

MEDROL 16 mg
Comprimés sécables

DOCUMENTATION CLINIQUE

A-la demande des Laboratoires Upjohn, nous, Docteur Renée Liliane Dreiser, ex-expert clinicien en rhumatologie agréé par le Ministère de la Santé, diplômée de pharmacologie clinique, avons établi ce rapport de synthèse des travaux cliniques effectués avec la méthylprednisolone, commercialisée en France sous le nom de Médrol en comprimés de 4 mg par la firme.

Ce travail a pour but l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché de comprimés dosés à 16 mg et 32 mg de méthylprednisolone.

En effet, les indications reconnues du Médrol requièrent des posologies de 0,4 à 0,8 mg/kg, soit une dose journalière de 28 à 56 mg/jour pour un adulte de 70 kg, ce qui correspond à la prise quotidienne de sept à quatorze comprimés par jour. C'est pour alléger cette servitude thérapeutique que les Laboratoires Upjohn proposent de mettre sur le marché des comprimés dosés à 16 et 32 mg, ce qui se traduirait par une réduction des trois-quarts du nombre de comprimés à absorber par jour.

Ces formes unitaires à 16 et 32 mg ont été d'ailleurs déjà commercialisées dans d'autres pays (Belgique, Royaume-Uni) pour améliorer l'observance et le confort du malade.

1. INTRODUCTION

La méthylprednisolone a obtenu son autorisation de mise sur le marché en 1959 dans les indications suivantes (qui sont celles de la corticothérapie).

1.1. Indications :

Affections ou maladies :

- allergiques : états allergiques sévères, certaines urticaires géantes.
- collagénoses, connectivites.
- dermatologiques :
pemphigus, pemphigoïdes bulleuses, hématoïdies et certaines formes de toxicodermie, d'eczéma et d'affections bulleuses.
- digestives :
poussées évolutives de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn. Hépatite chronique active auto-immune avec ou sans cirrhose.
- endocriniennes :
thyroïdite non suppurée : thyroïdite sub-aiguë de De Quervain.
Hypercalcémie paranéoplasique.
Hyperplasie surrénale congénitale.
- hématologiques :
Purpuras thrombopéniques idiopathiques (auto-immuns).
Anémies hémolytiques auto-immunes.
Erythroblastopénies chroniques de l'adulte et de l'enfant.
En association avec diverses chimiothérapies dans de nombreux protocoles du traitement d'hémopathies malignes, essentiellement lymphoïdes.
- néoplasiques :
Comme traitement palliatif des leucémies et des lymphomes, du myélome multiple, et de nombreux cancers.
Métastases osseuses avec hypercalcémie.
- néphrologiques : certains syndrômes néphrotiques.
- neurologiques :
Oedème cérébral, en particulier de cause tumorale ou traumatique, traitement palliatif des tumeurs cérébrales inopérables.
Paralysie faciale a frigore, sclérose en plaque en poussée ; certaines polyradiculonévrites.
- ophtalmologiques :
Uvéite antérieure et postérieure dans les cas graves (la voie locale, instillations ou injections sous-conjonctivales ou latéro-bulbaires, est possible).
Certaines névrites et papillites optiques ; les exophtalmies endocriniennes oedémateuses.

- O.R.L. :
Certaines otites séreuses, surdités brusques ; certaines rhinites allergiques ; polypose nasosinusienne et certaines sinusites aiguës ou chroniques.
- respiratoires :
Sarcoïdose, certaines bronchopneumopathies chroniques obstructives et certaines formes d'asthme.
- rhumatologiques :
Certaines arthrites et polyarthrites et maladies de Horton, radiculalgies et certaines hypercalcémies non tumorales.

Ces indications sont celles des états inflammatoires.

1.2. Corticoïdes et inflammation :

Les propriétés anti-inflammatoires puissantes des glucocorticoïdes ou cortisoniques ont été mises en évidence grâce à un rhumatologue, Ph. Hench, qui avait remarqué dès 1938 l'action favorable de la grossesse et des ictères sur la polyarthrite rhumatoïde. Dix ans plus tard, il eut l'idée d'essayer les glucocorticoïdes fournis par Kendall pour traiter avec succès vingt-et-un patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Si l'hypothèse de départ de Hench se révéla erronée : la rémission de la polyarthrite rhumatoïde n'est pas due à la sécrétion naturelle de glucocorticoïdes mais à des facteurs immunologiques, en revanche les puissantes propriétés anti-inflammatoires des corticoïdes se confirmèrent dans de nombreux domaines de la pathologie. Ces propriétés s'exercent sur tous les stades de la réaction inflammatoire, y compris les phases les plus initiales.

Depuis les travaux de Weissman et col. en 1963, qui remarquèrent l'inhibition par les cortisoniques de la libération des enzymes lysosomiales, puis ceux de Gryglewski en 1975, qui démontra que les cortisoniques inhibent la synthèse des prostaglandines en bloquant la libération de leur précurseur l'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires, la compréhension des effets des cortisoniques sur l'inflammation s'est encore affinée. Des travaux récents (1) montrent que les cortisoniques agissent sur l'inflammation en induisant la synthèse de protéines spécifiques, les lipocortines. C'est principalement grâce à ces protéines, véritables "second messagers" des cortisoniques, que les cortisoniques exerceraient leur action inflammatoire sur les membranes cellulaires.

1.3. Méthylprednisolone et inflammation :

1.3.1. Rappel pharmacologique sur le Médrol :

1.3.1.1. Sur le plan pharmacocinétique : Le pic sérique obtenu après ingestion de 24 mg de Médrol est de 21 mcg/100 ml. Il est atteint en moyenne après deux heures. La demi-vie est comprise entre 2,5 et 3,5 heures. L'élimination est à la fois urinaire (30 % de la dose administrée) et biliaire.

49

1.3.1.2. Dérivé delta méthylé non fluoré, la méthylprednisolone présente différentes caractéristiques par rapport à la prednisolone, qui sont résumées dans le Tableau 1. La méthylprednisolone est douée d'un pouvoir anti-inflammatoire cinq fois supérieur à celui de l'hydrocortisone et entraîne une rétention sodée relativement faible. Son effet freinateur sur l'axe corticotrope est inférieur à celui des corticoïdes halogénés.

1.3.1.3. Du point de vue posologie, 0,8 mg de méthylprednisolone sont équivalents à 1 mg de prednisone ou de prednisolone. Chez l'adulte, la dose d'attaque est de 0,4 à 0,8 mg/kg/jour de méthylprednisolone.

1.3.2. La méthylprednisolone est un corticoïde maniable.

A ce jour, la méthylprednisolone, toutes présentations confondues, a été impliquée dans plus de 10 000 publications. Qu'elles soient ouvertes ou contrôlées, l'ensemble des études dont la méthylprednisolone a fait l'objet, ont démontré son efficacité dans les indications classiquement admises de la corticothérapie.

Dans ce travail, nous ferons le bilan indication par indication des études ayant impliqué la méthylprednisolone orale.

IL EST IMPORTANT DE NOTER QUE LE MEDROL A FAIT L'OBJET D'ETUDES DONT CERTAINES REMONTENT A PLUS DE TRENTE ANS. IL VA DE SOI QUE LA QUALITE METHODOLOGIQUE DE CERTAINES D'ENTRE ELLES (LES PLUS ANCIENNES GENERALEMENT) EST INSUFFISANTE PAR RAPPORT AUX EXIGENCES MODERNES DE DEMANDES DE MISE SUR LE MARCHE D'UN EVENTUEL "NOUVEAU CORTICOIDE". CEPENDANT, LE RECUIL THERAPEUTIQUE ACQUIS, VIEUX D'UNE TRENTAINE D'ANNEES, FAIT DE CE PRODUIT UN CORTICOIDE DE REFERENCE DONT LE RAPPORT EFFICACITE/TOLERANCE EST PARFAITEMENT CONNU, ET NOUS AVONS CHOISI DE PRIVILEGIER, DANS LES TABLEAUX RECAPITULATIFS, SOIT DES ETUDES AVEC UNE METHODOLOGIE JUGEE ACCEPTABLE, SOIT DES ETUDES PRESENTANT UN INTERET PARTICULIER.

NOUS INSISTERONS EGALEMENT SUR LES SITUATIONS PATHOLOGIQUES DANS LESQUELLES DE FORTES POSOLOGIES DE CORTICOIDES SONT NECESSAIRES ET POUR LESQUELLES L'EMPLOI DU MEDROL, EN DEHORS DE LA VOIE PARENTERALE, NECESSITE LA PRISE REPETEE DE NOMBREUX COMPRIMES. DANS CES INDICATIONS, LE MEDROL, CORTICOIDE PARFAITEMENT ADAPTE A LA PATHOLOGIE ET BIEN TOLERE, DEVIENT PEU PRATIQUE SOUS SA FORME POSOLOGIQUE ACTUELLE DE COMPRIMES A 4 MG.

2. REVUE DE LA LITTERATURE INDICATION PAR INDICATION

2.1. Affections allergiques :

La prescription de corticoïdes dans les affections allergiques est une attitude thérapeutique devenue aujourd'hui classique, soit lorsque l'efficacité d'autres traitements comme les anti-histaminiques s'est révélée insuffisante soit lorsque la sévérité du tableau clinique l'impose d'emblée.

De nombreuses publications, les premières datant de la fin des années 1950, ont impliqué la méthylprednisolone dans cette indication, que ces manifestations soient localisées à la peau, à la sphère O.R.L. ou encore à l'appareil broncho-respiratoire.

2.1.1. Rhinites allergiques :

2.1.1.1. En ce qui concerne les rhinites allergiques (Tableau 2), E.B. Brown et T. Seideman (2) comparent l'efficacité de la méthylprednisolone et de la prednisone sur 131 patients âgés de dix à soixante-neuf ans, souffrant de rhume des foins. Leur étude est conduite en double aveugle, avec trois groupes de malades : le premier constitué de 44 sujets recevant la prednisone à raison de 15 mg/jour, le second constitué de 42 sujets recevant la méthylprednisolone aux mêmes posologies, enfin le troisième groupe avec 45 sujets sert de groupe de contrôle. Le bénéfice thérapeutique est apprécié par le patient lui-même sur l'évolution de ses symptômes. Les résultats de cette étude après vingt jours de traitement en moyenne montrent que la corticothérapie aux posologies utilisées n'est efficace que lorsque le taux de pollen est inférieur à 80. Lorsque cette condition est respectée, les patients sous méthylprednisolone sont moins gênés que ceux recevant la prednisone. Les effets secondaires décrits au cours de l'étude sont comparables dans les deux groupes traités ; ils sont cependant moins fréquents dans le groupe méthylprednisolone (13 contre 22). Les auteurs concluent que la méthylprednisolone est légèrement plus efficace et mieux tolérée que la prednisolone. Leur constatation est à rapprocher de ce que l'on sait aujourd'hui de ces deux produits, à savoir que le pouvoir anti-inflammatoire de la méthylprednisolone est légèrement supérieur à celui de la prednisolone et que la rétention sodée qu'elle induit est moindre.

2.1.1.2. Trois ans plus tard, une équipe canadienne (3) publie une étude ouverte portant sur trente-six malades allergiques au pollen d'Ambrosia dont la symptomatologie se manifeste soit par des rhinites saisonnières soit par des asthmes. Les auteurs comparent deux formes de méthylprednisolone administrées sur une période de trois à six semaines : d'une part une forme orale chez dix-neuf sujets à la posologie initiale de 20-24 mg/jour suivie d'une posologie d'entretien entre 8 et 12 mg/jour et d'autre part une forme retard injectée par voie IM chez dix-sept sujets à la dose de 80 mg au départ, éventuellement complétée par une nouvelle injection de 40 à 80 mg* une à deux semaines plus tard.

Dans chaque groupe, l'utilisation de broncho dilatateurs, d'anti-histaminiques ou de vasoconstricteurs est autorisée dès lors qu'elle est jugée nécessaire par le malade. L'efficacité de chacun des deux traitements est principalement jugée sur l'appréciation faite par le malade lui-même de l'évolution de ses symptômes.

Les résultats de cette étude montrent que les deux traitements sont efficaces et bien tolérés dans cette indication ; cependant, le faible nombre de patients dans chacun des groupes, et le fait qu'il s'agisse d'une étude ouverte, rendent les conclusions des études critiquables.

* Dépo-Médrol (acétate de méthylprednisolone - Laboratoires Upjohn)

2.1.1.3. Pour la même indication, à savoir allergie saisonnière au pollen, J. Miller (4) en 1971 utilise chez quarante-huit malades, la méthylprednisolone selon un schéma posologique dégressif par palier de 4 mg/jour sur six jours, à partir d'une dose initiale de 24 mg. Tous ces patients présentaient à l'entrée une inflammation occulo-nasale assez sévère malgré un traitement conventionnel pour justifier le recours à la corticothérapie. La régression de ce symptôme ainsi que l'appréciation portée par le malade sur le bénéfice que lui procure le traitement ont servi de critères d'évaluation de l'efficacité thérapeutique. Miller obtient quarante-deux succès sur les quarante-huit malades suivis et juge le traitement à la fois efficace et bien toléré. Cependant, il s'agit là encore d'une étude ouverte.

2.1.3.4. Les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse, autre aspect des affections allergiques ont également fait l'objet de publications impliquant la méthylprednisolone. Ainsi au cours d'une étude expérimentale, D.D. Stevenson et coll (5) rapportent, en 1980, le cas d'une malade asthmatique, allergique à l'aspirine dont la fonction respiratoire est conservée malgré un contact avec l'allergène grâce à un traitement par méthylprednisolone.

La même année, T.E. Podell et coll (6) rapportent leur expérience du traitement d'une insuffisance respiratoire secondaire à une hypersensibilité aux sels d'or chez une femme de soixante-quatorze ans. Le tableau associait dyspnée, éruption maculopapuleuse prurigineuse, hyperéosinophilie, avec à la radiographie une pneumopathie interstitielle persistant malgré une thérapeutique digitalo diurétique. Après une injection IV de 125 mg de méthylprednisolone, la malade est mise sous corticothérapie orale avec le même produit à la posologie de 50 mg/jour. Les résultats montrent un amendement des signes respiratoires en quatre jours avec disparition de la dyspnée. Les auteurs notent, dix jours après le début du traitement, une amélioration des images radiologiques qui se normalisent en trois semaines.

2.1.2. Affections allergiques respiratoires (Tableau 3) :

2.1.2.1. De toutes les affections respiratoires, l'asthme demeure l'indication centrale de la corticothérapie. Si son intérêt est discutable dans le traitement de la crise d'asthme en raison de son délai d'action, son utilisation est incontestée dans l'état de mal asthmatique en administration parentérale, et en traitement prolongé à la dose minimale efficace per os dans l'asthme paroxystique, l'asthme à dyspnée continue et l'asthme aspergillaire chez des patients ne réagissant pas aux autres thérapeutiques (7).

Les publications impliquant le Médrol dans ces indications, que les anglosaxons regroupent sous le terme d'"asthme chronique", s'étalent sur plusieurs années.

Parmi les plus anciennes, on note celle que E. G. Wigant (8) en 1958 qui traite, par des posologies moyennes de 4 mg de méthylprednisolone associée à d'autres produits, douze malades aux antécédents anciens d'asthme allergique. Dans tous les cas, cet auteur obtient des résultats satisfaisants tant sur la prévention des crises que sur le traitement de la dyspnée sans noter d'effets indésirables.

2.1.2.2. La même année, W.A. Niermann (9) expose son expérience du traitement de quarante-sept enfants asthmatiques âgés de trois ans à quinze ans. Il utilise des posologies initiales de 10-15 mg de méthylprednisolone jusqu'à régression des symptômes et, dans certains cas maintient une posologie minimale efficace de 2 à 11 mg/jour pendant une durée variant de deux semaines à deux mois. Pour vingt-quatre malades, il obtient une suppression des symptômes en vingt-quatre heures, pour quinze autres en deux jours, tandis que les six enfants restant sont améliorés au troisième jour. Les effets secondaires rapportés sont ceux de la corticothérapie, en l'occurrence, essentiellement faciès cushingoïde et retard de croissance.

2.1.2.3. Plus tard, Klaustermeyer et coll (10) publient une étude comparant l'effet d'une corticothérapie continue pendant dix jours à celui d'une corticothérapie à jours alternés pendant trois semaines sur un même groupe de six malades asthmatiques selon les critères de l'American Thoracic Society, âgés de trente-quatre à soixante-quatre ans. Le corticoïde choisi est la méthylprednisolone, éventuellement associée à un traitement broncho-dilatateur antérieurement prescrit. Le traitement est conduit de la façon suivante : un jour après l'administration IV de 125 mg de méthylprednisolone, tous les malades reçoivent 32 mg per os et au dixième jour, leur fonction respiratoire est comparée aux données de départ. A partir du onzième jour, ils reçoivent la même posologie toutes les quarante-huit heures. Les résultats de cette étude montrent 1) que tous les malades sont améliorés au dixième jour du traitement, 2) que pendant les trois semaines de corticothérapie à jours alternés, il existe une recrudescence des symptômes à la fin des journées sans méthylprednisolone. Il s'agit là de résultats à interpréter avec prudence, du fait du petit nombre de patients enrôlés, et surtout du fait qu'il ne s'agit pas là d'une véritable étude en cross-over, mais d'une simple substitution d'une corticothérapie journalière apparemment efficace à une corticothérapie à jours alternés correspondant en fait à une diminution de moitié des doses de corticoïdes ingérées. Il est par contre intéressant de noter que les résultats observés sont perturbés uniquement pendant les jours sans corticothérapie de la deuxième période de traitement, démontrant ainsi que l'activité biologique de 32 mg de méthylprednisolone (pris en une fois) ne dépasse vraisemblablement pas vingt-quatre heures dans cette pathologie.

2.1.2.4. Ces résultats sont à comparer à ceux de C.J. Falliers et coll. (11). En effet, ces auteurs administrent à trente patients asthmatiques ayant déjà reçu plusieurs cures de corticothérapie, des posologies moyennes de 24 mg tous les deux jours de méthylprednisolone associée éventuellement à un broncho-dilatateur et un sympatomimétique en aérosol, et montrent qu'il n'y a pas de différence sur la fréquence des inhalations nécessaires entre les jours avec et les jours sans traitement corticoïde. Cependant, il s'agit là encore d'une étude "de substitution" n'ayant pas de réelle valeur comparative vis-à-vis du traitement standard journalier.

2.1.2.5. Citons enfin, l'étude de G.G. Shapiro et coll. (12) menée en double aveugle contre placebo sur vingt-huit enfants présentant un V.E.M.S. inférieur à 80 % de sa valeur en dehors des crises, malgré un traitement broncho-dilatateur. Quinze malades ont reçu un placebo, les treize autres la méthylprednisolone à la posologie initiale de huit comprimés à 4 mg avec pour consigne de prendre chaque jour un comprimé de moins que la veille. Dans chaque groupe le traitement broncho-dilatateur a été poursuivi. Les patients étaient évalués aux premier, septième et quatorzième jours après l'entrée dans l'étude, par un examen clinique et spirométrique. Les tests statistiques ont donné des résultats en faveur du produit actif, avec notamment plus de malades dans le groupe placebo présentant encore au septième jour une altération du V.E.M.S. Cet essai est méthodologiquement correct.

Cet essai et ceux que nous avons déjà mentionnés, montrent l'intérêt thérapeutique de la corticothérapie en général, et de la méthylprednisolone en particulier, dans le traitement des asthmes sévères par la fréquence des crises, ou par la dyspnée résiduelle qui les accompagne, notamment lorsqu'ils ne répondent que partiellement à un traitement broncho-dilatateur.

En conclusion, depuis les premiers travaux sur la cortisone à la fin des années 1940, la preuve de l'efficacité des corticoïdes utilisés comme anti-allergiques, notamment dans l'asthme, n'est plus à faire. La méthylprednisolone s'inscrit donc dans l'arsenal thérapeutique du traitement de ces indications auxquelles on peut ajouter aussi la maladie sérique. Cette pathologie généralement consécutive à l'emploi de sérum hétérologue relève également dans les cas sévères d'une corticothérapie à la dose de 40 à 60 mg/jour de prednisone ou équivalent, soit 32 à 50 mg de méthylprednisolone.

2.2.. Affections dermatologiques (Tableau 4) :

Parmi les affections dermatologiques, nombreuses sont celles dont l'origine auto-immune ou immuno-allergique justifie une corticothérapie. Cette attitude thérapeutique a même transformé le pronostic de certaines maladies, comme le pemphigus vulgaire dont l'évolution spontanée est constamment mortelle.

Les publications que nous rapporterons impliquent le Médrol dans des pathologies variées comme le pemphigus vulgaire, la dermatite bulleuse herpétiforme, la dermatite de contact, l'eczéma, la dermatite atopique et l'urticaire.

2.2.1. Ainsi au cours d'un symposium en 1958 F.X. Dwyer (13) présente son expérience de la méthylprednisolone sur 165 malades souffrant d'affection dermatologiques antérieurement traitées par prednisolone. Parmi ces sujets, quatorze avaient reçu la prednisolone pendant les deux années précédentes pour des affections chroniques : trois pour un pemphigus, un pour un dermatite herpétiforme sévère, quatre pour un eczéma numulaire diffus, quatre pour dermatite exsudative atopique jugée sévère et enfin deux pour neurodermatite lichénoïde étendue.


Dwyer rapporte que chez ces quatorze malades soignés par corticothérapie au long cours, les posologies d'entretien permettant un contrôle efficace de la symptomatologie sont moindres lorsque la méthylprednisolone est utilisée et que pour l'ensemble des sujets, ce produit est en général mieux toléré que la prednisolone, sauf en ce qui concerne la survenue de céphalées qui seraient plus fréquentes. La multiplicité des diagnostics sur un nombre restreint de malades, l'imprécision quant aux posologies utilisées, ne permettent guère de tirer de conclusions précises de ce travail.

La même année, L.C. Goldberg (14) expose son expérience de la méthylprednisolone sur une série de 201 malades parmi lesquels on compte entre autres diagnostics vingt-deux dermatites de contact, treize eczêmas, dix-sept urticaires et cinq dermatites médicamenteuses. Le schéma thérapeutique utilisé a été le suivant : posologie moyenne de méthylprednisolone : 8 à 12 mg/jour pendant deux semaines, utilisée en monothérapie ou associée à un traitement local. Dans tous les cas, la corticothérapie a été maintenue dix à douze jours après la régression des symptômes. Là encore, la multiplicité des diagnostics dermatologiques (17 au total !) et l'absence de groupe contrôle rend les résultats peu convaincants en ce qui concerne l'efficacité, d'autant plus que certains diagnostics ne relèvent plus aujourd'hui d'un traitement de ce type (psoriasis, zona, dermatite séborrhéique, etc.). Par contre, le nombre relativement élevé de patients inclus donne une estimation plus intéressante de la fréquence des effets secondaires : onze effets secondaires sont en effet rapportés (5,5 %) à type de gastralgies, crampes, excitation, dépression et aggravation d'une acné.

2.2.3. La publication de F. Kalz (15) entre dans le même registre. Il traite par triamcinolone à la posologie de départ de 20 mg/jour, quarante-huit malades souffrant d'affections dermatologiques diverses. Parmi ces sujets, six (4 présentant une dermatite atopique, 1 présentant une dermatite de contact ou toxinique et 1 représentant une pelade) devront interrompre leur traitement initial à cause d'effets secondaires et seront mis sous méthylprednisolone. L'auteur constate qu'il est nécessaire d'administrer des doses plus importantes de méthylprednisolone pour obtenir les mêmes effets qu'avec le triamcinolone, mais qu'en revanche, la méthylprednisolone est mieux tolérée.

2.2.4. Bien qu'elle ait un caractère anecdotique, on peut également mentionner une observation publiée (16) dans un numéro du *British Medical Journal* en 1960. Il s'agit d'un homme de trente-et-un ans traité par 35 mg de prednisone/jour pour pemphigus vulgaire. La symptomatologie est bien contrôlée par le traitement, mais les effets secondaires, essentiellement faciès cushingoïde et rétention hydrique imposent l'arrêt de la prednisone qui est remplacée par le triamcinolone. Ce second produit ne permet pas d'améliorer la tolérance de la corticothérapie et un troisième traitement par méthylprednisolone est institué. En quelques semaines, on note une disparition des signes qui avaient suscité l'arrêt des produits précédents, et le malade après trois mois retrouve une activité professionnelle normale.

Les publications que nous avons présentées illustrent l'intérêt thérapeutique des corticostéroïdes en général et de la méthylprednisolone en particulier dans les affections dermatologiques ayant une origine auto-immune ou immuno-allergique. Certes, la méthodologie utilisée dans ces études ne répond pas aux critères que l'on exige aujourd'hui pour démontrer l'efficacité d'un nouveau produit, mais en l'occurrence, le recul thérapeutique acquis par cette classe pharmacologique a confirmé certains résultats obtenus par les anciens auteurs.



2.3. Affections digestives :

2.3.1. Poussées évolutives des rectocolites hémorragiques (Tableau 5)

2.3.1.1. Il s'agit d'une indication classique des corticoïdes : ceux-ci agissent à la fois en atténuant la gravité des symptômes coliques ou extra coliques et en diminuant la fréquence des poussées successives.

Les premières publications impliquant la méthylprednisolone dans cette indication remontent aux années 1950 : celle de J.B. Kirsner (17) et coll. est en l'occurrence l'une des plus anciennes. Sur les onze patients qu'il traite par 10 à 120 mg/jour de Médrol le plus souvent après une cure d'A.C.T.H. il ne constate que deux échecs : le premier est dû au développement d'une tumeur polypoïde du colon ascendant et le second survient après une période d'efficacité de trois semaines. Un effet secondaire est noté : glycosurie persistante malgré de faibles doses de Médrol.

2.3.1.2. Au cours d'un symposium en 1968 F. Rosenberg (18) rapporte son expérience de la corticothérapie par la méthylprednisolone. Dans sa série comportant 74 malades, deux sont atteints de colite ulcéreuse et traités par des posologies de l'ordre de 10 mg/jour avec des résultats satisfaisants.

2.3.1.3. Plus récemment une équipe italienne (19) a comparé le Médrol à des doses progressivement décroissantes (8 mg deux fois/jour pendant le premier mois puis 8 mg/jour le deuxième mois, puis 4 mg un jour sur deux le troisième mois) à l'A.C.T.H. (une ampoule trois fois/semaine le premier mois puis une ampoule deux fois/semaine le deuxième mois, puis une ampoule/semaine le troisième mois), chez quarante-neuf malades répartis en deux groupes dont l'âge varie de quatorze à soixante-huit ans (moyenne 41 ans). Tous les malades reçoivent de la salazopyrine en plus du corticoïde. Le nombre de perçus de vue est important dans cette étude (dix perçus de vue) et on doit noter également que cinq patients ont dû interrompre leur traitement pour effet secondaire. Comparée aux deux autres, cette étude est néanmoins méthodologiquement la plus satisfaisante. Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes en terme d'efficacité ou de tolérance. Tous les malades sont améliorés au troisième mois.

2.3.2. Poussées évolutives de la maladie de Crohn (Tableau 6) :

Classiquement utilisée depuis bientôt une trentaine d'années dans cette indication, la corticothérapie reste réservée aux poussées évolutives de la maladie.

Parmi les publications qui ont impliqué le Médrol dans cette indication, nous ne rapporterons que deux articles relativement récents :

2.3.2.1. Le premier est une observation caractéristique (20) de l'évolution favorable sous traitement médical d'une obstruction iléale compliquant la maladie. Il s'agit en effet d'une obstruction du grêle survenant chez un enfant de douze ans atteint de maladie de Crohn traitée médicalement à deux reprises avant l'obtention d'une rémission durable sous 40 mg/jour de méthylprednisolone. Considérant le risque de récurrence de lésions iléales après traitement chirurgical, les auteurs insistent sur l'intérêt de la corticothérapie lorsque l'obstruction est liée à l'inflammation.

67

2.3.2.2. Le second est une étude multicentrique (21) contrôlée comparant en double aveugle l'efficacité de la méthylprednisolone et de la salazopyrine utilisées seules ou en association, au placebo. Les 452 sujets inclus dans cet essai, présentaient différentes phases de la maladie objectivées par l'indice d'activité de la maladie : "Crohn Disease Activity Index" (CDAI), 160 d'entre eux avaient déjà été traités et 293 recevaient le traitement pour la première fois. Selon son C.D.A.I. chaque sujet recevait soit un traitement d'attaque de six semaines à posologie dégressive de méthylprednisolone (de 48 à 12 mg/jour), soit un traitement d'entretien (8 mg/jour). Chaque groupe de traitement était finalement évalué deux ans après l'entrée dans l'essai, entre autres critères sur l'évolution du C.D.A.I. A ce moment 192 patients restaient évaluables.

Les résultats de cette étude montrent que chez des sujets jamais traités auparavant, seule l'association des deux produits actifs serait peut-être supérieure au placebo alors que tous les groupes de traitement diffèrent significativement du placebo chez les patients déjà traités. La méthylprednisolone utilisée seule donne les meilleurs résultats pour les index de gravité élevés. Chez les malades en phase quiescente de la maladie, à l'entrée dans l'essai aucun groupe de traitement n'est supérieur au placebo. Enfin, l'étude montre que si des sujets répondent à un traitement d'attaque, une corticothérapie d'entretien est bénéfique. Il s'agit là d'une étude dont la qualité méthodologique est remarquable, et dont les résultats montrent clairement la place de la corticothérapie chez les patients présentant une maladie de Crohn en phase active. Il est à noter toutefois que la dose utilisée de Salazopyrine a été critiquée car considérée comme trop faible pour certains, ce qui nuirait aux résultats observés dans les groupes utilisant ce produit.

2.4. Affections endocriniennes :

2.4.1. Les glucocorticoïdes ont une action qui s'oppose à celle de la vitamine D. Ils diminuent de façon importante l'absorption intestinale de calcium et peuvent entraîner une négativation de la balance calcique. Cette propriété a été logiquement utilisée pour traiter des hypercalcémies associées à certains cancers.

Leur action anti-inflammatoire donne des résultats spectaculaires dans les formes importantes de thyroïdite de De Quervain avec signes locaux sévères et réaction inflammatoire marquée.

Enfin, ils peuvent constituer un traitement substitutif dans les hyperplasies surrénales congénitales en sachant que le produit de choix dans cette indication est la cortisone ou l'hydrocortisone.

2.4.2. Ainsi en 1980, L. Abad (22) et coll. rapporte le cas d'une patiente de vingt-trois ans présentant un pseudohermaphrodisme masculin par déficit en 17 alpha-hydroxylase qui consulte pour aménorrhée primitive. Après une laparotomie, la malade présente des signes d'insuffisance surrénale aiguë pour laquelle il est prescrit 40 mg de méthylprednisolone IV pendant deux jours, puis 16 mg/jour de Médrol pendant deux mois au cours desquels la symptomatologie clinique et biologique se stabilise.

57

2.4.3. L'expérience de A. Bongiovanni et W.R. Eberlin (23) se rapproche de l'observation précédente : ces auteurs ont en effet traité par le Médrol cinq malades entre quatre et vingt-quatre ans porteurs d'hyperplasie surrénale congénitale. L'effet du traitement contrôlé par la diminution de l'excrétion urinaire des 17 cétostéroïdes est optimal dans tous les cas, excepté chez l'enfant de quatre ans, pour une posologie de Médrol de 6 mg/jour.

2.4.4. Concernant le traitement symptomatique de la thyroïdite de De Quervain, l'intérêt de la corticothérapie utilisée à des posologies dégressives sur un mois à partir de 20-30 mg/jour d'équivalent prednisone est spécifié dans "Drug Of Choice" (24). Elle permet notamment une diminution précoce de la symptomatologie inflammatoire et procure au malade un confort supérieur à celui des analgésiques.

2.4.5. Le même ouvrage ainsi que le "Cecil Textbook of Medicine" (25) mentionnent également l'utilisation des corticoïdes dans le traitement des hypercalcémies en particulier associées à des lésions néoplasiques à des doses de 50 à 100 mg/jour en équivalent cortisone, en vertu de leur action s'opposant à la vitamine D.

Il va de soi que l'ensemble de ces publications ne concerne que des observations ou expériences cliniques impliquant le Médrol dans le traitement des hyperplasies surrénales congénitales ainsi que les extraits des ouvrages de référence où l'on mentionne la corticothérapie comme couramment admise dans le traitement de la thyroïdite non suppurée et de l'hypercalcémie paranéoplasique ; ces éléments ne peuvent donc en eux-mêmes constituer une preuve réelle de l'efficacité de la méthylprednisolone dans l'indication concernée, mais l'intérêt de la corticothérapie est aujourd'hui confirmé par de nombreuses années d'expérience.

2.5. Affections hématologiques

2.5.1. Purpura thrombopénique idiopathique (auto-immun) (Tableau 7)

Cette affection assez fréquente évolue sur un mode aigu spontanément vers la guérison dans 90 % des cas de l'enfant alors qu'elle tend volontiers vers la chronicité dans 80 % des cas de l'adulte.

La mortalité, en particulier par hémorragie cérébro-méningée est heureusement rare, survenant notamment chez l'adulte. Elle justifie le traitement corticoïde à la période initiale associé, dans les formes réfractaires et/ou chroniques, (thrombopénie persistant après six mois, malgré le traitement) à une splénectomie.

2.5.1.1. Le mode d'action des corticostéroïde dans cette indication particulière reste imprécis. Toutefois dans une étude publiée en 1978, R.I. Mandin et T.P. Stassel (26) traitent six malades présentant une thrombopénie persistante malgré un traitement médical plus splénectomie par 96 mg/jour de méthylprednisolone pendant cinq jours et montrent qu'avec la remontée des plaquettes (3 à 10 fois plus que le taux basal), il existe une altération des propriétés de phagocytose des granulocytes. Aucune modification de la liaison anticorps - plaquettes ni de la quantité d'anticorps présente dans le sérum n'étant constatée, ces auteurs émettent l'hypothèse que la corticothérapie pourrait augmenter le nombre des plaquettes en diminuant globalement la capacité de phagocytose des granulocytes.

Une telle étude (même si la méthodologie est imparfaite) montre un rapport bénéfique/risque favorable pour la corticothérapie en général et la méthylprednisolone en particulier.

2.5.1.2. De même, parmi les huit malades présentant un purpura thrombopénique idiopathique (27) dont les observations sont rapportées par Yunis et Harrington, sept répondent favorablement à la méthylprednisolone à des posologies variant de 16 à 80 mg/jour, selon qu'il y a eu ou pas traitement préalable (splénectomie et/ou corticothérapie).

2.5.1.3. En ce qui concerne l'efficacité de la corticothérapie dans cette indication, des résultats satisfaisants sont également obtenus par A. Saenz et coll. (28) sur les cent douze malades évaluables de leur étude, parmi lesquels 94 sont traités trois mois ou moins de trois mois après le début de la maladie, et les autres plus tardivement. La posologie journalière de méthylprednisolone qu'ils utilisent est de 2-3 mg/kg pendant deux à trois semaines puis dégressive sur quinze jours. Sur les cent douze malades, 78 sont en rémission complète à la fin du traitement, onze en rémission partielle, sept présentent une corticodépendance et seize sont des échecs. L'évaluation des résultats selon la précocité de la mise en route de la thérapeutique montre que 80 % des sujets traités avant trois mois d'évolution de la maladie sont en rémission complète contre 16 % de ceux qui sont soignés plus tardivement.

En conclusion, la corticothérapie est aujourd'hui classiquement utilisée dans cette indication. Le "Merck Manual" de 1982 préconise un traitement initial par 60 à 80 mg/jour d'équivalent prednisone chez l'adulte et 1 mg/kg chez l'enfant pendant trois à quatre semaines avec sevrage progressif. Dans les cas réfractaires à une telle thérapeutique, une augmentation des posologies jusqu'à 80-100 mg d'équivalent prednisone pendant sept jours peut être utile pour faire remonter les plaquettes avant de pratiquer une splénectomie.

2.5.2. Anémies hémolytiques auto-immunes

Comme pour l'indication précédente, la corticothérapie est le traitement de choix en première intention dans le traitement des anémies hémolytiques auto-immunes et plusieurs ouvrages s'y réfèrent : Clinical Hematology (Wintrobe, Lee et coll. 7th Edition), Encyclopédie Medico-Chirurgicale.

Les posologies classiquement utilisées sont de l'ordre de 40 mg/m² d'équivalent prednisone le traitement d'attaque suivi d'un traitement d'entretien aux posologies minimales efficaces.

Quelques publications (29), (30), (31), ont impliqué la méthylprednisolone dans cette indication, mais il s'agit le plus souvent de l'utilisation de la forme injectable en traitement initial.

Toutefois, en 1958, Yunis et Harrington (27) rapportent deux observations où le Médrol a été utilisé chez des sujets souffrant de leucémie lymphoïde chronique et présentant par ailleurs une anémie hémolytique devenue inquiétante. Dans les deux cas, l'administration de méthylprednisolone à une posologie de 100 mg/jour progressivement réduite à 40mg/jour en vingt-et-un jours a entraîné une remontée des chiffres de l'hémoglobine et du taux des réticulocytes.

57

Les mêmes auteurs rapportent encore leur expérience pour cinq malades, qui ne présentaient pas d'autres perturbations de leur formule sanguine que l'anémie hémolytique. L'administration de méthylprednisolone à des doses quotidiennes de 24 à 100 mg selon que les malades ont déjà reçu ou non une corticothérapie préalable leur donne des résultats qu'ils qualifient de satisfaisants à excellents.

L'ensemble des résultats évoqués dans cette indication n'a qu'un caractère anecdotique et n'est pas en faveur de l'intérêt particulier de la méthylprednisolone en termes d'efficacité ou de tolérance par rapport à un autre corticoïde.

2.5.3. Erythroblastopénies chroniques de l'adulte et de l'enfant

Les publications impliquant spécifiquement la méthylprednisolone dans cette indication sont rares. Néanmoins, les érythroblastopénies étant parfois liées à une auto-immunisation anti-érythroblastique, leur traitement peut relever entre autres médications de la corticothérapie. Elle donne en l'occurrence de bons résultats dans la maladie de Blackfan-Diamond.

2.5.3.1. En 1958 Yunis et Harrington (27) traitent deux cas d'érythroblastopénie de l'adulte par la méthylprednisolone. Le premier était associé à une tumeur du thymus et n'avait pas répondu à l'exérèse de la tumeur précédée et suivie pendant quinze jours par un traitement à la prednisone (60 mg/jour). Sous méthylprednisolone à la posologie journalière de 100 mg, les auteurs ont assisté à une remontée du chiffre des réticulocytes et de l'hémoglobine telle que ce sujet ne nécessitait plus de transfusion.

Le second cas était celui d'un homme de cinquante-et-un ans antérieurement traité sans résultats par 40 mg/jour de prednisone pendant seize jours. Après passage à la méthylprednisolone aux mêmes doses de malade a vu son chiffre d'hémoglobine passer de 9,2 g % après deux transfusions, à 12 g % en quarante-huit jours sans qu'il ait été nécessaire de le retransfuser.

2.5.3.2. Plus récemment dans un article de l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale, D. Fièvre (32) a proposé de réaliser le traitement d'attaque des érythroblastopénies chroniques par 1 mg à 1,5 mg d'équivalent prednisolone par voie orale ou parentérale pendant au moins trois semaines.

C'est dire que la corticothérapie est admise dans cette indication et le Médrol comme les autres produits de cette classe pharmacologique, a sa place dans le traitement de cette pathologie.

2.6. Affections néoplasiques (Tableau 3)

2.6.1. En hématologie, la corticothérapie présente un intérêt particulier puisqu'il a été retrouvé un effet cytolytique des glucocorticoïdes aussi bien in-vivo qu'in-vitro sur des cellules leucémiques ou des thymocytes, ainsi que certaines lignées lymphoïdes. Toutefois c'est dans la leucémie aiguë de type lymphoblastique que l'intérêt de la corticothérapie est le plus marqué.

En 1958, Yunis et Harrington (27) rapportent leur expérience de l'utilisation de la méthylprednisolone chez cinquante-huit malades atteints par différentes pathologies hématologiques.

Il s'agissait dans cinq cas de leucémies aiguës lymphoblastiques en rechute, préalablement traité par l'association prednisone ou cortisone + 6 mercaptopurine. Dans cette série, l'efficacité de la méthylprednisolone était difficilement appréciable dans la mesure où l'on sait que le taux de réponse des L.A.L. en rechute est moins satisfaisant que celui des traitements d'induction. Cependant, ces auteurs ont obtenu dans un cas, chez un garçon de seize ans, une rémission complète de un mois et demi avec des posologies de méthylprednisolone de 80 mg/jour.

La même équipe a traité treize malades pour leucémie lymphoblastique chronique parmi lesquels douze ont reçu des posologies journalières variant de 12 à 160 mg (Tableau 8). Leur résultats ont été jugés satisfaisants et marqués par une amélioration subjective de la sensation de bien-être, de l'appétit et du tonus ainsi que par une augmentation significative de l'hémoglobininémie. Cependant, un des patients a développé une pneumonie staphylococcique pendant la corticothérapie, pneumonie ayant entraîné un décès.

Aujourd'hui, la prednisone fait partie de la plupart des protocoles d'induction/consolidation des L.A.L. à la posologie de 15 à 60 mg/m²/jour, associée à la vincristine, des traitements du myélome à la posologie de 2 mg/kg/jour associée au melphalan et éventuellement à la vincristine, et des protocoles de traitement des lymphomes non-hodgkiniens (33). Ainsi Oviatt et coll. (34) utilisent soit 40 mg/jour de méthylprednisolone soit 40 mg/m²/jour de prednisone, associées à une chimiothérapie pour traiter un syndrome de compression neurologique chez deux malades atteints de lymphome non-hodgkinien et obtiennent des résultats satisfaisants.

2.6.2. Par ailleurs, l'utilisation des corticoïdes dans les affections néoplasiques relève de deux préoccupations :

- traiter la douleur en levant son éventuelle composante inflammatoire,
- proposer une thérapeutique palliative de la cachexie ;

ceci a bien été mis en évidence par les travaux de Bruera et coll. (35), qui ont conduit une étude contrôlée en double aveugle et montré que la méthylprednisolone a un effet antalgique supérieur au placebo dans une population de trente-et-un cancéreux au stade terminal.

De plus, cette étude a montré une efficacité supérieure de la méthylprednisolone par rapport au placebo sur l'ensemble des items considérés touchant à la qualité de vie (appétit, état nutritionnel, activité journalière, humeur dépressive) à l'exception du niveau d'anxiété qui n'est pas amélioré significativement par rapport au placebo.

2.7. La corticothérapie dans les syndromes néphrotiques

De toutes les atteintes glomérulaires, la néphrose lipoïdique est l'indication qui répond le mieux à la corticothérapie. Pour Lagrue (36) le traitement constitue un véritable test diagnostique.

2.7.1. Ainsi huit enfants âgés de un à sept ans et présentant un néphrose lipoïdique sont entrés dans l'étude de Fontana et Kuttner (37) pour recevoir un traitement par 0,3 à 0,6 mg/kg/jour de méthylprednisolone trois jours par semaine pendant trois semaines. Dans tous les cas, le traitement a permis la disparition des oedèmes et de la protéinurie ainsi qu'une diminution importante voire une normalisation des valeurs du cholestérol.

47

Des résultats, également satisfaisants, ont été obtenus par Z. Laron et coll. (38), dans la même indication, chez trois enfants traités par méthylprednisolone à posologie dégressive, à partir de 32 à 40 mg/jour.

Toutefois, si l'efficacité de la corticothérapie est unanimement reconnue dans le traitement de la néphrose lipoïdique que l'on rencontre surtout chez l'enfant, elle soulève encore des controverses dans certains syndromes néphrotiques de l'adulte dont l'histologie varie considérablement d'une étiologie à l'autre.

2.7.2. Dans une publication de 1962, N.C. Kerbel (39) rapporte néanmoins le cas d'un malade de quarante-deux ans qui présentait une glomérulonéphrite extra-membraneuse et dont la fonction rénale s'est améliorée sous méthylprednisolone prescrite à la posologie de 80 mg/jour pendant une semaine puis 48 mg/jour pendant six semaines. En effet chez ce patient la protéinurie des 24 heures est passée pendant le traitement de 18,8 g à 3-5 g et la clairance de la créatinine de 43 ml/mn à 106 ml/mn.

Malheureusement, l'institution du traitement chez ce malade a pu être à l'origine du développement quatre mois après le début de la corticothérapie d'une infection pulmonaire sous-jacente à nocardia dont il est décédé.

2.7.3. Plus récemment J. Mustonen et coll (40) ont traité six malades porteurs de glomérulonéphrites à dépôts d'IgA mésangiaux par 40-60 mg/jour de méthylprednisolone ou prednisolone chez l'adulte et 60 mg/m²/jour chez l'enfant.

Tous les sujets présentaient les signes du syndrome néphrotique : parmi eux trois auront répondu favorablement au traitement. Ils présentaient à l'entrée des lésions glomérulaires mineures et l'auteur conclut que dans ces cas particuliers, la corticothérapie est justifiée.

La collation de l'ensemble de ces cas cliniques permet de conclure à l'efficacité de la méthylprednisolone qui, à l'image des autres corticoïdes, peut être proposée au décours du traitement des syndromes néphrotiques. On peut regretter l'absence d'études contrôlées avec d'autres corticoïdes, ou d'études comparant plusieurs doses de méthylprednisolone dans les indications susmentionnées.

2.8. Affections neurologiques

2.8.1. Sclérose en plaque en poussée

L'utilisation de la corticothérapie dans cette indication est aujourd'hui bien codifiée : une étude multicentrique réalisée aux U.S.A. de 1965 à 1969 (41) avec une méthodologie rigoureuse et en double insu, a montré que l'évolution d'une poussée était modifiée par l'utilisation de l'A.C.T.H. pendant une semaine.

Au décours du traitement et pendant les trois semaines suivantes, les patients traités ont été significativement améliorés par rapport aux malades sous placebo. Cet effet tend à s'estomper dès la quatrième semaine et deux mois après, il n'y a plus de différence entre les deux groupes. Ce résultats joint aux conclusions négatives de quelques rares tentatives de corticothérapies au long cours (42), ont conduit la plupart des auteurs à préconiser l'utilisation des corticoïdes en cures courtes lors des poussées évolutives de la maladie et à proscrire au contraire les corticothérapies dites d'entretien ; la méthylprednisolone ne fait bien entendu pas exception à la règle.

5

Une dose d'attaque doit être maintenue quinze jours à un mois puis diminuée progressivement, la durée totale de la cure ne se prolongeant pas habituellement au-delà de deux ou trois mois. La posologie de la dose d'attaque est habituellement de 1 mg/kg/jour.

2.8.2. Oedème cérébral de cause tumorale ou traumatique (Tableau 9)

Les premiers essais thérapeutiques par corticoïdes dans les oedèmes cérébraux remontent à 1940. Depuis, de nombreux travaux ont été consacrés à ce sujet, pourtant des zones d'ombres persistent quant au mécanisme d'action, et certaines indications sont encore discutées. Ainsi, l'utilisation des corticoïdes dans le traitement de l'oedème cérébral d'origine traumatique ne fait pas l'unanimité dans la communauté scientifique internationale tant en ce qui concerne les posologies employées que l'intérêt de l'attitude thérapeutique par rapport à la morbidité et la mortalité.

Deux études ont impliqué spécifiquement la méthylprednisolone dans le traitement de l'oedème cérébral :

2.8.2.1. La première a été réalisée en France (43) et a porté sur quarante sujets dont dix-neuf présentaient un oedème cérébral d'origine tumorale, quinze un oedème d'origine traumatique et enfin six un oedème en rapport avec une malformation vasculaire. Le traitement a duré de cinq à dix jours dans vingt-six cas et plus de dix jours dans quatorze cas, les doses totales de méthylprednisolone ayant varié de 280 mg pour les cures brèves à 2 960 mg pour les cures longues (maximum 44 jours). Les résultats de cette étude ont été jugés très satisfaisants dans la majorité des cas et la tolérance clinique bonne (malgré la survenue d'un décès à la suite d'une septicémie). L'absence de précision quant aux critères de sélection et aux critères d'évaluation de la thérapeutique ne permettent pas de conclure à l'intérêt d'une telle thérapeutique, surtout en cas d'oedème d'origine traumatique.

2.8.2.2. La seconde (44) a été conduite par une équipe anglaise sur quinze patients (11 malades porteurs d'astrocytomes et 4 présentant une tumeur cérébrale métastatique). Les posologies de méthylprednisolone utilisées dans cette étude sont nettement supérieures à celle de la précédente puisqu'elles atteignent 400 mg/jour (25 x 16mg), un jour sur deux.

Parmi les sujets porteurs d'une tumeur primitive, le traitement a donné des résultats satisfaisants dans cinq cas avec une survie moyenne de quatre mois.

Dans l'autre groupe, trois patients sur quatre ont été améliorés par le traitement. Dans tous les cas la qualité de la survie a été appréciée par l'échelle de Karnofski et c'est justement sur ce point qu'insistent les auteurs en disant que si le traitement n'a pas prolongé la survie des malades, il a amélioré sa qualité. Cette étude montre (avec un faible nombre de cas il est vrai) l'excellente tolérance digestive de posologies journalières considérables de méthylprednisolone (400 mg) et l'absence d'effets secondaires particuliers observés avec cette posologie.

2.9. Affections ophtalmologiques (Tableau 10)

Les indications des corticoïdes en ophtalmologie sont nombreuses puisqu'elles englobent toutes les manifestations inflammatoires ou allergiques dont ces produits sont un traitement symptomatique.

La voie d'administration est fonction de la localisation de l'affection et de la gravité. Les affections des paupières et du segment antérieur relèvent du traitement local seul. Les affections du segment postérieur (uvéites postérieures, papillites) justifient un traitement général (45), (46).

Comme les autres produits de sa classe pharmacologique, la méthylprednisolone a fait l'objet de quelques publications dans des indications ophtalmologiques.

2.9.1. Ainsi en 1958 Dan M. Gordon (47) rapporte son expérience de l'utilisation du Médrol dans cinq cas d'uvéite antérieure et quatorze cas d'uvéite chronique.

Pour la première indication, il utilise des posologies quotidiennes de 20 mg associées à un traitement corticoïde local qui permet de réduire les doses de méthylprednisolone per os tout en contrôlant l'affection.

Pour le traitement des uvéites chroniques il utilisè des posologies initiales de 20 à 40 mg, réduite à 8-20 mg/jour dès que l'évolution de l'affection est contrôlée. Gordon obtient de bons résultats chez treize sujets. Le quatorzième était une femme chez qui une choroïdite évoluait à bas bruit depuis six mois à cause d'un traitement à posologie inadéquate et chez qui les résultats de la méthylprednisolone n'ont été satisfaisants que tardivement avec une posologie de 40 mg/jour.

2.9.2. Plus récemment T.A. Mackley (48) a publié son expérience de la corticothérapie dans le traitement de chorioretinites suivies en moyenne pendant 10,6 ans.

Les traitements qu'ils utilisent sont à la fois locaux et généraux, associant corticoïdes et atropine. La méthylprednisolone fait partie des produits utilisés à posologie variable (de 32 mg un jour sur deux à 56 mg/jour) nécessitant des adaptations fréquentes. Dans 64 %, elle stabilise l'acuité visuelle de ses malades à 20/60 ou mieux. L'amélioration observée avec le traitement corticoïde seul semble inférieure à celles observées lorsqu'il est associé à une désensibilisation ou à une photocoagulation. On ne peut guère porter de jugement particulier de la première étude, du fait de l'absence de méthodologie apparente ; quant à la deuxième étude, elle nécessiterait une confirmation au moyen d'études contrôlées, comme le suggèrent plusieurs participants à la discussion ayant fait suite à la communication.

Nous n'avons pu recenser aucune observation impliquant spécifiquement l'utilisation orale de la méthylprednisolone dans le traitement de trois autres affections ophtalmologiques que sont certaines névrites et papillites optiques et les exophtalmies endocriniennes.

Le Merck Manuel (49) 14e édition préconise cependant l'utilisation de 60 à 80 mg/jour d'équivalent prednisone pendant une semaine puis des posologies dégressives pour traiter l'exophtalmie endocrinienne, et 60 mg/jour d'équivalent prednisone dans le traitement symptomatique des névrites et papillites optiques lorsque le traitement étiologique s'est avéré insuffisant.

De par ses propriétés pharmacologiques comparables à celle de la prednisone, il est clair que la méthylprednisolone a sa place dans cette indication qui procède en général d'une inflammation.

2.10. Affections rhumatologiques

2.10.1. polyarthrite rhumatoïde

Depuis les travaux initiaux de Hench et Kendall, d'autres auteurs ont étudié l'efficacité et la tolérance des glucocorticoïdes dans la polyarthrite rhumatoïde.

2.10.1.1. En 1959, D.H. Neustadt (50) a comparé l'efficacité et la tolérance de quatre produits considérés comme "nouveaux" à cette époque : la prednisone, la prednisolone, la méthylprednisolone et le triamcinolone chez soixante-cinq malades souffrant d'arthrite rhumatoïde depuis en moyenne sept ans. Chaque sujet recevait consécutivement l'un ou l'autre corticoïde à une posologie initiale égale à la posologie minimale efficace établie pendant le traitement d'entretien avec le produit précédent. Ainsi a-t-il fallu en moyenne 11,4 mg/jour de prednisone ou prednisolone, 7,8 mg/jour de triamcinolone et 8,12 mg/jour de méthylprednisolone pour contrôler la maladie. Vingt-cinq malades au total ont reçu les quatre traitements. Au plan de l'efficacité clinique, l'étude ne montre globalement aucune différence entre les quatre produits, pour peu que les posologies soient correctement adaptées. En revanche, la tolérance des malades pour prednisone, prednisolone est dans l'ensemble moins satisfaisante que celle des deux autres corticoïdes (oedème et aspect cushingoïde plus fréquents) tandis que la méthylprednisolone est jugée par l'auteur comme étant le produit qui offre le meilleur rapport efficacité/ effets secondaires.

2.10.1.2. A la même époque P.S. Caplan (51) a substitué la méthylprednisolone à la prednisone pour traiter soixante malades atteints de polyarthrite rhumatoïde et arrive à des conclusions semblables à celles de Neustadt quant à l'efficacité relative des deux produits.

2.10.1.3. Dans l'étude de McMahon et Gordon (52), étaient inclus dix-huit malades porteurs de polyarthrite rhumatoïde et dix atteints de lupus érythémateux disséminé, la plupart ayant déjà reçu une corticothérapie avant l'institution du traitement par la méthylprednisolone. 10 à 20 mg/jour ont été administrés pendant le traitement d'entretien de la polyarthrite rhumatoïde et 4 à 16 mg dans celui du lupus. Dans les deux groupes, les résultats du traitement sont jugés satisfaisants et il est intéressant de noter que les auteurs de cet essai ont présenté le pouvoir anti-inflammatoire de la méthylprednisolone comme 1,25 fois supérieur à celui de la prednisone, ce qui est communément admis aujourd'hui.

L'efficacité des corticoïdes dans la polyarthrite rhumatoïde se maintient même après plusieurs années de traitement comme l'ont montré Berntsen et Freyberg (53) qui ont suivi 183 malades pendant cinq ans.

2.10.1.4. Cependant, si les cortisoniques agissent constamment sur la polyarthrite rhumatoïde en diminuant ou en faisant disparaître l'enraidissement articulaire, ils n'éteignent pas complètement l'inflammation rhumatoïde et n'empêchent pas les destructions cartilagineuses et les érosions osseuses. Aussitôt la cortisonothérapie suspendue, la polyarthrite reprend son évolution et le traitement doit donc être poursuivi en continu.

De plus, la cortisonothérapie au long cours a des effets secondaires d'hypercorticisme, et induit un risque certain d'ostéoporose.

Autrefois, il était usuel de commencer par des fortes posologies de 20 à 30 mg par 24 heures de prednisone jusqu'à amélioration des symptômes, puis en diminuant lentement la posologie jusqu'à la dose minimale d'entretien. Aujourd'hui on recommande à l'inverse de commencer par de petites doses de cortisoniques et de rester à la dose minimale efficace en essayant de ne pas dépasser 0,1 mg/kg/24h de prednisone (in Polyarthrite rhumatoïde, maladies dites systémiques) (54).

2.10.1.5. Des posologies élevées, supérieures à 40 mg de prednisone, sont par contre justifiées en cas de polyarthrite sévère, compliquée de vascularite. Visher et col. (55) ont eu recours chez quarante patients atteints de polyarthrite rhumatoïde résistante à une thérapeutique standard d'anti-inflammatoires non stéroïdiens à des flashes cortisoniques de 250 et 1 000 mg de méthylprednisolone par voie parentérale avec des résultats spectaculaires dès la vingt-quatrième heure de traitement, et durant trois semaines. Cependant, l'essai ayant été réalisé de façon randomisée et comparative, il est intéressant de noter qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les effets de 1 g et 250 mg de méthylprednisolone sur les paramètres évalués (indice de Ritchie, nombre d'articulations gonflées, durée de la raideur matinale, appréciation globale de l'amélioration, douleur évaluée par échelle visuelle analogique de Huskisson). Cependant, Arlet et col. (56), dans une revue générale des travaux consacrés à la corticothérapie à haute dose, notamment dans la polyarthrite rhumatoïde, estiment que ce type de thérapeutique "n'est acceptable que si, après 3 g de méthylprednisolone, la durée du résultat est égale ou supérieure à trois mois".

Les auteurs estiment par ailleurs que la posologie de 1 g n'est pas obligatoirement la dose idéale, et que d'autres posologies moins élevées doivent être essayées en raison de la toxicité possible des perfusions massives.

2.10.2. Arthrite chronique juvénile :

Dans la polyarthrite infantile, notamment dans sa forme systémique, il est fréquent d'être obligé d'utiliser des doses de 1, 2, voire 3 mg/kg/24h de prednisone.

Pour Hayem (57), il est préférable de donner d'emblée une dose efficace, puis de diminuer la dose par paliers en essayant de maintenir une corticothérapie aux alentours de 10 mg. Dans ces formes sévères, il a été suggéré de recourir à des doses de charge administrées par voie veineuse d'hydrocortisone (500 mg) ou de méthylprednisolone (30 mg/kg) avant de repasser à la voie orale (Miller, 58).

2.10.3. Maladie de Still de l'adulte

Pour Kahn et Delaire (59), la corticothérapie représente le seul moyen de maîtriser totalement les signes systémiques et l'atteinte musculaire. Elle doit être maintenue plusieurs semaines à doses élevées de 1 mg/kg/24h avant de tenter le sevrage qui, dans la plupart des cas, ne permettra pas de descendre au-dessous de 15 mg/jour de prednisone ou équivalent.

5

2.11. Maladies dites systémiques (connectivitas) :

2.11.1. Lupus érythémateux disséminé (Tableau 11) :

L'introduction des corticoïdes dans le traitement de la maladie lupique remonte à 1950. Depuis cette date, la plupart des publications ont confirmé leur effet souvent brillant sur la plupart des manifestations générales et viscérales de la maladie lupique, exception faite de certaines atteintes glomérulaires, myocardiques ou neurologiques.

L'utilisation prolongée de fortes doses, supérieures à 1 mg/kg/24h de prednisone améliore le pronostic vital des glomérulonéphrites prolifératives diffuses, mais une partie non négligeable d'atteintes viscérales reste toujours réfractaire, même à des posologies élevées.

2.11.2. La valeur de la corticothérapie sur le pronostic vital de la maladie reste encore sujet à discussion en l'absence d'études randomisées en double aveugle. La plupart des travaux dont on dispose sont rétrospectifs et comparent le suivi d'un groupe de malades avant la corticothérapie avec celui d'un autre groupe depuis l'introduction des corticoïdes. Ainsi Estes et Christian (60) font état d'un taux de survie à cinq ans supérieur à celui des séries plus anciennes qui n'avaient pas été traitées par la corticothérapie. De même, Urman et Rothfield (61) ont comparé les taux de survie de leurs malades traités par une corticothérapie à même posologie et selon des modalités identiques. Pour ces auteurs, le pronostic estimé par le taux de survie est notablement amélioré ces dernières années.

2.11.1.3. Cependant, du fait des complications inhérentes à la corticothérapie, le principe est de ne l'utiliser que dans les formes graves ou en cas d'échec des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des antipaludéens de synthèse dans les formes bénignes. Dans les formes graves, une posologie de l'ordre de 1 à 2 mg/kg de prednisone est nécessaire, mais il est parfois nécessaire d'utiliser par voie parentérale des posologies allant jusqu'à 1 g de méthylprednisolone par jour pendant quelques jours lorsque le pronostic vital est immédiatement en jeu, en cas d'atteinte neurologique ou de glomérulonéphrite proliférative diffuse très active. Une fois le danger vital écarté, la diminution des doses se fera très lentement par paliers de 10 à 20 % tous les deux ou trois jours chez les malades qui prennent des doses très élevées. En cas d'atteinte rénale grave, une dose forte sera maintenue pendant deux ou trois mois (0,8 à 2 mg/kg/24h) avant d'envisager la diminution puis l'arrêt du traitement (Meyer O., Margulius J., Kahn M.F., 62)

2.11.1.4. Si la prednisone est le corticoïde le plus souvent utilisé, la méthylprednisolone a été aussi souvent employée soit par voie orale, soit plus récemment par voie veineuse. Le Tableau 12 indique les deux principaux travaux ayant utilisé la méthylprednisolone, que nous détaillons ci-dessous.

2.11.1.4.1. En 1959, le J.A.M.A. publie l'étude de E.L. Dubois (63) portant sur quarante patients (dont dix-huit déjà préalablement traités par corticoïde) atteints de lupus érythémateux disséminé traités par méthylprednisolone associée à un antipaludéen de synthèse ou un anti-inflammatoire non stéroïdien. Le corticoïde a été utilisé à des posologies de départ moyennes de 30 mg/jour et des posologies d'entretien de 26 mg/jour en moyenne, avec une importante variation individuelle selon la sévérité du tableau clinique. Les résultats montrent une amélioration à la fois des signes cliniques et biologiques, à l'exception toutefois de ceux en rapport avec des lésions rénales anciennes.

15


Les effets secondaires semblent plutôt moins fréquents avec la méthylprednisolone qu'avec d'autres corticoïdes (triamcinolone, prednisone ou prednisolone), sauf en ce qui concerne un développement des lésions ecchymotiques. Il faut cependant souligner que ces comparaisons sont effectuées avec des séries "historiques" et n'ont donc qu'une valeur anecdotique. L'absence d'effets secondaires de type minéralocorticoïde est souligné par l'auteur lorsqu'il utilise la méthylprednisolone.

2.11.1.4.2. La même année McMahon (52) étudie l'effet de la méthylprednisolone chez des malades ambulatoires présentant soit un lupus érythémateux disséminé (10 cas) soit une polyarthrite rhumatoïde (18 cas) suivis pendant huit mois et demi et évalués toutes les une à six semaines. La plupart des sujets inclus avait déjà reçu une corticothérapie au cours de l'évolution de leur maladie. La méthylprednisolone est administrée à des posologies variant de 4 à 16 mg/jour pour les malades souffrant de polyarthrite rhumatoïde et 4 à 28 mg pour ceux présentant un lupus érythémateux disséminé. Dans tous les cas de lupus érythémateux disséminé, l'évolution sous traitement est considéré comme favorable par l'auteur ; cependant, le tableau récapitulatif des résultats dans la même publication fait état de la survenue d'un décès. Une qualité méthodologique insuffisante et une présentation floue des résultats ne permettent pas d'apporter d'éléments nouveaux par rapport à l'étude précédente. Les effets secondaires rapportés sont ceux que l'on attend après une corticothérapie de longue durée et, dans un cas, à cause d'un ulcère peptique chez un malade préalablement traité par la prednisone, la méthylprednisolone a dû être interrompue au bout de quatre jours.

2.11.2. Autres connectivites :

2.11.2.1. Sclérodermies : bien que le traitement des différentes formes de sclérodermies reste empirique et décevant, la corticothérapie (à la dose de 0,5 mg/kg/24h) est utilisée dans les formes monomériques avec risque d'infiltration du fascia et des muscles et morpnées généralisées et dans les sclérodermies systémiques en l'absence d'hypertension artérielle et d'atteinte rénale. Dans ces formes, il est proposé de débiter par une dose de 1 mg/kg de prednisolone (De Prost et Touraine, 64).

2.11.2.2. Dermatomyosites : dans cette affection, l'accord se fait sur la nécessité d'employer la corticothérapie à doses fortes de l'ordre de 1 mg/kg/24h (Serratrice, Schiano, 65). Pour Rowland (66), les doses quotidiennes de 1 mg/kg sont réservées aux formes sévères ; dans les autres cas, l'auteur utilise une dose alternée de 100 mg un jour sur deux. L'efficacité du traitement est appréciée sur l'évolution des signes cliniques et sur la diminution du taux des enzymes musculaires. Pour Pearson (67), si l'efficacité du traitement se manifeste entre la quatrième et la sixième semaine après la mise en oeuvre, on peut diminuer par paliers les doses jusqu'à une posologie d'entretien située entre 7 et 20 mg/24h. En cas de rechute, il faut remonter la posologie. Cette corticothérapie doit être poursuivie au moins trois à quatre ans. Si l'efficacité de la corticothérapie est actuellement reconnue par tous les auteurs, son effet est d'autant plus brillant qu'il s'agit de formes aiguës et traitées en début de la maladie.



2.11.2.3. Périartérite noueuse systémique : la corticothérapie utilisée depuis 1950 par Goldman et Baggenstoss a considérablement modifié le pronostic de cette maladie et, en association le plus souvent aux immunosuppresseurs, reste le fondement de tout traitement. Frohnert (68) a montré que la corticothérapie faisait passer la survie à cinq ans de 13 % dans le groupe témoin à 48 % dans le groupe traité. Initialement, elle doit être utilisée à fortes doses (1 à 2 mg/kg), puis diminuée en fonction de l'amélioration. Au cours des formes fulminantes de P.A.N., Godeau et Guillevin (69) ont utilisé des bolus de méthylprednisolone de 1 g/24h durant trois jours, relayée ensuite par une corticothérapie par voie orale à la dose de 2 mg/kg/24h.

En conclusion, dans les connectivites, la corticothérapie à doses élevées de 1 à 2 mg/kg/24h reste le traitement de base en association à d'autres thérapeutiques, notamment immunosuppressives. Cette corticothérapie, parfois entreprise sous forme de bolus par voie parentérale, doit être poursuivie à doses encore élevées pendant plusieurs semaines, voire plusieurs mois. Pour prendre le relais des bolus de méthylprednisolone, disposer d'une forme orale fortement dosée à 16 ou 32 mg serait intéressant pour le malade.

2.12. Autres affections nécessitant une corticothérapie à doses élevées :

2.12.1 Polychondrite atrophiante :

Les corticoïdes peuvent faire régresser la chondrite de l'oreille, mais ils ne sont pas capables de stopper l'évolution de la maladie, ni de faire disparaître le risque d'une évolution létale. Le traitement est initié à fortes doses (30 à 60 mg de prednisone ou équivalent) et poursuivi pour tenter de réduire la posologie de moitié (Vinceneux, 70).

2.12.2 Pseudopolyarthrite rhizomélisque et maladie de Horton (polymyalgia arteritica) :

Dans cette affection, la dose d'attaque de la corticothérapie doit être forte afin d'éviter des complications oculaires (0,5 à 1 mg/kg/24h). Elles sont plus élevées en cas d'artérite géantocellulaire que de pseudopolyarthrite isolée. Une dose d'entretien située entre 10 et 20 mg doit être maintenue au moins un an sinon davantage, en tentant un sevrage très progressif (Solnica et col., 71).

3. RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE DE LA METHYLPREDNISOLONE

3.1. Le bénéfice :

La méthylprednisolone est un produit ancien, commercialisé depuis une trentaine d'années. Si certaines études cliniques détaillées dans ce rapport sont anciennes et de qualité méthodologique discutable, il n'en reste pas moins vrai que l'efficacité de la méthylprednisolone n'a pas été mise en doute et a été parfaitement confirmée par la possibilité de l'utiliser en bolus par voie intraveineuse à forte posologie. Aussi, on peut dire que la méthylprednisolone est un corticoïde de référence dont le rapport bénéfice/risque est parfaitement connu.

3.2. Le risque :

Le bilan des effets indésirables signalés à la firme après la mise sur le marché par la pharmacovigilance n'est pas différent de ceux évoqués dans la monographie du produit. Les effets secondaires imputables au produit sont ceux classiquement décrits avec l'ensemble des corticostéroïdes.

Ils sont d'ordre :

- musculo-squelettiques :
Myopathie cortisonique, faiblesse musculaire, amyotrophie
Nécroses aseptiques des têtes humérales et fémorales
Fractures pathologiques des os longs
Tassements vertébraux
Arthropathies
- hydroélectrolytiques :
Rétention hydro-sodée,
Insuffisance cardiaque congestive chez les sujets prédisposés
Déperdition potassique, alcalose hypokaliémique et
Hypertension artérielle.
- gastro-intestinaux :
Ulcères peptiques, avec risques d'hémorragies et de perforations.
Pancréatites, ballonnement abdominal, oesophagite ulcéreuse, nausées.
- dermatologiques :
Troubles de la cicatrisation, amincissement de la peau, pétéchies et
ecchymoses, érythème facial, hypersudation ; autres réactions cutanées
telles que dermatites allergiques et urticaire.
- neurologiques :
Hypertension intracrânienne avec oedème papillaire (pseudotumeur cérébrale)
qui survient habituellement après le traitement, convulsions, vertiges,
céphalées, hypersensibilité.
- endocriniens :
Développement d'un aspect cushingoïde, ralentissement de la croissance chez
l'enfant, inhibition secondaire de la réactivité hypophysosurrénaliennne,
surtout lors du stress. Irrégularité du cycle menstruel, diminution de la
tolérance aux hydrates de carbone, révélation d'un diabète sucré latent.
Nécessité d'une augmentation des doses d'insuline ou d'hypoglycémifiants oraux
chez les diabétiques.
- ophtalmologiques :
Cataracte capsulaire postérieure, augmentation de la pression intraoculaire,
glaucome, exophtalmie.
- métabolique :
Négativation de la balance azotée par catabolisme protidique.

Enfin, on a décrit des allergies à la méthylprednisolone pouvant dans certains cas entraîner des réactions anaphylactiques.

47

CONCLUSION GENERALE

A ce jour, la méthylprednisolone, toutes présentations confondues, a été impliquée dans de très nombreuses publications. Qu'elles soient ouvertes ou contrôlées, l'ensemble des études dont la méthylprednisolone a fait l'objet, ont généralement démontré son efficacité dans les indications classiquement admises de la corticothérapie.

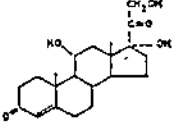
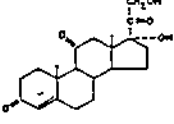
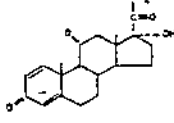
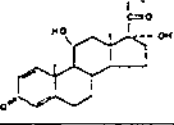
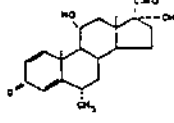
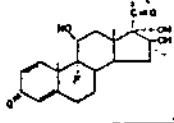
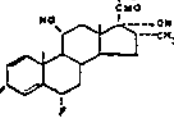
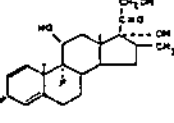
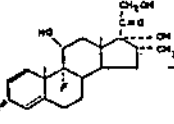
Dérivé delta méthylé non fluoré, la méthylprednisolone est douée d'un pouvoir anti-inflammatoire cinq fois supérieur à celui de l'hydrocortisone et entraîne une rétention sodée relativement faible. De la même manière, son effet freinateur sur l'axe corticotrope est inférieur à celui des corticoïdes halogénés. Pour ces raisons, la méthylprednisolone est un corticoïde maniable, bien adaptée à la majorité des situations thérapeutiques mettant en cause une inflammation.

La revue de la littérature non exhaustive que nous avons effectuée met en évidence que dans de nombreux domaines pathologiques en allergologie, dermatologie, pneumologie, gastroentérologie, néphrologie et rhumatologie la posologie d'attaque de la corticothérapie doit être élevée, jusqu'à 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, soit 0,8 à 1,6 mg/jour de méthylprednisolone. Le Tableau 12 indique de façon non exhaustive la liste des situations pathologiques où une dose d'attaque supérieure ou égale à 1 mg/kg/jour est nécessaire.

Cette posologie à doses relativement élevées doit être maintenue de nombreuses semaines, voire de nombreux mois. Le dosage unitaire de 4 mg, tel qu'il existe en France, étant souvent insuffisant et nécessitant la prise de sept à quatorze comprimés par jour, la mise sur le marché de comprimés à 16 et 32 mg nous paraît parfaitement justifiée pour une simplification posologique et un meilleur confort thérapeutique pour le malade.

5

Tableau 1
Tableau comparatif des caractéristiques pharmacologiques
des principaux glucocorticoïdes utilisés par voie orale

DÉNOMINATION COMPOSÉE (*)	FORMULE	PARTICULARITÉS CHIMIQUES	ACTIVITÉ MINÉRALO- CORTICOÏDE	ACTIVITÉ GLUCOCORTICOÏDE		
				Durée de l'effet irritateur sur l'axe hypo- thalamo- hypophyso- surrénalien	Activité anti- inflammatoire involutions des organes lymphoïdes glycogénose hépatique	DOSE ÉQUIVALENTE À 25 MG D'HYDROCORTISONE
Cortisol Hydrocortisone®		11-OH	2 +	Effet court	1	20
Cortisone Cortisone®		11-Céto	2 +	id	0,8	25
Prednisone Corti-K®, Cortancyl®, Inocortyl®, Urtisone®		Delta-1-cortisone	1 +	id	3,5	5
Prednisolone Erbacort®, Hydrocortancyl®, Pbortisone®, Pbortisiane®, Pbortisone®, Pbortisone®, Pbortisone®		Delta-1-cortisol	1 +	id	4	5
Méthylprednisolone Médrol®, Solu-Médrol®, Dépo-Médrol®		Delta-1-cortisol 6-alpha-méthyl	0	id	5	4
Triamcinolone Kenacort®, Tédarol®, Solutedarol®, Triamcétolone®		Delta-1-cortisol 9-alpha-F 16-alpha-OH	0	Effet intermédiaire	5	4
Paraméthasone Dilar®		Delta-1-cortisol 6-alpha-F 16-alpha-méthyl	0	Effet intermédiaire	10	2
Bétaméthasone Betnesol®, Célestène®		Delta-1-cortisol 9-alpha-F 16-bétaméthyl	0		30	0,75
Dexaméthasone Décadron®, Solu-décadron®, Dexancyl®		Delta-1-cortisol 9-alpha-F 16-alpha-méthyl	0	Effet prolongé (supérieur à 16 h)	30	0,75

(*) Le dernier glucocorticoïde commercialisé, le cortivasol (Alim®, Diastel®) est environ 30 fois plus puissant que l'hydrocortisone et dénué de toute activité minéralocorticoïde. La dose équivalente à 25 mg d'hydrocortisone est de 0,3 mg.

(**) Il n'a pas été possible dans ce tableau de mentionner la totalité des préparations commercialisées (en particulier les associations médicamenteuses et les préparations à usage local). Leur liste exhaustive figure dans le répertoire des dénominations communes des médicaments médicaux.

5

Tableau 2 RHINITES ALLERGIQUES

ETUDE	INDICATION	PRODUIT ACTIF, OU SUJETS CONTROLE SANS TRAITEMENT, OU PLACEBO	N.B. SUJETS METHYL- PREDNISOLONE / COMPARATEUR / CONTROLE / PLACEBO	POSOLOGIE METHYLPREDNISOLONE / COMPARATEUR	DOUBLE AVEUGLE	RESULTATS
Brown (2)	"Rhume des foins"	Prednisolone / Sujets contrôle	42/44/45/ /	15 mg / 15 mg	Oui	Efficacité légèrement supérieure de la méthylpredni- solone mais doses pharmacolo- giques non parfaitement équiva- lentes. Nombre d'effets secondaires moindre sous méthylprednisolone (13) par rapport au produit de référence (22).
Loeb (3)	Rhinite (28 pts) saisonnière ou asthme (8 pts) saisonnier	Prednisolone injectable (Dépo Médrol)	19/17/ /- /	20 - 24 mg / 80 mg	Non	Efficacité et tolérance jugées bonnes et comparables dans les deux groupes.
Miller (4)	Rhinite allergique		48/ - / - /	24 mg puis 20 puis 16...	Non	Amélioration de 42 patients ; échec ou amélioration jugée insuffisante chez les 6 autres patients. Quatre effets secondaires (céphalée, fatigue, asthme, flushing).

Tableau 3 : ASTHME

ETUDE	INDICATION	PRODUIT ACTIF, OU SUIVETS CONTROLE SANS TRAITEMENT, OU PLACEBO	MB SUIVETS METHYL- PREDNISOLONE / COMPARATEUR / CONTROLE / PLACEBO	POSOLOGIE METHYLPREDNISOLONE / COMPARATEUR	DOUBLE AVEUGLE	RESULTATS
Klaustermeier (10)	Asthme	Vs 32 mg de méthylprednisolone un jour sur deux.	6/6/ / /	32 mg pendant 10 jours pufs 32 mg 1 jour sur 2 pendant 3 semaines.	Non	Recrudescence des symptômes et déterioration des fonctions respiratoires lors de l'arrêt de la corticothérapie pour cinq des six malades.
Falliers (11)	Asthme infantile (6 à 16 ans)		30/-/-/-/-	12 à 36 mg un jour sur deux	Non	Résultats considérés comme "satisfaisants" sans nécessité d'augmenter la fréquence des inhalations (bronchodilatateur en aérosol) pendant les jours sans corticoïdes.
Shapiro (12)	Asthme infantile	Placebo	13/-/-/15/	32 mg puis 20 mg pufs 24 mg ...	Oui	Montre l'intérêt d'une cure courte de corticothérapie sans altération apparente des fonctions surrénaliennes

5

B I B L I O G R A P H I E

1. Belmatoug N, Kahn MF
Où et comment agissent les cortisoniques
2. Brown EB et Seideman T
Comparison of the clinical effectiveness of methylprednisolone (Médrol) to prednisolone (Delta-Cortef)
Metabolism : Clinical and Experimental 7:469:472, 1958
3. Loeb LJ
The use of methylprednisolone in seasonal allergy
Can Med Ass J 85:480-482, 1961
4. Miller J
Short-term use of oral and Depo-Methylprednisolone in allergic rhinitis and asthma
Curr Ther Res 13:188-192, 1971
5. Stevenson DD et Simon RA
Aspirin-sensitive asthma : Tolerance to Aspirin after positive oral aspirin challenges
J Allergy Clin Immunol 66:82-88, 1980
6. Podell TE, Klinenberg JR et coll
Pulmonary toxicity with gold therapy
Arthritis and Rheumatism 23:347-350, 1980
7. Duroux P, Simmoneau G et coll.
Traitement continu dans l'asthme - Modalité, indication, surveillance
Ann Med Interne 137:38-40, 1986
8. Wygant EG
The treatment of bronchial asthma with Medrol
Ann Allergy 17:402-406, 1959
9. Niermann WA et Van Metre, Jr. TE
Efficacy of Medrol in treatment of bronchial asthma in children
Metabolism : Clinical and Experimental 7:473-476, 1958
10. Klaustermeyer WB et Hale FC
Respiratory mechanics during daily and alternate-day corticosteroid therapy in asthma
Ann Allergy 37:87-90, 1976
11. Falliers CJ, Chai H et coll
Pulmonary and adrenal effects of alternate-day corticosteroid therapy
J Allergy Clin Immunol 49:156-166, 1972
12. Shapiro GG, Furukawa CF et coll
Double-blind evaluation of methylprednisolone versus placebo for acute asthma episode
Pediatrics 71:510-514, 1983

13. Dwyer FX
Systemic Medrol therapy in dermatologic disorders
Metabolism : Clinical and Experimental 7, 534-536, 1958
14. Goldberg LC
Clinical response of dermatoses to 6-methylprednisolone
Metabolism : Clinical and Experimental, 7:530-533, 1958
15. Kalz F
The effects of triamcinolone (Aristocort) and 6-methylprednisolone (Medrol) on some skin diseases : a therapeutic note
Can Med Ass J 79:400-401, 1958
16. Calder AD
Corticosteroid therapy
Br Med J 11:738, 1960
17. Kirsner JB et Spencer JA
Preliminary observations on use of Medrol in ulcerative colitis
Metabolism : Clinical and Experimental 7:537-542, 1958
18. Rosenberg EP
Rheumatoid arthritis : Therapeutic experience with 6-alpha-methylprednisolone (Medrol)
Metabolism : Clinical and Experimental 7:487-496, 1958
19. Morettini A, Allamani A et coll
The treatment of acute ulcerative colitis : Clinical study
Minerva Dietol Gastroenterol 29:117-122, 1983
20. Satran L, L'Heureux PR et coll
Intestinal obstruction in Crohn's Disease - Medical Management
Minn Med 64:661-663, 1981
21. Malchow H, Ewe K et coll
European Cooperative Crohn's disease study (ECCDS) : Results of drug treatment
Gastroenterol 80, 249-266, 1984
22. Abad L, Parilla JJ et coll
Male pseudonephrodisia with 17-alpha-hydroxylase deficiency - A case report
Br J Obstet Gynaecol 87:1162-1165, 1980
23. Bongiovanni A et Eberlein WK
Experience with the use of 6-methylprednisolone in the adrenogenital syndrome
Metabolism : Clinical and Experimental 7:457-462, 1958
24. Horwith M
Drugs for disease of the endocrine system
Drugs of Choice, Modell W (Ed), CV Mosby Co, St-Louis, pp.536-539, 1982
25. Cecil Textbook of Medicine, 15th Ed. Beeson PB, McDermott W, Wyngaarden JB (Eds) WB Saunders Co, Philadelphia, 1979, p.2239 "Hypercalcemia"

26. Handin RI et Stossel TP
Effects of corticosteroid therapy on the phagocytosis of antibody-coated platelets by human leucocytes
Blood 51:771-779, 1978
27. Yunis AA et Harrington WJ
Clinical use of methylprednisolone in certain hematologic disorders
Metabolism : Clinical and Experimental 7:543-568, 1958
28. Saenz A, Jusell J et coll
Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in children with steroids and azathioprine : Results in 120 cases
Ulsten ON, Jones JV (Eds) : Platelets : Recent advances in basic research and clinical aspects, American Elsevier Publishing Co, Inc. New York, 1975, pp.499-502
29. Mearin F, Moreno-Otero R et coll
Ulcerative colitis, autoimmune hemolytic anemia and rectovaginal fistula - Report of a case
Arq Gastroent S Paulo 20:108-111, 1983
30. Shichiri M, Koyama W et coll
Primary biliary cirrhosis : A patient with adverse reactions to tiopronine and autoimmune hemolytic anemia with reticulocytopenia
Arch Intern Med 144:89-91, 1984
31. Wentworth P et Bate LR
Acute hemolytic anemia secondary to infectious mononucleosis
Can Med Assoc 123:482-484, 1980
32. Fièvre D
Anémies
Encycl Med Chir Paris, Thérapeutique, 25385, A 10, 7-1986
33. Follezou JY et Pouillart P
Précis de chimiothérapie anti-cancéreuse
Doin Editeurs, Paris, 1980
34. Oviatt DL, Kirshner HS et coll
Successful chemotherapeutic treatment of epidural compression in non-Hodgkin's lymphoma
Cancer 49:2446-2448, 1982
35. Bruera E, Roca E et coll
Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients : a prospective randomized double-blind study
Cancer Treat Rep 69:751-754, 1985
36. Lagrue G
Glomerulonéphrites membrano-prolifératives
Encycl Med Chir Paris, Rein, 18052, H 30, 10-1980
37. Fontana VJ et Kuttner AG
Treatment of nephrosis with methylprednisolone
Document Interne, The Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan

38. Laron Z et col.
Use of 6-methylprednisolone (Medrol) in the treatment of nephrosis in children
Helv. Paediat. Acta 16:104-109 (Fasc 1), 1961
39. Kerbel NC
Long-term steroid therapy of the nephrotic syndrome in an adult complicated by fatal nocardiosis
Can Med Ass J 87:129-132, 1962
40. Mustonen J, Pasternack A et coll
The nephrotic syndrome in IgA glomerulonephritis : Response to corticosteroid therapy
Clin Nephrol 20:172-176, 1983
41. Rose AS, Kuzma JW et coll
Cooperative study in the evaluation of therapy in multiple sclerosis : ACTH vs placebo
Neurol (Minneap) 20 (Suppl) 1-59, 1970
42. Fog T
The long-term treatment of multiple sclerosis with corticoids
Acta Neurol Scand 41 (Suppl 13, Part 2):473-484, 1965
43. Frerebeau Ph, Van Vyve M et coll
Essai de traitement de l'oedème cérébral par la méthylprednisolone
Psychol Med 9:1779-1782, 1979
44. Capildeo R et Rose FC
Experience with high-dose, alternate-day therapy in patients with grade III/IV astrocytoma and secondary cerebral tumors
5th Int'l Symposium : Recent Progress in the Study and Therapy of Brain Edema, Groningen, June 1982, Plenum Press 1984
45. Leopold IH
Treatment of eye disorders with anti-inflammatory steroids
Ann Ny Acad Sciences 82:939-946, 1959
46. Pasticier-Tetrau M
Principaux médicaments oculaires locaux
Encycl Med Chir Paris, Therapeutique 4.03.03, 25683, B 10
47. Gordon DM
Methylprednisolone in ophthalmology
Metabolism : Clinical and Experimental 7:569-572, 1958
48. Makley TA et Long JW
Therapy of chorioretinitis presumed to be caused by histoplasmosis
Proc of the Ocular Histoplasmosis Symposium, Indianapolis, June 1975
49. Merck Manual, 14th Ed., 1982
50. Neustadt DH
Corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis
J.A.M.A. 170:1253-1260, 1959

51. Caplan PS
Use of methylprednisolone in management of rheumatoid arthritis
Metabolisme : Clinical and Experimental 7:505-508, 1958
52. McMahon FG et Gordon ES
Treatment of disseminated lupus erythematosus and rheumatoid arthritis
with methylprednisolone
J La State Med Soc 111:201-210, 1959
53. Berntsen CA, Freyberg RH
Rheumatoid patients after five or more years of corticosteroid treatment :
a comparative analysis of 183 cases
Ann Intern Med 54:938-953, 1961
54. Ryckewaert A
Polyarthrite rhumatoïde, pp. 135-168-7,
In Maladies Systémiques (Kahn MF, Peltier AP), Flammarion, IIe éd., 1985
55. Vischer TL et col.
A randomized, double blind trial comparing a pulse of 1000 with 250 mg
methylprednisolone in rheumatoid arthritis
Clinical Rheumatology, 1986, 5:3:325-326
56. Arlet J
La corticothérapie en "bolus" en rhumatologie
La Presse Médicale, 12 mai 1984, 13, n° 20:1269-1271
57. Hayem F
Arthrite chronique juvénile, pp. 169-196-4
In Maladies Systémiques (Kahn MF, Peltier AP), Flammarion, IIe éd., 1985
58. Miller III JJ
Prolonged use of large intravenous steroid pulses in the rheumatic
diseases of children
Pediatrics Vol. 65 n° 5, May 1980, 989-994
59. Kahn MF, Delaire M
Maladie de Still de l'adulte, pp. 197-201-3
In Maladies Systémiques (Kahn MF, Peltier AP), Flammarion, IIe éd., 1985
60. Estes D, Christian CL
The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis
Medicine, 1971, 50-85
Cité dans Lupus érythémateux disséminé, Meyer O, Margulis J, Kahn MF
In Maladies Systémiques (Kahn MF, Peltier AP), Flammarion, IIe éd., 1985
61. Urman JD, Rothfield NF
Corticosteroid treatment in systemic lupus erythematosus - Survival
studies,
J.A.M.A., Nov 21, 1977, Vol 238, n° 21:2272-2276
62. Meyer O, Margulis J, Kahn MF
Lupus érythémateux disséminé
In Maladies Systémiques (Kahn MF, Peltier AP), Flammarion, IIe éd., 1985

63. Dubois EL
Methylprednisolone (Medrol) in the treatment of systemic lupus erythematosus - Analysis of results in forty cases
J.A.M.A. 170:117-122, 1959
64. De Prost Y, Touraine R,
Sclérodermies, pp. 295-317-5
In Maladies Systémiques (Kahn MF, Peltier AP), Flammarion, IIe éd., 1985
65. Serratrice G, Schiano A,
Dermatopolymyosites, pp. 324-358-4
In Maladies Systémiques (Kahn MF, Peltier AP), Flammarion, IIe éd., 1985
66. Rowland LP, Clark C, Olarte M
Therapy for dermatomyositis and polymyositis
Advances in neurology Vol. 17, edited by RC Griggs and RT Moxley, III.
Raven Press, New-York, 1977
67. Pearson CM,
Polymyositis and dermatomyositis,
In Arthritis and allied conditions - a textbook of rheumatology
(McCarty DJ, Lea & Febiger Ed, 1979, pp 742-760.
68. Frohnert PP, Sheps SG
Long-term follow-up study of periarteritis nodosa
Amer. J. Med., 1967, 43,8,
Cité dans Godeau P, Guillevin L
Périartérite noueuse systémique, pp. 414-445-5
In Maladies Systémiques (Kahn MF, Peltier AP), Flammarion, IIe éd., 1985
69. Godeau P, Guillevin L
Périartérite noueuse systémique, pp. 414-445-5
In Maladies Systémiques (Kahn MF, Peltier AP), Flammarion, IIe éd., 1985
70. Vinceneux P
Polychondrite atrophiante, pp. 532-543-3
In Maladies Systémiques (Kahn MF, Peltier AP), Flammarion, IIe éd., 1985
71. Solnica J, Cauvin M, Simonin JL
Traitement de la pseudo-polyarthrite rhizomélique
L'actualité rhumatologique présentée au praticien, XIIIe cahier annuel,
1976

Tableau 4 - AFFECTIONS DERMATOLOGIQUES

ETUDE	INDICATION	PRODUIT ACTIF, OU SUJETS CONTROLE SANS TRAITEMENT, OU PLACEBO	HB SUJETS METHYL- PREDNISOLONE / COMPARATEUR / CONTROLE / PLACEBO	POSOLOGIE en mg/jour METHYL-PREDNISOLONE / COMPARATEUR	DOUBLE AVEUGLE	RESULTATS
Dwyer (13)	Dermatoses variées (pemphi- gus, dermatite bulleuse herpé- tiforme, eczema nummulaire, dermatite atopique, neuro- dermite, licheno- ïde, etc.)		14 / / /	Environ 2/3 des doses antérieures de predniso- lone /	-	Efficacité similaire aux corticoïdes standard. Effets secondaires réduits sauf pour les céphalées.
Goldberg (14)	Dermatoses variées (17 diagnostics différents !)		20 / / /	8 à 12 mg en moyenne /	-	Au moins 70 % d'amélioration de la symptomatologie (7) chez 159 patients. 11 effets secon- daires décrits : - gastrologes (3) - crampes (2) - acné (3) - dépression (2) - excitation (1)

5

Tableau 5 RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE

ETUDE	INDICATION	PRODUIT ACTIF, OU SUJETS CON TROLE SANS TRAITEMENT, OU PLACEBO	N.B. SUJETS METHYL- PREDNISOLONE / COMPARATEUR / CON TROLE / PLACEBO	POSOLOGIE METHYL PREDNISOLONE / COMPARATEUR	DOUBLE AVEUGLE	RESULTATS
Kirsner (17)	Rectocolite hémorragique		11 / - / /	10 à 120 mg /	Non	Excellents dans 2 cas, bons dans 3 cas, moyens dans 1 cas, minimes dans 3 cas, nuls dans 2 cas. Un effet secondaire signalé (glyco- surte persistante avec des doses faibles de méthyl- prednisolone).
Moretini (19)	Rectocolite hémorragique	A C T H	27/27	16 mg/j le 1er mois, puis 8 mg/j le 2e mois, puis 8 mg/j un jour sur deux le 3e mois / 3 ampoules/semaine le 1er mois, puis 2 ampoules par semaine le 2e mois. puis 1 ampoule/semaine le 3e mois	Non	10 perdus de vue (6 pour méthylprednisolone et 4 pour ACTH). Efficacité comparable dans les deux groupes. 5 sorties d'essai pour effets secondaires (2 "intolérance" dans le groupe méthylpredni- solone, 1 hépatite virale, 1 "intolérance" et 1 cancéri- sation dans le groupe ACTH.

5

Tableau 6 MALADIE DE CROHN

ETUDE	INDICATION	PRODUIT ACTIF, OU SUJETS CONTROLE SANS TRAITEMENT, OU PLACEBO	NB. SUJETS METHYL- PREDNISOLONE / COMPARATEUR / CONTROLE / PLACEBO	POSOLOGIE METHYLPREDNISOLONE / COMPARATEUR	DOUBLE AVEUGLE	RESULTATS
Malchow (21)	Maladie de Crohn	Sulfasalazine / Sulfasalazine + méthylpred- nisolone / placebo	113/117/112/110	<p>a. Si CDAI > 150, 48 mg/j de méthylprednisolone pendant la 1ère semaine puis 32 mg/j pendant la 2e semaine, puis 20, puis 16, puis 12 / 3 g de sulfasalazine / méthylprednisolone + 3 g de sulfasalazine</p> <p>b. Si CDAI < 150, 8 mg de méthylprednisolone / 3 g de sulfasalazine / 8 mg de méthylprednisolone + 3 g de sulfasalazine</p>	Oui	<p>a. Si CDAI > 150, les trois modalités de traitement sont supérieures au placebo, la plus efficace étant la corticothérapie seule puis l'association puis la sulfasalazine seule.</p> <p>b. Si CDAI < 150 : pas de différence significative entre les traitements proposés et le placebo.</p> <p>c. Une thérapeutique de maintenance est bénéfique lorsque le traitement d'attaque s'est révélé efficace.</p> <p>d. L'association sulfasalazine + corticothérapie n'apporte rien par rapport à l'emploi de la corticothérapie seule, sauf peut-être chez les patients jamais traités auparavant ou dont la maladie est limitée au colon.</p> <p>e. La corticothérapie pourrait favoriser la survenue de complications infectieuses, si une masse est présente au moment de l'inclusion.</p>

Tableau 7 - PURPURA THROMBOPECTIQUE IDIOPATHIQUE (P.T.I.)

ETUDE	INDICATION	PRODUIT ACTIF, OU SUJETS CONTROLE SANS TRAITEMENT, OU PLACEBO	NB SUJETS METHYL-PREDNISOLONE / COMPARATEUR / CONTROLE / PLACEBO	POSOLOGIE METHYL-PREDNISOLONE / COMPARATEUR	DOUBLE AVEUGLE	RESULTATS
Handin (26)	P.T.I. résistant à une splenectomie	-	6 / / / /	96 mg par jour pendant 5 jours	Non	Multiplication par 3 à 10 du nombre de plaquettes chez les patients.
Saenz (28)	P.T.I.		112 / - / - / - /	2 à 3 mg/kg/j pendant 2 à 3 semaines, puis doses dégressives les deux semaines suivantes / -	Non	78 rémissions complètes (69,6 %), 11 rémissions partielles (9,8 %), 7 cortico-dépendances (6,2 %), 16 échecs (14,3 %). Meilleurs résultats en cas de traitement précoce (80 % de rémissions complètes contre 16 % en cas de traitement institué plus de trois mois après le début de la maladie). Aucun décès secondaire à la cortico-thérapie.
Yunis (27)	P.T.I.	-	8 / - / - / - /	12 à 80 mg/j / -	Non	7 remontrées des plaquettes concomitamment au traitement corticoïde; 1 remontrée des plaquettes environ 3 semaines après l'arrêt de la cortico-thérapie.

5

Tableau 8 - HEMOPATHIES - DOULEURS NEORPLASTIQUES

ETUDE	INDICATION	PRODUIT ACTIF, OU SUJETS CONTROLE SANS TRAITEMENT, OU PLACEBO	NB SUJETS METHYL-PREDNISOLONE / COMPARATEUR / CONTROLE / PLACEBO	POSOLOGIE METHYLPREDNISOLONE / COMPARATEUR	DOUBLE AVEUGLE	RESULTATS
Yunis (27)	Leucémie lympho-blastique chronique	-	13 / - / - / -	12 à 160 mg/j	-	Amélioration subjective de la sensation de bien-être, de l'appétit, du tonus, ainsi qu'une augmentation significative de l'hémoglobine. 4 effets secondaires : - pneumonie, - arthrite pneumococcique, - fièvre inexpliquée, - pneumonie staphylococcique ayant entraîné le décès.
Bruera (35)	Douleur chez les patients cancéreux en phase terminale	Placebo (+ analgésiques à la demande)	31 / - / - / 31	32 mg/j pendant 5 jours puis wash-out pendant 3 jours puis 2e phase en cross over	Out (cross-over)	Amélioration sur la douleur, la dépression, l'appétit et la quantité de nourriture ingérée. Pas d'amélioration sur le niveau d'anxiété. 5 effets secondaires observés - factes cushingoides (2 cas), - augmentation de l'anxiété (2 cas), - rétention hydrosodée (1 cas) 9 sorties d'essai en cours d'étude sur les 40 patients prévus.

Tableau 9 - OEDEME CEREBRAL

ETUDE	INDICATION	PRODUIT ACTIF, OU SUJETS CONTROLE SANS TRAITEMENT, OU PLACEBO	NB SUJETS METHYL- PREDNISOLONE / COMPARATEUR / CONTROLE / PLACEBO	POSOLOGIE METHYL PREDNISOLONE / COMPARATEUR	DOUBLE AVEUGLE	RESULTATS
Frerebeau (43)	Oedème cérébral d'origine diverse - traumatique (15 cas), - tumorale (19 cas), - malformation vasculaire (6 cas).		40 / / /	Dose totale = 280 mg pour 5 jours de traitement à 2 960 mg pour 44 jours de traitement	Non	Régression des signes d'hyper- tension intracrânienne, tolérance considérée comme bonne malgré un décès au 7e jour de traitement à la suite d'une septicémie.
Capildeo (44)	Astrocytome (11 cas) ou métastase cérébrale (4 cas)		15 / / /	400 mg par jour, un jour sur deux.		Résultats satisfaisants pour 5 des 11 cas et 3 des 4 cas. Qualité de survie considérée comme bonne en regard de la pathologie envisagée. Pas de problème majeur d'intolérance et notamment aucun effet secondaire gastro-intestinal.

Tableau 10 - AFFECTIONS OPHTALMOLOGIQUES

ETUDE	INDICATION	PRODUIT ACTIF, OU SUJETS CONTROLE SANS TRAITEMENT, OU PLACEBO	NB SUJETS METHYL- PREDNISOLONE / COMPARATEUR / CONTROLE / PLACEBO	POSOLOGIE METHYLPREDNISOLONE / COMPARATEUR	DOUBLE AVEUGLE	RESULTATS
Gordon (47)	Uvéïte - antérieure (5 cas) - chronique (14 cas)		19 / / /	20 mg + corticoid local en cas d'uvéïte anté- rieure. 20 à 48 mg en cas d'uvéïte chronique.	-	"Bons résultats". Problème de réactions hydrosodées (nombre de cas non indiqué).
Makley (48)	Choriorétinite	Amphotéricine B / désensibilisa- tion + corticoid des / photo- coagulation + corticoid des	73 / sans corticoid des 5/75/28/	16 à 56 mg par jour / ? / doses comparables de corticoid des + désensibilisa- tion ou photocoagula- tion	-	Résultats nuls avec l'amphoté- ricine B. 73 % d'amélioration dans le groupe désensibilisa- tion + corticoid des, 60 % d'amélioration dans le groupe photocoagulation + corticoid des 15 % d'amélioration dans le groupe corticoid de seul.

5

Tableau 11 - LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINÉ

ETUDE	INDICATION	PRODUIT ACTIF, OU SUJETS CONTROLE SANS TRAITEMENT, OU PLACEBO	VB SUJETS METHYL- PREDNISOLONE / COMPARATEUR / CONTROLE / PLACEBO	POSOLOGIE METHYLPREDNISOLONE / COMPARATEUR	DOUBLE AVEUGLE	RESULTATS
Dubofs (63)	Lupus érythéma- teux disséminé	-	30	29,2 mg en dose initiale puis 25,9 mg en dose d'entretien	Non	Amélioration des signes cliniques et biologiques, à l'exception des atteintes reinales anciennes.
Mac Mahon (52)	Lupus érythéma- teux disséminé	-	10	4 à 28 mg	Non	3 excellents résultats, 5 bons résultats, 1 résultat acceptable, 1 décès.

5

Tableau 12
 Indications d'une thérapeutique
 de charge en méthylprednisolone
 (ou en équivalent prednisone)

<u>Pathologie</u>	<u>Posologie</u>	<u>Equivalent prednisone</u>
Asthme (formes sévères)	32 à 50 mg/j	Eq. P
Hypercalcémies	50 à 100 mg/j	Eq. P
Purpura thrombopénique idiopathique	60 à 80 mg/j et jusqu'à 100 mg/j	Eq. P
Anémies hémolytiques	40 mg/m ²	Eq. P
Affections hématologiques néoplasiques	40 mg/j	M.P.
Syndromes néphrotiques	40 à 60 mg/j	M.P.
Affections neurologiques (S.E.P. - dose d'attaque)	1 mg/kg/j	M.P.
Affections ophtalmologiques (uvéites chroniques)	20 à 48 mg/j	M.P.
Polyarthrites rhumatoïdes sévères complicées	plus de 40 mg/j	Eq. P
Formes sévères d'arthrite juvénile	1 à 3 mg/kg/j	Eq. P
Maladie de Still de l'adulte	1 mg/kg/j	Eq. P
LEAD (glomérulo-néphrite)	plus de 1 mg/kg/j	Eq. P
Dermatomyosite	1 mg/kg/j	Eq. P
Périartérite noueuse	1 à 2 mg/j	Eq. P
Polychondrite atrophiante	30 à 60 mg/j	Eq. P
Pseudopolyarthrite rhizomélisque (si Horton)	0,5 à 1 mg/kg/j doses plus élevées	Eq. P

17