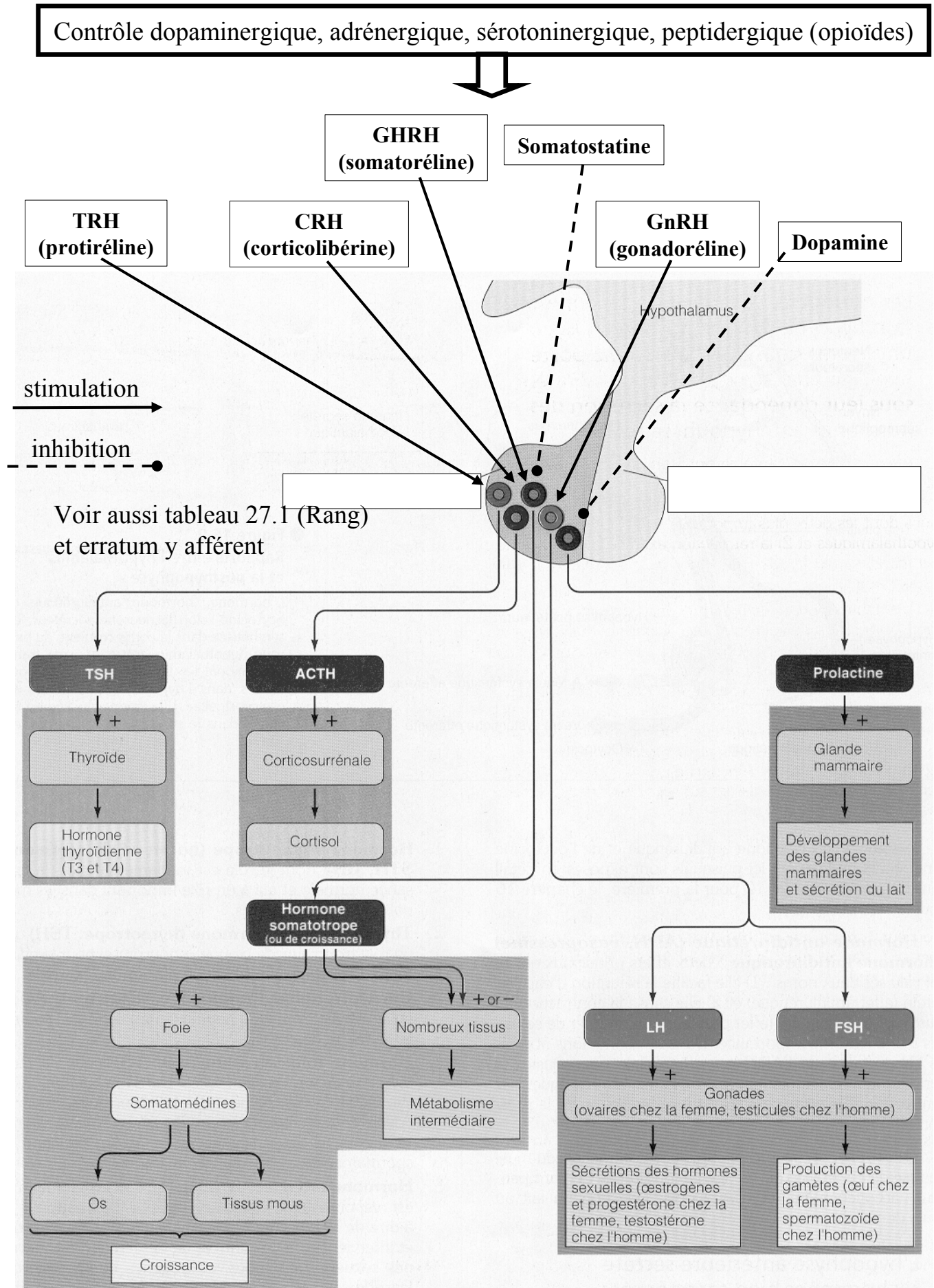
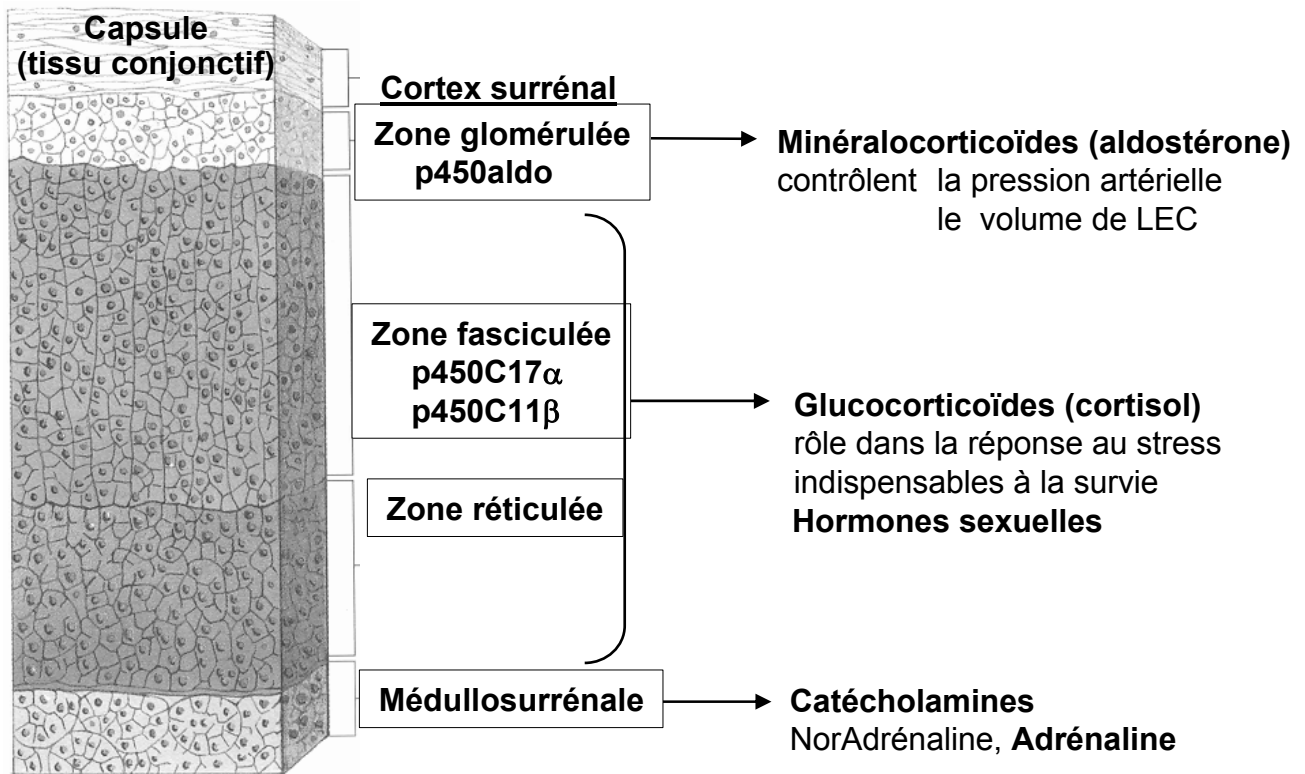


Hormones de l'hypophyse antérieure (rappel)

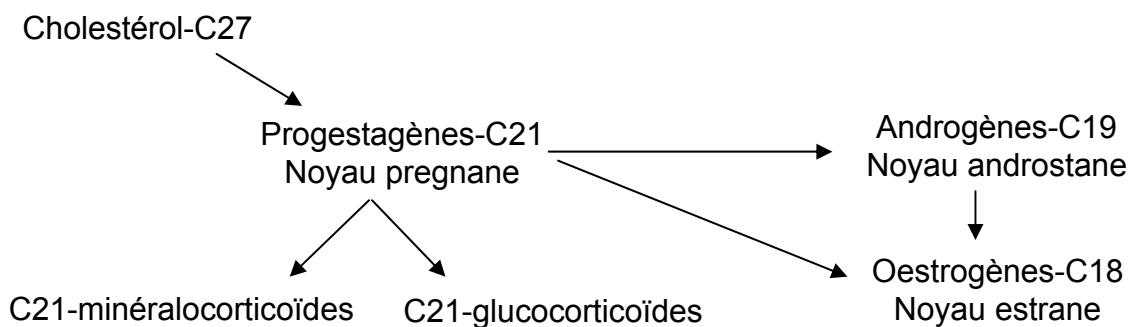
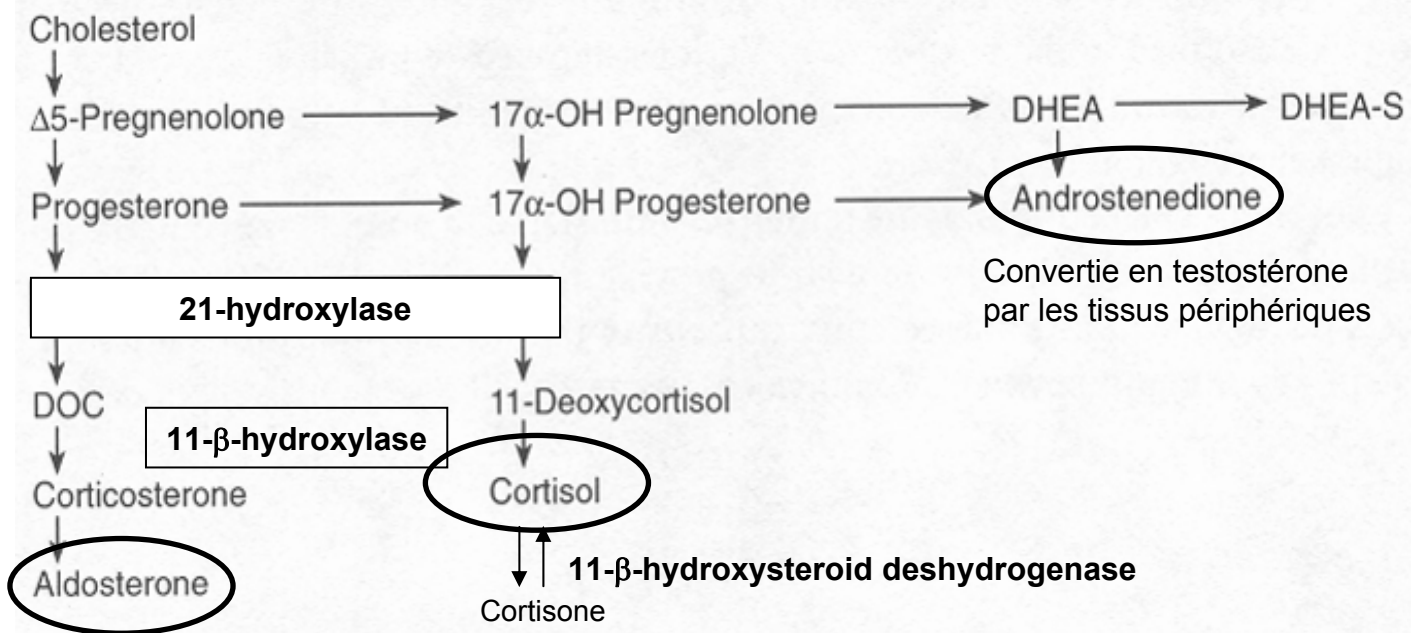


NB: les rétrocontrôles ne sont pas indiqués sur ce schéma !

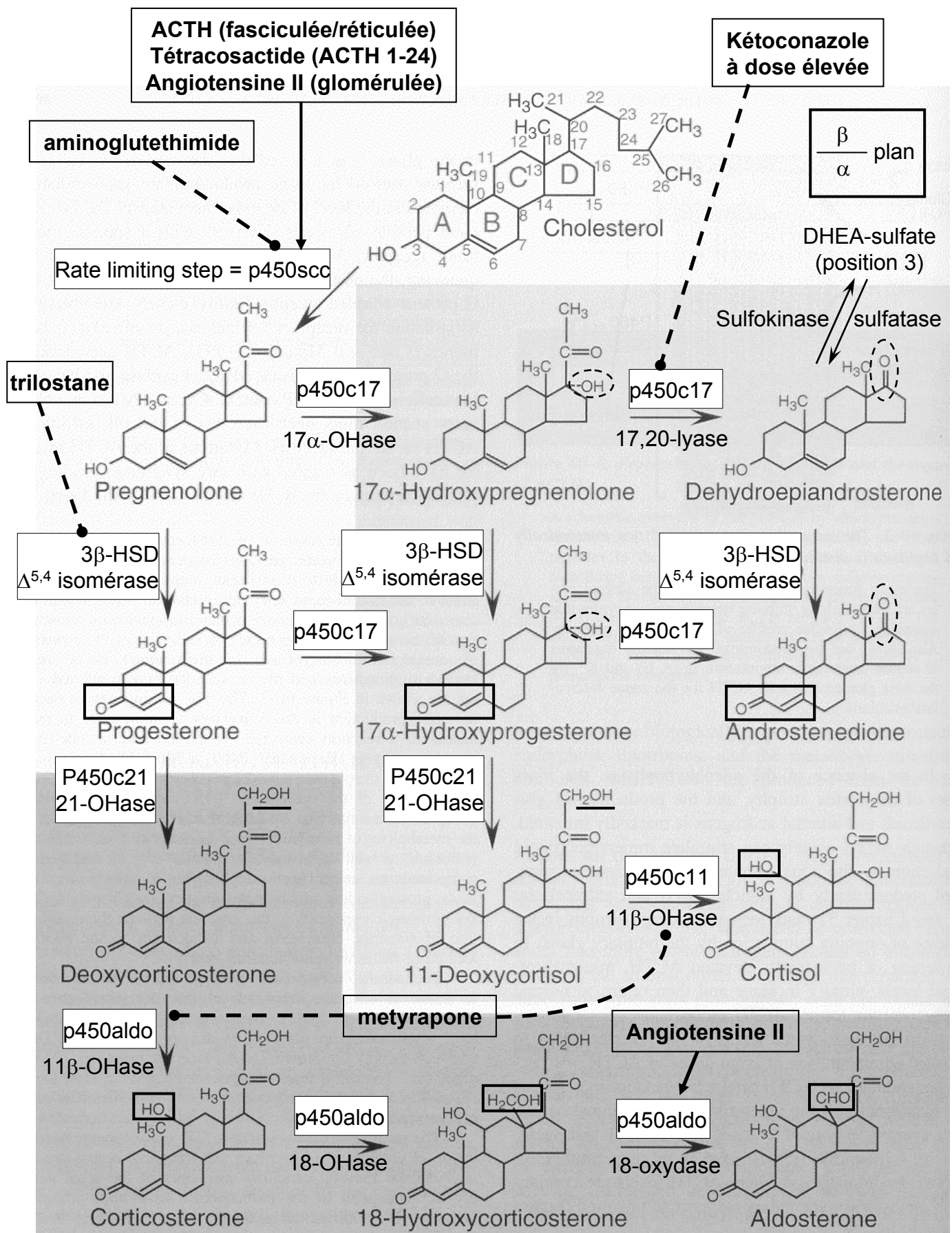
Glandes surrénales : histologie et stéroïdogénèse (rappel)



NORMAL STEROID SYNTHESIS



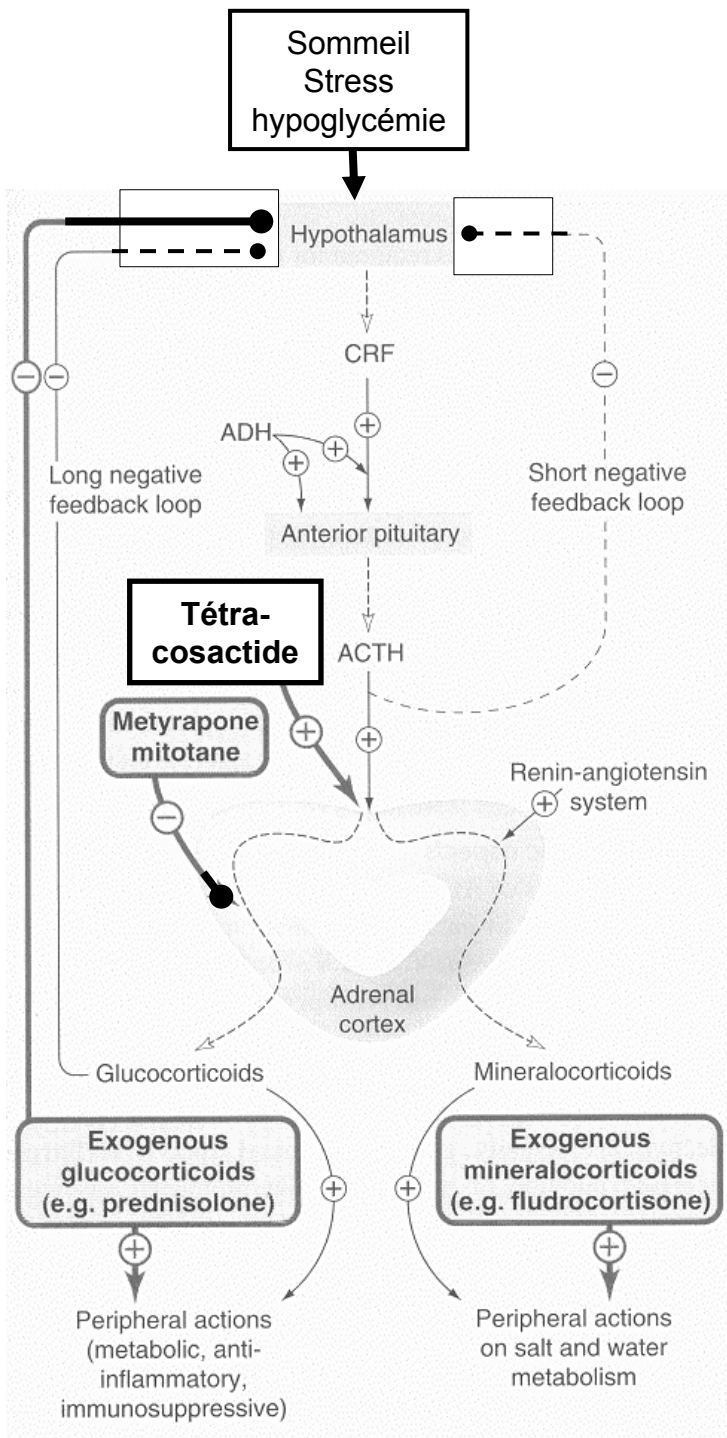
Structure et synthèse des corticostéroïdes naturels



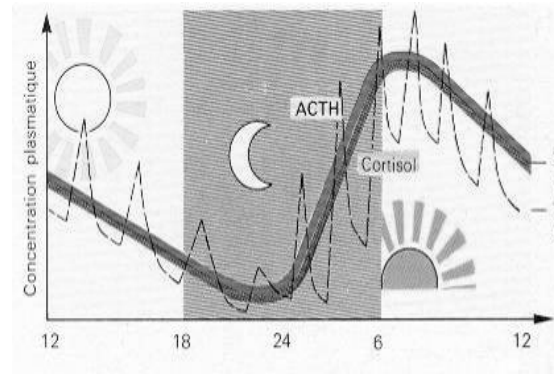
Zone glomérulée, voies Δ^4

Zones fasciculée/ réticulée, voies Δ^5

Axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien



Sécrétion basale de cortisol :
rythmes circadien et ultradien



Sécrétion 20 mg/jour

Liaison à la CBG; $T_{1/2} \sim 90$ min

Concentration plasmatique =

4 $\mu\text{g/dl}$ à minuit

20 $\mu\text{g/dl}$ à 8h du matin

Métabolisme :

réductions hépatiques

=> métabolites inactifs

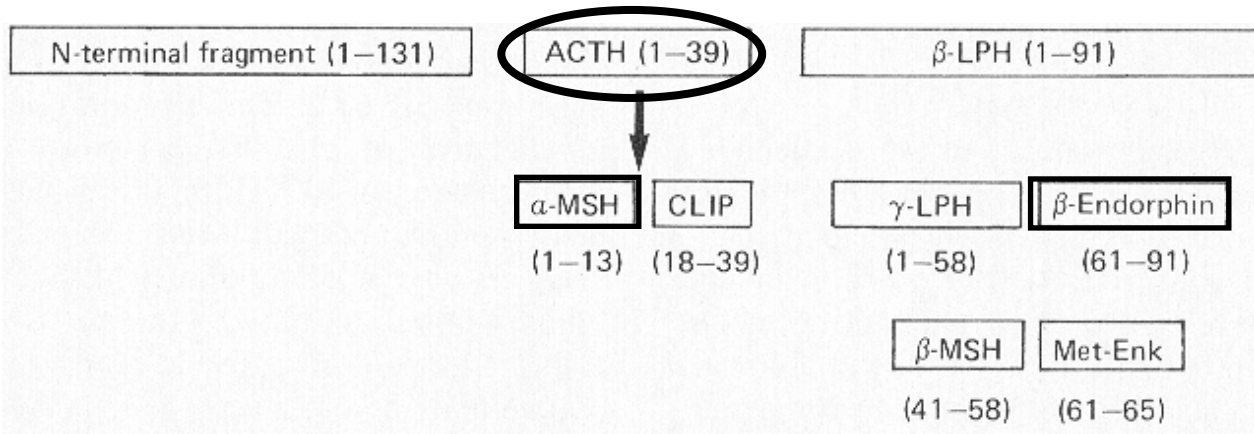
sulfo-glucuroconjugaison

=> élimination rénale

Épreuves fonctionnelles

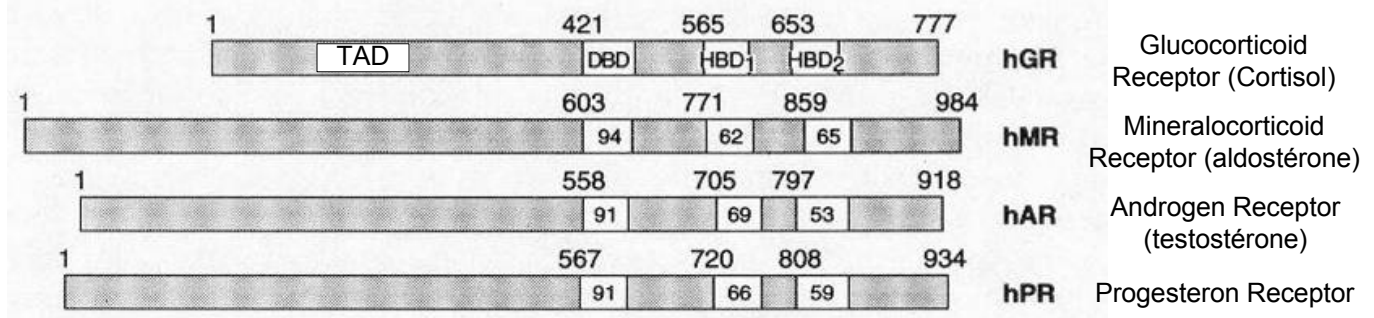
- tests de stimulation (si insuffisance surrén.)
 - à l'insuline
 - au CRH (IV)
 - au tétracosactide (IM, IV) (SYNACTHEN^R)
 - à la métyrapone
- tests d'inhibition (si hyperfonction surrén.)
 - à la dexaméthasone (p.o. ou IM)
 - (ORADExON^R, AACIDEXAM^R)

Clivage de la POMC dans les cellules corticotrophes



Corticostéroïdes : mécanisme d'action

h = Humain



TAD = Transactivating domain; HBD = hormone binding domain

DBD = DNA binding domain = zinc fingers (doigts de zinc); DD= dimerization domain

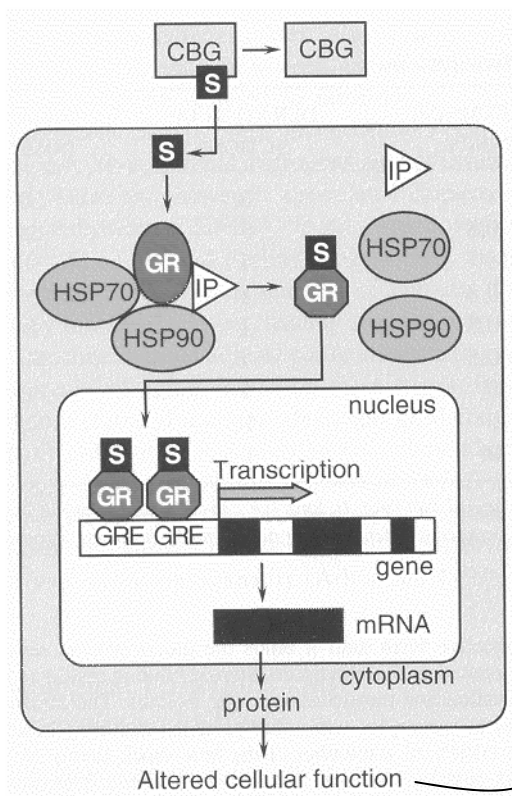
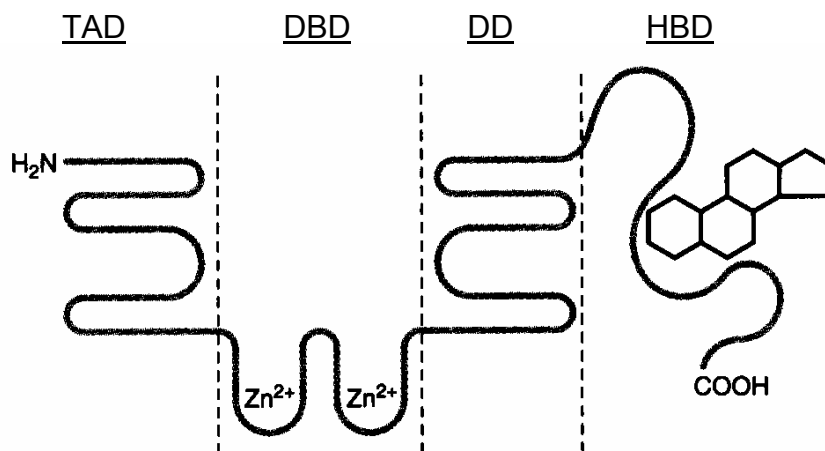
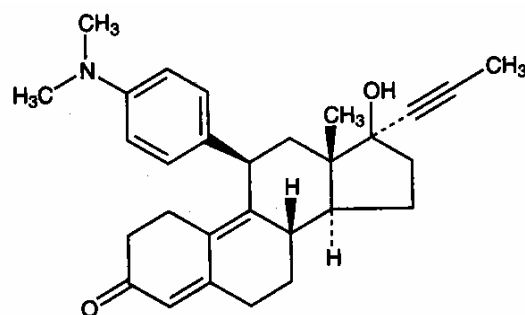


Figure 60-5 Goodman & Gilman's

Similitude de HBD entre les récepteurs GR, MR et PR

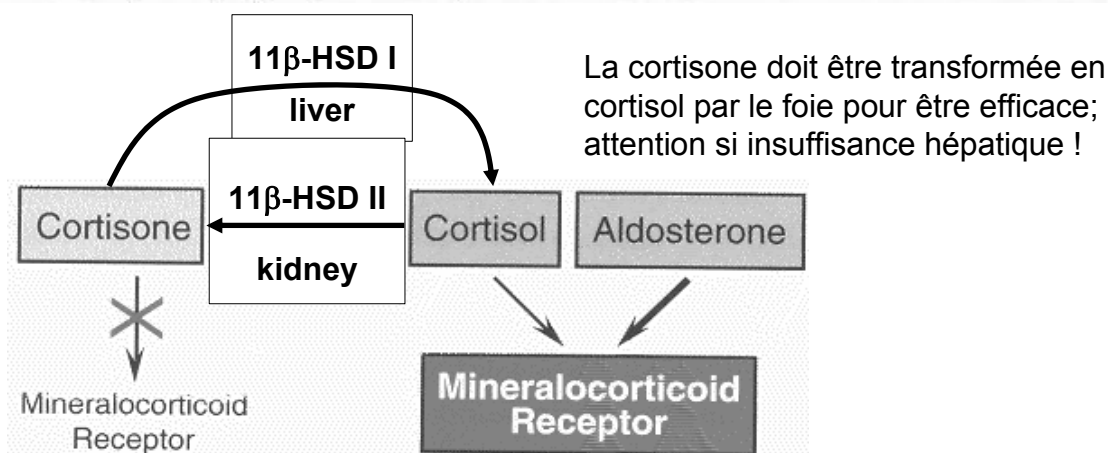
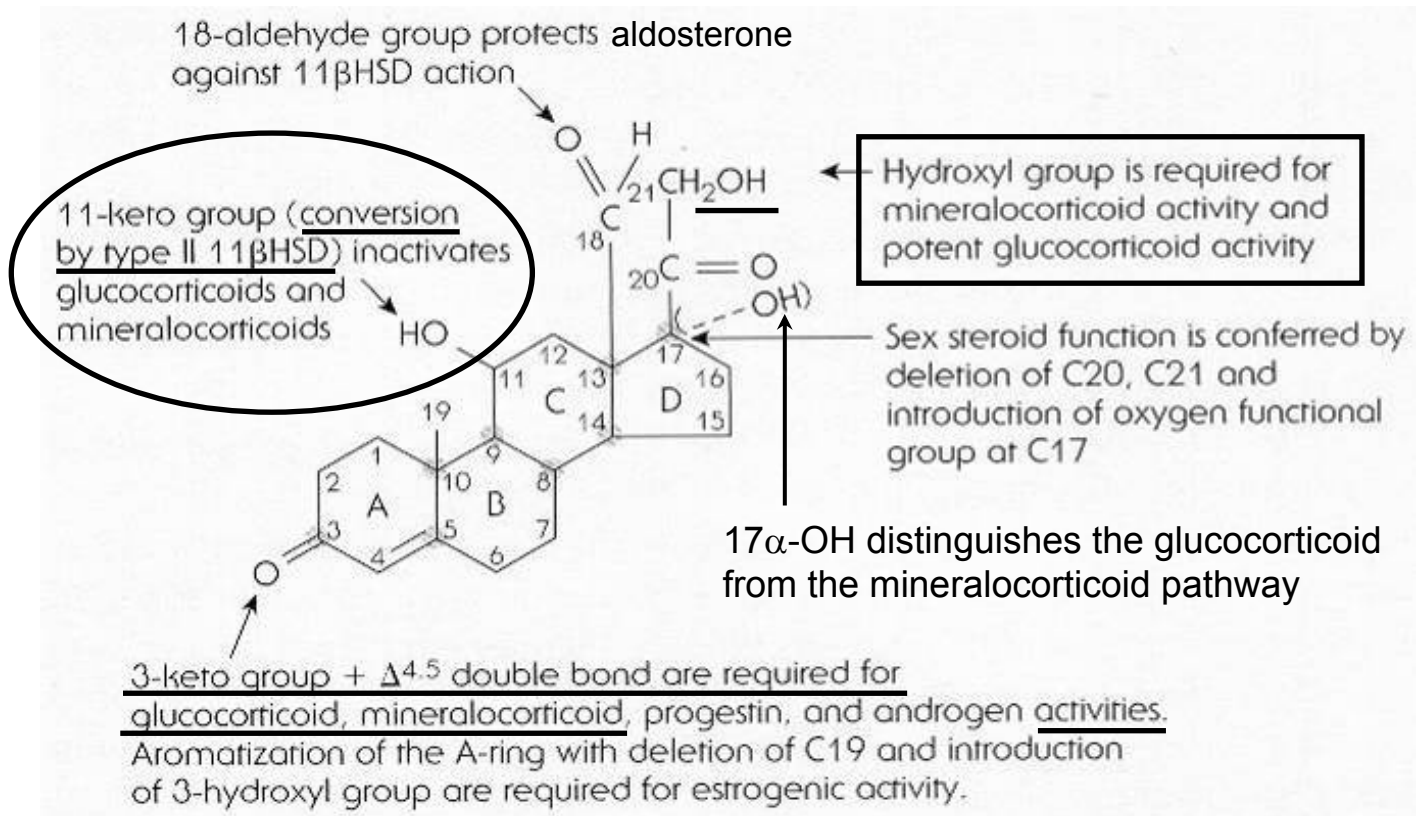
- => -affinité semblable des minéralo et glucocorticoïdes pour le récepteur MR
- RU486 (mifepristone) antagoniste des PR et GR.



Effets : Cfr plus loin

NB : à dose thérapeutique, les effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs ne sont pas dissociables d'une exacerbation des effets physiologiques métaboliques et osseux.

Corticostéroïdes naturels : relation structure-activité



NB: Le cortisol et l'aldostérone activent les récepteurs aux minéralocorticoïdes (reins...) de façon comparable. Les tissus sensibles aux minéralocorticoïdes ne répondent pas au cortisol parce qu'ils en sont protégés par l'action de la 11 β -HSD de type II. La réglisse (carbenoxolone) inhibe la 11 β -HSD de type II => // syndrome de Conn (hyperaldostéronisme)

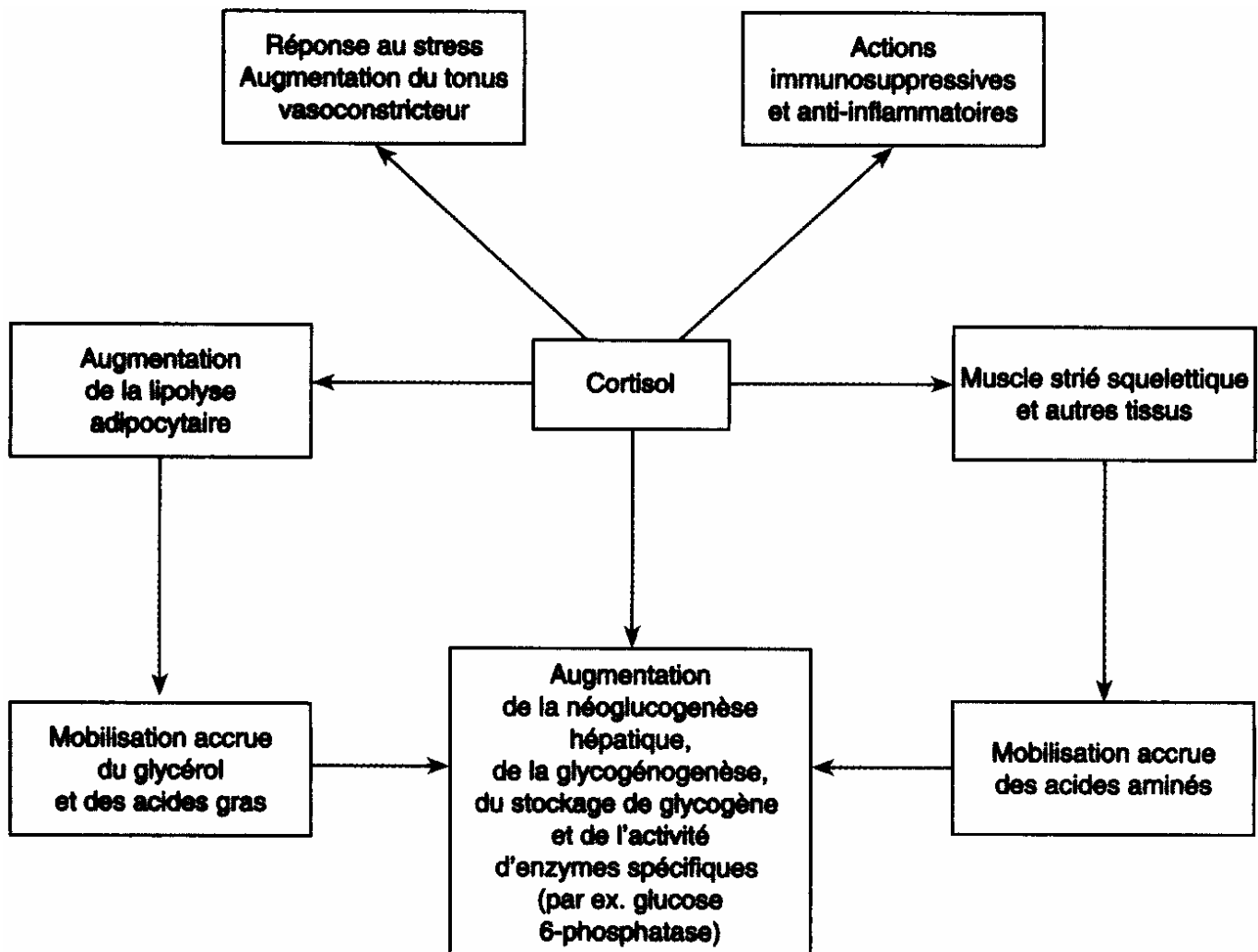
Compound	Relative affinity for glucocorticoid receptors ^a	Approximate relative potency in clinical use:	
		Anti-inflammatory	Sodium-retaining
Hydrocortisone (cortisol)	1	1	1
Cortisone	0.01	0.8	0.8
Corticosterone	0.85	0.3	15
Aldosterone	0.38	none	500

Effets des glucocorticoïdes (1)

Effets à concentration physiologique

- Effets métaboliques globalement opposés à ceux de l'insuline

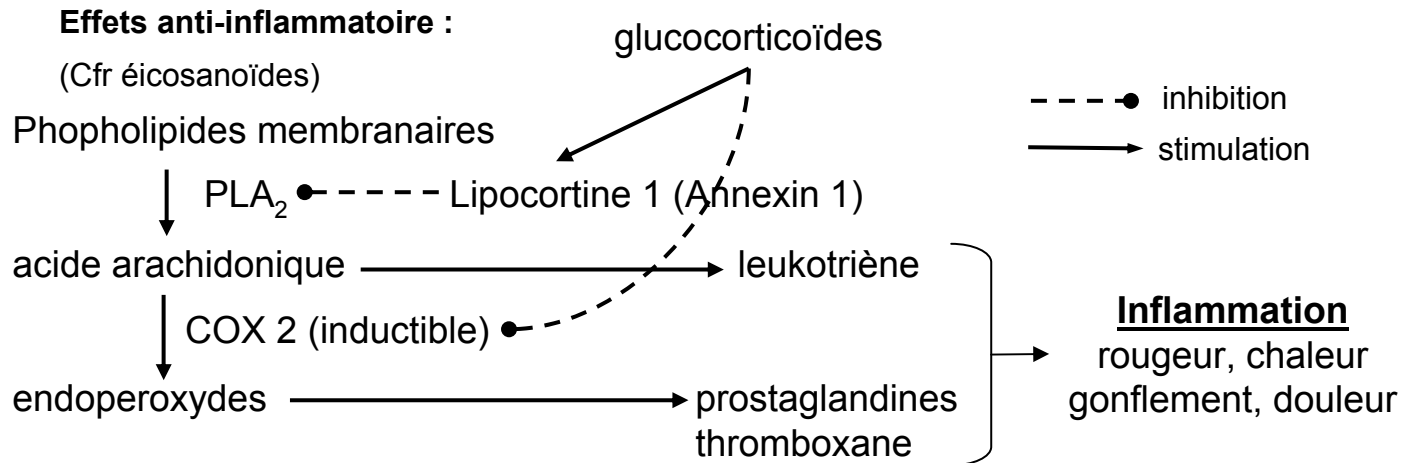
=> maintien de la glycémie en période de jeûne



- requis pour l'action des catécholamines (coeur, vaisseaux sanguins...) et indispensable au maintien de la pression artérielle même en absence de stress
- réduction de l'absorption GI et augmentation de l'excrétion urinaire de Ca^{2+}
- augmentation de l'appétit (effet orexigène)
- augmentation de la filtration glomérulaire (effet propre); à forte dose, action minéralocortic.
- effet euphorisant
- important pour la différenciation de certains organes chez le fœtus
=> production de surfactant par les poumons
- Inhibition de la production de CRH et d'ACTH (rétroaction négative)

Effets des glucocorticoïdes (2)

Effets à concentration supraphysiologique (tumeur, thérapeutique non substitutive)



Effet anti-allergique : par inhibition de la sécrétion d’histamine et sérotonine
par les macrophages et les éosinophiles

Effet immunosuppresseur : cfr page suivante

Inhibition de la production de CRH et d’ACTH (rétroaction négative)

=> atrophie des surrénales si corticothérapie prolongée à dose supraphysiologique

Syndrome de Cushing

iatrogène

tumeur hypersécrétante

surrénale (cortisol)

hypophysaire (ACTH)

ectopique (ACTH)

Euphoria
(though sometimes depression or psychotic symptoms, and emotional lability)

Buffalo hump

(Hypertension)

Thinning of skin

Thin arms and legs: muscle wasting

Also:
Osteoporosis
Tendency to hyperglycaemia
Negative nitrogen balance
Increased appetite
Increased susceptibility to infection
Obesity

(Benign intracranial hypertension)

(Cataracts)

Moon face, with red (plethoric) cheeks

Increased abdominal fat

(Avascular necrosis of femoral head)

Easy bruising

Poor wound healing

Rang, Fig. 27.7

Effets minéralocorticoïdes exagérés

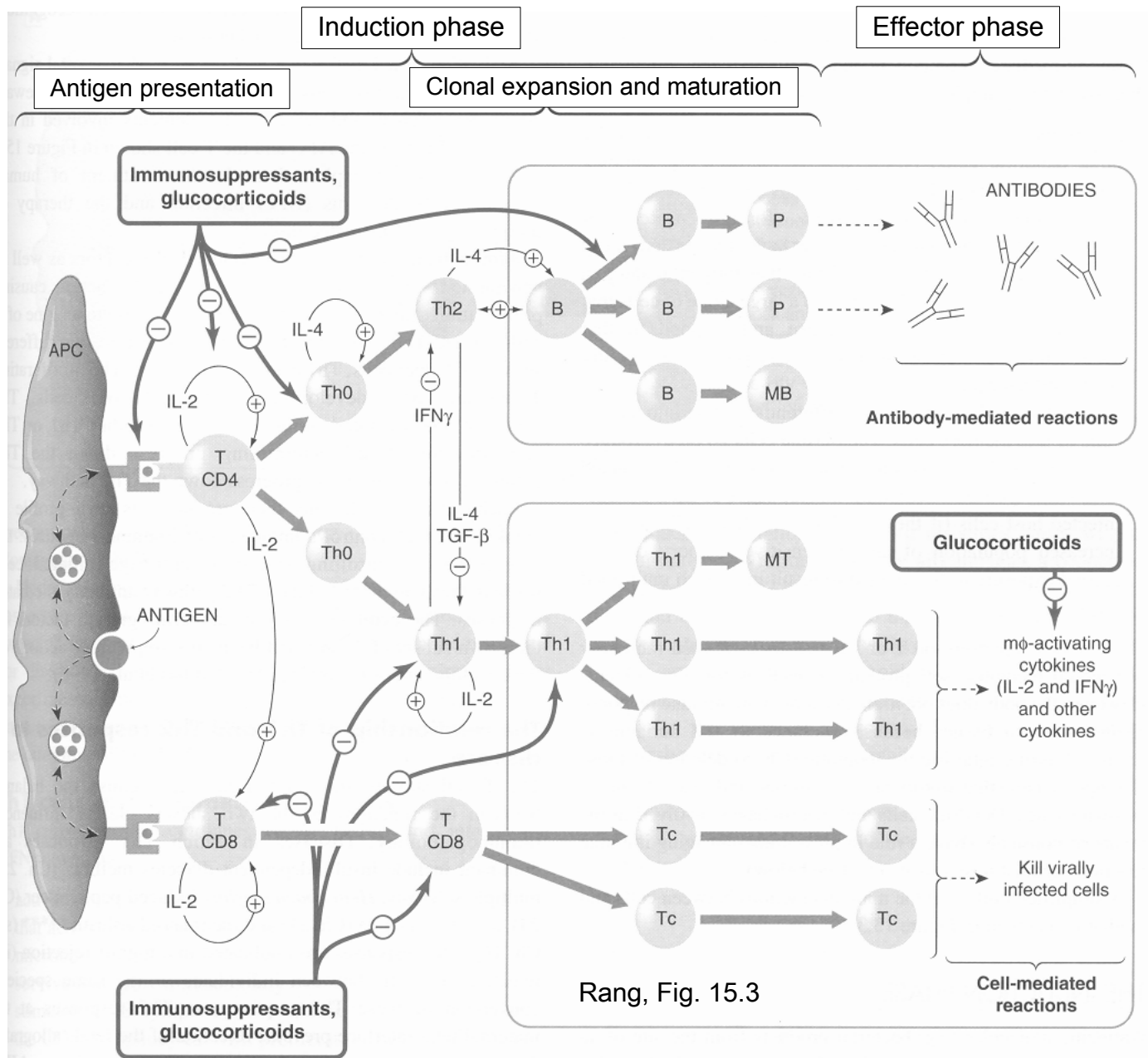
rétenion Na^+ => hypervolémie (oedèmes, hypertension...)

hypokaliémie => troubles du rythme cardiaque

Ostéoporose (cfr chapitre sur les médicaments du métabolisme phosphocalcique) :

inhibition des ostéoblastes, activation des ostéoclastes, balance Ca^{2+} négative

Effets des glucocorticoïdes sur la réponse immunitaire acquise



Ces effets sont, en partie, liés à l'inhibition de l'effet des facteurs de transcription NF κ B et AP1 sur l'expression de l'IL-2, iNOS, COX2. Les glucocorticoïdes sont capables d'induire la mort par apoptose des lymphocytes et leucocytes

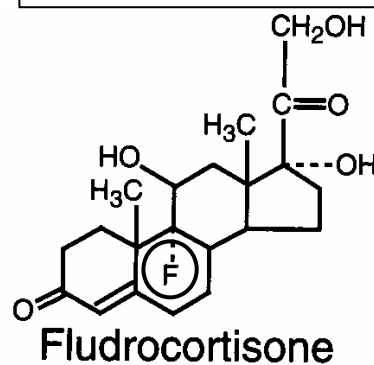
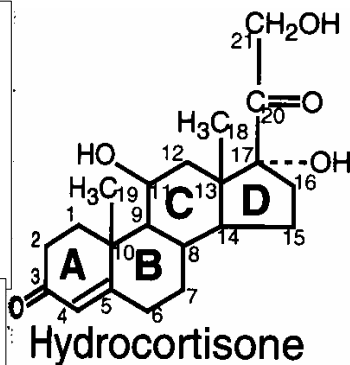
Corticostéroïdes synthétiques : relation structure-activité

Modification de synthèse par addition de substituants qui

- diminuent la liaison à la CBG (9α -fluor)
- modifient le métabolisme du stéroïde
- protègent les substituants de base (Δ^4 céto et 11,21-OH)
- modifient l'affinité pour le récepteur gluco et minéralo-corticoïde (dissociation)

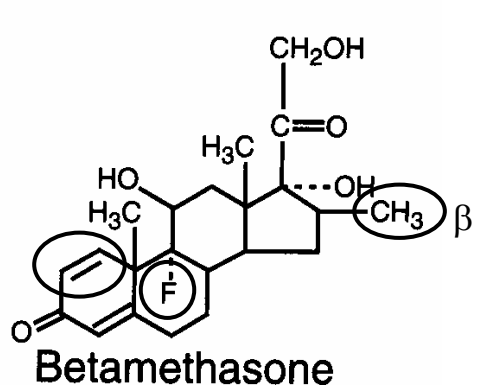
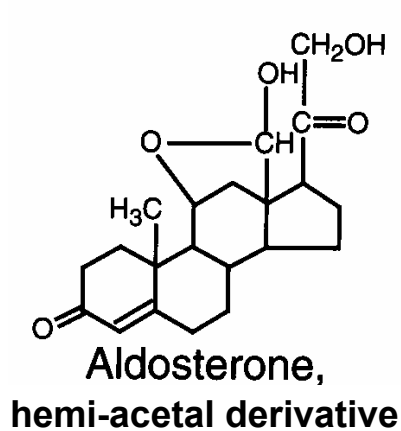
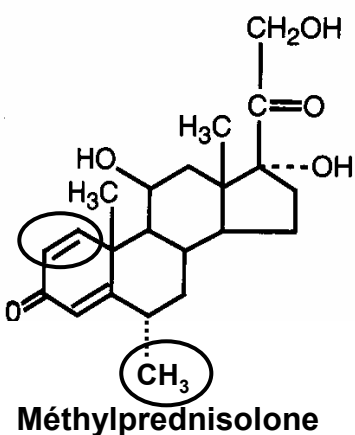
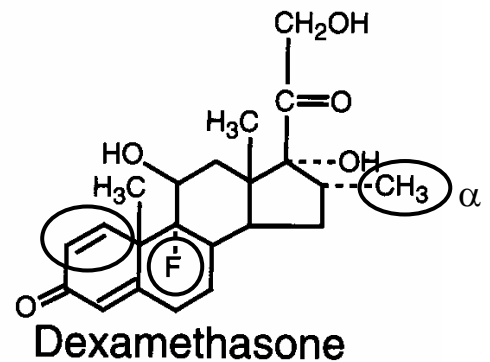
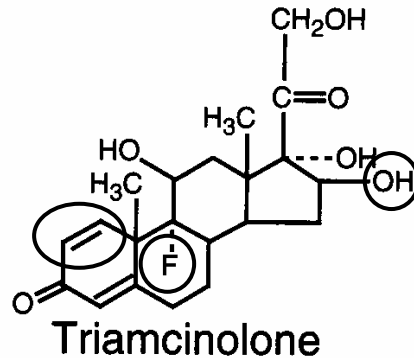
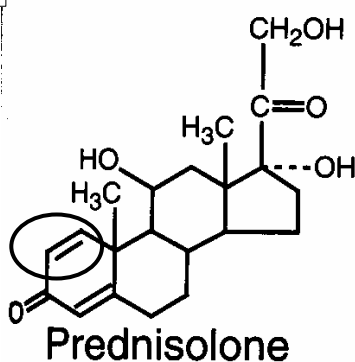
=> dérivés 'GC anti-inflammatoire' et 'MC rétention NaCl'

9α -fluor => plus puissant
Mais **MC** > GC



$\Delta^{1,2}$ => action GC renforcée 4-5 fois, action MC inchangée

9α -fluor => plus puissant
 $\Delta^{1,2}$ => action GC renforcée
C16-methyl => perte action MC
=> **GC pur**



Autres modifications

- estérification (propionate, valérate) en C17 ou C21, 9α -Cl ...
augmentent la liposolubilité => action topique cutanée renforcée
- estérification carboxylate ou carbothioate en C21
accélère la dégradation si passage systémique => action pulmonaire renforcée

Efficacité minéralo- et gluco-corticoïde relative des principaux corticostéroïdes naturels et synthétiques

Compound	Relative affinity for glucocorticoid receptors ^a	Approximate relative potency in clinical use:		Duration of action after oral dose ^b	Comments
		Anti-inflammatory	Sodium-retaining		
Hydrocortisone (cortisol)	1	1	1	S	Drug of choice for replacement therapy
Cortisone	0.01	0.8	0.8	S	Cheap; inactive until converted to hydrocortisone; not used as anti-inflammatory because of mineralocorticoid effects
Corticosterone	0.85	0.3	15	S	–
Prednisolone	2.2	4	0.8	I	Drug of choice for systemic anti-inflammatory and immunosuppressive effects
Prednisone	0.05	4	0.8	I	Inactive until converted to prednisolone
Methylprednisolone	11.9	5	Minimal	I	Anti-inflammatory and immunosuppressive
Triamcinolone	1.9	5	None	I	Relatively more toxic than others
Dexamethasone	7.1	30	Minimal	L	Anti-inflammatory and immunosuppressive, used especially where water retention is undesirable, e.g. cerebral oedema; drug of choice for suppression of ACTH production
Betamethasone	5.4	30	Negligible	L	Anti-inflammatory and immunosuppressive, used especially where water retention is undesirable
Beclometasone dipropionate		+	–	–	Anti-inflammatory and immunosuppressive; effective topically and as an aerosol
Budesonide		+	–	–	Anti-inflammatory and immunosuppressive; effective topically and as an aerosol
Deoxycortone	0.19	Negligible	50	–	
Fludrocortisone	3.5	15	150	S	Drug of choice for mineralocorticoid effects
Aldosterone	0.38	none	500	–	Endogenous mineralocorticoid

^aHuman fetal lung cells.

Duration of action (half-lives in hours): S, 8–12; I, 12–36; L, 36–72. Data for relative affinity obtained from Baxter & Rousseau (1979).

Voies d'administration: p.o.
parentérales (IM, IV, intra-articulaire, aérosols)
locales (pommades, collyres)

Effets = effets des GC ou MC naturels à dose équivalente

GC : dose physiologique = dose équivalente à 20-30 mg/j hydrocortisone
dose thérapeutique anti-inflammatoire >
dose thérapeutique immunosuppressive >>
MC : dose physiologique = dose équivalente à 0.05-0.2 mg/j aldostérone

Utilisation thérapeutique des corticostéroïdes naturels

Thérapies substitutives

Effets secondaires : Aucun si dose adéquate, Cushing iatrogène si dose excessive.

- **Insuffisance corticosurrénalienne (gluco et minéralocorticoïde)**

- aiguë** (iatrogène si arrêt brutal des GC, primaire aiguë) : symptômes de l'état de choc

- Hydrocortisone succinate (SOLUCORTEF^R) bolus 100 mg IV puis perf. 100 mg/8h

- (correspond à la sécrétion maximale en cas de stress majeur)

- ensuite, ~25 mg/j IM

- chronique** primaire : chirurgie, autoimmune, tuberculose

- secondaire : sécrétion insuffisante d'ACTH hypophysaire

- hydrocortisone 20-30 mg/j en 2 doses (2/3 le matin, 1/3 le soir)

- (peut être remplacée par cortisone 25-37 mg/j si fonction hépatique OK)

- adapter la dose en cas de stress :

- Doubler la dose pour les petites maladies (! Vomissements => dexta IM)

- Max 100 mg/8h en perfusion (chirurgie lourde...)

- (si insuffisance primaire, ajouter fludrocortisone acétate : 0.05-0.2 mg/j p.o)

- prématurés** (< 34 semaines)

- 10 mg betaméthasone (CELESTONE^R) à la mère plusieurs heures avant la naissance

- => induction de la synthèse pulmonaire de surfactant

- => prévention de la maladie des membranes hyalines

- **Hyperplasie congénitale des surrénales**

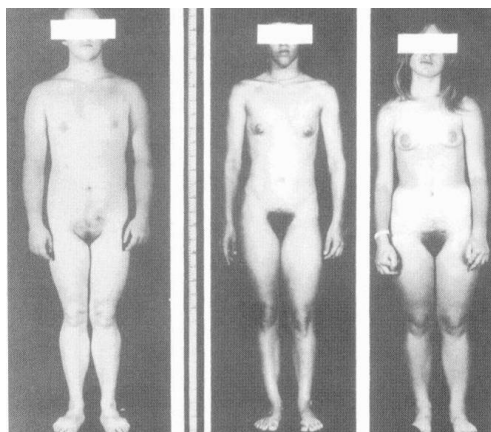
- défaut enzymatique de synthèse du cortisol (11, 17 ou 21-OHase)

- => sécrétion élevée d'ACTH => hyperplasie des surrénales (effet trophique)

- sécrétion accrue d'androgènes

- => déficit plus ou moins prononcé en aldostérone selon le type.

- ttt substitutif = hydrocortisone 0.6 mg/kg/j



Aspect physique de jeunes filles atteintes d'hyperplasie congénitale des surrénales (déficit en 21-OHase) traitées de plus en plus tôt (16, 9 et 4 ans de gauche à droite) par administration de glucocorticoïdes pour supprimer l'hyperproduction d'ACTH.

Syndromes d'hypersécrétion de corticostéroïdes

- **Syndrome de Cushing** = Excès de production de cortisol

primaire (tumeur surrénale ou ectopique) ou secondaire (tumeur à ACTH)

symptômes : cfr Cushing iatrogène

Ttt : résection tumorale chirurgicale + ttt substitutif (Hydrocortisone)

inhibition de production des stéroïdes (mais toxicité !)

aminoglutéthimide (ORIMETEN^R) max. 1-2g/j + ttt substitutif MC (et parfois GC)

inhibition de l'action des GC : RU486 (mifepristone)

- **Hyperaldostéronisme** = Excès de production d'aldostérone

primaire : tumeur cortico-surrénalienne => hypertension, hypokaliémie

inhibition du système rénine-angiotensine

secondaire : insuffisance cardiaque, cirrhose du foie avec ascite, syndrome néphrotique...

=> activation prolongée du système rénine-angiotensine

=> oedèmes, pression artérielle normale ou diminuée, hypokaliémie

Ttt : aminoglutéthimide: cfr supra

stéroïdes antagonistes de l'aldostérone (compétition pour la liaison au récepteur)

= spironolactone (cfr cours Prof. O. Feron)

effets anti-androgènes de la spironolactone => gynécomastie, impuissance

troubles menstruels

- **Syndrome adrénogénital** = Excès de production d'androgènes surrénaliens

primaire ou secondaire

symptômes : virilisation et poussée de croissance précoce chez l'enfant

virilisation et aménorrhée chez la femme

peu symptomatique chez l'homme adulte

Ttt : idem Cushing (cfr supra)

NB : L'utilisation de DHEA comme cure de jouvence est déconseillée

(efficacité non démontrée, effets secondaires bien démontrés)

cfr Folia Pharm. 30, 6 (Juin 2003)

Utilisation thérapeutique des corticostéroïdes synthétiques

Indications

Traitements substitutifs
maladies inflammatoires
allergies, dermatoses (asthme, eczéma, rhinites, psoriasis)
maladies auto-immunes du collagène (lupus), du sang (anémies), du tube digestif
(Crohn...), du rein (néphroses)...
prévention du rejet de greffe (jusqu'à 100 mg/j de prednisone)
certains lymphomes et leucémies
hypertension intracrânienne par œdème cérébral
exophtalmie de la maladie de Basedow (cfr hormones thyroïdiennes)
hypercalcémie aiguë
traitement palliatif du cancer en phase terminale

Effets secondaires lors d'utilisation > 1-2 semaines à dose supraphysiologique

Cushing iatrogène, infections (candidose buccale, réveil de TBC), diabète,
retard de croissance, cataracte, glaucome, rétention hydrosaline et hypokaliémie

Précautions particulières

prévention de l'ostéoporose si ttt prolongé à dose supraphysiologique
jamais de glucocorticoïdes si une infection n'a pas été exclue ou traitée (œil rouge...)

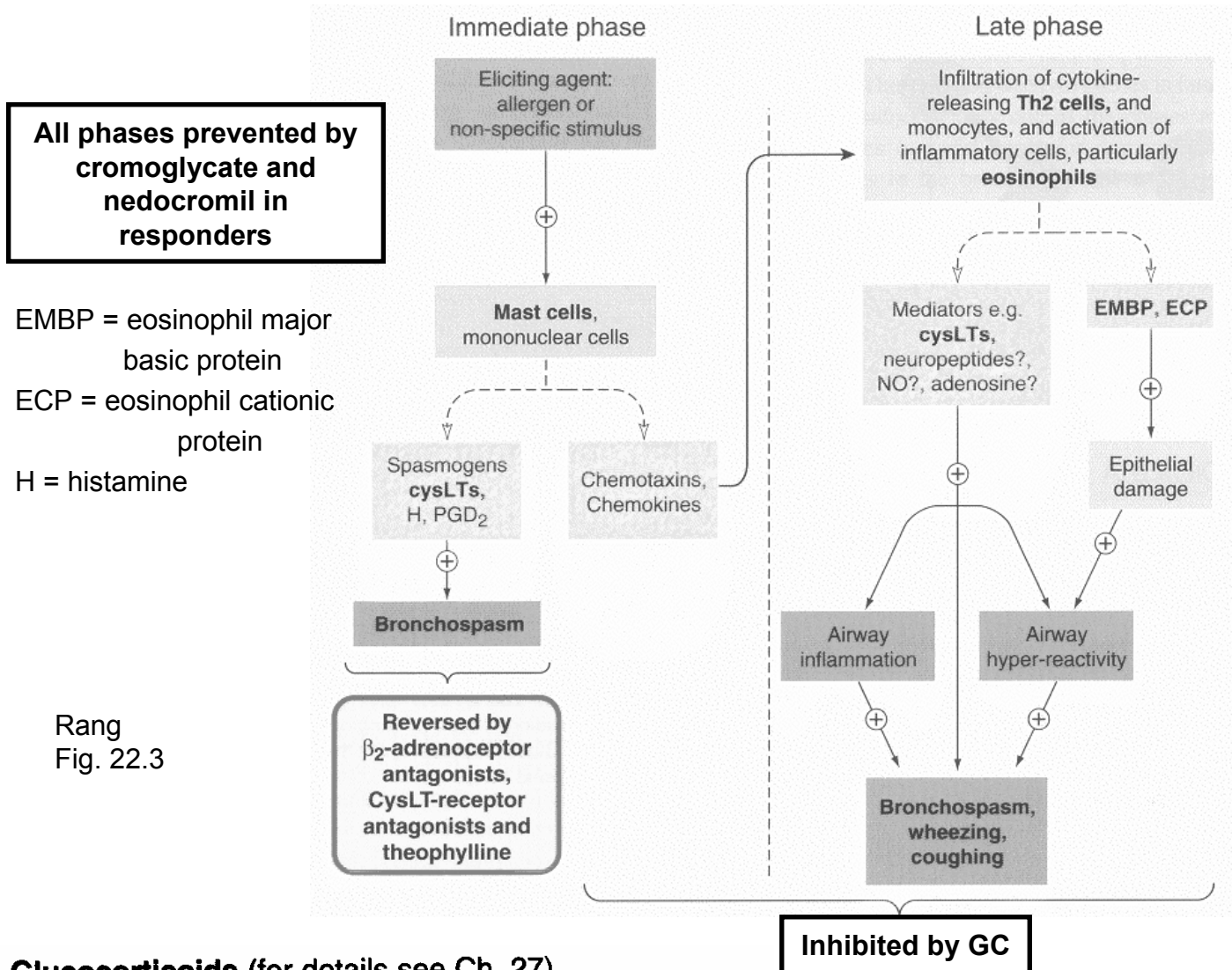
Contre-indications du ttt à long terme

diabète, infections évolutives, psychose, décompensation cardiaque,
ulcères GI, glaucome

Schéma pharmacothérapeutique : variable d'une indication à l'autre

Toujours peser le pour et le contre (risque vs bénéfice)
Commencer avec de fortes doses, puis réduire progressivement jusqu'à réapparition des
symptômes => déterminer de façon empirique la dose minimale requise pour obtenir
l'effet souhaité chez chaque patient
Si possible, une seule prise le matin (ou un jour sur deux)
Ne pas arrêter brutalement si plus d'une semaine de ttt (insuffisance corticosurrénalienne)
Favoriser l'administration locale vs systémique

Place des glucocorticoïdes dans le traitement de l'asthme (1)



Glucocorticoids (for details see Ch. 27)

- These reduce the inflammatory component in chronic asthma and are life saving in status asthmaticus (acute severe asthma).
- They are not effective in the treatment of the immediate response to the eliciting agent. (Ils ne sont pas bronchodilatateurs)
- The mechanism of action involves decreased formation of cytokines, particularly those generated by Th2 lymphocytes (see Key Points Box on p. 413), decreased activation of eosinophils and other inflammatory cells, and decreased formation of prostaglandins and possibly of platelet-activating factor and leukotrienes C₄ and D₄.
- They are given by inhalation (e.g. beclometasone); systemic unwanted effects are rare, but oral thrush and voice problems can occur. In deteriorating asthma, an oral glucocorticoid (e.g. prednisolone) or intravenous hydrocortisone is also given.

Place des glucocorticoïdes dans le traitement de l'asthme (2)

- Patients who require regular bronchodilators should be considered for glucocorticoid treatment (e.g. with inhaled beclometasone).
- More severely affected patients are treated with high-potency inhaled drugs (e.g. budesonide) and additional agents (e.g. slow release theophylline).
- Patients with acute exacerbations of asthma may require intravenous hydrocortisone and oral prednisolone:
hydrocortisone IV (4 mg/kg/q.i.d.) puis prednisone p.o. 1 mg/kg/j pdt 1 semaine
- A 'rescue course' of oral prednisolone may be needed at any stage of severity if the clinical condition is deteriorating:
prednisone p.o. 1 mg/kg/j pdt 1 semaine
- Prolonged treatment with oral prednisolone, in addition to inhaled bronchodilators and steroids, is needed by a few severe asthmatics:
prednisone p.o. 10-30 mg/j en association avec autres médicaments

Les GC en inhalation ne sont pas toujours dénués d'effets systémiques !

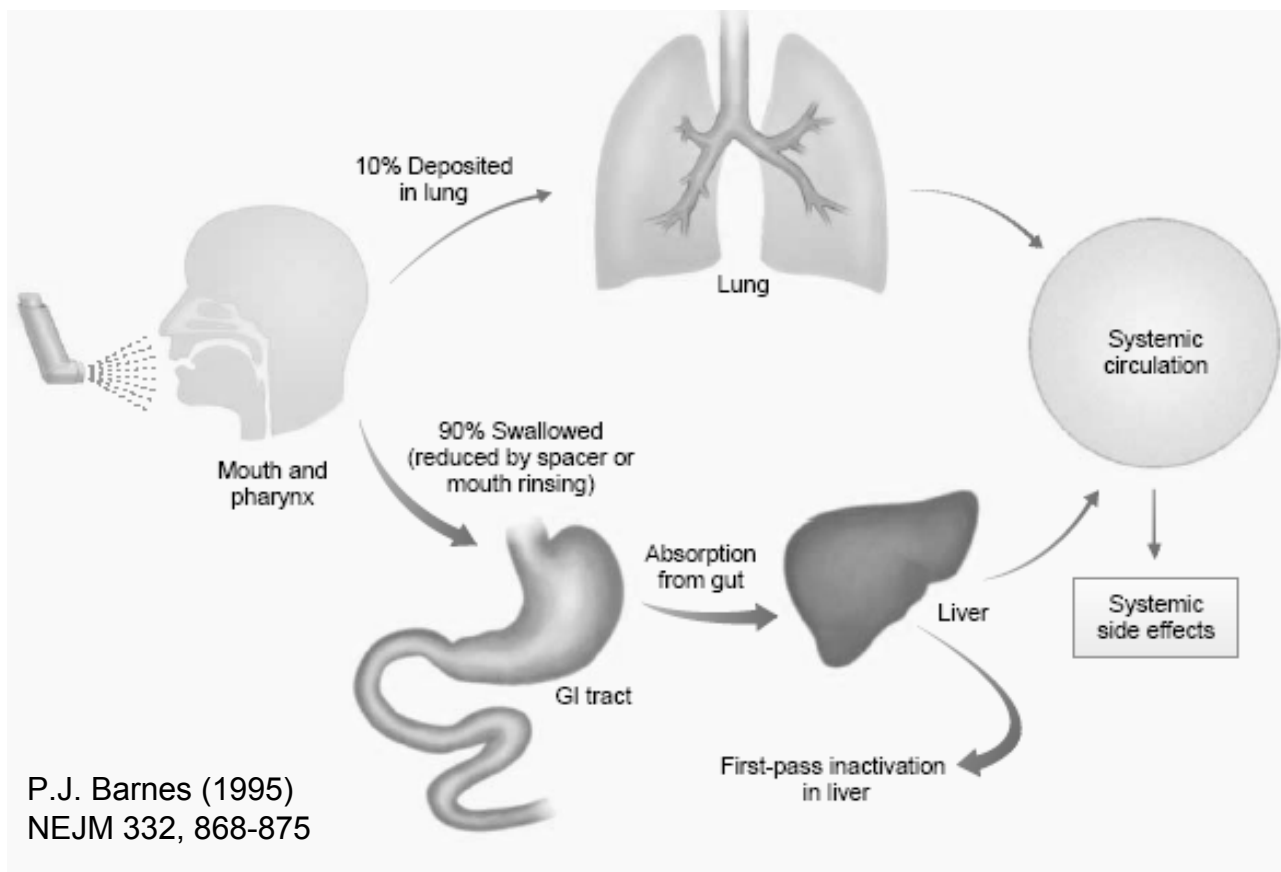
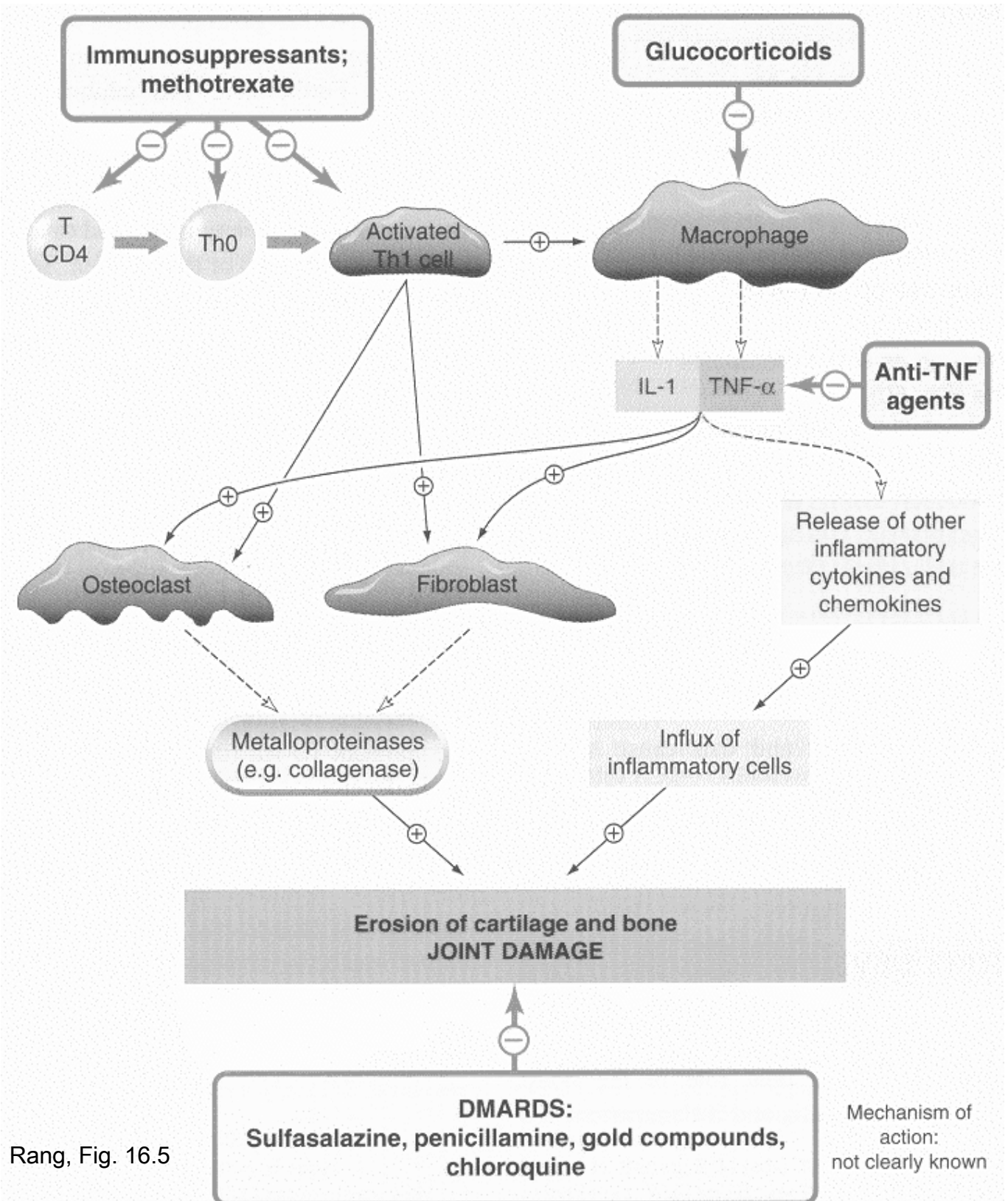


Figure 1. Pharmacokinetics of Inhaled Glucocorticoids.

Place des glucocorticoïdes dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde



Rang, Fig. 16.5

Fig. 16.5 A schematic diagram of the cells and mediators involved in the pathogenesis of rheumatoid joint damage indicating the action of antirheumatoid drugs. The anti-TNF agents are etanercept and infliximab. (IL-1, interleukin-1, TNF- α , tumour necrosis factor- α ; DMARDs, disease-modifying antirheumatoid drugs.)

Posologie des glucocorticoïdes en thérapeutique humaine

Tableau 5: Propriétés pharmacocinétiques et posologie des glucocorticoïdes utilisés en thérapeutique humaine¹

	Posologie journalière ² <i>per os</i>			demi-vie		Formes galéniques		
	adulte (60 kg) homme	adulte (60 kg) femme	enfant (mg/kg)	plasmatique (min)	biologique (h)	<i>per os</i>	parentérale ³	topique ⁴
glucocorticoïdes⁵								
à courte durée:								
cortisol (hydrocortisone)	20-30	15-25	0.6-0.8	90	8-12	oui	oui	oui
cortisone	25-35	20-30	0.8-1.0	90	8-12	oui	oui	oui
à durée moyenne:								
prednisone	7.5-10	7.5	0.25	~200	18-36	oui	non	non
prednisolone	7.5-10	7.5	0.25	~200	18-36	oui	oui	oui
triamcinolone	7.5-10	7.5	0.25	~200	18-36	oui	oui	oui
à longue durée:								
dexaméthasone	1-1.5	1-1.5	0.08	~300	36-54	oui	oui	oui
minéralocorticoïdes:								
fludrocortisone	0.2	0.1	0.05 mg/j.	90	8-12	oui	non	oui
désoxycorticostérone (désoxycortone)	20	20	2 mg/m ² /j.	90	8-12	non	oui	non

¹ Pour le choix thérapeutique (Spécialités), cf. Tableau 6.

² Dose journalière *per os* au-dessus de laquelle l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien peut être inhibé.

³ Voie parentérale: i.m., i.v. et intratissulaire.

⁴ Voie topique: les utilisations de glucocorticoïdes par inhalation (béclométasone et analogues) dans le cas d'asthme bronchique ou par voie cutanée (bétaméthasone et analogues) dans les affections dermatologiques sont discutées en détail dans les chapitres 19 et 46, respectivement.

⁵ Les doses pharmacologiques (thérapeutique non substitutive) sont en général 1 à 10 fois les doses journalières indiquées.