

# LES CORTICOSTÉROÏDES : de la pharmacologie à la thérapeutique

Dr Nicolas Simon – Pharmacien MCU-PH  
2 avril 2015

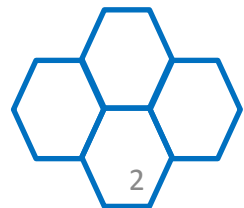
\*Institut de Pharmacie, CHRU, Lille

\*EA GRITA – Laboratoire de Biopharmacie, Pharmacie Galénique et  
Hospitalière, Université Lille 2

# Déclaration de conflits d'intérêt

---

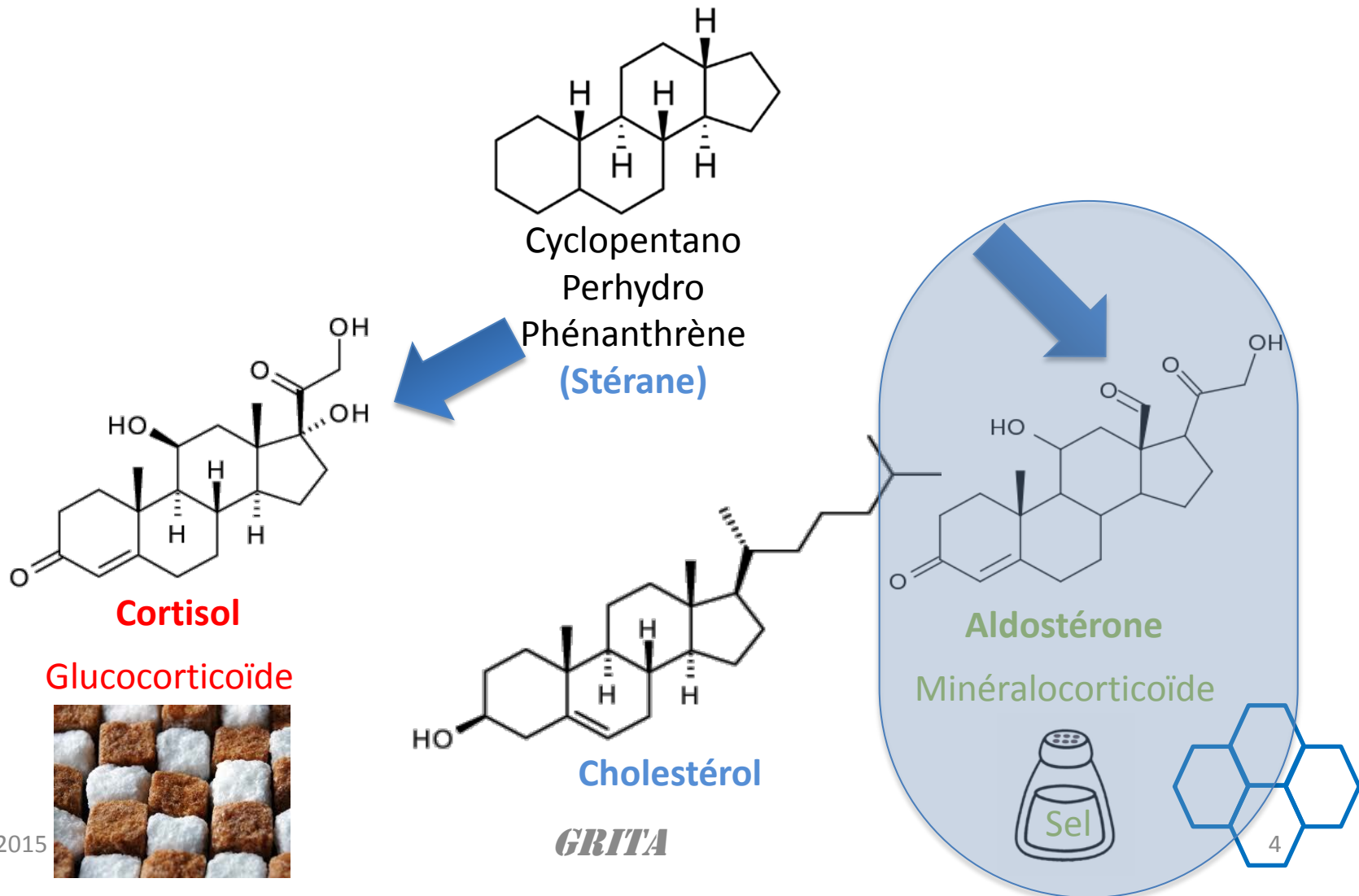
- Aucun



# Sommaire

- Qu'est-ce qu'un (cortico)stéroïde ?
- Biologie des hormones stéroïdes
  - Physiologie de l'axe corticotrope
  - Activités pharmacologiques du cortisol
  - Retentissement sur le bilan biologique
  - Pharmacodynamie
- Les glucocorticoïdes de synthèse
  - Les relations structure-activité
  - Classification pharmacologique des glucocorticoïdes de synthèse
  - Utilisation en anesthésie-réanimation
  - Les effets indésirables des glucocorticoïdes
- Les corticoïdes en bref...

# Qu'est-ce qu'un (cortico)stéroïde ?



# Qu'est-ce qu'un glucocorticoïde ?

- **Extraits de cortico-surrénales (William Osler/1849 – 1919)**
  - Traitement de l'insuffisance surrénalienne (Addison)

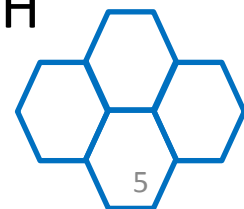


Thomas Addison



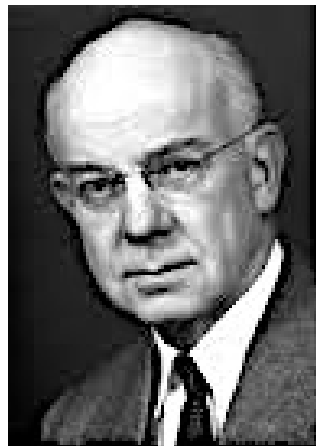
William Osler

- **Années 30 : purification ++ d'extraits surrénaliens animaux**  
puis synthèse de l'acétate de désoxycorticostérone (usage SC)
  - Traitement de la maladie d'Addison, mais aussi états de choc, brûlures, ou situations de stress physiologique
  - 1939 : synthèse de la corticostérone (cortisol) = 11-OH



# Qu'est-ce qu'un glucocorticoïde ?

- **Années 40** : amélioration de la tolérance des soldats aux vols à haute altitude
- **1950** : Prix Nobel pour la découverte des hormones surrénaliennes/structure/effets biologiques



Edward Calvin  
Kendall  
(1886 - 1972)

Chimie de  
synthèse



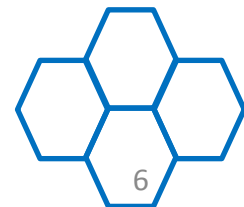
Tadeus Reichstein  
(1897 - 1996)

Chimie extractive

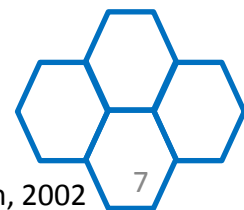
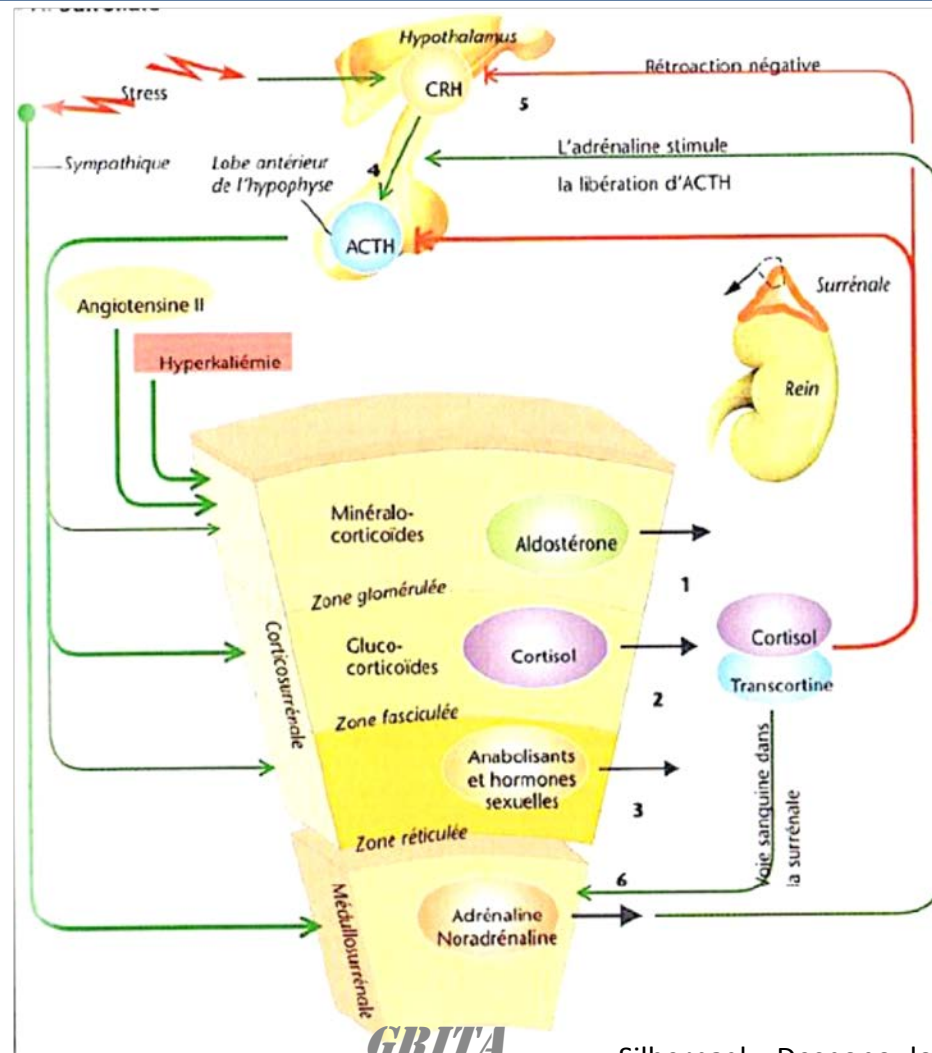


Philip Showalter  
Hench  
(1896 - 1965)

Recherche  
clinique



# Biologie des hormones stéroïdes



# Activités pharmacologiques du cortisol

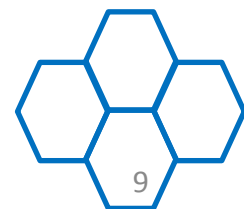
- **Réactions immunes**
  - Anti-inflammatoire
  - Immunomodulatrice
  - Antiallergique
- **Métabolisme musculo-squelettique**
  - Destruction de la trame osseuse
  - Limitation de l'absorption  $\text{Ca}^{2+}$
  - Fonte des muscles proximaux
- **Métabolisme**
  - Freination hypophysaire (10 mg/j équivalent prednisone et > 3 mois ttt)
  - Glucides: action protectrice sur les fonctions glucodépendantes du SNC
  - Protides : catabolisme azoté // synthèse glucidique (muscles, peaux, tissu adipeux)
  - Lipides : redistribution des graisses à partir du tissu adipeux
- **Système nerveux central**
  - Psychostimulants/euphorisants (insomnies)
  - Décompensation d'états maniaques (CI chez les malades psychotiques)



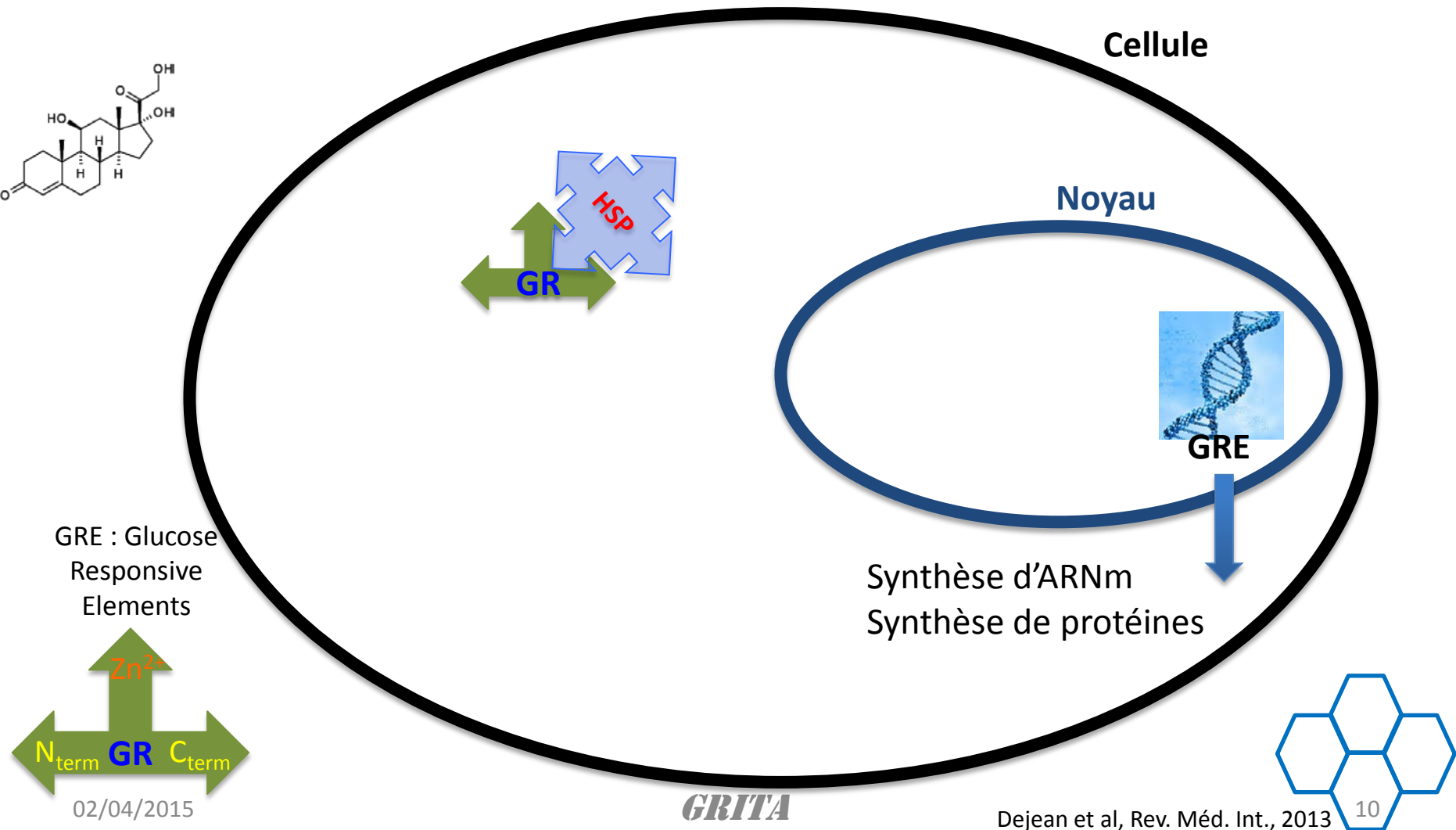
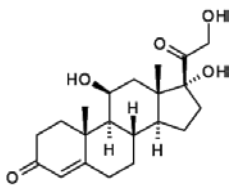


# Retentissement sur le bilan biologique

- Hyperglycémie
- Hyperlipidémie (Ch, TG)
- Hypocortisolémie
- Perturbation de l'ionogramme
  - Hypernatrémie
  - Hypokaliémie
  - Hypocalcémie
  - Hypophosphorémie

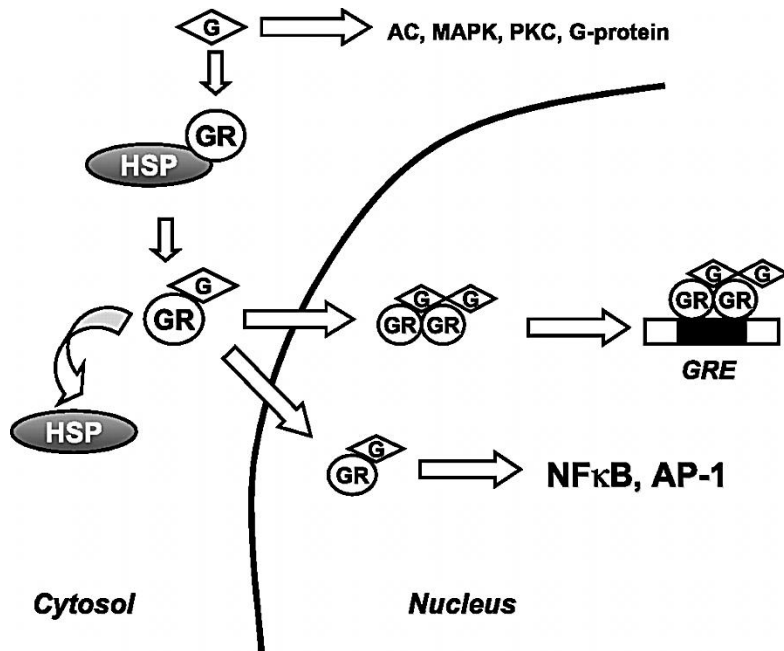


# Pharmacodynamie : mécanisme génomique



# Pharmacodynamie : mécanisme non génomique

- Une phase cytosolique



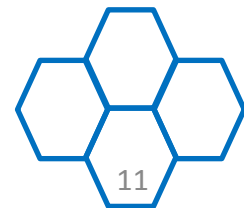
Qi et al, Am. J. Physiol., 2007

02/04/2015

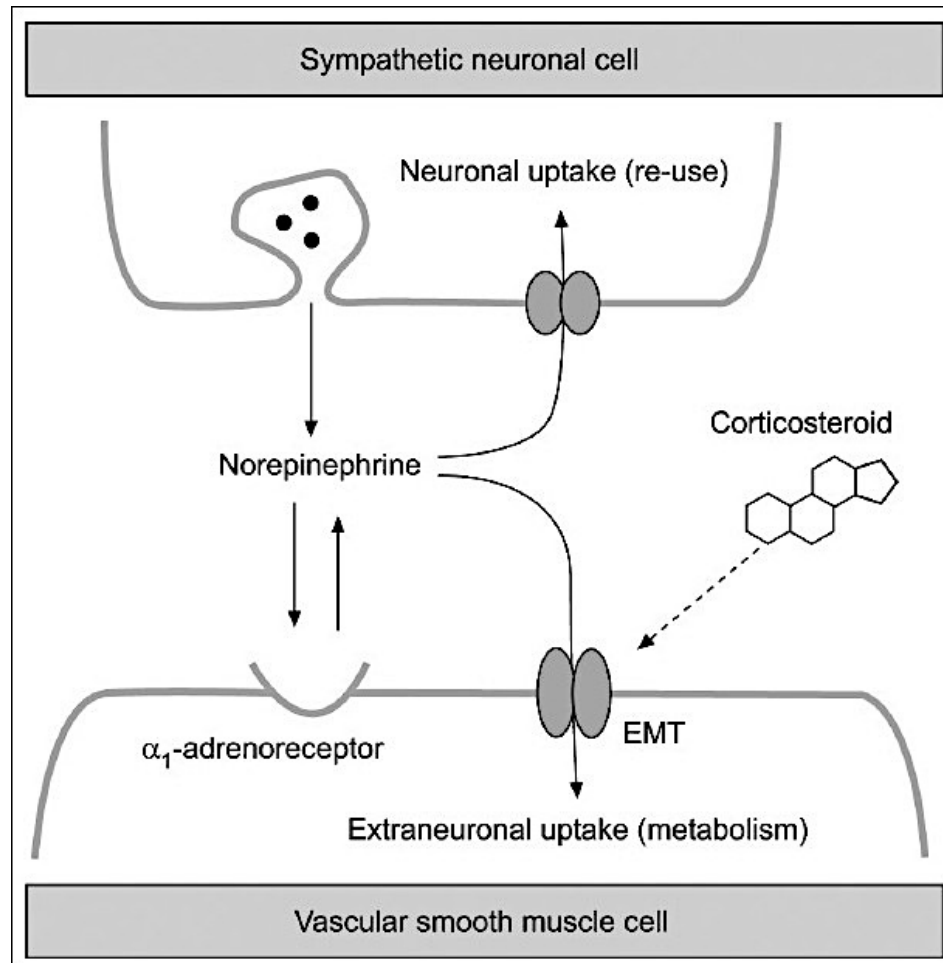
- Des récepteurs membranaires (GR)
- Récepteurs GR présents au niveau des membranes cellulaires
- Ex: inhibition de la recapture de la noradrénaline médiée par le transporteur extraneuronal des monoamines

GRITA

Dejean et al, Rev. Méd. Int., 2013

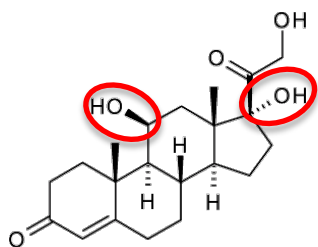


# Pharmacodynamie : mécanisme non génomique

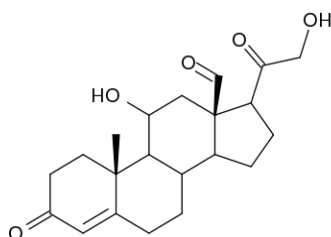


# Les relations structure-activité

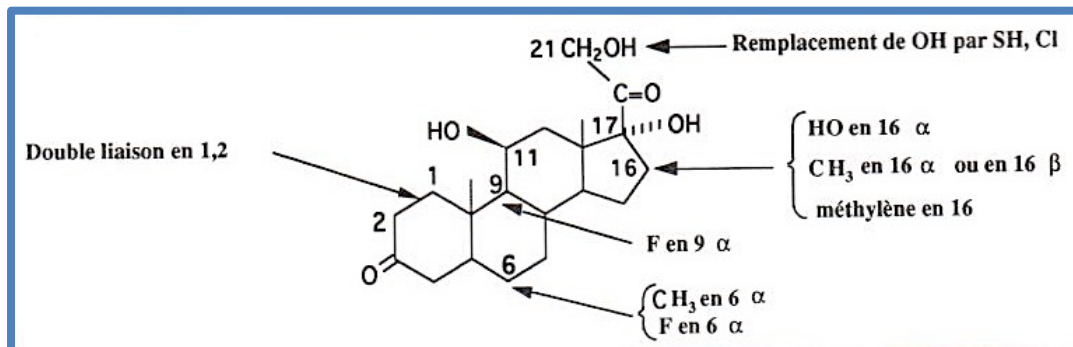
- Plusieurs essais ont été effectués pour moduler l'activité pharmacologiques



**Cortisol**



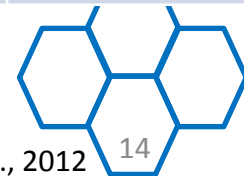
**Aldostérone**



Modification structurale	Activité anti-inflammatoire	Activité minéralocorticoïde
Fluor en 9 $\alpha$	$\times 10 - 20$	$\times 300$
Double liaison C <sub>1</sub> =C <sub>2</sub>	$\times 4 - 5$	Peu modifiée
Méthyl en 6 $\alpha$	$\times 2$	Peu modifiée
Substituant en 16	$\times 10 - 20$	Diminuée

# Classification pharmacologique des glucocorticoïdes de synthèse

	DCI	Activité minéralo-corticoïde	Activité anti-inflammatoire	Pouvoir freinateur	Equivalence des doses (mg)
Naturels	Cortisone	0,8	0,8	1	25 mg
	Hydrocortisone	1	1	1	20 mg
Δ1 dérivés	Prednisone	0,8	4	1	5 mg
	Prednisolone	0,8	4	1	5 mg
9α fluorés	Triamcinolone	0	5	5	4 mg
	Bétaméthasone	0	25 – 30	50	0,75 mg
	Dexaméthasone	0	25 – 30	50	0,75 mg
Substitués non fluorés	Méthylprednisolone	0,5	5	4 – 5	4 mg
	Cortivazol	0	60	50	0,3 mg



# Utilisation en anesthésie – réanimation

- Dexaméthasone
  - Prévention des nausées – vomissements
  - Doses : 4 – 8 mg = 107 – 213 mg éq. cortisol
- Méthylprednisolone
  - Prévention de la réaction inflammatoire pour les gros gestes chirurgicaux
  - Doses : 25 – 50 mg/kg soit 1750 – 3500 mg pour un patient de 70 kg soit 8750 – 17500 mg éq. Cortisol !!!
- Hydrocortisone
  - Chocs septiques réfractaires aux catécholamines si insuffisance surrénalienne + doses importantes de NA

# Les effets indésirables des glucocorticoïdes

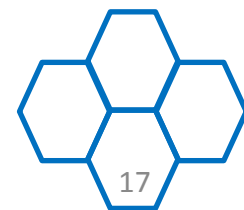
- Quelle que soit la voie d'administration
  - Déséquilibre d'un diabète pré-existant
  - Troubles hydroélectriques (hypernatrémie, hypokaliémie)
  - Hyperlipidémie
  - Diminution de la fonction immunitaire
  - Risque d'ostéoporose
  - Risque de syndrome de Cushing

Traitement  
prolongé



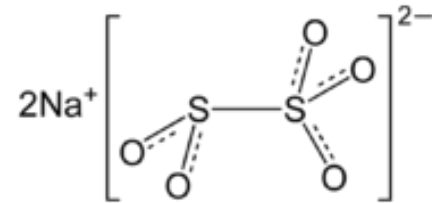
# Les effets indésirables des glucocorticoïdes

- Quelle que soit la voie d'administration
  - Troubles neuropsychiques
  - Effets cutanés (atrophie, acné cortisonique, retard cicatrisation)
  - Troubles du rythme cardiaque
- Risque d'interactions: dexaméthasone (inhibiteur 2C9, 3A4/5, P-gp)
- Voie injectable (hors effets prévisibles, CRPV Lille)
  - Réactions d'hypersensibilité (> formes conjuguées ?)



# Les effets indésirables des glucocorticoïdes

- Avec les formes injectables
  - Penser aux excipients (sulfites !!)
    - Antioxydants (antiquité Romaine)
    - 184 médicaments trouvés sur base Thériaque
    - Betnesol 4 mg/1 mL
    - Dexaméthasone Mylan 4 mg/1 mL

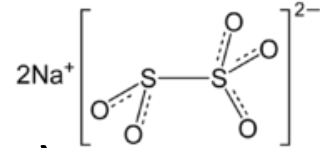


# Les effets indésirables des glucocorticoïdes

- Avec les formes injectables

- Effets indésirables liés aux sulfites (CRPV Lille)

- Risques de réactions allergiques y compris graves (choc anaphylactique – bronchospasmes) sans dose seuil
    - « Intolérance aux sulfites »
    - Quel impact potentiel des sulfites ?
      - Adrénaline 1 mg/mL → 2 mg de sulfite de sodium
      - Consommation alimentaires de sulfites en France : 20 mg/j
        - » Vins blancs : 200 mg/L
        - » Fruits secs : 1000 mg/kg

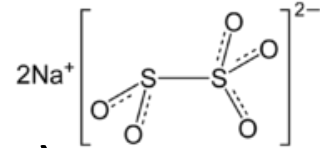


# Les effets indésirables des glucocorticoïdes

- Avec les formes injectables

- Effets indésirables liés aux sulfites (CRPV Lille)

- Quelques cas authentiques : réaction à IgE
    - Autre mécanisme d'action possible : déficit en sulfite oxydase (correction par Vit B12)
    - Neurotoxicité *in vitro* connue



# Les effets indésirables des glucocorticoïdes

- Avec les formes injectables
  - Deux cas rapportés
    - Induction anesthésie générale
    - Injection IV fentanyl (100 µg) et dexaméthasone (8 mg)
    - Douleur immédiate (30 sec)
      - Sévère
      - Région génitale, à type de coups et brûlure
    - Recommandations d'administration après anesthésie ou sous forme diluée

# Les glucocorticoïdes en bref...

- Hormones ayant des effets biologiques divers
- Attention aux perturbations métaboliques engendrées et au syndrome de sevrage
- Doses non équivalentes d'un glucocorticoïde de synthèse à un autre (différences +++)
- Effets indésirables =
  - Effets indésirables prévisibles (pharmacologiques) +
  - Effets indésirables imprévisibles (non pharmaco) +
  - Effets indésirables des excipients à effet notoire