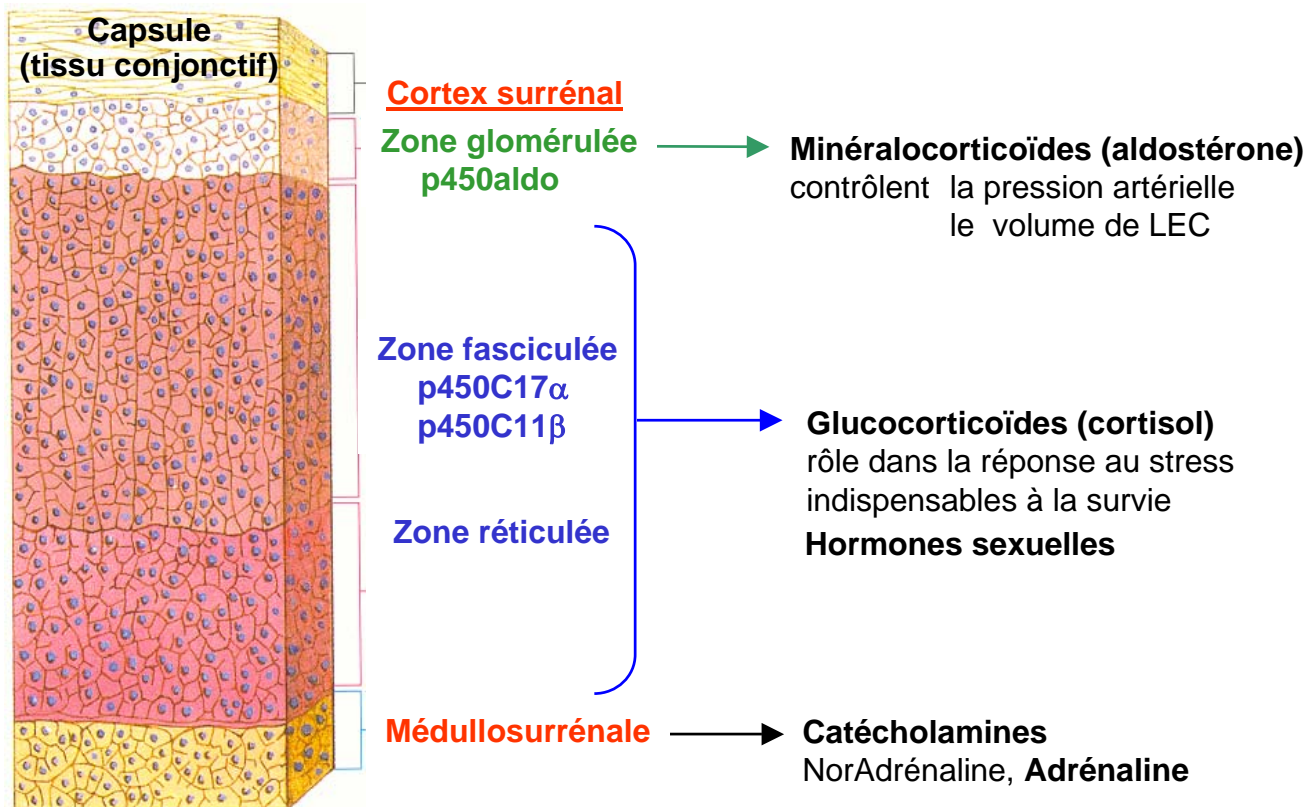


## Glandes surrénales : histologie et stéroïdogénèse



### **Cortisol = glucocorticoïde endogène principal**

Sécrétion basale : 20 mg/jour mais Rythme circadien (cfr introduction)

Concentration plasmatique = 4  $\mu\text{g/dl}$  à minuit , 20 $\mu\text{g/dl}$  à 8h du matin

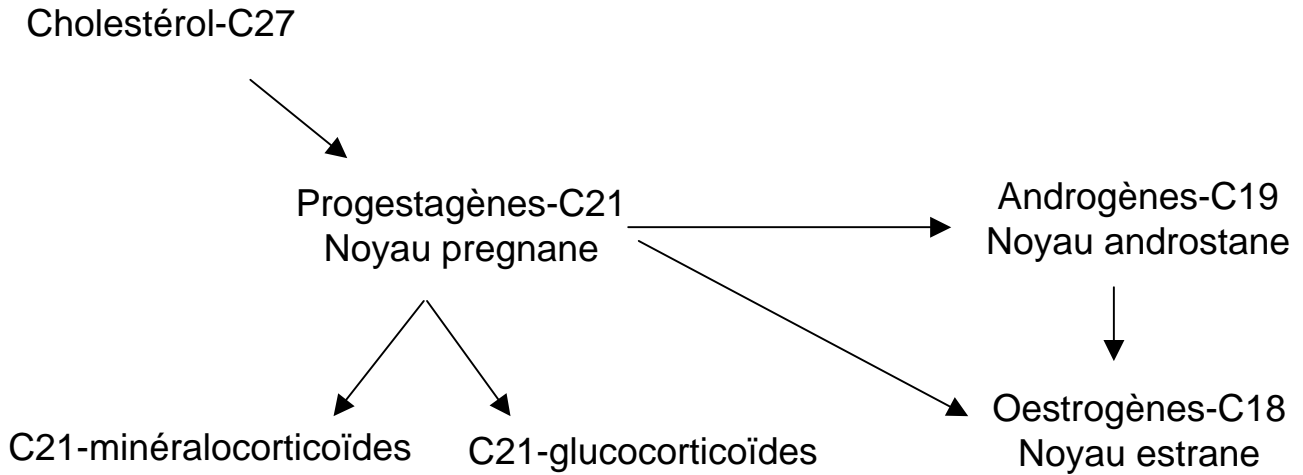
Liaison à la CBG

Métabolisme :

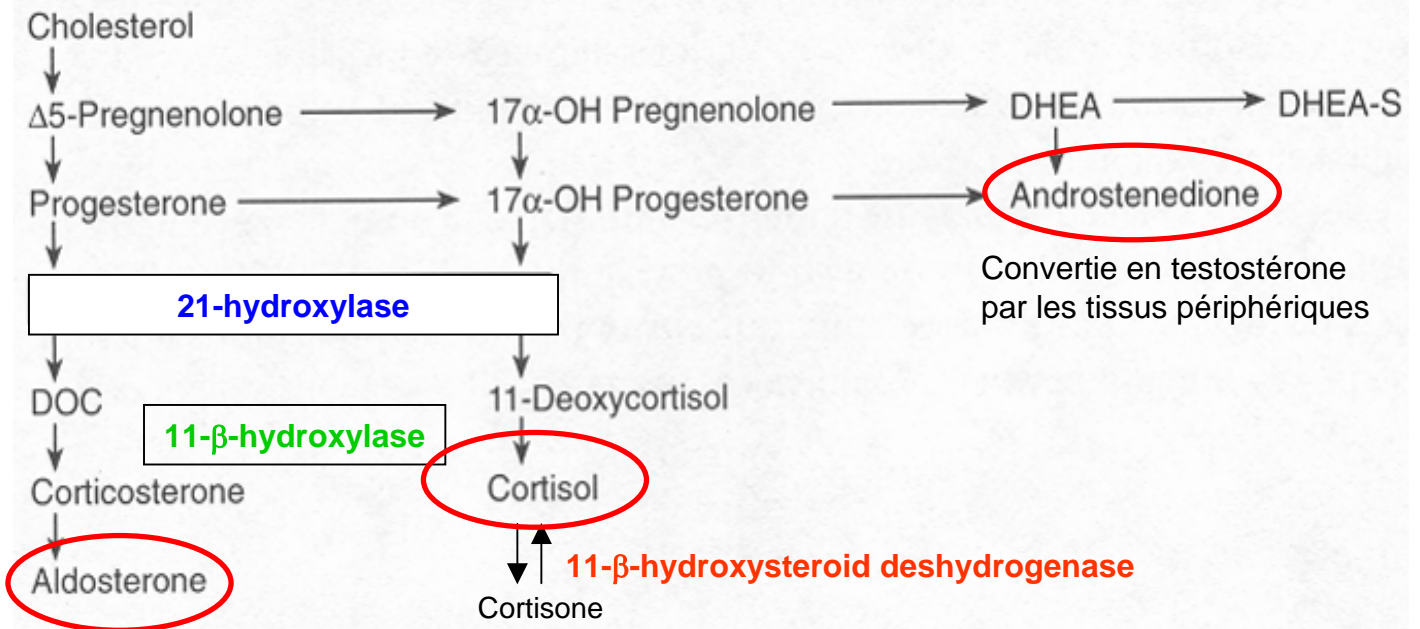
- réductions hépatiques => métabolites inactifs
- sulfo-glucuroconjugaison => élimination rénale

$T_{1/2}$  ~90 min

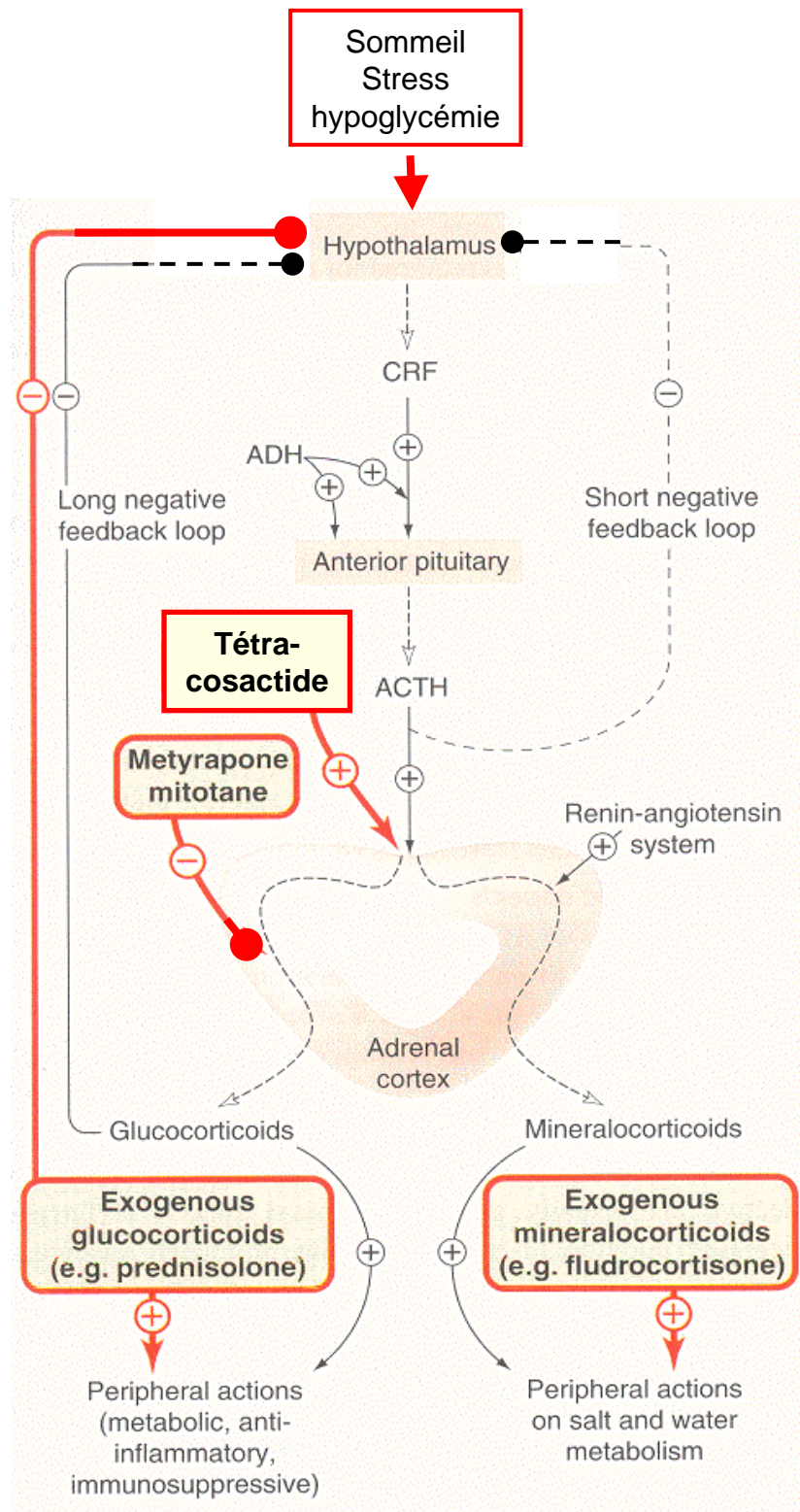
## Stéroïdogénèse



### NORMAL STEROID SYNTHESIS



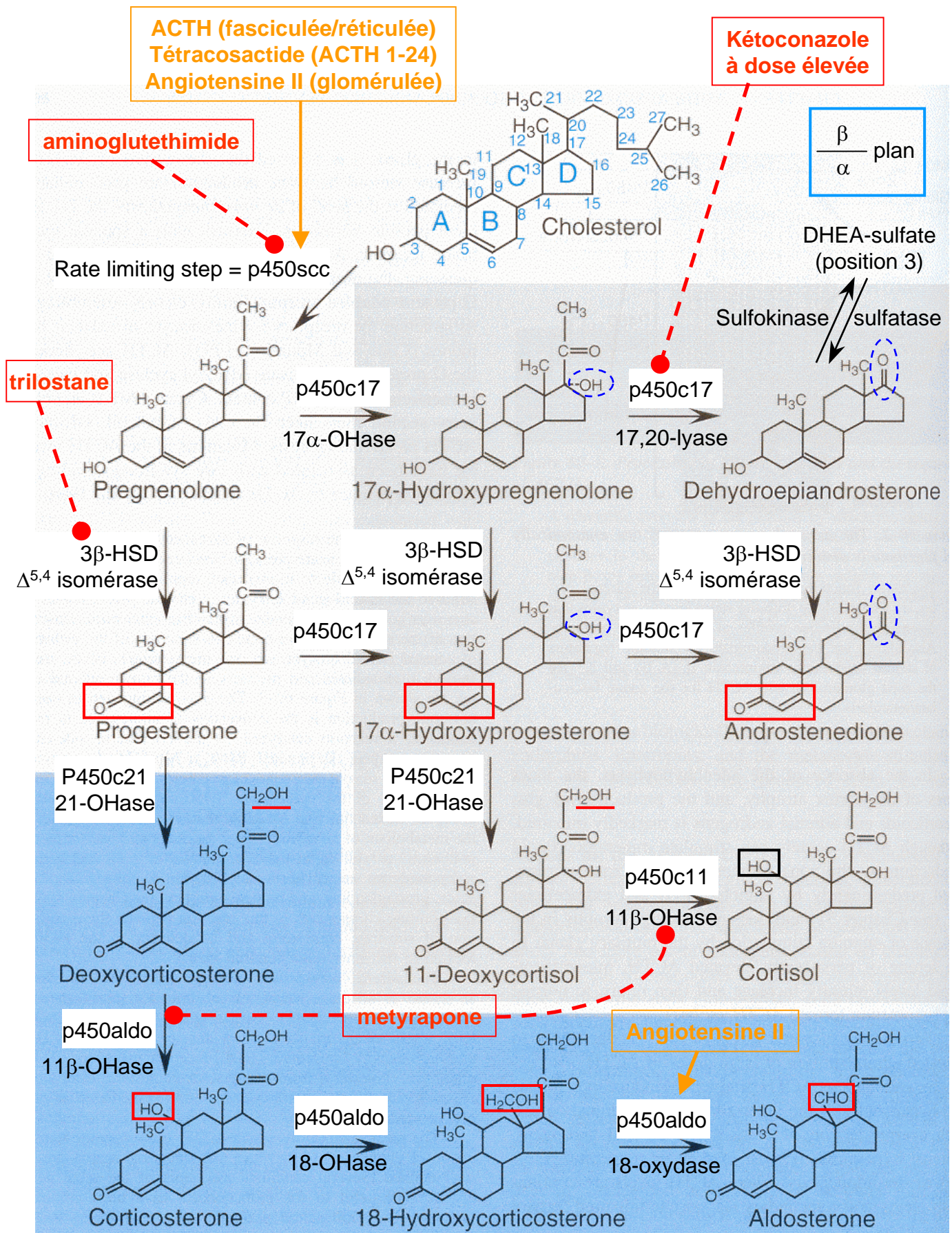
## Axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien



### Épreuves fonctionnelles

1. tests de stimulation (si insuffis. surrén.) :
  - à l'insuline
  - au CRH (IV)
  - au tétracosactide (IM, IV)
  - à la métyrapone
2. tests d'inhibition (si hyperfonction surrén.) à la dexaméthasone (p.o. ou IM)

## Structure et synthèse des corticostéroïdes naturels

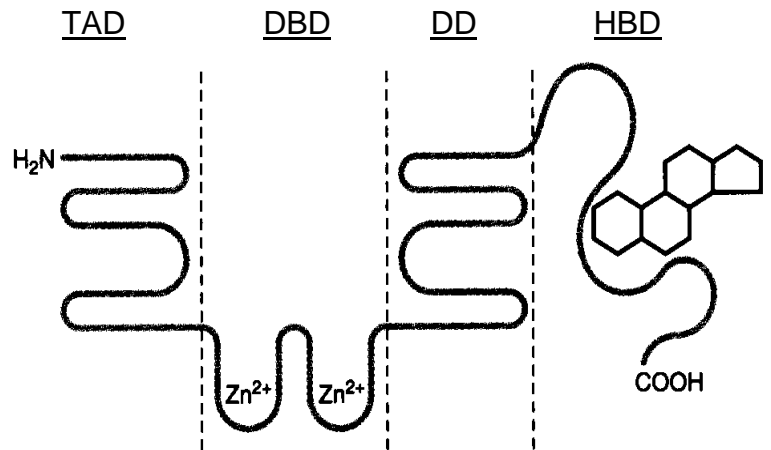
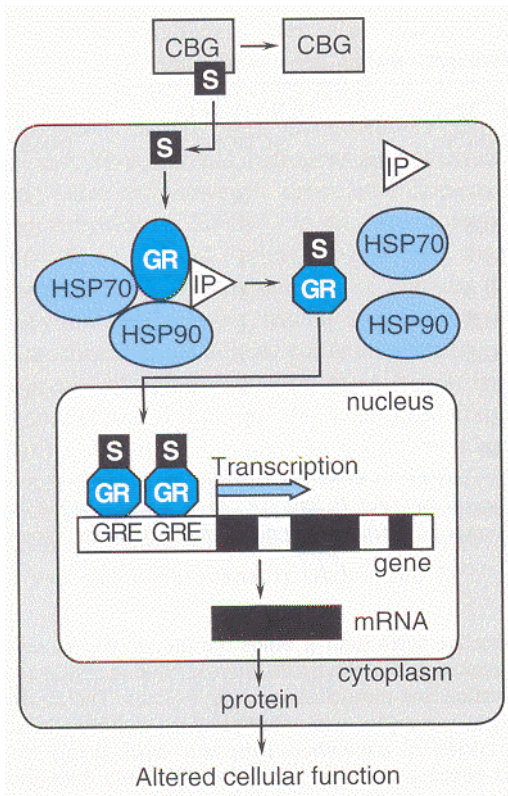


Zone glomérulée, voies  $\Delta^4$

Zones fasciculée/ réticulée, voies  $\Delta^5$

## Corticostéroïdes : mécanisme d'action (1)

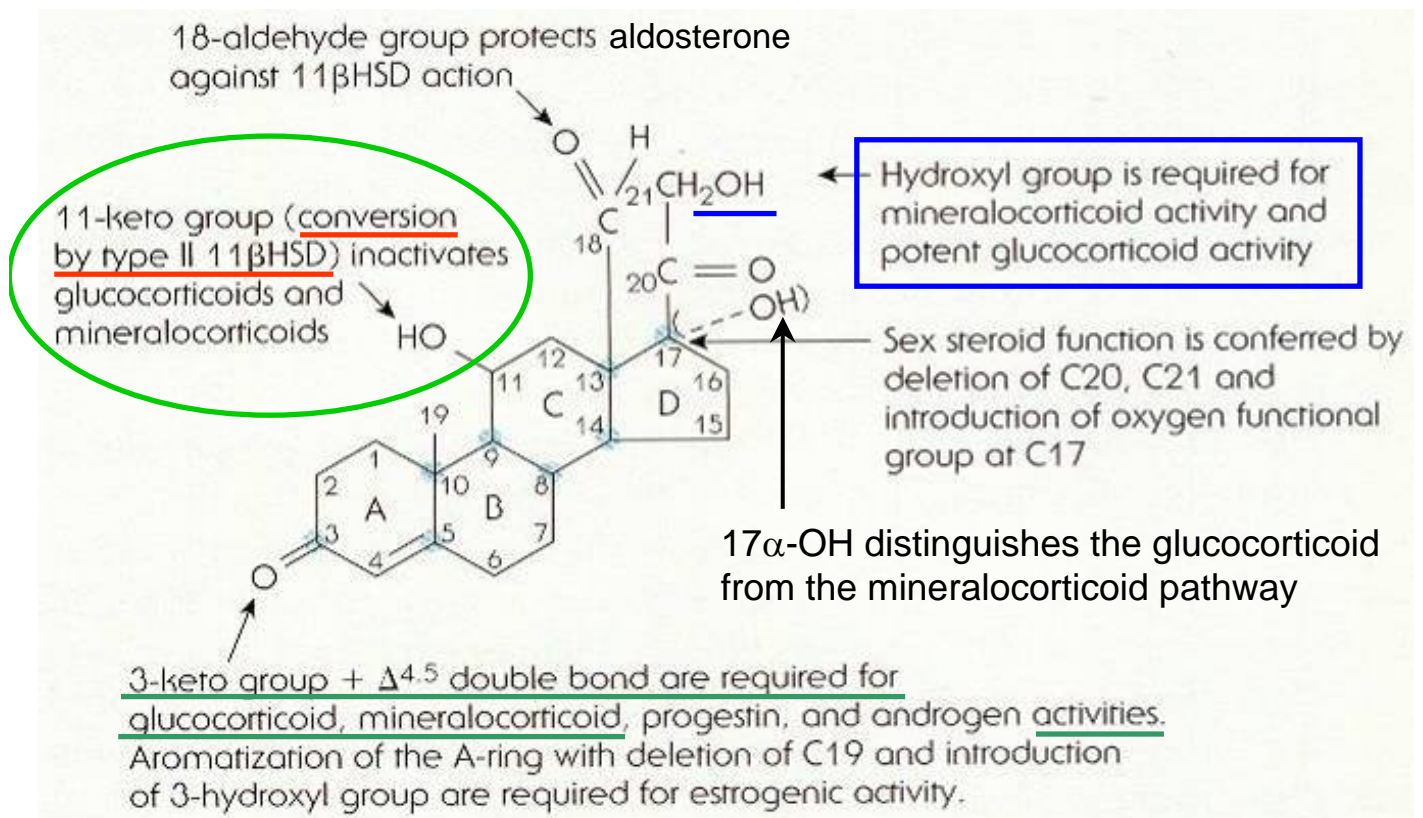
### Récepteur intracellulaire facteur de transcription



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

### Relation structure / activité



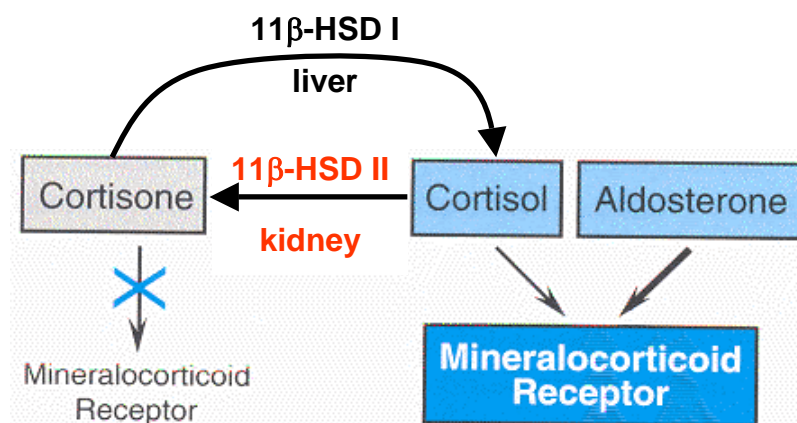
## Corticostéroïdes : mécanisme d'action (2)

Les domaines de liaison de l'hormone (HBD) des récepteurs aux glucocorticoïdes (GR), aux minéralocorticoïdes (MR) et à la progestérone (PR) sont semblables.

=> affinité semblable des minéralo et glucocorticoïdes pour le récepteur MR.

Compound	Relative affinity for glucocorticoid receptors <sup>a</sup>	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

Les tissus sensibles aux minéralocorticoïdes ne répondent pas au cortisol parce qu'ils en sont protégés par l'action de la 11 $\beta$ -HSD de type II.



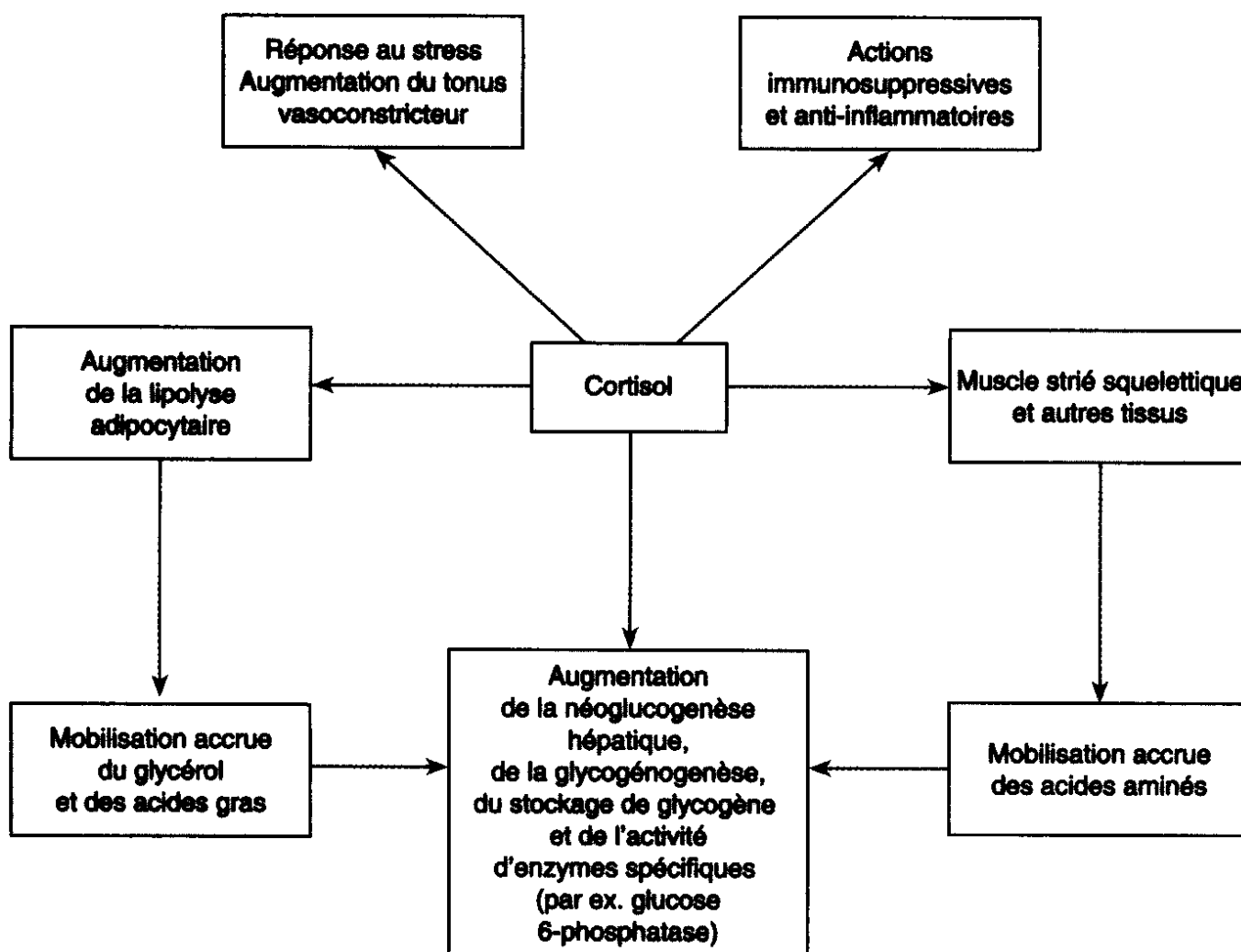
La carbenoxolone inhibe la 11 $\beta$ -HSD II => // syndrome de Conn (hyperaldostéronisme)  
(régliste)

## 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 foetus
  - => production de surfactant par les poumons
- **Inhibition de la production de CRH et d'ACTH (rétroaction négative)**

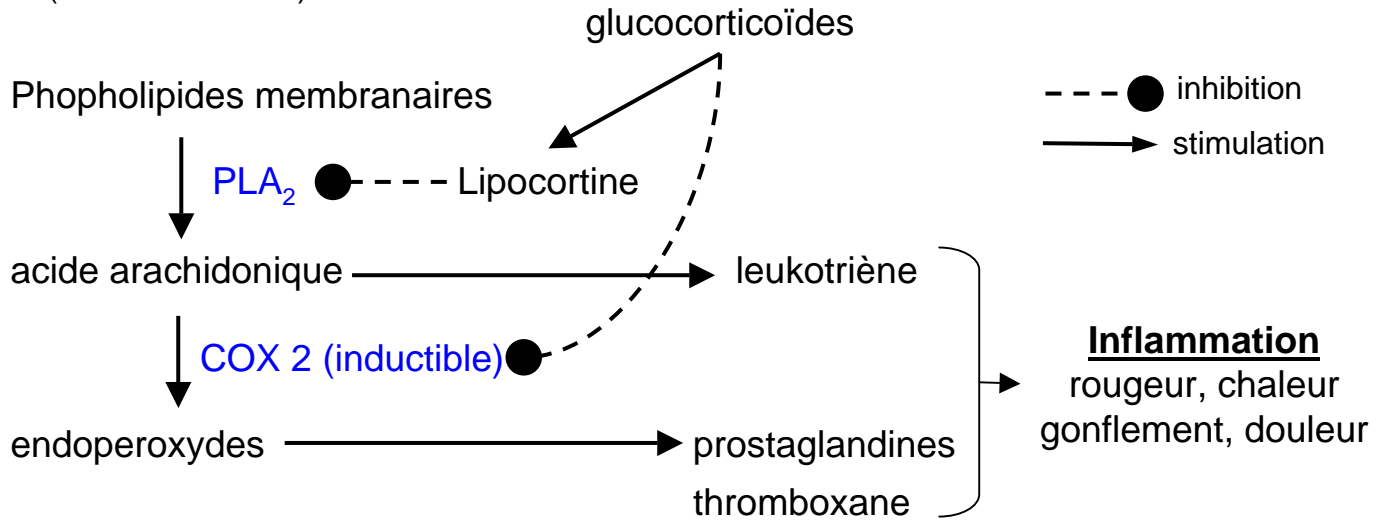
Régulation de la sécrétion et effets des minéralocorticoïdes cfr cours Prof O. Feron

## Effets des glucocorticoïdes (2)

### Effets à concentration supraphysiologique (tumeur, thérapeutique non substitutive)

#### Effets anti-inflammatoire :

(Cfr éicosanoïdes)



**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

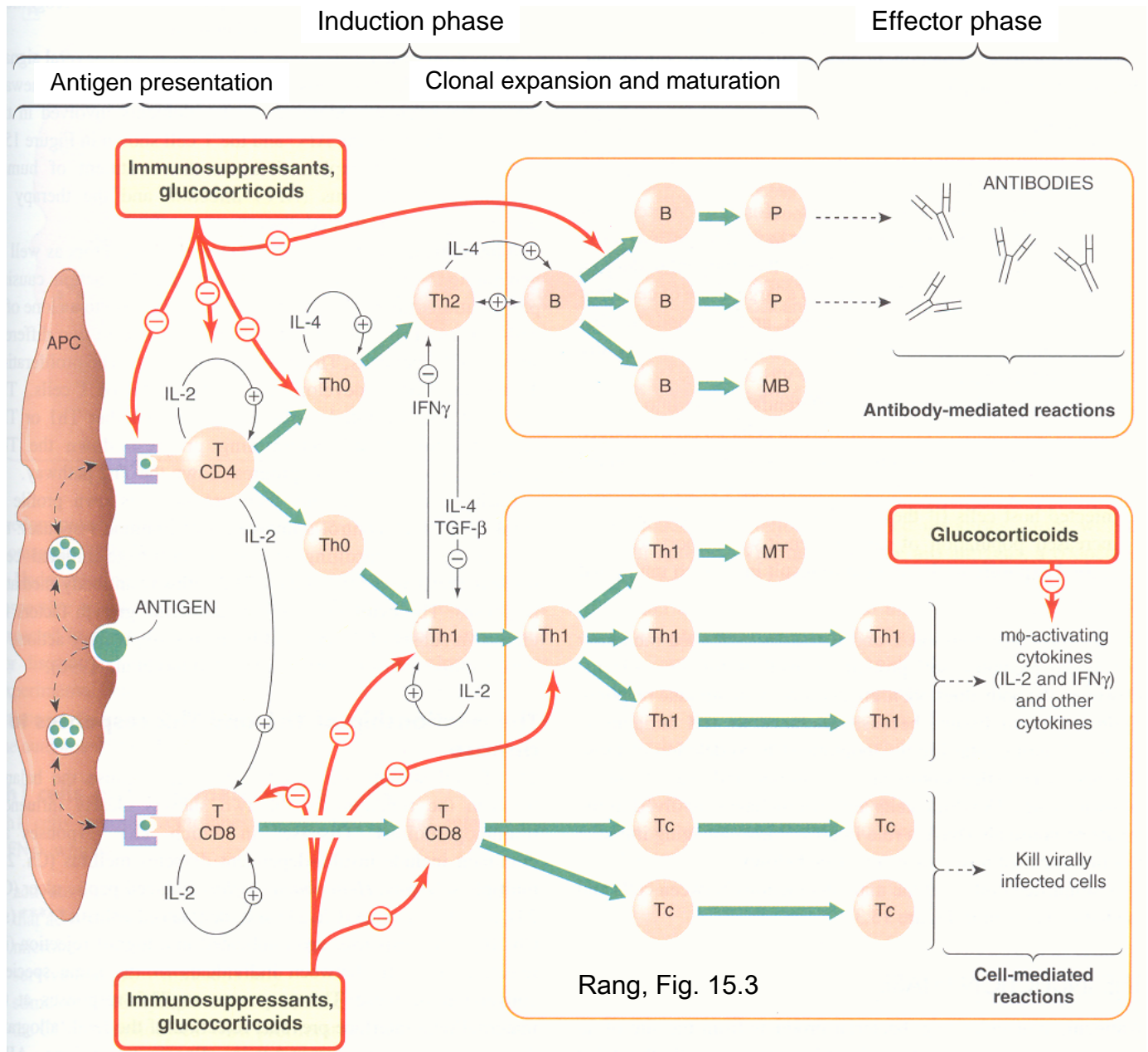
**causes** : iatrogène

tumeur hypersécrétante de la surrénale (cortisol)  
de l'hypophyse (ACTH)  
ectopique (ACTH)

**symptômes** : cfr 2 pages plus loin



## 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 $\kappa$ 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

## Syndrome de Cushing

**Effets métaboliques exagérés :** atrophie musculaire et cutanée  
diabète, retard de croissance...

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

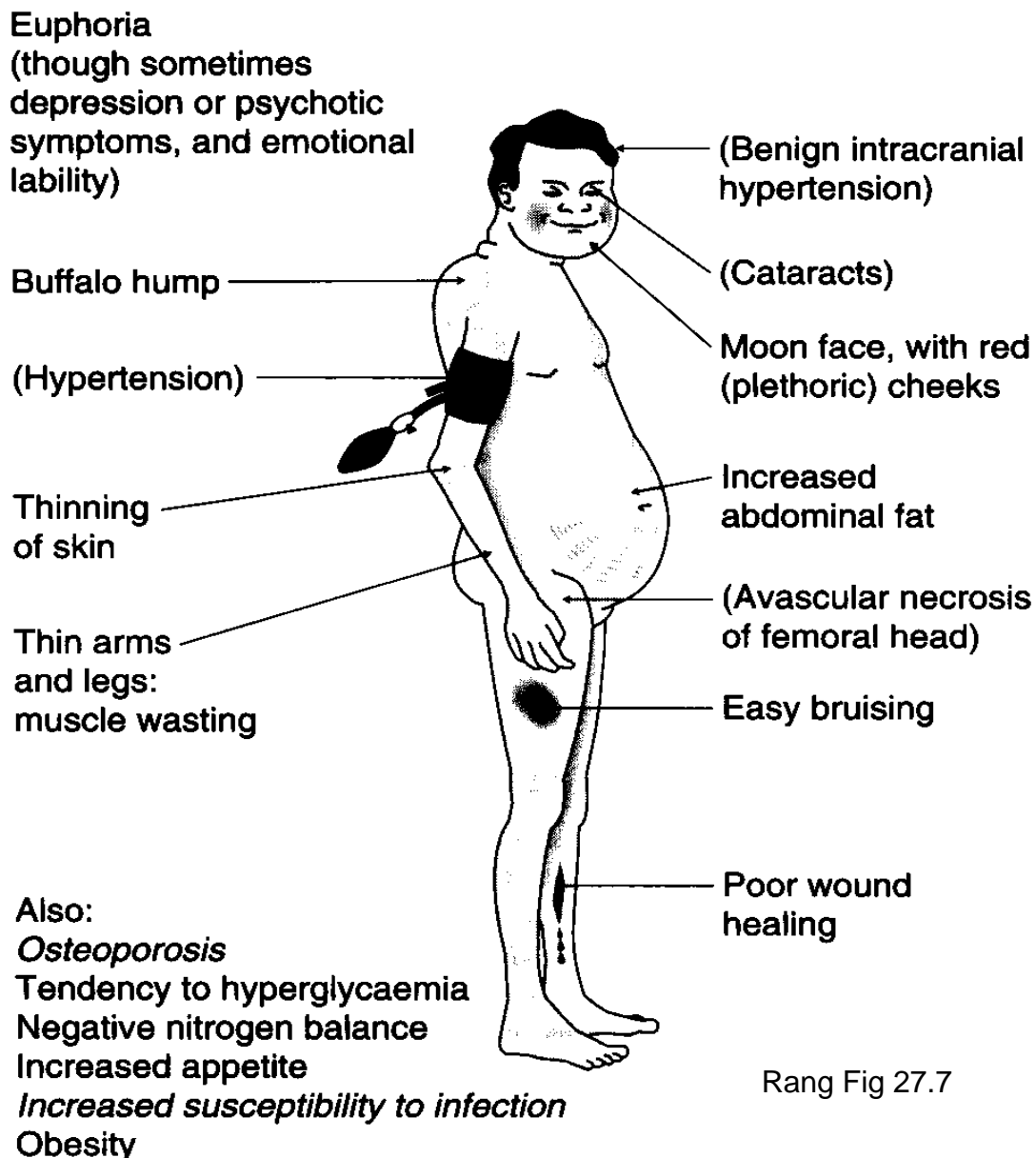
inhibition des ostéoblastes, activation des ostéoclastes, balance  $\text{Ca}^{2+}$  négative

**Immunosuppression :** Infections opportunistes (candidoses...)

**Effets minéralocorticoïdes exagérés**

réétention  $\text{Na}^+$  => hypervolémie (oedèmes, hypertension...)

hypokaliémie => troubles du rythme cardiaque



Rang Fig 27.7

## Corticostéroïdes synthétiques : relation structure-activité

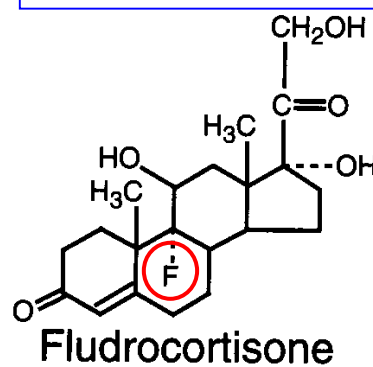
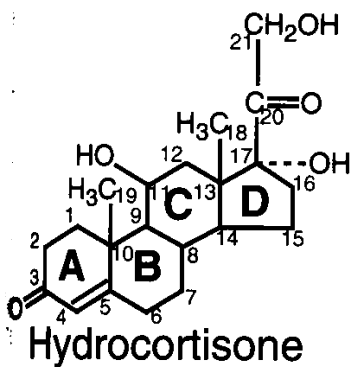
Modification de synthèse par addition de substituants qui

- diminuent la liaison à la CBG (9 $\alpha$ -fluor)
- modifient le métabolisme du stéroïde
- protègent les substituants de base ( $\Delta$ 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'

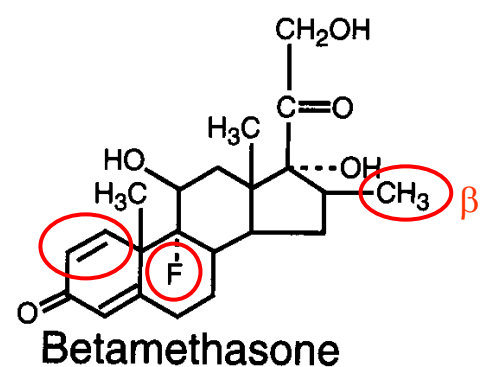
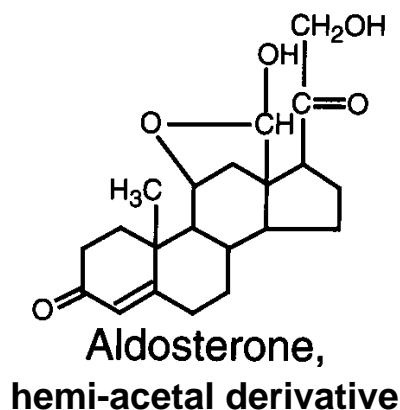
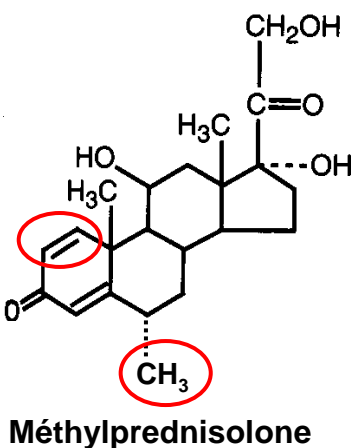
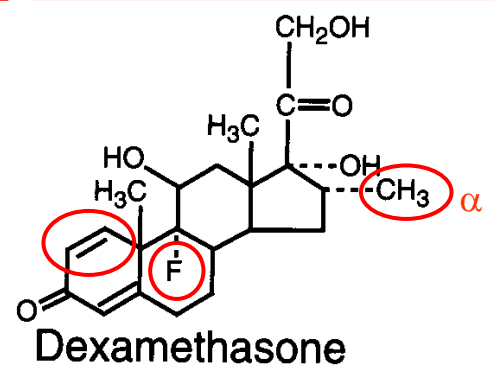
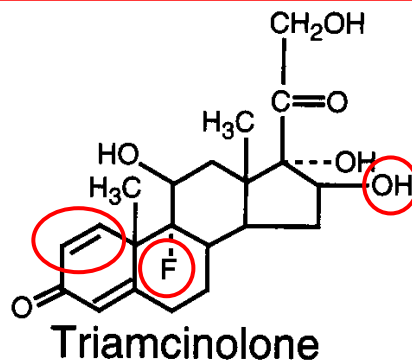
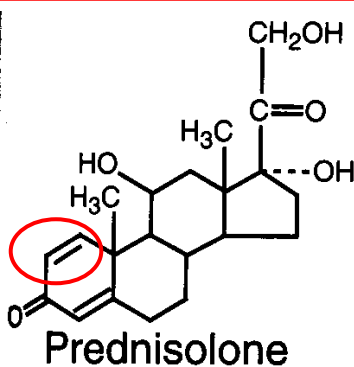
NB : Les effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs n'ont pas pu être dissociés de l'exacerbation des effets physiologiques métaboliques et osseux.

9 $\alpha$ -fluor => plus puissant  
Mais MC > GC



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

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



## Corticostéroïdes synthétiques : relation structure-activité

### Autres modifications

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

### 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

### Précautions particulières

La cortisone doit être transformée en cortisol par le foie pour être efficace; attention en cas d'insuffisance hépatique !

## Effacité minéralo- et gluco-corticoïde relative des principaux corticostéroïdes naturels et synthétiques

Compound	Relative affinity for glucocorticoid receptors <sup>a</sup>	Approximate relative potency in clinical use:		Duration of action after oral dose <sup>b</sup>	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

<sup>a</sup>Human 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).

## 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 : 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)

- **Hyperplasie congénitale des surrénales**

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

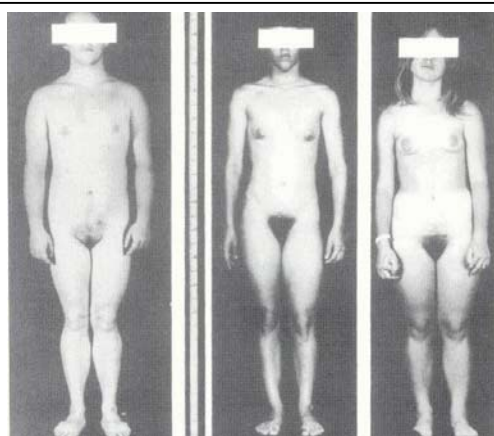
=> sécrétion élevée d'ACTH => hyperplasie des surrénales (effet trophique)

sécrétion accrue d'androgènes

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

traitement 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)

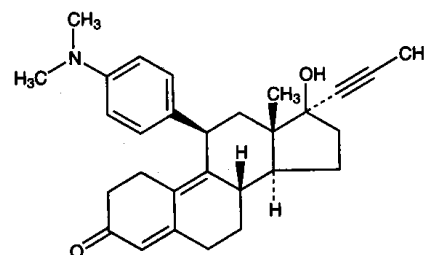
symptômes : cfr Cushing iatrogène

Ttt : résection tumorale chirurgicale + ttt substitutif (Hydrocortisone)

inhibition de production des stéroïdes (mais toxicité !)

aminoglutéthimide : max. 1-2g/j + traitement substitutif MC (et parfois GC)

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



- **Hyperaldostérisme** = 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

spironolactone (cfr cours Prof. O. Feron)

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

effet anti-androgène indésirable => 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)

## Utilisation thérapeutique des corticostéroïdes synthétiques

### Indications

- Traitements substitutifs
- Prévention de la maladie des membranes hyalines chez prématurés (< 34 semaines)
- 10 mg betaméthasone plusieurs heures avant la naissance  
=> induction de la synthèse pulmonaire de surfactant
- 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 (> 3 mois) à dose supraphysiologique

diphosphonates (alendronate...)

jamais de glucocorticoïdes si une infection n'a pas été exclue ou traitée (œil rouge...)



## Utilisation thérapeutique des corticostéroïdes synthétiques

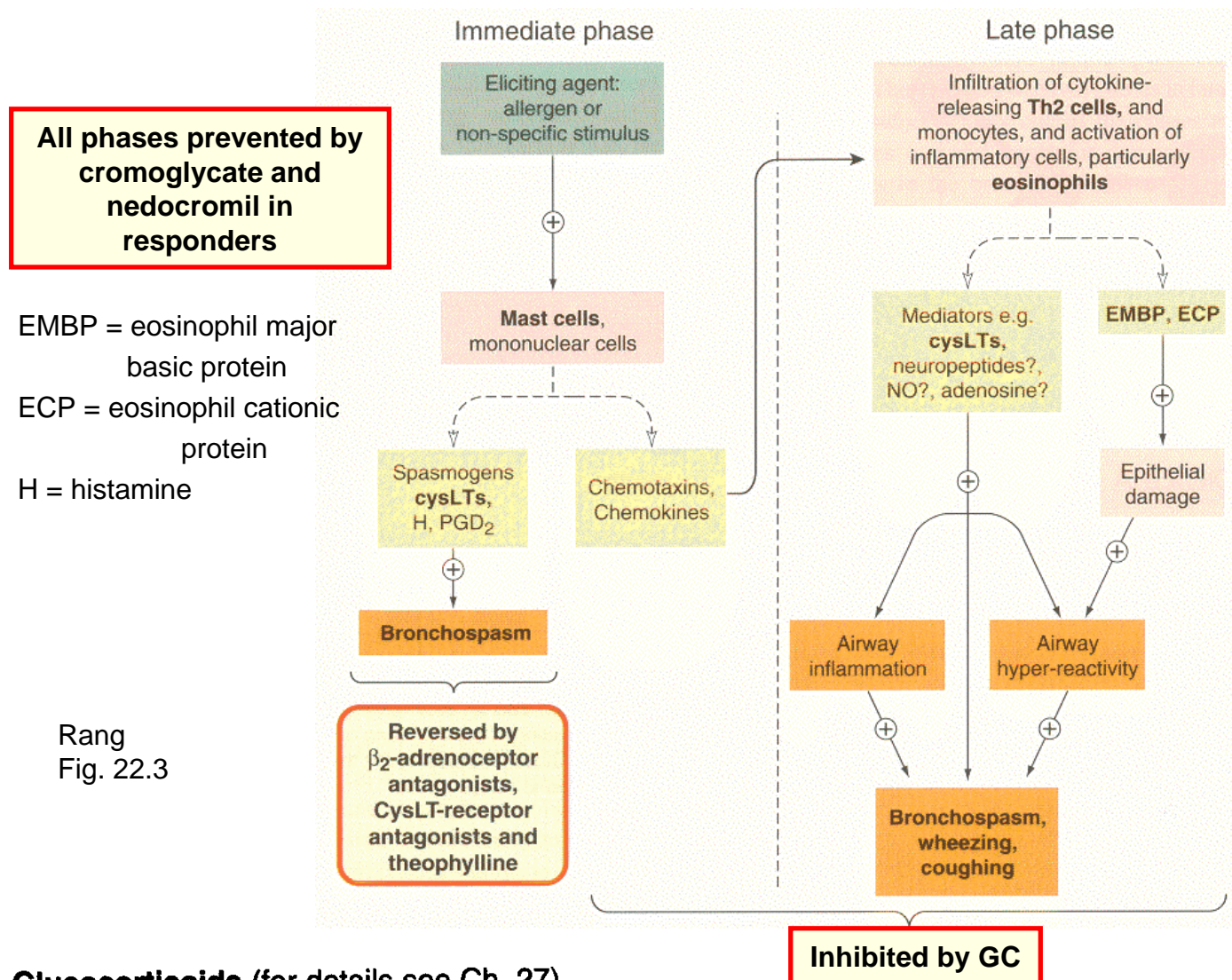
### Contre-indications du traitement à long terme

- 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 C<sub>4</sub> and D<sub>4</sub>.
- 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 !

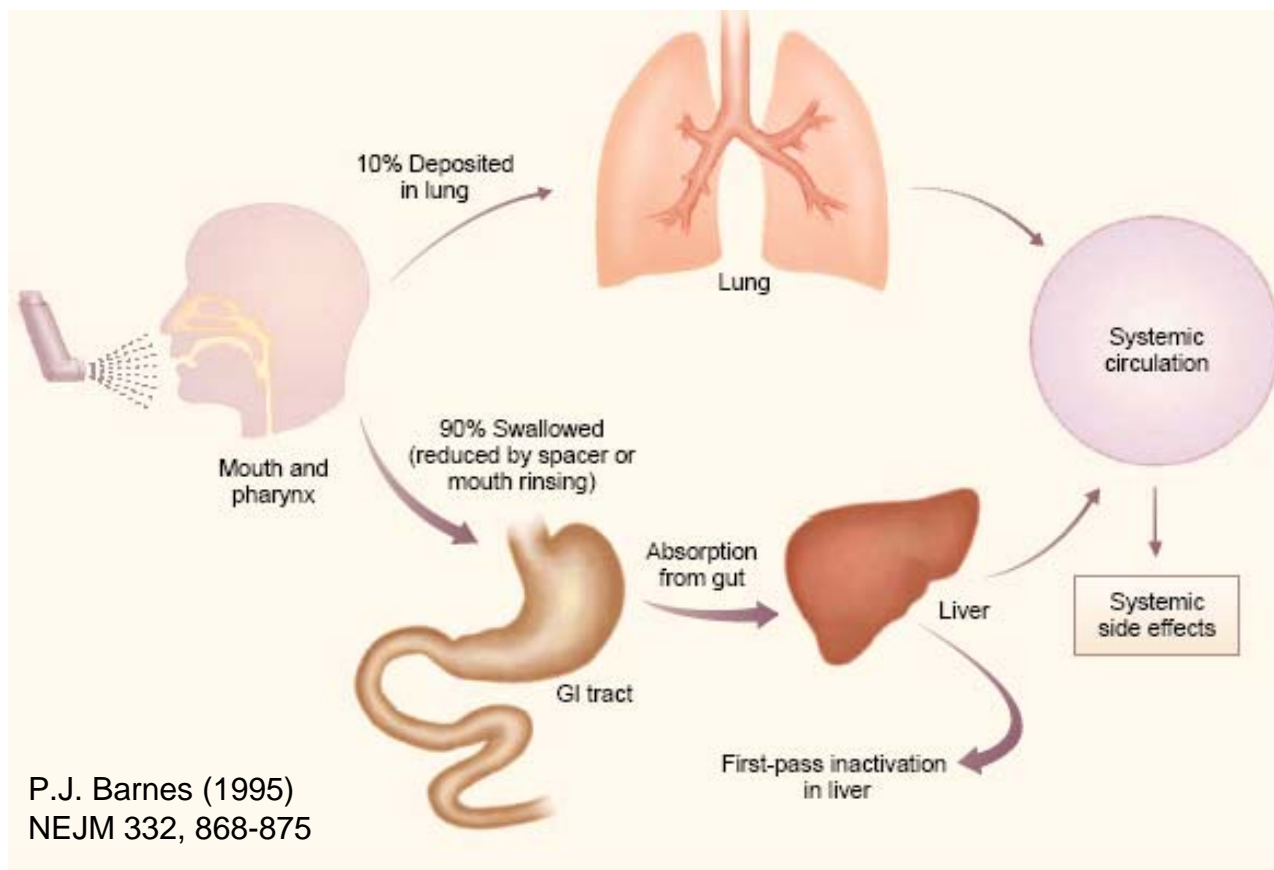
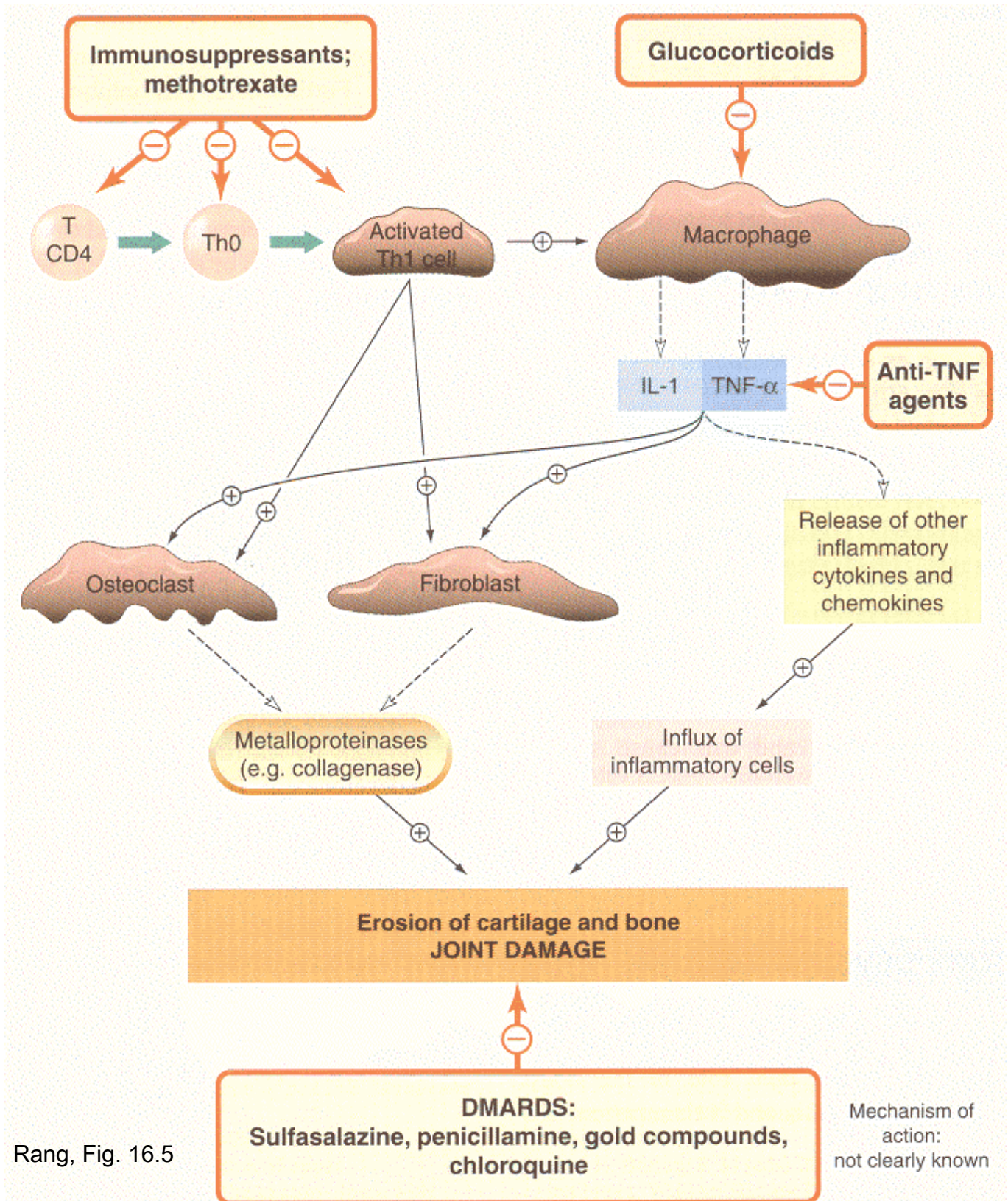


Figure 1. Pharmacokinetics of Inhaled Glucocorticoids.

## 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 humaine<sup>1</sup>**

	Posologie journalière <sup>2</sup> per os			demi-vie		Formes galéniques		
	adulte (60 kg) homme (mg)	adulte (60 kg) femme (mg)	enfant (mg/kg)	plasmatique (min)	biologique (h)	per os	parentérale <sup>3</sup>	topique <sup>4</sup>
<b>glucocorticoïdes<sup>5</sup></b>								
<b>à courte durée:</b>								
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
<b>à durée moyenne:</b>								
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
<b>à longue durée:</b>								
dexaméthasone	1-1.5	1-1.5	0.08	~300	36-54	oui	oui	oui
<b>minéralocorticoïdes:</b>								
fludrocortisone	0.2	0.1	0.05 mg/j.	90	8-12	oui	non	oui
désoxycorticostérone (désoxycortone)	20	20	2 mg/m <sup>2</sup> /j.	90	8-12	non	oui	non

<sup>1</sup> Pour le choix thérapeutique (Spécialités), cf. Tableau 6.

<sup>2</sup> Dose journalière per os au-dessus de laquelle l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien peut être inhibé.

<sup>3</sup> Voie parentérale: i.m., i.v. et intratissulaire.

<sup>4</sup> 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.

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