

## LES CORTICOÏDES

### LA CORTISONE :

Elle a été découverte en 1935 par un biochimiste américain EC. Kendall (1886 - 1972), Prix Nobel de Médecine et de Physiologie en 1950 avec T. Reichstein (1897 - 1996) et P. Showalter Hench (1896 - 1955)

### INTRODUCTION :

La corticothérapie est fréquemment utilisée de manière prolongée pour le traitement de nombreuses maladies chroniques.

Environ 1% de la population générale et 3% de la population des personnes  $\geq 70$  ans sont concernés.

### DEFINITION :

#### Corticoïdes naturels :

Les corticoïdes (ou corticostéroïde) sont des hormones synthétisées par les glandes surrénales.

Bien qu'il existe deux groupes de corticoïdes (les glucocorticoïdes et les minéralocorticoïdes), le terme corticoïde désigne généralement les glucocorticoïdes (cortisone, cortisol).

❖ **Les Glucocorticoïdes** : dont le principaux composés sont le cortisol et la cortisone:

- ✓ Il agissent sur le métabolisme des glucides
- ✓ Ils transforment les protéines tissulaires en glycogène
- ✓ Ils activent le catabolisme des protéines
- ✓ Ils perturbent le métabolisme des lipides

❖ **Les minéralocorticoïdes** agissent au niveau des tubules distaux et canaux collecteurs du rein pour augmenter la réabsorption du sodium.

Les corticoïdes naturels sont composés de deux principales hormones stéroïdiennes :

- **L'aldostérone**, issue de la voie des minéralocorticoïdes et synthétisée au niveau de la zone glomérulée de la corticosurrénale.

- **Le cortisol**, issu de la voie des glucocorticoïdes et synthétisé au niveau de la zone fasciculée de la corticosurrénale.

### **Corticoïdes de synthèse :**

Différents glucocorticoïdes de synthèse sont utilisés en médecine pour leurs puissantes propriétés anti-inflammatoires :

- **les corticoïdes à effets courts** (prednisone, prednisolone, méthylprednisolone) au pouvoir anti-inflammatoire
- **les corticoïdes à effets intermédiaires** (triamcinolone, paraméthasone) au pouvoir anti-inflammatoire
- **les corticoïdes à effets prolongés** (bétaméthasone, dexaméthasone) au pouvoir anti-inflammatoire

**Les glucocorticoïdes sont classés dans la classe thérapeutique des anti-inflammatoires stéroïdiens.**

*Outre leurs effets anti-inflammatoires, les glucocorticoïdes sont aussi utilisés comme anti-allergiques, immunosuppresseurs et "adjuvants" anticancéreux.*

### **Propriétés anti-inflammatoire et immunosuppressive :**

- **Cytokines** : inhibition de la transcription des cytokines pro-inflammatoires
- **Médiateurs de l'inflammation** :  
Diminution de l'acide arachidonique par la synthèse de lipocortine-1 qui possède une activité anti-phospholipase A2.
- **Molécules d'adhésion** : Inhibition de leur expression
- **Cellules sanguines de la lignée blanche**
  - *Macrophages* : diminution de leur différenciation et de leurs activités anti-infectieuses
  - *Polynucléaires neutrophiles* : YPNN circulants, inhibition de l'adhésion, fonctions peu altérées
  - *Polynucléaires éosinophiles, basophiles et mastocytes* : circulation, effet anti-allergique.

- *Lymphocytes* : ↑ lymphocytes circulants
  - *Lymphocytes T+++* : inhibition production, prolifération, fonctions lymphocytes T helper, suppresseurs et cytotoxiques.
  - **Cellules endothéliales** : diminution de la perméabilité vasculaire et de l'activation des cellules endothéliales, inhibition de l'afflux des leucocytes.
  - **Fibroblastes** : ↑ prolifération, ↑ production protéines (collagène)

### **RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE :**

Les glucocorticoïdes agissent sur un grand nombre de métabolismes.

Leurs effets sont surtout significatifs pour des durées de traitement prolongées.

#### **Métabolisme glucidique :**

- Action de type diabétogène avec augmentation de la production de glucose à partir des acides aminés et du glycérol au niveau hépatique (activation de la néoglucogénèse et de la néoglycogénèse)
- Il en résulte une augmentation de la glycémie ou un dérèglement de l'équilibre glycémique chez les patients diabétiques.

**Métabolisme lipidique** : augmentation de la sensibilité du tissu adipeux aux agents lipolytiques (hormone de croissance, récepteurs bêta-adrénergiques, glucagon) ; redistribution facio-tronculaire des graisses.

**Equilibre hydro-électrolytique** : rétention hydro-sodée avec prise de poids hypokaliémie, hypertension artérielle.

**Métabolisme protéique** : augmentation du catabolisme se traduisant par une diminution de la masse musculaire voire une amyotrophie, et un défaut de trophicité cutanée.

**Métabolisme phosphocalcique et osseux** : diminution du transport intestinal du calcium et de la synthèse de collagène, augmentation de la résorption osseuse.

Il en résulte une activation du catabolisme osseux pouvant induire une ostéoporose et arrêt réversible de la croissance chez l'enfant.

**Eléments figurés du sang :** diminution de la masse de tissu lymphoïde, du nombre de lymphocytes B et T et mastocytes (effet anti-allergique), des macrophages (diminution de l'activité anti-infectieuse) et inversement augmentation des leucocytes et des plaquettes.

Les 3 principaux effets recherchés des glucocorticoïdes en thérapeutique sont les suivants:

- **Effet anti-inflammatoire**
- **Effet anti-allergique :**
- **Effet immunosuppresseur**

peuvent faire partie du protocole de traitement de certaines formes de leucémies et lymphomes en raison de leur action sur le tissu lymphoïde.

Les glucocorticoïdes peuvent être utilisés également dans un nombre varié d'autres situations : hypercalcémie maligne, œdème cérébral, certaines infections, paralysie faciale a frigore, etc...

Selon leur indication, les glucocorticoïdes peuvent être utilisés par voie parentérale, orale, inhalée, cutanée (dermocorticoïdes) ou sous forme de collyre.

**INDICATIONS :**

Enfin, l'ensemble des effets des glucocorticoïdes (hydrocortisone) est recherché en cas de thérapie substitutive (insuffisance surrénale,

<p><b>Rhumatologie</b>  <i>Polymyalgia rheumatica</i>                      Polyarthrite rhumatoïde                      Vasculites                      Connectivites</p>	<p><b>Pneumologie</b>                      Sarcôïdose                      Asthme                      Rhinite allergique</p>
<p><b>Dermatologie</b>  <i>Pemphigus</i>                      Syndrome de Stevens-Johnson                      Mycose fongioïde                      Psoriasis</p>	<p><b>Hématologie</b>                      Thrombocytopénie essentielle                      Anémies hémolytiques</p>
<p><b>Ophtalmologie</b>                      Kératite                      Uvéite                      Neuronite optique                      Herpes zoster ophtalmique                      Conjonctivite allergique</p>	<p><b>Gastroentérologie</b>                      Maladie de Crohn                      Recto-colite ulcéreuse</p>
<p><b>Immuno-allergologie</b>                      Lupus érythémateux systémique                      Urticaire                      Dermite de contact                      Dermite atopique                      Angioœdème</p>	<p><b>Autres</b>                      Hépatite chronique active                      Œdème cérébral                      Syndromes néphrotiques                      Greffe d'organe/rejet</p>

hyperplasie congénitale des surrénales).

### **EFFETS INDÉSIRABLES :**

Les effets indésirables des glucocorticoïdes sont liés à leurs propriétés.

Les effets indésirables augmentent de façon **dose dépendante** et **temps dépendant** (au-delà d'une semaine de traitement).

L'âge, la nature du glucocorticoïde, la voie et le mode d'administration influence la survenue des effets indésirables.

- Augmentation du risque infectieux
- Retard de cicatrisation, autres atteintes cutanées (atrophie épi/hypo ou dermique, vergetures, de la pigmentation, acné...)
- Hyperglycémie, révélation d'un diabète latent
- Fonte musculaire, amyotrophie
- Obésité facio-tronculaire, syndrome de cushing
- Hyperlipidémie
- Ostéoporose (traitement prolongé), retard de croissance chez l'enfant (habituellement réversible à l'arrêt du traitement)
- Inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire +++ (traitement prolongé)
- Aménorrhée, altération des fonctions sexuelles
- Rétention hydrosodée, hypertension artérielle, hypokaliémie
- Effets stimulants (euphorie, insomnie, augmentation de l'appétit)
- Cataracte sous-capsulaire, glaucome à angle ouvert
- Ulcère gastro-duodéal (stimulation de la sécrétion chlorhydrique gastrique., inhibition de la production de prostaglandines)
- Exacerbation de l'humeur, agitation motrice, psychose maniaque sur terrain prédisposé

<b>Début précoce, difficilement évitable</b>	
• Labilité émotionnelle	• Prise pondérale
• Augmentation de l'appétit	• Insomnie
<b>Fréquence augmentée chez les patients à risque ou en raison d'un autre traitement concomitant</b>	
• Diabète sucré	• Ulcère gastro-intestinal
• Hypertension	• Acné
<b>Associés à des doses élevées</b>	
• Aspect «cushingoïde»	• Ostéonécrose
• Retard de cicatrisation	• Susceptibilité accrue aux infections
• Myopathie	
<b>Retardés, insidieux, probablement en lien avec la durée de traitement</b>	
• Athérosclérose	• Ostéoporose
• Cataracte	• Atrophie cutanée
• Stéatose hépatique	
<b>Rares et peu prévisibles</b>	
• Glaucome	• <i>Pseudotumor cerebri</i>
• Pancréatite	• Psychose

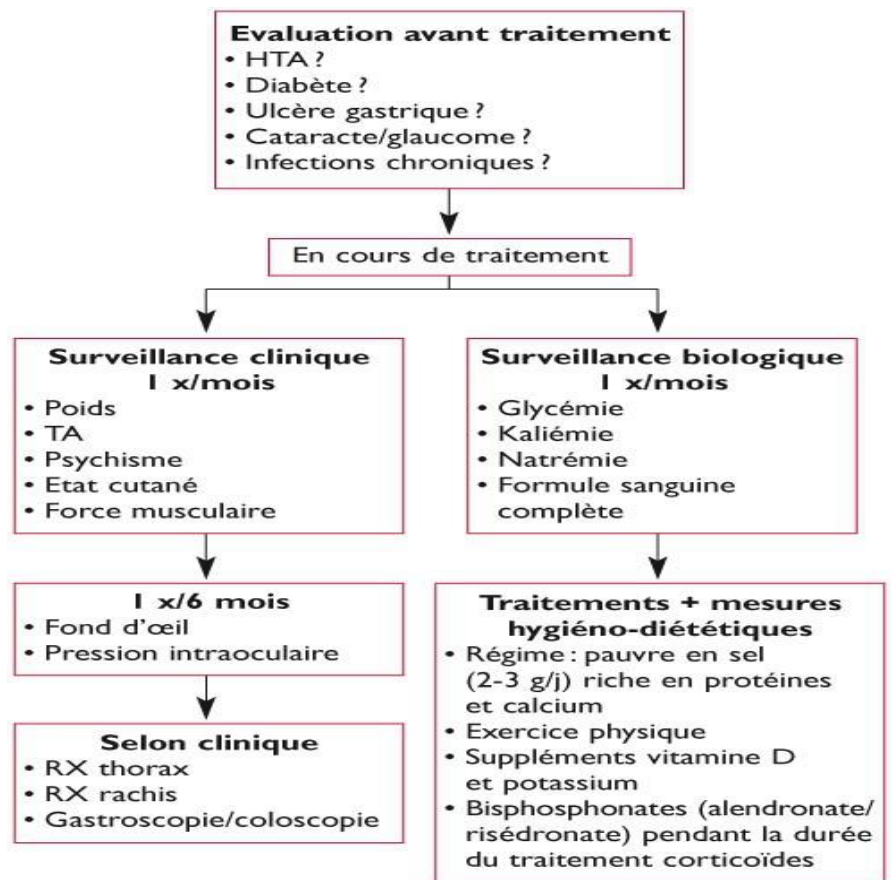
### Contre indications :

- Il n'existe pas de contre-indications absolues à l'utilisation des glucocorticoïdes dans une indication vitale.
- Toutefois, on note une contre-indication à l'utilisation des glucocorticoïdes en présence d'une infection active (herpès virus, virus varicelle-zona,..) et une vaccination récente à un vaccin vivant, et une pathologie psychiatrique sévère non contrôlée par un traitement adéquat.
- L'association d'anticoagulants ou d'antiagrégants plaquettaires avec un glucocorticoïde peut majorer le risque hémorragique
- Si ulcère gastro-duodéal, il est recommandé d'associer un inhibiteur de la pompe à protons.
- Les glucocorticoïdes peuvent être utilisés pendant la grossesse et l'allaitement si la pathologie maternelle l'exige.
- Les glucocorticoïdes sont substances dopantes (amélioration des capacités mentales et physiques des sportifs).

- Les glucocorticoïdes peuvent diminuer l'efficacité d'un dispositif contraceptif intra-utérin, il n'y a en revanche aucune contre-indication avec les pilules oestro-progestatives.

### SURVEILLANCE DES EFFETS :

- La surveillance reposera sur la recherche de survenue des effets indésirables, en particulier une surveillance de pression artérielle et de la glycémie, du poids/oedèmes.
- En cas de traitement chronique, un bilan régulier doit être conduit (poids, adiposité, état cardiovasculaire, intégrité muqueuse digestive, densité osseuse, état psychologique).
- Chez l'enfant, on surveillera en plus la courbe de la croissance.



### CONCLUSION :

- Une CT doit être introduite, titrée puis interrompue sur la base de critères individualisés, mais sur la base d'un plan de traitement préétabli.
- Un traitement de plus longue durée, s'associe à de nombreux risques d'effets secondaires. Un sevrage doit être tenté dès que l'objectif thérapeutique est atteint

Glucocorticoïde	Durée d'action	Effet minéralocorticoïde	Puissance anti-inflammatoire	Equivalence de dose à la prednisone
hydrocortisone (=cortisol)	courte	1	1	20 mg
cortisone	courte	0,8	0,8	25 mg
prédnisone	intermédiaire	0.8	X4	5 mg
prédnisolone	intermédiaire	0.8	X4	5 mg
méthylprédnisolone	intermédiaire	0.5	X5	4 mg
triamcinolone	intermédiaire	0	X5	4 mg
bétaméthasone	prolongée	0	x25	0,75 mg
dexaméthasone	prolongée	0	X25	0,75 mg
cortivazol*	prolongée	0	X50	

	Puissance relative		Dose équivalente (mg)	Demi-vie plasmatique (min)	Demi-vie biologique (h)
	Glucocorticoïdes	Minéralocorticoïdes			
<b>Demi-vie courte</b>					
Cortisol (= hydrocortisone)	1	1	20	90	8-12
Cortisone	0,8	0,8	25	30	8-12
<b>Demi-vie intermédiaire</b>					
Prednisolone	5	0,3	5	200	12-36
Prednisone	4	0,3	5	60	12-36
Méthylprednisolone	5	0	4	180	12-36
Triamcinolone	5	0	4	300	12-36
<b>Demi-vie longue</b>					
Dexaméthasone	25-30	0	0,75	100-300	36-54
Bétaméthasone	25-30	0	0,75	100-300	36-54
Fludrocortisone	10	250	2	200	12-36