dans la sinusite aiguë** (14 médecins). Les indications mises ensuite en avant étaient l'otite moyenne aiguë (7 médecins), puis dans l'angine (4 médecins) pour le caractère hyperalgique ou l'étiologie à EBV (1 médecin). L'antibiotique prioritairement utilisé était soit l'**amoxicilline** (9 médecins) soit l'**amoxicilline-acide clavulanique** (9 médecins) : « *Augmentin. Si elles sont supposées bactériennes. Mais on a de plus en plus de résistance. J'aurai tendance à taper fort.* » (M14 : H, >65 ans, Urbain). Les autres antibiotiques cités ont été la pristinamycine (2 médecins) ou les C3G (2 médecins).

La prescription des corticoïdes n'avait pas pour but d'épargner la prescription d'antibiotique pour 14 médecins : « *le corticoïde est un traitement symptomatique et l'antibiotique un traitement curatif* » (M2 : H, 60-64 ans, Urbain); sauf pour 4 médecins où cela pouvait être envisagé pour temporiser ou en cas de certitude d'origine virale.

Corticoïdes versus AINS

Certains praticiens (14 médecins) pouvaient également dans ces pathologies de la sphère ORL **utiliser des AINS**. Principalement, dans les sinusites et l'otite moyenne aiguë. L'AINS le plus utilisé était l'**Ibuprofène** (14 médecins) : « *Ibuprofène, c'est celui qui est préconisé par Prescire, qu'on connaît*

le mieux, et qui a le moins d'effets indésirables. » (M3 : H, 60-64 ans, Urbain), le nifluril en suppositoire chez l'enfant (3 médecins) et également le Naproxène (2 médecins).

Le **corticoïde était plus utilisé et moins dangereux** : « *Je pense que c'est plus dangereux les AINS. Si c'est infectieux ça peut faire flamber.* » (M15 : F, < 34 ans, Urbain) pour 10 médecins, pour 4 médecins c'était plutôt l'AINS, 4 médecins utilisaient l'un et l'autre de manière indifférente. L'étiologie infectieuse : « *Quand c'est viral et que je n'ai pas de doute, c'est plutôt l'AINS. Si j'ai un doute, plutôt bactérien, plutôt antibiotiques avec les corticoïdes.* » (M5 : F, < 34 ans, Urbain), le risque d'effets secondaire : « *Il y a moins de risques gastro-intestinaux avec les corticoïdes qu'avec les AINS. Selon les antécédents, cela va modifier mon attitude.* » (M14 : H, >65 ans, Urbain), et le terrain « *Au cas par cas. Sur le terrain d'asthme, je vais plutôt mettre des corticoïdes. Sinon je mets du doliprane en cas de comorbidités.* » (M18 : H, < 34 ans, Urbain) pouvaient justifier de l'un ou de l'autre.

Dans l'imaginaire du patient, la prescription n'entraîne une gravité ressentie que selon 5 médecins et ne peut-être sujet à refus que pour 6 médecins mais il s'agit « *d'une situation rare* ».

4.3.2 Pourquoi je prescris les corticoïdes

Résultats attendus par les praticiens

Lorsqu'ils sont utilisés, les résultats attendus par les praticiens de ces corticoïdes étaient prioritairement à visée **antalgique** (17 médecins) : « *En cas de sinusite hyperalgique et que les antalgiques usuels ne l'ont pas soulagés.* » (M7 : H, 60-64 ans, Urbain), d'obtenir une **résolution rapide des symptômes** (14 médecins) : « *Améliorer le plus rapidement la symptomatologie.* » (M14 : H, >65 ans, Urbain) et à **visée anti-inflammatoire** (11 médecin) « *Je cherche une inflammation moindre.* » (M13 : H, 50-54 ans, Urbain) « *La synergie entre l'action anti-inflammatoire et antalgiques.* » (M11 : H, >65 ans, Semi-Rural) dont 4 médecins y voyaient une alternative aux AINS ou aux antalgiques simples.

Les autres résultats attendus étaient d'améliorer le confort du patient (5 médecins), de décongestionner (4 médecins) ou de lutter contre la gêne respiratoire (4 médecins), de rechercher un effet antitussif (2 médecins) ou antipyrétique (1 médecin) ou de lutter contre la dysphonie (1 médecin).

Cependant, la très grande majorité des médecins (17 médecins) ne cher-

chaient pas à guérir la pathologie avec le corticoïde. Certains (11 médecins) recherchaient la **satisfaction du patient à travers son utilisation**.

Source déterminant la prescription

L'utilisation de ces corticoïdes en cure courte dans ces indications résultait de l'**expérience de leur pratique** (11 médecins) : « *Plus sur l'empirisme. Pas l'habitude. Je me fie à mon expérience pour prescrire. L'expérience est importante dans la pratique d'un médecin.* » (M6 : H, 55-59 ans, Semi-Rural) d'une certaine habitude d'exercice (5 médecins) : « *Dans la rhino, je sais que j'ai tort mais parfois je le fais.* » (M10 : F, < 34 ans, Urbain) de leur apprentissage (4 médecins) : « *Dans mon enseignement, la prescription de ces corticoïdes dans ces infections bactériennes, facilitait la pénétration de l'antibiotique.* » (M14 : H, >65 ans, Urbain) de l'expertise issue de groupe de pairs (2 médecins). 7 médecins affirmaient avoir lu des articles à ce sujet, le plus souvent dans la revue Prescrire (4 médecins) et 17 d'entre eux affirmaient ne pas connaître de recommandation sur le sujet ; **1 seul médecin a dit** « *s'appuyer sur les recommandations de la SPILF parues en 2011.* » (M3 : H, 60-64 ans, Urbain)

Médecine Générale versus Hôpital

Les médecins généralistes pensaient majoritairement (12 médecins) **ne pas avoir une attitude similaire par rapport aux médecins hospitaliers** quant à l'utilisation de la corticothérapie en cure courte ; 6 médecins ne savaient pas si elle différait. Les différences d'exercice étaient évidentes : « *On est une population de ville qui prescrivons beaucoup de corticoïdes. Et les hospitaliers disent qu'on prescrit trop de corticoïdes.* » (M8 : H, 60-64, Urbain) ; « *Avant on nous traitait d'assassin quand on prescrivait de la cortisone sur des infections, je pense que ça s'est modifié au cours du temps.* » (M11 : H, >65 ans, Semi-Rural) ; « *Je pense qu'on n'est pas sur la même longueur d'onde. Nous on a une obligation de résultats, eux une obligation de moyen.* » (M2 : H, 60-64 ans, Urbain)

Pour cela, les 4 raisons principales citées étaient : le fait de « **ne pas voir les mêmes patients** » (9 médecins) : « *Ils ne sont pas MG, ils n'ont pas le même rapport au patient, ils ont une autorité d'hospitalier, ils ne revoient pas le patient si il n'est pas satisfait.* » (M4 : H, < 34 ans, Urbain), de **ne pas avoir les mêmes connaissances** de la littérature ou des recommandations expérience (9 médecins) : « *Ils préfèrent limiter les traitements et ne pas employer l'AINS ou les corticoïdes vu la réputation des uns et des autres.* » (M1 : H, >65 ans, Urbain), « *Ils ont un peu raison mais il y a des à côté.* »

(M9 : H, 60-64 ans, Urbain), de **ne pas les voir au même stade de la pathologie** (8 médecins) : « *Les patients qui viennent nous voir sont moins symptomatiques donc eux (les hospitaliers) se retrouvent sur des cas plus graves. A force de voir des phlegmons ou des choses graves ils sont un peu plus réticents.* » (M10 : F, < 34 ans, Urbain), la **peur en milieu hospitalier de la corticothérapie** (5 médecins), enfin pour 2 médecins, les hospitaliers ne tiennent pas compte de la souffrance du patient.

4.3.3 Pourquoi je ne prescris pas les corticoïdes

Rapport Bénéfice / Risque

Pour 9 médecins, il y avait des **risques** à utiliser des corticoïdes en cure courte dans les pathologies de la sphère ORL contre 9 qui n'en voyaient pas a priori. Le risque à court terme le plus craint était une **aggravation d'infection** pour 9 médecins : « *cellulite* », « *mastoïdite* » ou « *abcès* » : « *Que la pathologie infectieuse s'aggrave car ça abaisse les défenses immunitaires.* » (M18 : H, < 34 ans, Urbain), « *Je ne mets pas de corticoïdes sur des situations mal identifiées, fièvre traînante. Si c'est un tableau clair, pourquoi pas... Et puis j'aime bien savoir ce que fais, quand je ne sais pas où je suis. Je fais gaffe.* » (M6 : H, 55-59 ans, Semi-Rural), « *Aggravation d'infection, surtout si l'antibiotique n'était pas efficace, avec des cellulites.* » (M7 : H, 60-64 ans, Urbain).

Les autres risques fréquents et à court terme craints par les praticiens étaient de type **cardio-vasculaire** avec le risque d' « HTA » ou « de tachycardie », de nature **psychiatrique** avec « l'insomnie » ou de « la nervosité », « de l'irritabilité », et de nature **gastrique** avec le risque de « gastrite » ou même d' « hémorragie digestive » pour à chaque fois 6 médecins. Enfin la prise de poids, le flush ou « rougeurs » et la décompensation de diabète ont été cités pour chacun par 3 médecins. Concernant, les effets indésirables graves, seuls 7 médecins pensaient que cela était possible en cure courte citant 4 fois le risque d'aggravation infectieuse grave, 2 fois le risque de décompensation psychiatrique voire de « virage maniaque » et 1 fois le risque de crise hypertensive. Enfin concernant le risque à long terme et évoquant par la même les cures répétées de corticoïdes en cure courte, seuls 5 médecins pensaient que cela pouvait avoir un impact citant les risques de nécrose de hanche, d'anomalie de croissance chez l'enfant, de diabète cortico-induit, de rentrer dans les complications de la corticothérapie à long terme pour 2 médecins.

Il est à signaler que 7 médecins ont évoqué spontanément le problème de

l'**automédication** comme l'un des risques de la corticothérapie en cure courte et que celle-ci pouvait être utilisée à mauvais escient ou dans de mauvaise indication et expliquaient restreindre leur prescription pour cela : « *Et puis je n'ai pas envie que les gens aient des corticoïdes chez eux, sinon ils s'automédiquent.* » (M12 : F, 55-59 ans, Urbain).

Interaction médicamenteuse – Polymédication

La prescription de ces corticoïdes peut entraîner des interactions médicamenteuses. La polymédication et le risque d'interaction était crainte par 9 médecins : « *Non, si vraiment je sais qu'il y a des interactions je ne les mets pas.* » (M15 : F, < 34 ans, Urbain), « *Ce n'est pas le médicament en lui-même, c'est la multiplicité des médicaments.* » (M3 : H, 60-64 ans, Urbain).

Les associations souvent craintes étaient avec : les **anti-diabétiques oraux** pour 8 médecins (l'insuline était plus facilement régulable, notamment dans le diabète de type 1), les **AINS** pour 7 médecins : « *Les AINS et les corticoïdes, ça fait double emploi et il y a risque gastrique.* » (M16 : F, 45-49 ans, Semi-Rural), les anticoagulants et les **anti-hypertenseurs** pour 4 médecins pour chacune des classes. Les autres médicaments moins cités étaient les **psychotropes** pour 2 médecins, les immunosuppresseurs pour 1 médecin, et les fluoroquinolones pour 1 médecin pour « *le risque de rupture tendineuse* ». A noter que 4 médecins interrogés ont spontanément évoqué l'utilité des **logiciels de prescription** en cas de polymédication qui signalent le risque d'interaction médicamenteuse.

Infection à répétition

La **récurrence des infections n'engendrait pas de surprescription** de corticoïdes pour 9 médecins alors que 5 médecins les prescrivaient alors plus facilement. Cette récurrence entraînait le recours à un spécialiste ORL pour 6 médecins : « *Non. Je vais bilanter ou rechercher un terrain sous-jacent.* » (M18 : H, < 34 ans, Urbain).

4.3.4 Les déterminants de la prescription sujets à débat

Polypathologie : limite et désaccord entre les praticiens.

Les médecins sont parfois méfiants notamment chez les personnes plus âgées d'associer les corticoïdes en cas de comorbidité chronique évolutive. Les pathologies citées étaient : le **diabète** pour 16 médecins pour le « *risque de*

décompensation », les **pathologies cardio-vasculaires** pour 10 médecins notamment « *l'HTA pour le risque de crise hypertensive* » ou l'insuffisance cardiaque et le risque de tachycardie, le **risque gastrique et le risque d'insuffisance rénale / d'hypokaliémie** pour 4 médecins respectivement, et le « *risque de majorer l'immunosuppression* » dans les pathologies de l'immunité pour 4 médecins également. 1 médecin a cité également la méfiance d'aggraver une ostéoporose. A noter qu'au contraire 5 médecins disent **ne pas se priver de la corticothérapie en cure courte dans ces indications malgré les comorbidités ou même l'utiliser** « *pour pas que ça ne décompense* », y compris en cas de diabète pour 3 médecins.

En fonction de l'âge

Il est à noter que le **facteur prévalence / incidence des pathologies** a été cité spontanément par 5 médecins comme un des facteurs expliquant le fait que ces corticoïdes sont « *plus souvent* » retrouvés **chez les enfants** dans ces pathologies de la sphère ORL : « *Les enfant en bas âge, après les pathologies sont un peu moins fréquente.* » (M2 : H, 60-64 ans, Urbain).

La population des **enfants entre 0 et 15 ans** était une population cible pour 9 médecins et ne l'était pas pour le même nombre : « *On nous amène l'enfant tôt. C'est rarement des formes intenses. Je vais être beaucoup plus 'wait and see'.* » (M14 : H, >65 ans, Urbain).

6 médecins ont signalé spontanément qu'ils utilisaient plutôt le céléstène en goutte que le solupred per os pour cette tranche d'âge et notamment car « *pour les enfants avec les gouttes, c'est facile* ». La non-prescription dans cette tranche d'âge était surtout due aux **risques d'effets indésirables** pour 9 médecins : « *La hantise avant c'était la mastoïdite. Moi, je n'en ai jamais vu. Et je n'attribue pas ça aux corticoïdes mais à l'utilisation des antibiotiques. Mais ma perception c'est qu'il n'y a pas de risque.* » (M14 : H, >65 ans, Urbain), en raison de l'**absence d'indication** pour 3 médecins, **préférant l'AINS** ou l'antalgique pour 3 médecins ; concernant la sinusite 1 médecin a signalé « *qu'avant 8 ans ça n'existe pas* » ; 1 médecin a signalé qu'il ne s'agissait pas « *d'une peur de la molécule* ». Enfin, 5 médecins ont indiqué qu'un antécédent de bronchiolite pouvait favoriser la prescription de corticoïdes en cure courte dans ces infections de la sphère ORL pour « *pas que ça dégénère* ».

Concernant le cas spécifique **de la mère** : « *De 0 à 13 ans c'est la mère qui donne les médicaments.* » (M8 : H, 60-64, Urbain), la demande de prescription de corticoïde survient pour seulement 7 médecins : « *Cela améliore la relation mère-enfant et médecin-malade.* » (M11 : H, >65 ans, Semi-Rural),

souvent pour une **expérience passée satisfaisante**, parfois pour que les enfants **retournent rapidement à l'école**. La **réponse du praticien** est souvent qu'il ne s'agit pas de la « *même pathologie* » ou de la « *même indication* » et qu'il y a un **risque « notamment infectieux »** à donner ces corticoïdes : « *C'est un rôle important. Le piège c'est que certains parents se disent c'est super les corticoïdes je peux en donner facilement.* » (M3 : H, 60-64 ans, Urbain).

En cas de terrain de bronchiolite, la prescription des praticiens était variable : « *Non. Des souvenirs que j'ai. Pour la bronchiolite elle-même, les recommandations fluctuent. Pas d'indication de corticoïdes. Donc dans les infections respiratoires hautes, non.* » (M14 : H, >65 ans, Urbain).

La population des **15-65 ans** était une population cible de prescription de corticoïdes pour 14 médecins, notamment chez les **actifs** (7 médecins). Cette prescription avait un **lien avec le travail** pour 10 des médecins interrogés : « *Pour retourner au boulot, retrouver leur voix, répondre au téléphone.* » (M16 : F, 45-49 ans, Semi-Rural) notamment afin d'« *obtenir une amélioration rapide* » en raison des « *impératifs des patients* », et également en cas de « *prise d'avion* ».

Cette prescription pouvait engendrer une **réduction de l'arrêt de travail** voire « *l'absence d'arrêt de travail* » pour certains, pour 7 médecins interrogés : « *Oui. Je pense que oui ça réduit la durée. Mais ce n'est pas ça qui va changer ma stratégie thérapeutique. Ce n'est pas un critère de choix pour prescrire les corticoïdes.* » (M18 : H, < 34 ans, Urbain)

La raison de la non-prescription dans cette tranche d'âge était moins définie et spécifique : absence d'indication, autre alternative, moins de gêne que chez les autres tranches d'âge pour 2 médecins à chaque fois, pour l'éducation du patient ou pour le risque d'effet indésirable pour respectivement 1 médecin.

La population des **plus de 65 ans** était une population cible pour seulement 6 médecins. Les raisons de la non-prescription était plus intuitive : **la polyopathie** pour 5 médecins : « *J'aurai plutôt tendance à la prescrire parce qu'il y a des comorbidités. Si j'ai besoin des corticoïdes je leur dis de faire attention. En cure courte ça va, si c'était en cure longue je leur dirai de faire attention.* » (M6 : H, 55-59 ans, Semi-Rural), « *C'est beaucoup plus facile de ne pas les prescrire, notamment chez les diabétiques.* » (M10 : F, < 34 ans, Urbain), le **risque d'effet indésirable** pour 3 médecins : « *Le diabète, ça m'arrive, mais je vais être plus réticent, les complications possibles sont largement supérieures au bénéfice attendu.* » (M14 : H, >65 ans, Urbain), le risque d'automédication dans cette population pour 2 médecins, et moins de

gène pour 1 médecin. Cependant, « *Si j'estime que y en a vraiment besoin, je vais les mettre.* » (M18 : H, < 34 ans, Urbain)

En fonction du terrain

Seuls 6 médecins, prescrivait plus facilement **en cas de terrain allergique** du patient : « *Pas de façon consciente, mais de façon inconsciente je pense que oui. Je pense que je veux assurer mes arrières. Non ce n'est pas systématique.* » (M2 : H, 60-64 ans, Urbain), « *Dans l'allergie, non. Plutôt l'antihistaminique. S'ils n'ont pas des corticoïdes dans le traitement de fond, peut être que je vais le mettre plus facilement.* » (M14 : H, >65 ans, Urbain).

En cas de pathologie respiratoire basse chronique, 9 médecins prescrivait en cas d'asthme et 8 médecins en cas de BPCO : « *Non. S'il n'y a pas dyspnée, non.* » (M16 : F, 45-49 ans, Semi-Rural) « *Non, c'est curieux ces questions parce que je ne crois pas que cela ait une influence dans ma prescription. Pour moi, c'est 2 étages différents.* » (M3 : H, 60-64 ans, Urbain), « *Une étude montre que si on associe les antibiotiques et les corticoïdes, ça améliore les choses dans la BPCO. Donc peut-être que s'il vient me voir pour une sinusite, je vais peut-être lui donner plus facilement les corticoïdes.* » (M11 : H, >65 ans, Semi-Rural).

Dans le cadre de **pathologie tumorale évolutive** avec atteinte pulmonaire, 6 médecins prescrivait plus facilement les corticoïdes notamment en phase palliative. La raison d'une non-prescription était souvent la présence possible de corticoïde dans le traitement du cancer lui-même.

Les représentations du patient : le ressenti du médecin

Nous avons également évoqué avec les praticiens la représentation que se faisaient les patients des corticoïdes. Pour **6 médecins uniquement**, les patients avaient des craintes vis-à-vis des corticoïdes. 12 médecins ne le pensaient pas ou ne le savaient pas. Les **craintes** les plus exprimés par les patients sont : « **la peur de grossir** », « **le régime** » ou « **les œdèmes** » selon 11 médecins : « *La 1ère crainte c'est de grossir, le régime sans sel.* » (M9 : H, 60-64 ans, Urbain), venait ensuite la peur d'insomnie pour 2 médecins, l'ostéoporose et la croissance de l'enfant pour à chaque fois 1 médecin.

Pour 14 médecins, il arrive que les patients **réclament les corticoïdes** dans 10 à 30 % des cas notamment en rapport avec une **expérience passée satisfaisante** pour 13 médecins : « *La satisfaction passée du patient. Ils pensent que le produit est magique.* » (M10 : F, < 34 ans, Urbain), « *Souvent, les gens sont demandeurs parce que ça a marché avant.* » (M8 : H, 60-64, Urbain),

avec « *le travail* » pour 8 médecins, pour la **rapidité de résolution** pour 4 médecins : « *Ils sont pressés, ils ne comprennent pas que ça ne marche pas. Donc il y a une certaine pression quand même.* » (M2 : H, 60-64 ans, Urbain), « *Les patients adorent, ils vont vachement mieux très vite.* » (M7 : H, 60-64 ans, Urbain).

Les médecins arrivent à argumenter et finalement baisser cette demande en donnant comme **réponse** « *l'éducation des patients* ».

5 Discussion

5.1 Principaux résultats

La prescription de corticoïdes en cure courte dans les infections de la sphère ORL est une prescription fréquente (70 % des médecins) dans la pratique des médecins généralistes. La prednisolone par voie per os est le corticoïde le plus utilisé. La durée de prescription est comprise entre 3 et 7 jours. Dans les pathologies étudiées, la sinusite et à un moindre degré l'otite moyenne aiguë et l'angine étaient la cible des médecins généralistes. Elle était utilisée d'emblée souvent devant leur caractère bruyant des symptômes, et parfois lors d'une deuxième consultation en cas de cas persistant. La récurrence ou les infections répétées, elles, justifiaient plutôt d'un recours à un avis spécialiste. L'association aux antibiotiques étaient soit la règle soit fréquente, notamment avec l'Amoxicilline ou l'Augmentin. Enfin, le corticoïde était légèrement plus choisi dans ces indications que les AINS, notamment que l'Ibuprofène, car il représentait un risque moindre notamment sur le plan infectieux que l'AINS.

Nous avons déterminé les éléments qui amenaient les praticiens à prescrire. Les résultats attendus de cette prescription étaient avant tout à visée antalgique, mais également à visée anti-inflammatoire parfois en alternative des AINS, et de permettre une résolution rapide des symptômes. Elle se fonde la plupart du temps sur l'expérience du praticien et peu sur la littérature, cela en l'absence de véritables recommandations. Comparativement à ce qu'il se passe en médecine hospitalo-universitaire, l'attitude est différente du fait que les patients et que le stade de la pathologie soient différents, et sans doute en raison d'une utilisation plus protocolaire en milieu hospitalier.

Nous avons également déterminé les éléments qui amenaient à ne pas prescrire les corticoïdes dans ces indications. L'une des raisons était les risques ou effets indésirables des corticoïdes. Les risques les plus fréquemment cités étaient le risque d'aggravation de l'infection, de décompensation d'une pathologie cardio-vasculaire, du risque « psychiatrique » et enfin du risque gastrique allant jusqu'au risque d'hémorragie digestive. Le risque d'interaction médicamenteuse pouvait être à l'origine d'une non-prescription ; les médicaments craints étaient : les anti-diabétiques, les anti-hypertenseurs, les AINS et les psychotropes. Enfin, les cas d'infection à répétition ne justifiaient pas d'une sur-prescription de corticoïdes en cure courte mais plutôt d'un bilan paraclinique voire d'un avis ORL.

Nous avons dégagé des éléments qui ne faisaient pas consensus et pouvaient

pour certains être une raison de prescription et pour d'autres une raison de non-prescription. Les médecins généralistes sont parfois méfiants d'associer les corticoïdes dans le cadre de la polypathologie notamment chez les personnes plus âgées (> 65 ans). Les pathologies citées étaient : le diabète, les pathologies cardio-vasculaires, le risque gastrique et le risque d'insuffisance rénale / d'hypokaliémie et le « risque de majorer l'immunosuppression » dans les pathologies de l'immunité. Au contraire, certains ne veulent pas se priver de la corticothérapie en cure courte dans ces indications malgré les comorbidités ou même l'utiliser « pour pas que ça décompense ». Le terrain avait parfois une influence favorable ou défavorable sur la prescription de corticoïdes en cure courte dans ces indications. En cas de terrain allergique, de pathologie respiratoire basse chronique, type asthme ou BPCO, ou de pathologie tumorale évolutive avec atteinte pulmonaire notamment en phase palliative, les médecins avaient quasiment autant tendance à prescrire qu'à ne pas prescrire souvent pour se prémunir d'une aggravation si cela était le cas. La représentation que se faisaient les patients des corticoïdes pouvaient également être un élément du déterminisme de la prescription. Les patients avaient des craintes vis-à-vis des corticoïdes notamment la plus exprimée était : « la peur de grossir », « le régime » ou « les œdèmes ». Il arrive cependant que les patients réclament les corticoïdes dans 10 à 30 % des cas notamment en rapport avec une expérience passée satisfaisante, avec « le travail » notamment chez les actifs entre 15 et 65 ans pouvant être à l'origine parfois de l'absence ou de la diminution d'un arrêt de travail, et enfin pour la rapidité de résolution. Les médecins arrivent à argumenter et finalement baisser cette demande en donnant comme réponse « l'éducation des patients ».

Le facteur prévalence / incidence des pathologies est un des facteurs expliquant le fait que ces corticoïdes sont « plus souvent » retrouvés chez les enfants dans ces pathologies de la sphère ORL. Chez les enfants entre 0 et 15 ans, les praticiens utilisaient plutôt le Célestène pour sa facilité de dispensation. La mère (ou les parents) est parfois à l'origine d'une demande de prescription de corticoïde en raison d'une expérience passée satisfaisante, parfois pour que les enfants retournent rapidement à l'école. La réponse du praticien est souvent qu'il ne s'agit pas de la même indication et explique alors la balance bénéfice-risque de cette prescription.

5.2 Comparaison des résultats de l'étude à la littérature

5.2.1 Modalités de prescription

La prescription-type de la corticothérapie en cure courte dans les infections de la sphère ORL où il n'existe pas de recommandations est assez semblable à celle décrite dans la littérature. Cette prescription est relativement fréquente selon les praticiens interrogés et sans doute plus importante que les 10 % dans l'étude sur les MG faite de 1997 à 2003 [79].

La prednisolone par voie per os est l'un des médicaments les plus vendus en France (Analyse des ventes de médicaments en France en 2013, [14]), ce qui coïncide avec les résultats trouvés.

Les praticiens cherchent à réduire au maximum la durée prescription (« au maximum 7 jours ») et elle tend à se réduire à travers les années [79, 80].

Il est apparu que cette prescription de façon majoritaire dans les sinusites hyperalgiques conformément aux recommandations de la SPILF [58] et à la littérature [66]. Dans les autres indications, malgré une utilisation moins étendue parmi les praticiens interrogés, il apparaît qu'elle atténue le symptôme douleur et réduit la durée des symptômes, notamment l'angine [51, 52, 54, 55] et la rhinopharyngite [60, 61, 62, 63, 64, 65].

Il n'y avait pas de littérature indiquant qu'il était nécessaire en cas d'utilisation du corticoïde, d'associer systématiquement un antibiotique, même si cela était la règle chez les praticiens interrogés notamment dans la sinusite aiguë.

Le corticoïde apparaît comme une alternative aux antalgiques usuels et aux AINS, et comparativement à ces derniers, il semble plus facile d'utilisation, notamment car il semble représenter un risque moindre d'aggravation de l'infection, type collection suppurée ou phlegmon [87, 88, 86].

5.2.2 Déterminants de la prescription

Les médecins généralistes utilisent les glucocorticoïdes en cure courte à raison dans les sinusites [66] les angines [51, 52, 54, 55] et même dans les rhinopharyngites [60, 61, 62, 63, 64, 65] à visée antalgique, pour la rapidité de résolution des symptômes et leur effet anti-inflammatoire. Cette utilisation se base essentiellement sur l'expérience du praticien puisqu'il n'existe pas de recommandations d'expert sur le sujet en dehors de « Recommandations de

bonne pratique dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant parues en 2011 » de la SPILF [58]. Il y a une réelle nécessité de mener des travaux de recherche sur ce sujet en médecine générale, car les recommandations sont issues de travaux de recherche hospitaliers, pas toujours adaptés à la pratique ambulatoire [79].

Comme nous l'avons démontré, les glucocorticoïdes peuvent à l'être à l'origine d'une aggravation sévère dans un contexte infectieux [40, 43, 36, 39, 44, 45, 46, 47, 29, 41, 42, 38, 37, 48] et les praticiens en sont conscients. Ils évaluent la balance bénéfice / risque à chaque prescription. Les autres risques à craindre [96, 94, 92, 95, 93] sont le risque de décompensation de pathologie psychique, gastrique en cas d'association aux AINS et en l'absence de protection par IPP, voire de pathologie cardio-vasculaire dont les médecins généralistes sont parfaitement conscients. Les principaux facteurs reconnus [101] comme étant responsables d'une majoration du risque sont la dose de glucocorticoïdes (supérieure à 2 mg.kg par jour d'équivalent Prednisone, ou supérieure à 20 mg par jour pour les enfants de plus de 10 kg), une durée de corticothérapie supérieure à 14 jours, et la fréquence d'administration (quotidienne plutôt qu'un jour sur deux). Enfin, malgré l'absence de littérature sur le sujet, en cas d'infections à répétition, les médecins généralistes semblent enclins dans l'ensemble à déléguer vers un avis spécialiste ORL en cas d'échec de leur prise en charge et ne pas sur-prescrire les corticoïdes.

D'autres déterminants de la prescription sont plus sujets à débat. La poly-pathologie [97], notamment chez la personne âgée de plus de 65 ans, et une de ses ramifications : la polymédication [98] sont des éléments de réflexion des praticiens dans la prescription de glucocorticoïdes en cure courte dans ces infections de la sphère ORL. Pour optimiser les prescriptions il faut évaluer le rapport bénéfice - risque, réévaluer et réactualiser régulièrement les prescriptions au long cours, hiérarchiser les pathologies selon leur évolutivité et les thérapeutiques selon leur impact symptomatique, étiologique ou préventif. L'indication d'alternatives thérapeutiques non médicamenteuses doit toujours être envisagée.

Dans la population des 15-65 ans, surtout chez l'actif, il arrive parfois que la demande émane du patient, et ceci pour vaincre rapidement le symptôme douleur [99] afin de reprendre rapidement le travail. Une des alternatives comme réponse au traitement de la douleur pour le praticien peut-être la corticothérapie en cure courte. Enfin, chez l'enfant, où ces pathologies sont les plus fréquentes, les parents et notamment la maman joue un rôle important [100] dans la réussite des soins administrés à l'enfant. Le renforcement de son information en matière de posologie, rythme d'administration des

médicaments et surveillance de la prescription est indispensable. Le médecin généraliste doit participer activement à l'information et à la formation des parents.

5.3 Limites

5.3.1 Entretien semi-dirigé

L'étude s'appuyait sur une collecte de données principalement verbales. Les informations recueillies ont ensuite été analysées de manière interprétative, et de façon la plus objective possible à l'aide de l'outil que représente le logiciel *N-Vivo*.

En tant que procédure donnant au chercheur un accès à des expériences particulières de l'informateur, l'entretien est sensible aux biais [102]. Neuman [103] propose six catégories de biais susceptibles d'apparaître à l'occasion d'un entretien :

- Les erreurs du répondant issues des oublis, de la mauvaise compréhension des questions, de la gêne éprouvée, des mensonges liés à la présence d'autrui.
- Les erreurs non intentionnelles dues à la négligence du chercheur-enquêteur comme la rencontre d'un informateur ne correspondant pas à la recherche, la mauvaise lecture d'une question, la modification non pertinente de l'ordre des questions, la mauvaise compréhension de la réponse de l'informateur, la prise en compte d'une réponse non pertinente ou incorrecte fournie à une question par l'informateur.
- Les altérations intentionnelles du chercheur-enquêteur qui modifie les réponses fournies, en oublie certaines, ou reformule des questions.
- Les influences directement dues au chercheur-enquêteur comme son apparence, son ton de voix, son attitude, ses réactions aux réponses, ses commentaires effectués hors du contexte de l'entretien, etc..
- Les influences dues aux attentes du chercheur-enquêteur en fonction de l'apparence, de la situation de vie de l'informateur ou de ses réponses préalables.
- Les erreurs dues à une exploitation insuffisante ou défectueuse des résultats de l'exploration.

Des entretiens individuels semi-dirigés avec un guide d’entretien élaboré au préalable (Annexe) dont le but était d’orienter la discussion lors des séances semi-dirigées a cependant permis de borner et d’obtenir de façon reproductible des réponses précises du médecin généraliste interrogé.

5.3.2 Intérêt d’un échantillon raisonné

Une méthode d’échantillonnage raisonnée est une méthode de sélection d’un échantillon par laquelle la représentativité de l’échantillon est assurée par une démarche raisonnée.

Dans notre étude, les médecins généralistes ont été choisis de manière aléatoire dans la liste du DMG de l’UVSQ ou sur les pages jaunes. La représentativité de cette échantillon a été assurée en essayant le plus possible de varier les caractéristiques des praticiens interrogés en terme d’âge, d’années d’expérience, de sexe, de conditions d’exercice, de type de patientèle, et d’appartenance ou non à un groupe de pairs, ou de rattachement au milieu universitaire.

Notre zone de recherche a dû se limiter à l’Ile-de-France pour des raisons évidentes de trajet et de budget. Cependant, la cohérence externe de l’étude est assurée par les résultats concordants obtenus entre notre échantillon et la bibliographie réalisée au niveau nationale et internationale.

5.3.3 Limites liées à la méthode d’analyse et d’interprétation

La validité d’une étude qualitative repose sur la notion que les données recueillies doivent être représentatives de la réalité et reproductibles.

La triangulation des sources ou des méthodes est un procédé qui permet d’augmenter la validité interne, donc d’améliorer la qualité d’une étude qualitative. Ainsi, dans l’idéal, la réalisation des entretiens, la retranscription des données, l’analyse et l’interprétation des données devraient être effectuées par trois personnes différentes au total.

Nous n’avons pu bénéficier de cette technique pour notre étude, par manque de personnes disponibles dans notre entourage. Toutes ces étapes du travail depuis les entretiens jusqu’à l’interprétation des résultats ont été faites par la même personne et coordonnées par le directeur de thèse.

Cette pratique n’a pas influé sur la partie descriptive de l’étude, mais il existe un risque que nos propres représentations et hypothèses préalables aient influé

sur l'analyse des résultats, pouvant induire une limite dans l'analyse.

De plus, ayant effectué à la fois l'analyse et l'interprétation des résultats, le risque d'une limite dans l'interprétation des résultats ne peut être complètement écarté, même en essayant de demeurer impartial.

Tout ceci a cependant été limité du fait de la réalisation préalable d'un guide d'entretien.

5.4 Propositions pour une amélioration des pratiques professionnelles

Si dans plusieurs pathologies de la sphère ORL, l'utilité et l'efficacité de la corticothérapie n'ont pas été clairement démontrées, alors qu'en pratique clinique la corticothérapie demeure fréquemment prescrite, c'est sans doute parce que les prescripteurs ont considéré que cette attitude thérapeutique était dans l'intérêt du patient après avoir évalué le rapport bénéfice-risque lié à la corticothérapie orale dans l'indication thérapeutique donnée.

Nous pouvons proposer des mesures « correctives » pour permettre aux médecins généralistes d'améliorer leur pratique.

5.4.1 Formation du praticien et communication médecin-malade

Plusieurs situations cliniques peuvent expliquer la prescription d'une cure courte de corticothérapie dans les infections de la sphère ORL considérée comme étant « erronée ».

Indication supposée valide

Cette situation peut être améliorée en actualisant et en entretenant les connaissances du médecin. Il existe de nombreux moyens de diffusion des informations : internet, revues spécialisées, participation à des groupes de pairs, participation à des séances de FMC (formation médicale continue), à des congrès. Celles qui impliquent la rencontre avec les confrères, semble être la stratégie la plus efficace [104].

La qualité des informations doit être claire, avec si possible des arbres décisionnels, des conduites pratiques, et elles doivent être adaptées en vue de leur intégration dans la pratique quotidienne.

Expérience personnelle

L'expérience personnelle du praticien peut entraîner une prescription malgré l'existence de recommandations ou preuves scientifiques qui ne valident pas l'indication thérapeutique en question, et cette prescription sera alors injustifiée.

Pour ce deuxième type de situation, il faut privilégier des méthodes de sensibilisation à l'Evidence Based Medicine [105], afin d'essayer de modifier l'approche thérapeutique du médecin en l'encourageant à intégrer les preuves scientifiques dans sa pratique quotidienne.

Absence d'alternative thérapeutique validée

Le praticien prescrit donc une corticothérapie orale de courte durée, alors qu'il sait que l'indication thérapeutique n'est pas valide, parce qu'il se sent dans l'obligation de la faire, ou par complaisance, notamment pour répondre aux attentes du patient et/ou de son entourage. On peut imaginer que pour certains médecins il est difficile de ne prescrire aucun traitement médicamenteux, seulement des mesures générales physiques ou d'hygiène.

Il semble indispensable d'optimiser la communication médecin-malade et d'améliorer l'éducation thérapeutique du patient et/ou de son entourage. Une meilleure compréhension des et une information simple mais complète concernant aussi bien les buts escomptés que les effets indésirables éventuels d'un traitement médicamenteux, peuvent se révéler une aide précieuse dans la négociation d'un refus de traitement médicamenteux, ou d'une acceptation de l'absence d'un traitement médicamenteux notamment par les parents.

Indication non formellement déterminée

On peut s'interroger sur une possible volonté plus ou moins consciente de la part du médecin prescripteur de rester évasif quant au diagnostic du fait de l'absence de certitude. Pourtant, il est essentiel de donner des diagnostics précis afin que le patient puisse bénéficier de la meilleure prise en charge et du meilleur suivi possibles.

5.4.2 Prévention des effets indésirables

Les effets indésirables potentiels, liés aux cures courtes de la corticothérapie orale, sont rares mais peuvent être graves.

Il semble donc important de lutter contre la « banalisation » des cures courtes de corticothérapie orale en pratique clinique, en rappelant aux professionnels de santé l'existence d'effets indésirables de la corticothérapie et qu'ils soient correctement pris en compte lors de l'évaluation du rapport bénéfice-risque pour le patient au moment de la prescription des traitements.

Il est également pertinent de rappeler aux professionnels de santé, l'importance de la déclaration aux centres régionaux de pharmacovigilance de tout événement indésirable grave, ou nouveau, identifié, et susceptible d'être dû à un médicament. Depuis le 13 mars 2017, les professionnels de santé ou les usagers peuvent signaler en quelques clics aux autorités sanitaires tout événement indésirable sur le site signalement-sante.gouv.fr (ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé).

Le moyen le plus efficace en pratique clinique pour faire diminuer l'incidence des effets indésirables de la corticothérapie orale semble être la réduction des prescriptions injustifiées de corticothérapie d'une part, mais également d'autre part, d'éviter les facteurs de risques de survenue d'événements indésirables de façon générale, quel que soit le médicament concerné, tels que la polymédication, la prescription chez un patient ayant des comorbidités et les interactions médicamenteuses déconseillées.

5.4.3 Développer la recherche clinique en ambulatoire

La recherche est un moteur essentiel de l'amélioration de la qualité des soins. La médecine générale occupe dans les systèmes de santé de nos pays une place particulière, qui justifie l'existence d'un questionnement scientifique spécifique qui n'est pas pris en charge ou pas coordonné de façon correcte à l'heure actuelle (du moins dans notre pays).

Il est ainsi nécessaire de produire des connaissances scientifiques utiles aux professionnels de santé qui sont en première ligne pour répondre aux besoins des patients, et dont l'activité recouvre une part majeure des soins dispensés dans le système de santé.

A ce stade, les propositions que nous pouvons sont de développer la recherche à partir de **base de données** déjà existantes ou à développer comme nous

l'avons fait en faisant une extraction de données à partir de la base de données de la SFMG.

L'autre piste que nous pouvons également donner est celle de la réalisation d'**enquêtes ad hoc**. Il s'agit d'études réalisées spécifiquement sur commande pour répondre à une problématique spécifique. Celle-ci peut se faire dans le cadre de groupe de pairs et dans une nouvelle organisation de la médecine générale, par exemple celle des maisons de santé pluri-professionnelles.

6 Conclusion

La découverte du cortisol dans les années 1930 et la mise au point des glucocorticoïdes dans les années qui ont suivies, utilisés initialement dans des indications rhumatologiques, ont été une avancé médicale majeure. Aujourd'hui, les corticoïdes ont de nombreuses indications, notamment dans les pathologies respiratoires basses. Ils sont également utilisés dans les pathologies respiratoires hautes ou de la sphère ORL, notamment par les médecins généralistes, mais sans que cela repose sur des recommandations reconnues.

Les glucocorticoïdes sont utilisés dans des indications infectieuses sévères tels que la méningite purulente, la tuberculose, la pneumocystose ou encore le choc septique. Cependant, ces mêmes glucocorticoïdes peuvent entraîner des conséquences graves sur le plan infectieux comme le développement d'infections bactériennes sévères, l'activation de foyers infectieux méconnus (tuberculose, aspergillose, pneumocystose pulmonaire) ou l'aggravation d'affections virales (hépatite, infection à herpès, varicelle).

Les glucocorticoïdes sont également utilisés en cure courte en médecine générale dans des infections respiratoires hautes très fréquentes telles que l'angine, la rhinopharyngite, la sinusite et l'otite moyenne aiguë où leur indication ne repose pas sur des recommandations d'expert. Il n'y a pas de preuve de l'intérêt de la prescription des corticoïdes dans ces infections de la sphère ORL. Cependant, il y a des bénéfices démontrés de la corticothérapie en cure courte : principalement l'antalgie, la rapidité de résolution des symptômes, et un effet anti-inflammatoire. Cette utilisation n'est pas sans risque notamment sur le plan infectieux, psychique et gastrique, mais les effets indésirables sont malgré tout très rares.

L'utilisation des corticoïdes dans ces indications n'est pas fondée sur une évaluation rigoureuse. Mais en somme, les risques d'une corticothérapie de courte durée dans ces infections paraissent rares, mêmes s'ils sont parfois graves, et les bénéfices surtout sur le plan de l'antalgie sont décrits et utiles dans la pratique courante des médecins généralistes. Il faut donc trouver le juste équilibre dans la balance bénéfices/risques.

Le Vice-Doyen Administrateur provisoire
Pr Olivier DUBOURG

Le Président du Jury
Pr. M. FISCHLER

Annexes

Annexe 1 : Article de Prescrire

L'article de la revue Prescrire intitulé « Corticothérapie dans les infections aiguës de la sphère ORL » [1] est reproduit ci-dessous.

CORTICOTHÉRAPIE DANS LES INFECTIONS AIGUËS DE LA SPHÈRE ORL

M.Prince@SDP.eps

Une place très restreinte

Résumé

● En dehors de la laryngite aiguë chez l'enfant, aucune donnée issue d'essais cliniques ne permet de recommander l'utilisation des corticoïdes en traitement des infections aiguës de la sphère ORL.

● Pour la laryngite aiguë chez l'enfant, l'efficacité d'une dose unique de corticoïde est modeste (*dexaméthasone* 0,6 mg/kg, par voie orale (*Décadron*°, *Dectancy*°) ou intramusculaire (*ex-Soludécadron*° ou autre)), mais peut être utile pour réduire la durée des symptômes. Les essais ne permettent pas de déterminer si la corticothérapie diminue la fréquence des complications respiratoires graves, ni si elle est utile en cas de forme mineure.

● Aucune donnée publiée ne permet de justifier l'utilisation de corticoïde comme traitement adjuvant des autres infections aiguës de la sphère ORL : rhinite non allergique, sinusite, pharyngite, angine ou otite. Deux essais randomisés montrent un effet antalgique sur la pharyngite, mais sans donnée comparative avec des antalgiques courants (*paracétamol* en particulier).

● Les complications graves d'une corticothérapie en prise unique ou de courte durée (moins d'une semaine) paraissent rares. On ne peut exclure un risque accru de complications rares mais graves de la varicelle, ni un risque d'ostéonécrose de la hanche.

● Une utilisation systématique de corticoïde pour des infections fré-

quentes de la sphère ORL peut s'apparenter à un traitement prolongé, qui expose aux risques d'une corticothérapie au long cours.

À fortes doses, les corticoïdes ont un effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur, et leur efficacité est démontrée dans plusieurs pathologies touchant divers organes (1,2).

Les infections aiguës de la sphère otorhinolaryngée (ORL), rhinites, pharyngites ou angines, sinusites, otites, laryngites et épiglottites se traduisent habituellement par des symptômes, notamment la douleur et l'obstruction par œdème, qui sont attribués à une inflammation. Cela conduit certains praticiens à uti- ►►

► liser des corticoïdes par voie générale, orale ou injectable, en traitement de certaines de ces infections aiguës.

Cette attitude thérapeutique est-elle fondée sur une recherche clinique qui permet de déterminer l'efficacité des corticoïdes, de préciser les modalités de traitement et d'évaluer les risques d'effets indésirables ?

Après une recherche documentaire approfondie, nous avons retenu les essais comparatifs randomisés ayant évalué l'efficacité clinique d'un traitement corticoïde administré par voie générale dans ces indications, et nous avons rassemblé les données sur les risques liés à une corticothérapie de courte durée.

Une évaluation incomplète pour la laryngite aiguë, pauvre dans les autres situations

Globalement, malgré la fréquence des infections aiguës de la sphère ORL et de l'utilisation des corticoïdes par voie générale dans ces situations, la recherche clinique concernant leur efficacité est pauvre. En revanche, pour la laryngite aiguë chez l'enfant, les essais cliniques sont nombreux, mais limités à la prise en charge hospitalière.

Laryngite aiguë chez l'enfant : un bénéfice modeste. Un groupe du réseau Cochrane a effectué une synthèse méthodique avec méta-analyse des essais ayant évalué la corticothérapie dans cette indication (3). Cette synthèse a retenu 24 essais randomisés, tous menés en milieu hospitalier.

Selon cette synthèse méthodique, pour le traitement de la laryngite aiguë de l'enfant, le bénéfice de la corticothérapie est modeste pour les cas vus à l'hôpital (3). Une corticothérapie en dose unique, par voie orale ou injectable, accélère légèrement la régression de la gêne respiratoire de la laryngite aiguë. En comparaison à un autre traitement ou à un placebo, après une dose unique de corticoïde, la sévérité de la laryngite jugée à 6 heures d'évolution a été légèrement moindre : une différence moyenne de 1,6 point sur un

score total de 17 points appréciant le stridor inspiratoire, le tirage, l'entrée d'air, la cyanose et le degré de conscience. La différence n'a pas été statistiquement significative à 12 heures d'évolution (3). Dans les essais, la corticothérapie n'a pas réduit la fréquence des intubations.

Au cours des essais, les corticoïdes ont été utilisés en dose unique par voie orale, intramusculaire ou par aérosol. Dans les essais les plus récents, la *dexaméthasone* par voie orale (*Décadron*°, *Dectancyl*°) ou intramusculaire (*ex-Soludécadron*° (a)) a été administrée en une dose unique de 0,6 mg/kg.

On ne dispose pas d'essai clinique ayant étudié l'efficacité de la corticothérapie dans les formes mineures de laryngite comportant seulement une voix rauque et une toux, ainsi que dans les formes traitées en ambulatoire (3).

Épiglottite aiguë : pas d'évaluation probante. L'épiglottite est une affection grave d'évolution rapide, qui met en jeu le pronostic vital en raison du risque d'arrêt respiratoire par asphyxie, particulièrement chez l'enfant. Une corticothérapie par voie générale est parfois administrée, visant à réduire l'œdème.

En 1991, un groupe de travail nord-américain signalait que cette utilisation n'avait jamais été étayée par des essais comparatifs, et que dans les séries de cas publiées, il ne semblait pas y avoir de différence de survie liée à la corticothérapie (4).

Dix ans après, notre recherche documentaire n'a pas trouvé d'essai randomisé susceptible de modifier ce constat. Aucune donnée ne suggère que le pronostic de cette urgence médicale soit modifié par l'administration de corticoïde.

La prise en charge d'un enfant présentant une épiglottite aiguë nécessite l'hospitalisation sans retard et l'administration éventuelle d'oxygène, l'administration d'un antibiotique par voie intraveineuse, ainsi qu'une intubation (5).

Pharyngite aiguë et angine : quelques heures de douleur en moins. Notre recherche documentaire a trouvé seulement 2 essais randomisés ayant évalué une corticothérapie par voie générale en trai-

tement d'une infection pharyngée (pharyngite aiguë ou angine).

Ces essais ont évalué en double aveugle l'intérêt d'une injection unique de 10 mg de *dexaméthasone* dans un essai, de 2 mg de *bétaméthasone* (*Célestène*°) dans l'autre essai, versus placebo (sérum physiologique), par voie intramusculaire, chez 58 et 92 patients (âge moyen 26 ans) souffrant intensément d'une pharyngite "exsudative" ; tous les patients étaient aussi traités par antibiotique (6,7). Les résultats ont été en faveur de la corticothérapie, mais modestes : moindre intensité de la douleur 24 heures plus tard (score de 0,8 versus 1,3 sous placebo sur une échelle visuelle analogique allant de 0 à 3 ($p < 0,05$)) (6) ; score de 2,0 versus 3,9 sur une échelle de 0 à 10 (7)) ; amélioration plus rapide de la douleur de quelques heures (disparition complète de la douleur après, en moyenne, 15 heures sous *dexaméthasone* versus 35,4 heures sous placebo ($p < 0,02$)) dans un essai (6) ; 42 heures sous *bétaméthasone* versus 55,8 heures sous placebo ($p = 0,013$) dans l'autre (7)).

Ces essais montrent un effet antalgique de la corticothérapie ; mais les conséquences pratiques de ces résultats sont limitées, en l'absence de comparaison à un médicament antalgique couramment utilisé dans cette situation (*paracétamol* ou *ibuprofène* à doses antalgiques par exemple).

Dans le cas particulier d'une pharyngite aiguë due à une mononucléose infectieuse, les spécialistes américains du groupe de travail cité plus haut recommandent de ne pas utiliser de corticoïdes, de crainte de favoriser ainsi la survenue de complications, alors que l'évolution est en général spontanément favorable (4). Ils citent des cas de myocardite et d'encéphalite chez des patients traités par corticoïde. Par contre, malgré l'absence d'évaluation rigoureuse, l'administration de corticoïde par voie générale leur paraît justifiée lorsque l'hypertrophie des amygdales est susceptible d'entraîner une obstruction respiratoire (4).

.....
a- *Soludécadron*° n'est plus commercialisé (lire dans ce numéro page 513). *Dexaméthasone Quali-med*° n'est commercialisé qu'à l'hôpital.

Rhinite non allergique aiguë et sinusite aiguë : pas d'essai comparatif. Selon un guide canadien pour la pratique publié en 1997, aucun essai n'a évalué l'intérêt des corticoïdes par voie orale dans la sinusite aiguë, et l'utilisation des corticoïdes par voie locale a donné des résultats contradictoires (8).

L'actualisation de notre recherche documentaire en mai 2001 ne remet pas en cause ce constat : aucun essai comparatif n'a évalué des corticoïdes par voie générale en traitement d'une rhinite aiguë non allergique ou d'une sinusite aiguë.

Otite moyenne aiguë : pas d'essai comparatif. Notre recherche documentaire n'a trouvé aucun essai comparatif ayant évalué des corticoïdes par voie générale en traitement d'une otite moyenne aiguë.

Lorsque les corticoïdes sont mentionnés dans des recommandations sur la prise en charge des otites moyennes aiguës, leur utilisation est alors critiquée. Par exemple, une conférence de consensus française et un guide américain pour la pratique rappellent que l'utilisation de corticoïdes dans cette situation n'est pas fondée sur des données issues de la recherche clinique, et ne permet pas de prévenir l'évolution vers un épanchement chronique de l'oreille moyenne (9,10).

D'ailleurs, même en traitement des otites moyennes avec épanchement chronique, l'utilisation des corticoïdes est controversée (11).

Les effets indésirables graves d'une corticothérapie courte semblent rares

Les effets indésirables des corticoïdes sont surtout décrits pour les traitements au long cours. Pour certains effets indésirables, le risque dépend peut-être avant tout de la dose de corticoïde.

Dans les ouvrages de référence, les risques de varicelle grave ou d'ostéonécrose de la tête fémorale sont signalés en cas d'administration de traitement corticoïde à forte dose ; l'importance du risque en cas de traitement de courte durée est difficile à déterminer (1,2). Des données cliniques permettent d'affirmer que ce

risque est bien réel, même s'il semble faible en valeur absolue (b,c).

Certaines spécialités injectables à base de corticoïde contiennent des sulfites, des conservateurs qui peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité, telles que crises d'asthme, urticaire généralisée, choc anaphylactique (12).

Selon un ouvrage de référence sur les effets indésirables des médicaments, une insuffisance surrénale secondaire au traitement corticoïde peut être observée, même après un traitement quotidien par 15 mg de prednisone par jour durant une semaine (2). L'effet suppresseur de la corticothérapie sur la glande surrénale croît avec sa dose et sa durée (2).

Vu le peu d'essais ayant évalué une corticothérapie de courte durée pour le traitement d'infections aiguës de la sphère ORL, on ne connaît pas les conséquences d'une corticothérapie courte en termes de risque infectieux, de surinfection bactérienne par exemple.

En somme, les risques d'une corticothérapie en prise unique ou de courte durée (moins d'une semaine) paraissent limités. Cependant, chez les patients traités systématiquement par corticoïde pour des infections répétées de la sphère ORL, cette utilisation s'apparente à un apport important et prolongé de corticoïde, qui peut exposer aux risques d'une corticothérapie au long cours.

Conclusion pratique : trop peu de recherche clinique pour les pathologies courantes

La recherche clinique ne répond pas, ou de manière incomplète, aux questions pratiques soulevées par l'utilisation de corticoïde au cours des infections aiguës de la sphère ORL. Les quelques données disponibles ne sont pas en faveur d'un effet important.

Malgré la publication de 24 essais randomisés, l'intérêt éventuel de la corticothérapie en traitement d'une laryngite aiguë vue en ambulatoire reste inconnu. Tout au plus peut-on déduire d'une recherche exclusivement hospitalière qu'un traitement par dose unique de corticoïde par voie générale permet d'obtenir une

amélioration légèrement plus rapide de certains symptômes d'obstruction laryngée. Il n'est pas démontré qu'un traitement corticoïde réduise le risque de complication grave.

Dans les autres infections de la sphère ORL, l'évaluation clinique des corticoïdes est quasi inexistante. L'utilisation des corticoïdes n'est pas fondée sur une évaluation rigoureuse.

L'absence de comparaison du corticoïde étudié à un antalgique courant dans les deux essais cliniques réalisés dans la pharyngite aiguë est caricaturale : ce type de travail n'apporte pas de réponses aux questions des cliniciens.

En pratique, les incertitudes sur les risques infectieux, notamment de complication de la varicelle, chez l'enfant non immunisé, et de risques endocriniens et osseux chez l'adulte, vont contre l'usage courant d'un corticoïde par voie générale dans les infections ORL aiguës.

Article élaboré collectivement par la Rédaction de la revue Prescrire

.....
b- Une étude cas-témoin de forte puissance statistique a mis en évidence un fort lien statistique entre la survenue d'une varicelle grave et la prise de corticoïdes par voie générale (réf. 13). Parmi les 6 cas de varicelle grave étudiés chez des malades sans immunodépression connue, la dose de corticoïde utilisée variait de 0,5 mg/kg (enfant de 5 ans asthmatique) à 3,1 mg/kg de prednisone (ou équivalent).

c- Une série de 15 adultes atteints d'ostéonécrose de la tête fémorale diagnostiquée plusieurs mois après une corticothérapie de courte durée a été publiée (réf. 14) Parmi ces 15 cas, 6 malades avaient reçu une corticothérapie durant 6 à 14 jours (40 à 70 mg par jour de prednisone ou équivalent).

Bibliographie

Notre recherche documentaire a reposé sur le suivi continu et prospectif des sommaires des principales revues internationales et des Current Contents-Clinical Medicine mis en œuvre au sein du Centre de documentation Prescrire. Nous avons consulté les bases de données Medline (sur CD-Rom (1966-décembre 2000) puis on line via le serveur OVID (décembre 2000-février 2001)), Cochrane (sur CD-Rom (2001, issue 1)), Reactions (sur CD-Rom (1983-février 2001)), Embase Drugs and Pharmacology (sur CD-Rom (1991-1^{er} trimestre 2001)), à la recherche d'essais comparatifs randomisés ayant évalué une corticothérapie par voie générale dans les indications suivantes : rhinite non allergique, pharyngite aiguë, angine, sinusite aiguë, otite moyenne aiguë, laryngite aiguë, épiglottite, et ►►

► **d'effets indésirables liés à une corticothérapie de courte durée.**

- 1- "Corticosteroids". In : "Martindale The Complete Drug Reference" 32nd ed, The Pharmaceutical Press, London 1999 : 1010-1030.
- 2- "Glucocorticosteroids". In : Dukes MNG "Meyler's Side Effects of Drugs" 14th ed, Elsevier Science, Amsterdam 2000 : 1369-1395.
- 3- Ausejo M et coll. "Glucocorticoids for croup" (Cochrane Review). In : "The Cochrane Library" Update Software, Oxford 2000 ; issue 4 (sortie papier disponible : 23 pages). Rapporté dans : "Laryngite aiguë de l'enfant : les corticoïdes peu efficaces" *Rev Prescr* 2000 ; **20** (211) : 780.
- 4- McGowan JE et coll., Working Group on Steroid Use, Antimicrobial Agents Committee, Infectious Diseases Society of America "Guidelines for the use of systemic glucocorticoids in the management of selected infections" *J Infect Dis* 1992 ; **165** : 1-13.
- 5- Weber M et coll. "Épiglottite aiguë". In : "Dictionnaire de thérapeutique pédiatrique" Les Presses de l'Université de Montréal, Doin éd, Paris 1994 : 407-410.
- 6- O'Brien JF et coll. "Dexamethasone as adjuvant therapy for severe acute pharyngitis" *Ann Emergency Med* 1993 ; **22** (2) : 212-215.
- 7- Marvez-Valls EG et coll. "The role of beta-methasone in the treatment of acute exudative pharyngitis" *Acad Emerg Med* 1998 ; **5** (6) : 567-572.
- 8- Low DE et coll. "A practical guide for the diagnosis and treatment of acute sinusitis" *Can Med Assoc J* 1997 ; **156** (6 suppl.) : 1-14.
- 9- "Les infections ORL - 10^e conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse (texte long)" *Med Mal Infect* 1997 ; **27** : 341-354.
- 10- Institute for Clinical Systems Integration "Diagnosis and treatment of otitis media in children" ICSI health care guideline n° 10/98, 1998. Site internet <http://www.isci.org> consulté le 7 juin 1999 (sortie papier disponible : 11 pages).
- 11- Paap CM "Management of otitis media with effusion in young children" *Ann Pharmacother* 1996 ; **30** (11) : 1291-1297.
- 12- Prescrire Rédaction "19^e journées françaises de pharmaco-vigilance : les faits marquants" *Rev Prescr* 1998 ; **18** (187) : 595-598.
- 13- Dowell SF et Bresee JS "Severe varicella associated with steroid use" *Pediatrics* 1993 ; **92** (2) : 223-228.
- 14- McKee MD et coll. "Osteonecrosis of the femoral head in men following short-course corticosteroid therapy : a report of 15 cases" *Can Med Assoc J* 2001 ; **164** (2) : 205-206.

Annexe 2 : Guide d'entretien

Informations requises sur les médecins :

- Age et Ancienneté d'exercice
- Homme / Femme
- Urbain / Rural
- Informatisé ou non
- RIAP = descriptif de la patientèle
- Groupe de pairs ou non ?
- Enseignant ? (MSU ou cours à la fac)

Introduction sur le travail de thèse au médecin

Mon travail de thèse consiste à étudier la pratique des médecins généralistes en Ile-de-France sur l'utilisation des corticoïdes en cure courte dans le traitement des infections respiratoires hautes ou de la sphère ORL : angine, rhinopharyngite, sinusite aigue et otite moyenne aigue. Ces pathologies ont été choisies dans la base de la SFMG en fonction de l'incidence.

Mon envie de travailler sur ce thème vient de mon stage chez le praticien au cours de mon internat, et de la difficulté de la manipulation des corticoïdes en cure courte et de l'absence de recommandations sur laquelle se base cette utilisation.

Un article de la revue prescrire (Corticothérapie dans les infections aiguës de la sphère ORL. La Revue Prescrire 21, 531-534 (2001)) fait état de l'absence de justification apparente de l'utilisation de la corticothérapie dans ces pathologies.

De par la bibliographie internationale réalisée à ce jour, il apparaît également que l'utilisation en cure courte de la corticothérapie n'est pas recommandée dans ces indications mais que son utilisation n'entraîne que de très faibles effets nocifs.

Le but de cette thèse est de permettre l'attitude thérapeutique des médecins de ville vis-à-vis des corticoïdes dans ces infections respiratoires hautes.

Mon hypothèse est que les corticoïdes en cure courte n'apportent pas de bénéfices dans le traitement de ces infections, et je cherche à comprendre pourquoi les praticiens les utilisent.

1.Corticothérapie

- Facile ou pas / Fréquence

-Prescrivez-vous facilement la corticothérapie en cure courte dans les infections respiratoires hautes ?

-Si oui, dans quelles pathologies ?

-Est-ce une prescription :

-Systématique ?

-De temps en temps ?

-Qui reste exceptionnelle ?

-Dans quel intérêt ?

- corticoïde de prédilection (Solupred = Prédnisolone / Cortancyl = Prédnisone / Célestène = Béthamétasone ...) / quelle type ? (PO, nébulisation, IV) / comparaison à la base de données

La base de données SFMG montre que les CTC les plus utilisés sont le Solupred > Celestène > Cortancyl.

-Quel corticoïde utilisez-vous le plus ?

-Quelle voie d'administration utilisez-vous (PO, nébulisation, +/- IV).

-Quelle place pour les aérosols ?

-En cas de gravité ?

-En fonction de la durée de la pathologie ?

- population cible (enfant, jeunes / actif ou pas , personnes âgées)

-A quel tranche d'âge de patients prescrivez vous les CTC ?

-Pourquoi pour chaque tranche d'âge ?

x enfants

x adultes

-actif

- pas actif

x personnes âgées

- cas nouveau, persistant (2^{ème}, 3^{ème} fois)

-Prescrivez vous les CTC d'emblée dans les infections respiratoires hautes ?

-Sinon, à quel moment les prescrivez vous :

-En cas de nouvelle consultation ?

-En cas d'aggravation ?

-En cas de récurrence à distance ?

- quelles pathologies

-Dans laquelle de ces pathologies prescrivez-vous les CTC ?

-Angine

-Rhinopharyngite

-Sinusite aigue

-Otite Moyenne aigue

-Y a-t-il un terrain privilégié pour lesquels vous les prescrivez :

-ATCD de Bronchiolite chez l'enfant ?

-ATCD d'asthme ?

-BPCO ?

-Cancer (notamment pulmonaire ou méta pulm) ?

- utilisation saisonnière (été / hiver)

-Les utilisez-vous plutôt l'été (recrudescence allergique) ?

-Les utilisez-vous plutôt l'hiver (recrudescence infectieuse) ?

-Indifférent ?

source (habitude, recommandations) : Pourquoi les utilisez vous ?

-Par Apprentissage ?

-Par habitude / Par Expérience ?

-Après avis d'un ORL ?

-Sur recommandations d'expert ?

-Sur des articles que vous auriez lus ?

- résultat attendu (diminution douleur – durée / réponses aux attentes

-Quels résultats attendu vous de leur utilisation ?

-La satisfaction du patient ?

-La diminution de la douleur ?

-La diminution de la durée des symptômes ?

-La guérison de la pathologie ?

- risque attendu ou non (complications à court et long terme)

-L'utilisation de la CTC en CC représente-t-elle un risque pour vous ?

-Si oui lequel ?

-A court terme ?

-A long terme ?

- demande du patient (reprise du travail, voix, expérience passée satisfaisante ...)

-La demande émane-t-elle parfois du patient (ou des parents) ?

-Quel type de patient ? Dans quelle tranche d'âge ? Quelle profession ?

-Pour quel motif ?

-En raison d'une expérience passée satisfaisante ?

- craintes du patient (gravité de la pathologie ?, refus, risque de complications, déséquilibre de diabète ?)

-Quelles sont les craintes de vos patients vis-à-vis des CTC ?

-Pense-t-il que la pathologie est grave si vous utilisez les corticoïdes ?

-Refusent – ils cette prescription ?

- Vous parlent-ils d'éventuelle complication de la corticothérapie ? Si oui, laquelle ?

-Vos patients diabétiques notamment, ont-ils conscience de la possibilité d'un déséquilibre de leur diabète ?

- corticoides vs AINS (moins dangereux, utilisation variable de l'un ou l'autre ?)

-Vous arrive-t-il également d'utiliser des AINS ? Lequel ?

-Est-ce pour vous : moins dangereux ? plus dangereux ?

-Utilisez-vous plutôt l'un que l'autre ? Pour quelle raison ?

- association aux antibiotiques (oui / non ? systématiquement ? certains pathologies ? certains patients ? quels antibiotiques)

-Associez-vous les CTC en CC aux antibiotiques ?

-Systématiquement / de temps en temps / de manière exceptionnelle ?

-Dans quelle pathologie

-Si vous utilisez un ATB en association, lequel choisissez vous ?

- cure courte (combien de temps)

-Quelle durée de corticothérapie en cure courte utilisez-vous ?

-Utilisez-vous toujours la même durée de la CTC en cure courte ?

-Modifiez-vous cette durée selon le type de patients ?

- Connaissance des recommandations (critique par le médecin) / Ce qui est fait en hospitalier ou pas

-Pensez-vous que vous avez la même attitude que les hospitalo-universitaire vis-à-vis de l'utilisation des CTC en CC ?

-Pourquoi diffère-t-elle selon vous ?

-Sur quoi s'appuient-ils pour moins l'utiliser que vous ?

2. POPULATION CIBLE

Quel type de population traitez-vous :

Enfant de 0 à 15 ans / Adultes et Personnes âgées / toutes populations

Enfants de 0-15 ans

Vous prescrivez une CTC en cure courte dans la population où la prescription de corticoïdes dans ces indications est la plus prescrite selon la base SFMG. Je vais vous poser des questions spécifiques à cette population.

- s'agit-il d'une prescription plus fréquente que chez l'adulte ?

- pourquoi ne prescrivez-vous pas chez l'adulte actif 15-65 ans ?

-Quels sont les raisons pour lesquelles vous ne prescrivez pas de CTC en CC chez les adultes actifs ?

- Effets Indésirables plus importants chez les adultes

-Avez-vous peur d'effets indésirables si vous prescriviez chez l'adulte ? Si oui, lesquelles ?

-EI les plus fréquents ?

-EI les plus graves ?

- pourquoi pas chez la personne âgée 65 ans (PO, aérosols à domicile, comorbidités ex – BPCO)

-Quels sont les raisons pour lesquelles vous ne prescrivez pas de CTC en CC chez les personnes âgées de plus de 65 ans ?

- polyopathologies (exemple = diabète de type 2)

-Le fait que les patients ont souvent des pathologies associés vous empêche-t-il de prescrire plus souvent une CTC en CC ?

-Dans quelle pathologie ?

-Quelles sont vos craintes pour ces pathologies ?

- polymédication

-Le fait que les patients ont souvent plusieurs médicaments vous empêche-t-il de prescrire plus souvent une CTC en CC ?

-Pour quels médicaments associés ?

-Quelles craintes avez-vous alors ?

- résultats attendus chez l'enfant

-Dans la population cible (enfant de 0-15 ans), quels résultats spécifiques attendez-vous de la CTC en cure courte ?

- comorbidités chez l'enfant (allergique (asthme, rhinite...), diabète de type 1)

Nous allons prendre certains terrains particuliers :

-Prescrivez-vous une CTC en CC sur un terrain allergique (terrain de rhinite ou d'asthme allergique ? Si oui, pour quelles raisons ? Est-ce systématique ?

-Prescrivez-vous une CTC en CC chez un enfant avec atcd de bronchiolite ? Si oui, pour quelles raisons ? Est-ce systématique ?

-Prescrivez-vous une CTC en CC sur chez un patient diabétique de type 1 ? Si non, pour quelles raisons ?

- rôle de la mère (en demande / attente de la prescription du médecin / acceptation de la prescription / crainte d'aggravation des symptômes voire de complications)

-Quel est le rôle de la mère dans votre choix de prescrire une CTC en CC dans ce type d'infection ?

-La mère demande-t-elle de façon claire la prescription des CTC ? Pour quelles raisons ?

- En discute-t-elle avec vous ?

- infections à répétitions (pourquoi : prévention du risque de récurrence? influence de l'entourage ? rôle de la mère)

-Chez les enfants qui font des infections à répétition, avez-vous plus tendance à prescrire une CTC en CC ?

-Si oui, pour quelles raisons ?

- Quel est dans ce cas l'influence de l'entourage ? Notamment encore une fois le rôle de la mère ?

- antibiothérapie à répétition

-Prescrivez-vous chez les enfants la CTC en CC en association avec les ATB ?

- Prescrire des CTC vous empêche-t-il de prescrire systématiquement des ATB, et finalement d'épargner la prescription d'ATB ?

HORS POPULATION CIBLE (ADULTES actifs ou non, PERSONNES AGEES)

Vous prescrivez une CTC en cure courte chez l'adulte et les personnes âgées. Je vais vous poser des questions spécifiques à cette population

- pourquoi pas chez l'enfant de 0-15 ans :

-Quelles sont les raisons pour lesquelles vous ne prescrivez pas de CTC en CC chez l'enfant de 0-15 ans ?

-Craignez-vous des complications ? Lesquelles ?

-Quels résultats en attendriez-vous ?

- pourquoi chez l'adulte actif 15-65 ans

-Pour quelles raisons spécifiques prescrivez-vous une CTC en CC chez l'adulte actif de 15-65 ans ?

-Le patient est-il demandeur ?

-Cette prescription a-t-elle un lien avec le travail ? Cela réduit-il la durée de l'arrêt de travail ?

- pourquoi chez la personne âgée 65 ans (PO, aérosols à domicile, comorbidités ex – BPCO)

-Sous quelle forme prescrivez-vous les CTC en CC de façon privilégiée chez le sujet âgé de > 65 ans ? PO ? Aérosols ?

- EI plus importants chez les adultes

-Avez-vous peur des effets indésirables chez les adultes ?
Lesquels ?

- polypathologies

-Prescrivez-vous une CTC en CC chez les adultes ayant des comorbidités ? Quelles comorbidités ?

- polymédication

-Le fait que les patients ont souvent plusieurs médicaments vous empêche-t-il de prescrire plus souvent une CTC en CC ?

-Pour quels médicaments associés ?

-Quelles craintes avez-vous alors ?

- Résultats attendus dans la population cible ?

-Chez l'enfant de 0-15 ans, quels résultats attendez-vous de la CTC en cure courte ?

- comorbidités chez l'adulte (allergique (asthmes, rhinite ...)),

Nous allons prendre certains terrains particuliers :

-Prescrivez-vous une CTC en CC chez un enfant avec antécédent de bronchiolite ? Si oui, pour quelles raisons ? Est-ce systématique ?

-Prescrivez-vous une CTC en CC sur un terrain allergique (terrain de rhinite ou d'asthme allergique ? Si oui, pour quelles raisons ? Est-ce systématique ?

-Prescrivez-vous une CTC en CC sur chez un patient diabétique de type 2 ? Si non, pour quelles raisons ?

- rôle de la mère (en demande / attente de la prescription du médecin / acceptation de la prescription/ crainte d'aggravation des symptômes voire de complications)

-Quand la mère demande la prescription de corticoïdes en CC, les prescrivez-vous ? Sinon pourquoi ?

-Quels sont vos arguments pour ne pas les prescrire ?

- infections à répétitions

-Chez les adultes qui font des infections à répétition, avez-vous plus tendance à prescrire une CTC en CC ? Si oui, pour quelles raisons ?

-Dès la 1^{ère} consultation ou quand ils reviennent vous voir ?

- antibiothérapie à répétition

-Prescrivez-vous chez les adultes la CTC en CC en association avec les ATB ?

-Prescrire des CTC vous empêche-t-il de prescrire systématiquement des ATB, et finalement d'épargner la prescription d'ATB ?

TOUTES POPULATIONS

Vous prescrivez une CTC en cure courte à la fois chez l'enfant de 0 à 15 ans et chez l'adulte et les personnes âgées. Je vais vous poser des questions spécifiques à ces populations.

- pourquoi chez l'adulte actif 15-65 ans

-Pour quelles raisons prescrivez-vous une CTC en CC chez l'adulte actif de 15-65 ans.

-Le patient est-il demandeur ?

-Cette prescription a-t-elle un lien avec le travail ? Cela réduit-il la durée de l'arrêt de travail ?

- pourquoi chez la personne âgée 65 ans (PO, aérosols à domicile, comorbidités ex – BPCO)

-Sous quelle forme prescrivez-vous les CTC en CC de façon privilégiée chez le sujet âgé de > 65 ans ? PO ? Aérosols ?

- quand vous ne prescrivez pas chez l'enfant de 0-15 ans :

-Quelles sont les raisons pour lesquelles vous ne prescrivez pas de CTC en CC chez l'enfant de 0-15 ans ?

-Craignez-vous des complications ? Lesquelles ?

-Quels résultats en attendriez-vous ?

- pourquoi pas chez l'adulte actif 15-65 ans

-Quels sont les raisons pour lesquelles vous ne prescrivez pas de CTC en CC chez les adultes actifs ?

- Effets Indésirables plus importants chez les adultes

-Avez-vous peur d'effets indésirables chez l'adulte ? Si oui, lesquelles ?

-EI les plus fréquents ?

-EI les plus graves ?

- pourquoi pas chez la personne âgée 65 ans (PO, aérosols à domicile, comorbidités ex – BPCO)

- Quels sont les raisons pour lesquelles vous ne prescrivez pas de CTC en CC chez les personnes âgées de plus de 65 ans ?

- polypathologies

- Prescrivez-vous une CTC en CC chez les adultes ayant des comorbidités ? Quelles comorbidités ?

- polypathologies (exemple = diabète de type 2)

-Le fait que les patients ont souvent des pathologies associés vous empêche-t-il de prescrire plus souvent une CTC en CC ?

-Dans quelle pathologie ?

-Quelles sont vos craintes pour ces pathologies ?

- polymédication

-Le fait que les patients ont souvent plusieurs médicaments vous empêche-t-il de prescrire plus souvent une CTC en CC ?

-Pour quels médicaments associés ?

-Quelles craintes avez-vous alors ?

- comorbidités

Nous allons prendre certains terrains particuliers :

-Prescrivez-vous une CTC en CC chez un enfant avec antécédent de bronchiolite ? Si oui, pour quelles raisons ?

-Prescrivez-vous une CTC en CC sur un terrain allergique ? Si oui, pour quelles raisons ?

-Prescrivez-vous une CTC en CC sur chez un patient diabétique de type1 /type 2 ? Si non, pour quelles raisons ?

- rôle de la mère (en demande / attente de la prescription du médecin / acceptation de la prescription/ crainte d'aggravation des symptômes voire de complications)

-Quand la mère demande la prescription de corticoïdes en CC, les prescrivez-vous ? Sinon pourquoi ?

-Quels sont vos arguments pour ne pas les prescrire ?

- infections à répétitions

-Chez les adultes qui font des infections à répétition, avez-vous plus tendance à prescrire une CTC en CC ? Si oui, pour quelles raisons ?

- antibiothérapie à répétition

-Prescrivez-vous chez les adultes la CTC en CC en association avec les ATB ?

-Prescrire des CTC vous empêche-t-il de prescrire systématiquement des ATB, et finalement d'épargner la prescription d'ATB ?

Annexe 3 : Recommandations sur la prescription de la corticothérapie de courte durée

Les indications de la corticothérapie de courte durée documentées et validées par des études sont très limitées. Il s'agit fréquemment d'habitudes de prescription plus ou moins basées sur des recommandations d'experts.

1. Chez l'adulte :

- ORL : infections respiratoires hautes : certaines rhino-sinusites infectieuses hyperalgiques (AMM, AFSSAPS 2001 grade B), certaines rhinites allergiques (AMM), angines hyperalgiques, phlegmon amygdalien, OMA, Otite externe hyperalgique, certaines otites séreuses (AMM pour certaines), surdité brusque, polypose nasosinusienne (AMM), post chirurgie ORL, cancers ORL, laryngites (AMM), surdité brusque
- Pneumologiques : asthme (ANDEM1995, AMM, grade A), exacerbation de BPCO (discuté), aspergillose broncho pulmonaire, sarcoïdose pulmonaire, tuberculose, pneumopathies interstitielles,...
- Rhumatologiques : lombosciatique aiguë, névralgies cervico-brachiales, épaule aiguë hyperalgique, douleurs (préconisé ANAES 2002), polyarthrite et arthrite (AMM)
- Dermatologiques : eczéma, dermatoses
- Allergologiques : urticaire avec signes de gravité, rhinite allergique
- Neurologiques : paralysie a frigore, Sclérose en plaques, compression médullaire, c d me cérébral péri tumoral, HTIC
- Infectiologie : méningites, péricardite tuberculeuse, pneumopathie à pneumocystis carinii sévère (AMM)
- H matologie : pathologies malignes (AMM)

2. Chez l'enfant :

- ORL : laryngite aiguë sous-glottique (grade A, AMM)
- Gastroentérologie : douleur abdominale du purpura rhumatoïde, maladies inflammatoires du tube digestif
- Dermatologique : eczéma
- Pneumologique : bronchiolite aiguë (discuté), asthme (AMM)

3. Chez la femme enceinte :

- Prévention de la maladie des membranes hyalines chez le f etus

Références

- [1] Revue Prescrire. Corticothérapie dans les infections aiguës de la sphère ORL. 2001, vol. 21, no219, pp. 531-534 (14 ref.), 2001.
- [2] T. G. Benedek. History of the development of corticosteroid therapy. Clinical and Experimental Rheumatology, 29(5 Suppl 68) :S-5-12, October 2011.
- [3] Gerard J Tortora, Bryan Derrickson, Sophie Dubé, and Louise Martin. Manuel d'anatomie et de physiologie humaines. 2016. OCLC : 973390433.
- [4] Collège français des enseignants en rhumatologie and Christian Marcelli. Rhumatologie. Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, 2015. OCLC : 927163734.
- [5] Nathalie Brion, Loïc Guillevin, and Jean-Marie Le Parc. La corticothérapie en pratique. Masson, Paris, 1998. OCLC : 39357940.
- [6] Bertrand Wechsler and Olivier Chosidow. Corticoïdes et corticothérapie. John Libbey Eurotext, Montrouge, France, 1997. OCLC : 37881299.
- [7] G. P. Chrousos. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. The New England Journal of Medicine, 332(20) :1351-1362, May 1995.
- [8] M Pehuet-Figoni and J Luton. Glucocorticoïdes. In J Giroud, G Mathé, and G Meyniel, editors, Pharmacologie clinique. Bases de la thérapeutique, pages 2176-96. Expansion Scientifique Française, Paris, 2ème édition edition, 1991.
- [9] C. Tranchant, S. Braun, and J. M. Warter. Mechanism of action of glucocorticoids : role of lipocortins. Revue Neurologique, 145(12) :813-818, 1989.
- [10] Adrian J. Baatjes, Roma Sehmi, Hiroko Saito, et al. Anti-allergic therapies : effects on eosinophil progenitors. Pharmacology & Therapeutics, 95(1) :63-72, July 2002.
- [11] Isabelle Tillie-Leblond and André-Bernard Tonnel. Corticoïdes et asthme : mécanismes d'action et phénomènes de corticorésistance. Médecine thérapeutique / Pédiatrie, 2(3) :185-9, 1999.

- [12] D. T. Boumpas, G. P. Chrousos, R. L. Wilder, T. R. Cupps, and J. E. Balow. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases : basic and clinical correlates. Annals of Internal Medicine, 119(12) :1198–1208, December 1993.
- [13] Base SFMG. Données de la base SFMG sur l’utilisation des corticoïdes dans les infections respiratoires. Technical report, 1997.
- [14] Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. Technical report, ANSM, June 2014.
- [15] Jody Aberdein and Mervyn Singer. Clinical review : A systematic review of corticosteroid use in infections. Critical Care, 10(1) :203, 2006.
- [16] Jan de Gans and Diederik van de Beek. Dexamethasone in Adults with Bacterial Meningitis. New England Journal of Medicine, 347(20) :1549–1556, November 2002.
- [17] M. H. Lebel, B. J. Freij, G. A. Syrogiannopoulos, et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis. Results of two double-blind, placebo-controlled trials. The New England Journal of Medicine, 319(15) :964–971, October 1988.
- [18] Nguyen Thi Hoang Mai, Tran Thi Hong Chau, Guy Thwaites, et al. Dexamethasone in Vietnamese Adolescents and Adults with Bacterial Meningitis. New England Journal of Medicine, 357(24) :2431–2440, December 2007.
- [19] Matthew Scarborough, Stephen B. Gordon, Christopher J.M. Whitty, et al. Corticosteroids for Bacterial Meningitis in Adults in Sub-Saharan Africa. New England Journal of Medicine, 357(24) :2441–2450, December 2007.
- [20] Julia A Critchley, Fiona Young, Lois Orton, and Paul Garner. Corticosteroids for prevention of mortality in people with tuberculosis : a systematic review and meta-analysis. The Lancet Infectious Diseases, 13(3) :223–237, March 2013.
- [21] D. P. Dooley, J. L. Carpenter, and S. Rademacher. Adjunctive corticosteroid therapy for tuberculosis : a critical reappraisal of the literature. Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 25(4) :872–887, October 1997.

- [22] D. J. Evans. The use of adjunctive corticosteroids in the treatment of pericardial, pleural and meningeal tuberculosis : do they improve outcome? Respiratory Medicine, 102(6) :793–800, June 2008.
- [23] Michael T. Fitch and Diederik van de Beek. Drug Insight : steroids in CNS infectious diseases–new indications for an old therapy. Nature Clinical Practice. Neurology, 4(2) :97–104, February 2008.
- [24] K. Prasad and M. B. Singh. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. The Cochrane Database of Systematic Reviews, (1) :CD002244, January 2008.
- [25] Bongani M. Mayosi, Lesley J. Burgess, and Anton F. Doubell. Tuberculous pericarditis. Circulation, 112(23) :3608–3616, December 2005.
- [26] Charles S. Wiysonge, Mpiko Ntsekhe, Freedom Gumedze, et al. Contemporary use of adjunctive corticosteroids in tuberculous pericarditis. International Journal of Cardiology, 124(3) :388–390, March 2008.
- [27] Surendra Kumar Sharma, Alladi Mohan, Anju Sharma, and Dipendra Kumar Mitra. Miliary tuberculosis : new insights into an old disease. The Lancet. Infectious Diseases, 5(7) :415–430, July 2005.
- [28] R. L. Nemir, J. Cardona, F. Vaziri, and R. Toledo. Prednisone as an adjunct in the chemotherapy of lymph node-bronchial tuberculosis in childhood : a double-blind study. II. Further term observation. The American Review of Respiratory Disease, 95(3) :402–410, March 1967.
- [29] Andrew M. Luks and Margaret J. Neff. Pneumocystis jiroveci pneumonia. Respiratory Care, 52(1) :59–63, January 2007.
- [30] Hannah Ewald, Heike Raatz, Remy Boscacci, et al. Adjunctive corticosteroids for Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients with HIV infection. The Cochrane Database of Systematic Reviews, (4) :CD006150, April 2015.
- [31] Simon Finfer. Corticosteroids in Septic Shock. New England Journal of Medicine, 358(2) :188–190, January 2008.
- [32] Djillali Annane, Eric Bellissant, Pierre Edouard Bollaert, et al. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock : a systematic review and meta-analysis. BMJ : British Medical Journal, 329(7464) :480, August 2004.

- [33] R. Phillip Dellinger, Jean M. Carlet, Henry Masur, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Critical Care Medicine, 32(3) :858–873, March 2004.
- [34] S. L. Hoffman, N. H. Punjabi, S. Kumala, et al. Reduction of mortality in chloramphenicol-treated severe typhoid fever by high-dose dexamethasone. The New England Journal of Medicine, 310(2) :82–88, January 1984.
- [35] R. K. Garg, N. Potluri, A. M. Kar, et al. Short course of prednisolone in patients with solitary cysticercus granuloma : a double blind placebo controlled study. The Journal of Infection, 53(1) :65–69, July 2006.
- [36] J. Franklin, M. Lunt, D. Bunn, D. Symmons, and A. Silman. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. Annals of the Rheumatic Diseases, 66(3) :308–312, March 2007.
- [37] Borja Suberviola, Alejandro González-Castro, Javier Llorca, Fernando Ortiz-Melón, and Eduardo Miñambres. Early complications of high-dose methylprednisolone in acute spinal cord injury patients. Injury, 39(7) :748–752, July 2008.
- [38] Don D. Sin, Donald Tashkin, Xuekui Zhang, et al. Budesonide and the risk of pneumonia : a meta-analysis of individual patient data. Lancet (London, England), 374(9691) :712–719, August 2009.
- [39] C. Garcia-Vidal, C. Ardanuy, F. Tubau, et al. Pneumococcal pneumonia presenting with septic shock : host- and pathogen-related factors and outcomes. Thorax, 65(1) :77–81, January 2010.
- [40] Djillali Annane, Eric Bellissant, Pierre-Edouard Bollaert, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults : a systematic review. JAMA, 301(22) :2362–2375, June 2009.
- [41] Wouter Meersseman, Katrien Lagrou, Johan Maertens, and Eric Van Wijngaerden. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 45(2) :205–216, July 2007.
- [42] Mo Yin Mok, Yi Lo, Tak Mao Chan, Woon Sing Wong, and Chak Sing Lau. Tuberculosis in systemic lupus erythematosus in an endemic area and the role of isoniazid prophylaxis during corticosteroid therapy. The Journal of Rheumatology, 32(4) :609–615, April 2005.

- [43] L. Fardet, T. Génereau, J. Cabane, and A. Kettaneh. Severe strongyloidiasis in corticosteroid-treated patients. Clinical Microbiology and Infection : The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 12(10) :945–947, October 2006.
- [44] Pedro Giavina-Bianchi, Francisco de Salles Collet E. Silva, Myrthes Toledo-Barros, et al. A rare intestinal manifestation in a patient with common variable immunodeficiency and strongyloidiasis. International Archives of Allergy and Immunology, 140(3) :199–204, 2006.
- [45] P. B. Gregory, C. M. Knauer, R. L. Kempson, and R. Miller. Steroid therapy in severe viral hepatitis. A double-blind, randomized trial of methyl-prednisolone versus placebo. The New England Journal of Medicine, 294(13) :681–687, March 1976.
- [46] J. H. Hoofnagle, G. L. Davis, S. C. Pappas, et al. A short course of prednisolone in chronic type B hepatitis. Report of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Annals of Internal Medicine, 104(1) :12–17, January 1986.
- [47] Kui Chun Lam, Ching Lung Lai, R. P. Ng, Christian Trepo, and P. C. Wu. Deleterious Effect of Prednisolone in HBsAg-positive Chronic Active Hepatitis. New England Journal of Medicine, 304(7) :380–386, February 1981.
- [48] R. J. Whitley, H. Weiss, J. W. Gnann, et al. Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster. A randomized, placebo-controlled trial. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Annals of Internal Medicine, 125(5) :376–383, September 1996.
- [49] S. F. Dowell and J. S. Bresee. Severe varicella associated with steroid use. Pediatrics, 92(2) :223–228, August 1993.
- [50] Collège Français d’ORL et CCF, 2009.
- [51] K. J. Bolden. Corticosteroids in the treatment of infectious mononucleosis. An assessment using a double blind trial. The Journal of the Royal College of General Practitioners, 22(115) :87, February 1972.
- [52] Michel Roy, Benoit Bailey, Devendra K. Amre, et al. Dexamethasone for the treatment of sore throat in children with suspected infectious mononucleosis : a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine, 158(3) :250–254, March 2004.

- [53] E. M. Klein, J. F. Cochran, and R. L. Buck. The effects of short-term corticosteroid therapy on the symptoms of infectious mononucleosis pharyngotonsillitis : a double-blind study. Journal of the American College Health Association, 17(5) :446–452, June 1969.
- [54] Simon. The Effect of Valacyclovir and Prednisolone in Reducing Symptoms of EBV Illness In Children : A Double-Blind, Placebo-Controlled Study, 2003.
- [55] E. Tynell, E. Aurelius, A. Brandell, et al. Acyclovir and prednisolone treatment of acute infectious mononucleosis : a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. The Journal of Infectious Diseases, 174(2) :324–331, August 1996.
- [56] Jason K. M. Chau, Hadi R. Seikaly, Jeffery R. Harris, et al. Corticosteroids in peritonsillar abscess treatment : a blinded placebo-controlled clinical trial. The Laryngoscope, 124(1) :97–103, January 2014.
- [57] Cem Ozbek, Erdinc Aygenc, Evrim Unsal Tuna, Adin Selcuk, and Cafer Ozdem. Use of steroids in the treatment of peritonsillar abscess. The Journal of Laryngology and Otology, 118(6) :439–442, June 2004.
- [58] SPILF. RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE : Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l’adulte et de l’enfant. Technical report, 2011.
- [59] Gail Hayward, Matthew J. Thompson, Rafael Perera, et al. Corticosteroids for the common cold. The Cochrane Database of Systematic Reviews, (10) :CD008116, October 2015.
- [60] Gail Hayward, Matthew J. Thompson, Rafael Perera, et al. Corticosteroids as standalone or add-on treatment for sore throat. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 10 :CD008268, October 2012.
- [61] G. Hayward, M. Thompson, C. Heneghan, et al. Corticosteroids for pain relief in sore throat : systematic review and meta-analysis. BMJ, 339(aug06 2) :b2976–b2976, August 2009.
- [62] Katrin Korb, Martin Scherer, and Jean-François Chenot. Steroids as Adjuvant Therapy for Acute Pharyngitis in Ambulatory Patients : A Systematic Review. Annals of Family Medicine, 8(1) :58–63, January 2010.
- [63] C. Mullarkey. Soothing a sore throat : the efficacy and safety of steroids in acute pharyngitis. Irish Journal of Medical Science, 180(4) :837–840, December 2011.

- [64] M Thomas, C Del Mar, and P Glasziou. How effective are treatments other than antibiotics for acute sore throat? The British Journal of General Practice, 50(459) :817–820, October 2000.
- [65] Andrew Wing, Cristina Villa-Roel, Benson Yeh, et al. Effectiveness of corticosteroid treatment in acute pharyngitis : a systematic review of the literature. Academic Emergency Medicine : Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine, 17(5) :476–483, May 2010.
- [66] Roderick P. Venekamp, Matthew J. Thompson, Gail Hayward, et al. Systemic corticosteroids for acute sinusitis. The Cochrane Database of Systematic Reviews, (3) :CD008115, March 2014.
- [67] Paola Marchisio, Marta Tagliabue, Catherine Klersy, et al. Patterns in acute otitis media drug prescriptions : a survey of Italian pediatricians and otolaryngologists. Expert Review of Anti-infective Therapy, 12(9) :1159–1163, September 2014.
- [68] Richard M. Rosenfeld, Jennifer J. Shin, Seth R. Schwartz, et al. Clinical Practice Guideline : Otitis Media with Effusion (Update). Otolaryngology–Head and Neck Surgery : Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 154(1 Suppl) :S1–S41, February 2016.
- [69] S. Berman, K. Grose, R. Nuss, et al. Management of chronic middle ear effusion with prednisone combined with trimethoprim-sulfamethoxazole. The Pediatric Infectious Disease Journal, 9(8) :533–538, August 1990.
- [70] L. Podoshin, M. Fradis, Y. Ben-David, and D. Faraggi. The efficacy of oral steroids in the treatment of persistent otitis media with effusion. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery, 116(12) :1404–1406, December 1990.
- [71] J. Tibballs, F. A. Shann, and L. I. Landau. Placebo-controlled trial of prednisolone in children intubated for croup. Lancet (London, England), 340(8822) :745–748, September 1992.
- [72] G. C. Geelhoed, J. Turner, and W. B. Macdonald. Efficacy of a small single dose of oral dexamethasone for outpatient croup : a double blind placebo controlled clinical trial. BMJ (Clinical research ed.), 313(7050) :140–142, July 1996.
- [73] David W. Johnson, Sheila Jacobson, Peter C. Edney, et al. A Comparison of Nebulized Budesonide, Intramuscular Dexamethasone, and Pla-

- cebo for Moderately Severe Croup. New England Journal of Medicine, 339(8) :498–503, August 1998.
- [74] Candice L. Bjornson, Terry P. Klassen, Janielee Williamson, et al. A Randomized Trial of a Single Dose of Oral Dexamethasone for Mild Croup. New England Journal of Medicine, 351(13) :1306–1313, September 2004.
- [75] K. Russell, N. Wiebe, A. Saenz, et al. Glucocorticoids for croup. The Cochrane Database of Systematic Reviews, (1) :CD001955, 2004.
- [76] R. A. Salinas, G. Alvarez, and J. Ferreira. Corticosteroids for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). The Cochrane Database of Systematic Reviews, (4) :CD001942, October 2004.
- [77] Howard M. Corneli, Joseph J. Zorc, Prashant Mahajan, et al. A Multi-center, Randomized, Controlled Trial of Dexamethasone for Bronchiolitis. New England Journal of Medicine, 357(4) :331–339, July 2007.
- [78] J. B. van Woensel, T. F. Wolfs, W. M. van Aalderen, P. L. Brand, and J. L. Kimpen. Randomised double blind placebo controlled trial of prednisolone in children admitted to hospital with respiratory syncytial virus bronchiolitis. Thorax, 52(7) :634–637, July 1997.
- [79] Duhot D. Hebbrecht G, Raineri F. What is the part of short term prescribing corticotherapy in French general practice? Exercer, 2008.
- [80] S Vignes and B Wechsler. Place de la corticothérapie brève dans les affections non malignes. La Revue de Médecine Interne, 19(11) :799–810, November 1998.
- [81] M. João Silva, C. Ferraz, S. Pissarra, et al. Role of viruses and atypical bacteria in asthma exacerbations among children in Oporto (Portugal). Allergologia Et Immunopathologia, 35(1) :4–9, February 2007.
- [82] Site Respir. Association corticoïdes / antibiotiques. Technical Report Arrêté du 28 mars 1997 - JO du 29 mars 1997., 1997.
- [83] Soo Young Kim, Yoon-Jung Chang, Hye Min Cho, Ye-Won Hwang, and Yoo Sun Moon. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. The Cochrane Database of Systematic Reviews, (6) :CD006362, June 2013.
- [84] Y. Manach and A. Ditisheim. Double-blind, placebo-controlled multi-centre trial of the efficacy and tolerance of morniflumate suppositories

- in the treatment of tonsillitis in children. The Journal of International Medical Research, 18(1) :30–36, February 1990.
- [85] F Boureau, F Pelen, F Verriere, et al. Evaluation of Ibuprofen vs Paracetamol Analgesic Activity Using a Sore Throat Pain Model :. Clinical Drug Investigation, 17(1) :1–8, 1999.
- [86] T.Feasson. Thèse sur phlegmon péri-amygdalien : impact des anti-inflammatoires. Technical report, Faculté de Lyon, 2015.
- [87] J. Demeslay, G. De Bonnecaze, B. Vairel, et al. Possible role of anti-inflammatory drugs in complications of pharyngitis. A retrospective analysis of 163 cases. European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases, 131(5) :299–303, November 2014.
- [88] D. Lepelletier, V. Pinaud, C. Bourigault, et al. COL06-02 : Rôle de l'exposition antérieure aux anti-inflammatoires (AI) dans la survenue d'abcès péri-amygdalien (APA) : étude cas-témoins prospective multicentrique. Médecine et Maladies Infectieuses, 44(6) :11, June 2014.
- [89] M. M. Coelho, G. Luheshi, S. J. Hopkins, I. R. Pelá, and N. J. Rothwell. Multiple mechanisms mediate antipyretic action of glucocorticoids. The American Journal of Physiology, 269(3 Pt 2) :R527–535, September 1995.
- [90] L. P. Boulet. Perception of the role and potential side effects of inhaled corticosteroids among asthmatic patients. Chest, 113(3) :587–592, March 1998.
- [91] Akbar K Waljee, Mary A M Rogers, Paul Lin, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States : population based cohort study. BMJ, page j1415, April 2017.
- [92] Gontran Ondzotto and J Galiba. La corticothérapie dans le service d'ORL du CHU de Brazzaville . Cahiers d'études et de recherches francophones / Santé, 13(2) :113–115, 2003.
- [93] Thomas P. Warrington and J. Michael Bostwick. Psychiatric Adverse Effects of Corticosteroids. Mayo Clinic Proceedings, 81(10) :1361–1367, October 2006.
- [94] Laurence Fardet, Irene Petersen, and Irwin Nazareth. Suicidal behavior and severe neuropsychiatric disorders following glucocorticoid therapy in primary care. The American Journal of Psychiatry, 169(5) :491–497, May 2012.

- [95] J. M. Piper, W. A. Ray, J. R. Daugherty, and M. R. Griffin. Corticosteroid use and peptic ulcer disease : role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Annals of Internal Medicine, 114(9) :735–740, May 1991.
- [96] Fahad Aljebab, Imti Choonara, and Sharon Conroy. Systematic Review of the Toxicity of Long-Course Oral Corticosteroids in Children. PLoS ONE, 12(1), January 2017.
- [97] Collège National des Enseignants de Gériatrie. Polypathologie et médicaments, iatropathologie. Technical report, 2009.
- [98] AE Perrin. E.Wurtz. Actualités sur les Glucocorticoïdes. Technical report, FMC Saverne, 2009.
- [99] Mieke L. van Driel, An De Sutter, Myriam Deveugele, et al. Are sore throat patients who hope for antibiotics actually asking for pain relief? Annals of Family Medicine, 4(6) :494–499, December 2006.
- [100] Pr. O. Wembonyama. Comportement des mères africaines face à la prescription de médicaments aux enfants malades. Développement et Santé, volume 135, 1998.
- [101] Revue prescrire. Interactions médicamenteuses. Supplément 386, 18-1-3, 2015.
- [102] Seymour Sudman and Norman M. Bradburn. Response effects in surveys : a review and synthesis. Number 16 in Monographs in social research. Aldine, Chicago, 1974. OCLC : 1021300.
- [103] W. L. Neuman. Social research methods : Qualitative and quantitative approaches. Technical report, Boston, 1991.
- [104] R. Grol. Successes and failures in the implementation of evidence-based guidelines for clinical practice. Medical Care, 39(8 Suppl 2) :II46–54, August 2001.
- [105] David L. Sackett. Evidence-based medicine. Seminars in Perinatology, 21(1) :3–5, February 1997.