

Plan

Introduction

1. Les glucocorticoïdes

- 1.1 Synthèse, mode d'action cellulaire et effets biologiques
- 1.2. Propriétés pharmacocinétiques
- 1.3. Quelques interactions médicamenteuses
- 1.4. Effets secondaires
- 1.5. Les anticortisoliques

2. L'ACTH et le tétracosactide (Synactène®)

- 2.1. L'ACTH : origine, régulation de sa sécrétion, mode d'action et effets biologiques
- 2.2. Le tétracosactide Synactène®

INTRODUCTION

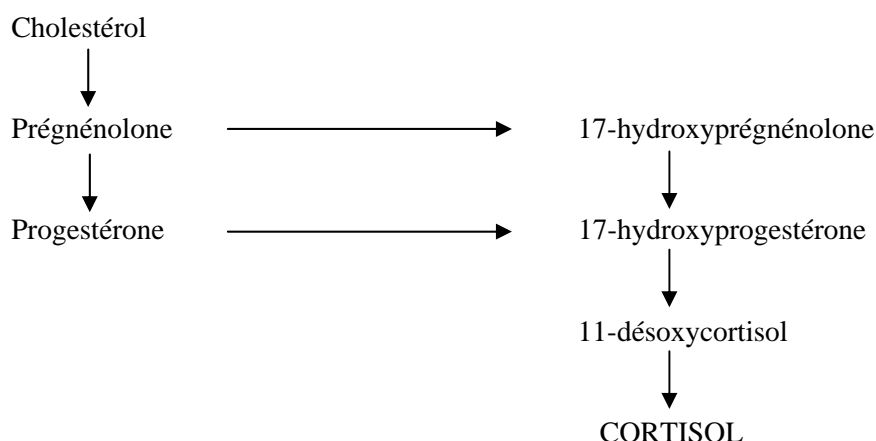
Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) constituent une vaste famille de **médicaments dérivés du cortisol**, principal glucocorticoïde surrénalien. On peut y associer **un produit dérivé de l'ACTH** (corticotrophine) tel que le **tétracosactide (Synactène®)** qui en stimulant la synthèse et la sécrétion surrénalienne de cortisol, va lui aussi induire des effets anti-inflammatoires.

1. LES GLUCOCORTICOÏDES

1.1. Synthèse, mode d'action cellulaire et effets biologiques

1.1.1. Synthèse, mode d'action cellulaire et effets biologiques

Les glucocorticoïdes sont des substances **dérivées du cholestérol**, dont la **production est stimulée par l'ACTH** libérée selon un cycle nyctéméral par le lobe antérieur de l'hypophyse. Le cortisol, glucocorticoïde endogène de référence, est produit par les cellules de la zone fasciculaire de la corticosurrénale. Sa synthèse est résumée dans le schéma suivant :



1.1.2. Mode d'action cellulaire du cortisol

Dans leurs tissus cibles, les glucocorticoïdes se fixent sur des récepteurs intracellulaires dont l'activation aboutit à la régulation de gènes spécifiques. La réponse physiologique dans une cellule sensible passe donc par l'induction ou la répression d'une synthèse protéique. On considère qu'environ **600 protéines cellulaires (dont une vingtaine est identifiée)** seraient ainsi sous le **contrôle des corticoïdes surrénaliens**.

Le récepteur du cortisol est sous forme inactive dans le cytoplasme cellulaire. Lorsqu'il fixe un glucocorticoïde, il s'active et migre dans le noyau. La forme inactive du récepteur est en fait un complexe formé de plusieurs protéines : le récepteur, des « **heat shock protein** » (l'HSP 90 et l'HSP 70) et une **immunophiline** (protéine de 56 kDa qui fixe la ciclosporine). Cette association est nécessaire puisqu'elle met le site de liaison du ligand dans un état de haute affinité pour l'agoniste et favorise donc ainsi sa liaison. La fixation de l'agoniste va conduire à la dissociation du complexe permettant son transfert nucléaire. C'est au sein de ce noyau que le complexe hormone/récepteur va se fixer, au moyen de deux structures dites en « doigts de zinc » (portions très conservées entre tous les récepteurs des hormones stéroïdes), sur les éléments accepteurs du génome.

Le récepteur du cortisol présente une **très haute affinité pour des substances comme la dexaméthasone ou la progestérone** mais n'a **aucune affinité pour la testostérone** ou le **17-β-**

oestradiol. Cependant, la progestérone n'a aucun effet glucocorticoïde. Au contraire, elle se comporte comme un antagoniste compétitif du cortisol. **Certains antagonistes** de la **progestérone** se comportent eux aussi comme de **puissants antagonistes** du récepteur du cortisol. On se trouve donc dans un cas où un agoniste du récepteur de la progestérone (la progestérone elle-même) ou des antagonistes de ce même récepteur, bloquent tous les effets du cortisol sur son récepteur. C'est probablement ainsi que l'on peut expliquer certains des effets **indésirables d'un antagoniste de référence de la progestérone, la mifépristone (Mifégyne® plus connue sous le nom de RU486)**.

L'activation du récepteur du cortisol peut donc **induire une synthèse de protéines** comme c'est le cas pour la **licoportine**, protéine qui **inhibe la phospholipase A2**. Mais, elle induit aussi la **répression de gènes tels ceux qui codent pour l'ACTH** (phénomène à l'origine du rétrocontrôle négatif exercé par le cortisol), de **nombreuses cytokines** (molécules impliquées dans divers processus immunologiques) ou de **collagénases** et de la **stromélysine** (enzymes en particulier impliquées dans la destruction des cartilages dans les arthropathies inflammatoires). Ces effets peuvent être directs ou passer aussi, au moins en partie, par la répression de l'expression des protéines codées par les proto-oncogènes *c-fos* et *c-jun* qui, tous deux, activent la production des cytokines et des collagénases.

Le cortisol possède des affinités voisines pour son récepteur et pour celui de l'aldostérone. Ce glucocorticoïde devrait donc être à l'origine d'une rétention hydrosodée. En fait, à concentration plasmatique physiologique, ceci ne se produit pas car le cortisol est transformé en périphérie (dans les organes cibles des minéralocorticoïdes) par la **11- β -hydroxystéroïde oxydoréductase**, en cortisone qui ne présente aucune affinité pour le récepteur de l'aldostérone. Le déficit congénital en cette enzyme est appelé le « Syndrome du pseudo-hyperminéralocorticisme » qui associe les habituels signes cliniques du syndrome de Cohn. Ce tableau peut être reproduit avec des bloqueurs pharmacologiques de cette enzyme comme la carbénoxolone, dérivé synthétique de l'acide glycyrrhizique qui se trouve en grande quantité dans la réglisse.

1.1.3. Effets des glucocorticoïdes

a) Effets métaboliques

Les effets métaboliques du cortisol s'exercent dans différents organes :

- **Foie : induction d'une série d'enzymes impliquées dans la néogluco- et la néo-glycogénèse** (glucose-6-phosphatase, tyrosine-aminotransférase, glycogène synthétase...). Ainsi, il se produit dans le foie une synthèse accrue de glucose à partir des acides aminés et du glycérol. L'effet résultant est une **augmentation de la glycémie avec dérèglement de l'équilibre glycémique chez les patients diabétiques**.
- **Tissu adipeux** : les effets des glucocorticoïdes sont doubles : une **redistribution des masses grasses** et une **augmentation de la sensibilité du tissu adipeux aux agents lipolytiques** (catécholamines, glucagon ou hormone de croissance). La nouvelle répartition de la masse grasse proviendrait d'une hétérogénéité de réponse des diverses zones de la masse grasse aux stimuli lipolytiques :
 - les **adipocytes périphériques** sont **peu sensibles à l'insuline** et « **fondraient** » du fait de la lipolyse stimulée par les corticoïdes
 - les **adipocytes du tronc** (visage, face postérieure du cou, régions sus-claviculaires) sont **sensibles à la réponse insulinique** consécutive à l'hyperglycémie induite par les corticoïdes). Leur **lipogénèse est donc stimulée** aboutissant à l'hypertrophie de ces zones tissulaires.
- **Muscle strié squelettique** : augmentation du flux d'acides aminés vers la circulation sanguine (à destination du foie) aboutissant à une réduction de la masse musculaire voire à une amyotrophie.
- **Tissu osseux** : le cortisol induit un catabolisme osseux global conduisant à l'ostéoporose chez l'adulte et à un arrêt réversible de la croissance chez l'enfant.

b) Effets anti-inflammatoires

Les glucocorticoïdes sont anti-inflammatoires selon plusieurs mécanismes qui impliquent tous une interaction avec leur récepteur : réduction de la perméabilité capillaire, réduction de la production de facteurs chimiotactiques, réduction de la phagocytose, blocage de la libération de sérotonine, d'histamine et de bradykinine...

Une partie des effets anti-inflammatoires des corticoïdes passe par l'inhibition de la production des prostaglandines et des leukotriènes par blocage de la phospholipase A2. Ce blocage est obtenu par l'induction de la synthèse de la lipocortine (protéine de 40 kKa) qui inhibe directement la PLA2. Ce blocage conjoint de la production des prostaglandines et des leukotriènes pourrait, au moins en partie, expliquer la supériorité des effets anti-inflammatoires des AIS par rapport aux AINS qui ne bloquent que la formation des prostanoides.

c) Effets immunosuppresseurs

Ces effets sont étroitement intriqués avec les actions anti-inflammatoires et ce, d'autant plus, que de nombreux processus inflammatoires résultent de l'activation de phénomènes immuns ou autoimmuns. Ces actions extrêmement importantes, passent par l'inhibition de la production de cytokines (interleukines 1, 2, 3 et 6 ; interféron γ , TNF α) et se répercutent sur l'immunité à médiation aussi bien cellulaire qu'humorale.

d) Effets rénaux

Le rein se « protège » des effets minéralocorticoïdes du cortisol en le transformant en cortisone. Néanmoins, des doses fortes de cortisol ont des effets mimant les actions de l'aldostérone. Il en est de même des **produits synthétiques, non catabolisés** par la 11- β -hydroxystéroïde oxydoréductase qui **pourront aussi présenter ces actions**, s'ils ont une **affinité pour le récepteur des minéralocorticoïdes**. De plus, en inhibant la biosynthèse des prostaglandines, les corticoïdes réduisent tout le flux sanguin rénal. Les actions rénales du cortisol et de certains de ses dérivés sont donc les suivantes : rétention hydrosodée avec hypokaliémie et hypertension artérielle.

Comparaison des activités anti-inflammatoires et minéralocorticoïdes du cortisol et de quelques-uns de ses analogues synthétiques

Agoniste	Anti-inflammatoire	Minéralocorticoïde
Cortisol (hydrocortisone)	1	1
Cortisone	0,8	0,8
Prednisone	3,5	< 1
Prednisolone	4,5	< 1
Triamcinolone	5	~ 0
Dexaméthasone	30	~ 0

Le cortisol est pris comme référence, ses effets gluco- et minéralo-corticoïdes étant (en absence de 11- β -hydroxystéroïde oxydoréductase périphérique), voisins sur les deux types de récepteurs.

1.2. Propriétés pharmacocinétiques

1.2.1. Voies d'administration

L'hydrocortisone ainsi que la majorité de ses dérivés synthétiques sont **efficaces** lorsqu'ils sont administrés **par voie orale**. On peut réaliser des administrations intraveineuses avec des esters

hydrosolubles de l'hydrocortisone pour obtenir des concentrations plasmatiques élevées ou des injections intramusculaires pour prolonger la durée des effets thérapeutiques.

Le nombre important des effets indésirables liés à leur administration systémique, a conduit à l'élaboration de formes galéniques utilisables pour des traitements locaux ou locorégionaux. Ainsi, on trouve des **corticoïdes inhalés** dans le traitement de l'asthme, des **crèmes** pour des utilisations dermatologiques, des **collyres ophtalmiques** ou des **solutions pour pulvérisations nasales**. Il est à noter que, du fait de leur grande lipophilie, les glucocorticoïdes traversent aisément la peau. Une application cutanée prolongée ou sur une grande surface pourra donc exposer le patient à des effets systémiques y compris à une inhibition de son axe hypothalamo-hypophysaire. Il existe aussi des formes locorégionales telles que le cortivazol (Altim[®]) utilisables pour des administrations intra-articulaires, péri-articulaires ou épidurales.

1.2.2. Transport plasmatique

Les glucocorticoïdes naturels et de synthèse sont bien absorbés après administration orale. Ils se retrouvent dans la circulation sanguine où ils peuvent soit, comme le **cortisol**, être **transportés par la CBG** (Corticosteroid Binding Globulin) soit, comme la **dexaméthazone**, **circuler dans le plasma sous forme libre**.

1.2.3. Demi-vie, élimination (formes systémiques)

Les glucocorticoïdes sont métabolisés et inactivés dans le foie avant d'être glucurono- ou sulfo-conjugués pour être éliminés par voie rénale. La demi-vie d'élimination des divers produits naturels et de synthèse est variable et on distingue des drogues à durée d'action courte, moyenne ou longue. Il faut cependant noter que le mécanisme d'action de ces substances implique leur **réention intracellulaire et que la durée des effets biologiques dépassera toujours celle de la demi-vie plasmatique**. Quelques exemples sont donnés dans le tableau suivant :

Glucocorticoïde	Demi-vie plasmatique (min)	Demi-vie biologique (h)
Courte durée		
Cortisol (Hydrocortisone [®])	90	10
Cortisone (Cortisone Roussel [®])		
Durée moyenne		
Prednisone (Cortancyl [®])	200	18 - 36
Prednisolone (Solupred [®])	200	18 – 36
Durée longue		
Dexaméthasone (Soludécadron [®])	300	36 – 54
Cortivazol (Altim [®])		1 à 6 semaines
Triamcinolone (Kénacort [®])		1 à 6 semaines

1.2.4. Quelques formes locales ou locorégionales

Crèmes : les dermocorticoïdes sont classés en 4 niveaux d'activité : très forte, forte, modérée et faible. Cette classification est fondée sur le test de Mc Kenzie (1962) qui a établi qu'il existe une corrélation entre la puissance de l'effet anti-inflammatoire et son effet vasoconstricteur sur une peau saine, jugée dans des conditions standardisées.

- Activité très forte : clobétasol Dermoval[®], bétaméthasone Diprolène[®] (activité très forte du fait de sa solubilisation dans du propylène glycol, qui en augmente la diffusion transcutanée).

- Activité forte : bétaméthasone Betnéval[®], 17-butyrate d'hydrocortisone Locoïd[®], acétonide de fluocinolone Synalar[®]
- Activité modérée : difluprednate Epitopic[®], désionide Locapred[®]
- Activité faible : hydrocortisone Hydracort[®]

A noter qu'il existe des dermocorticoïdes associés à l'acide salicylique ou à des antibactériens (surtout de la néomycine).

Inhalation : cette voie est devenue une voie d'administration préférentielle des corticoïdes pour le traitement de l'asthme :

Dexaméthasone Auxisone[®], dipropionate de béclométhasone Béclojet[®], béclométhasone Bécotide[®], Prolair[®], Spir[®], budésonide Pulmicort[®].

Collyres : dexaméthasone Cébédex[®], prednisolone Solucort[®].

On trouve aussi des collyres qui associent un corticoïde et un antibiotique (cycline, aminoside ou phénicolé).

1.3. Quelques interactions médicamenteuses

1.3.1. Associations déconseillées

Du fait de l'introduction d'une hypokaliémie, les corticoïdes sont tous susceptibles de majorer le risque de survenue de torsades de pointes en association avec des produits torsadogènes : bépridil, érythromycine intraveineuse, sultopride...

1.3.2. Associations nécessitant des précautions d'emploi

a) En relation avec l'effet hypokaliémiant

- Majoration de l'hypokaliémie : diurétiques hypokaliémiants, laxatifs stimulants.
- Majoration de la toxicité des glycosides cardiotoniques.
- Risque de torsades de pointe (nécessité de surveillance) : amiodarone, brétylium, quinidiniques, sotalol.

b) En relation avec les effets hyperglycémiant des corticoïdes

- Insuline, hypoglycémiant oraux (surveillance et adaptation posologique).

c) En relation avec le risque hémorragique de la corticothérapie

- Héparine et anticoagulants oraux

d) Réduction d'efficacité des corticoïdes par les inducteurs enzymatiques hépatiques

- Barbituriques, antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne), rifampicine.

1.4. Effets secondaires

Ces effets découlent directement des activités biologiques décrites plus haut.

1.4.1. Désordres hydroélectriques

- Hypokaliémie, rétention hydrosodée

1.4.2. Troubles endocriniens et métaboliques

- Anomalies du métabolisme glucidique : intolérance glucidique, manifestations d'un diabète sucré latent.
- Syndrome de Cushing iatrogène ou blocage parfois irréversible de la sécrétion physiologique d'ACTH.

1.4.3. Troubles musculosquelettiques (liés au catabolisme protéidique et aux modifications du métabolisme calcique)

- Atrophie musculaire avec faiblesse, ostéoporose, ostéonécrose aseptique de la tête du fémur, tassements vertébraux.

1.4.4. Troubles digestifs

- Ulcères gastroduodénaux et leur cortège de complications.

1.4.5. Problèmes cutanés

- Atrophie cutanée, retards de cicatrisation, purpura, acnée, hypertrichose.

1.4.6. Anomalies neuropsychiques

- Excitation avec euphorie et troubles du sommeil (effet recherché dans le dopage par les corticoïdes), plus rarement : états dépressifs.

1.5. Les anticortisoliques

1.5.1. Les produits

Deux composés de ce type sont actuellement sur le marché, avec des modes d'action différents et des indications distinctes : la métyrapone Métopirone[®] et l'aminoglutéthimide Orimétène[®].

1.5.2. La métyrapone Métopirone[®]

a) Mode d'action

La métyrapone est un **inhibiteur enzymatique réversible de la 11- β -hydroxylase**, enzyme clé qui transforme la **11-désoxycorticostérone en corticostérone** (voie qui conduit à l'aldostérone) **et le 11-désoxycortisol en cortisol**. Ainsi, cette substance inhibe la production surrénalienne de gluco- et de minéralocorticoïdes. Cette inhibition a deux conséquences :

- **L'inhibition du rétrocontrôle négatif hypophysaire** exercé par le cortisol sur la libération d'ACTH. La concentration plasmatique de cette dernière va donc augmenter de manière importante.
- **L'augmentation de la libération des précurseurs des corticoïdes surrénaliens** (17-hydroxycorticostéroïdes et 17-cétostéroïdes) qui sont dosables dans les urines et que l'on va donc prendre comme marqueurs de la réponse en ACTH de l'hypophyse.

b) Utilisations cliniques

- A visée diagnostique : diagnostic étiologique de l'hypercorticisme dans le syndrome de Cushing et le diagnostic positif de l'insuffisance corticotrope.
- A visée thérapeutique dans le syndrome de Cushing

1.5.3. L'aminoglutéthimide Orimétène®

a) Mode d'action

L'aminoglutéthimide est un **inhibiteur enzymatique agissant à la fois** sur les hydroxylases surrenaliennes, la **11- β -hydroxystéroïde oxydoréductase** périphérique et l'**aromatase** qui assure la **conversion des androgènes en oestrogènes** (dans l'ovaire, dans des tissus normaux comme le tissu adipeux, les muscles, le foie et dans le tissu tumoral du sein). Ces inhibitions enzymatiques résultent d'une fixation sur le cytochrome P450 qui est nécessaire aux réactions d'oxydo-réductions. Cette substance réalise donc une sorte de « **surrénalectomie médicale** » **associée au blocage des effets oestrogéniques**.

b) Utilisations cliniques

L'orimétène® est utilisé dans deux types d'indications

- Les **cancers du sein hormono-dépendants**, en particulier métastasés où cette drogue semble amender les douleurs osseuses associées à ces métastases.
- **L'hypercorticisme associé au syndrome de Cushing** (adénome ou carcinome surrenalien, syndrome paranéoplasique).

2. L'ACTH et le tétracosactide (Synactène®)

2.1. L'ACTH : origine, régulation de sa sécrétion, mode d'action et effets biologiques

2.1.1. Origine

L'ACTH est une hormone peptidique, composée de 39 acides aminés, libérée par le lobe antérieur de l'hypophyse. Elle provient d'un grand peptide précurseur, la pro-opiomélanocortine (POMC) suite à des clivages protéolytiques. Cette POMC est, comme son nom l'indique, aussi à l'origine d'autres peptides importants : des opiacés (β -endorphine), des lipotrophines et de l'hormone stimulante des mélanocytes (γ -MSH). La surproduction de POMC, comme cela est observé dans l'insuffisance surrenalienne, conduit au tableau clinique typique de la « maladie bronzée d'Addison ». L'activité biologique complète de l'ACTH est portée par les 24 premiers acides aminés de sa partie N-terminale. Cette portion isolée est appelée tétracosactide. Les acides aminés 25 à 39 ne confèrent à l'ACTH que sa spécificité d'espèce. De part sa structure, l'ACTH ne peut pas être administrée par voie orale car elle est complètement protéolysée. Il n'existe donc que des formes parentérales IM ou IV. Sa demi-vie est courte (20 à 25 minutes) et elle est dégradée conjointement par le foie et les reins.

2.1.2. Régulation de sa sécrétion

La régulation de la production et de l'excrétion de l'ACTH est sous l'influence de deux types de facteurs : des facteurs stimulants du complexe CRF (corticolibérine) et le rétrocontrôle négatif des glucocorticoïdes.

- Facteurs stimulants du complexe CRF : vasopressine, ocytocine, catécholamines, sérotonine, angiotensine II ou des « facteurs pyrogènes » (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α). La libération de CRF et donc d'ACTH est pulsatile et suit un rythme nyctéméral puisque ses taux sont plus élevés le matin que le soir. De plus, la libération de CRF est favorisée par toute une série d'agressions

biologiques au rang desquelles on trouve le froid, les brûlures, les traumatismes, l'hypoglycémie...

- Rétrocontrôle négatif exercé par les glucocorticoïdes : il prend deux aspects : un *rétrocontrôle rapide* effectué par les variations rapides des taux de cortisol qui ne semble pas impliquer un effet nucléaire de cette hormone et un *rétrocontrôle lent* dont le mécanisme a été discuté plus haut.

2.1.3. Mode d'action

L'ACTH stimule des récepteurs localisés à la surface des cellules surrénaliennes productrices de cortisol, dans les zones fasciculaires et réticulaires. Ces récepteurs sont des classiques récepteurs à 7 hélices transmembranaires qui sont couplés à des protéines Gs. Leur activation par l'ACTH conduit donc à une augmentation des taux intracellulaires d'AMPc passant par la stimulation de l'adénylate cyclase. Cet effet aboutit à une entrée de calcium et à la translocation du cholestérol vers la membrane interne mitochondriale, selon un mécanisme encore imparfaitement connu, et amorce ainsi toute la voie de la biosynthèse du cortisol.

2.1.4. Effets biologiques

Aux doses habituelles, ce sont ceux des glucocorticoïdes. On décrit aussi des actions extrasurréaliennes (lipolyse, hypoglycémie, résistance à l'insuline) chez des animaux surrénalectomisés, mais seulement pour des doses élevées, non physiologiques, d'ACTH.

2.2. Le tétracosactide SYNACTENE®

2.2.1. Nature

Il s'agit d'une corticostimuline de synthèse n'ayant que les **24 acides aminés** responsables de l'effet biologique de l'ACTH. Par rapport à une ACTH d'origine animale, il manque la partie comportant les acides aminés 25 à 39 responsables de la spécificité d'espèce. Ceci limite fortement le risque de réaction allergique.

2.2.2. Quelques données de pharmacocinétique

Il existe deux formes de Synactène®, toutes deux injectables.

- Le Synactène® immédiat : le taux plasmatique de cortisol s'élève dès la première minute suivant l'injection pour atteindre un maximum en une heure et retourner à la normale en 3 à 4 heures.
- Synactène® retard : suite à son injection intramusculaire, la cortisolémie s'élève lentement et atteint son plateau après une heure et pour une durée d'environ 36 heures. Ce taux retourne à la normale, de même que se rétablit le cycle nyctéméral vers la 48^{ème} heure.

2.2.3. Utilisations cliniques

a) A visée thérapeutique

Les indications thérapeutiques du Synactène® sont **celles de la corticothérapie par voie générale** chez les patients à fonction surrénalienne normale. L'avantage d'un traitement par l'ACTH, par rapport à un traitement par glucocorticoïdes, est une **répression moindre de l'axe hypothalamo-hypophysaire** et un risque moindre d'arrêt de croissance chez les enfants. Cependant, il occasionne **plus d'effets indésirables**, principalement du fait de la stimulation de la production de minéralocorticoïdes et d'androgènes : **rétenion hydrosodée, hirsutisme et acné**. De plus l'administration prolongée d'ACTH est à l'origine d'une augmentation de la pigmentation cutanée. Ainsi, il semble que les inconvénients dépassent les avantages et que les glucocorticoïdes restent préférables.

b) A visée diagnostique

Le Synactène® est utilisé pour le diagnostic étiologique d'une insuffisance surrénalienne avec des tests :

- Courts : mesure du pic plasmatique de cortisol 30 à 60 minutes après injection de 0,25 mg d'ACTH en IM
- Long : test en perfusion ou test de Thorn. Ce test évalue la réserve surrénalienne en glucocorticoïdes.

Ainsi, le Synactène® permet de faire la **part entre une insuffisance surrénalienne périphérique et une insuffisance d'origine centrale** au cours de laquelle la réponse à l'ACTH est « explosive ».