

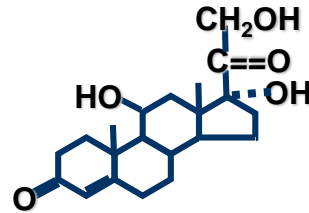
Traitement par les corticoïdes.

Corticoïdes = Gluco-Corticoïdes

E. Bérard
CHU de Nice

Historique :

Cortisol



* isolé du cortex surrénalien



Physiologiste



Rhumatologue



Biochimiste

en 1934 : Edward C. Kendall, Philippe S Hench et Tadeus Reichstein
Prix Nobel de Physiologie et Médecine 1950

* Tt mal. d'Addisson par extrait de surrénale de porc (1936)

* synthèse (1946)

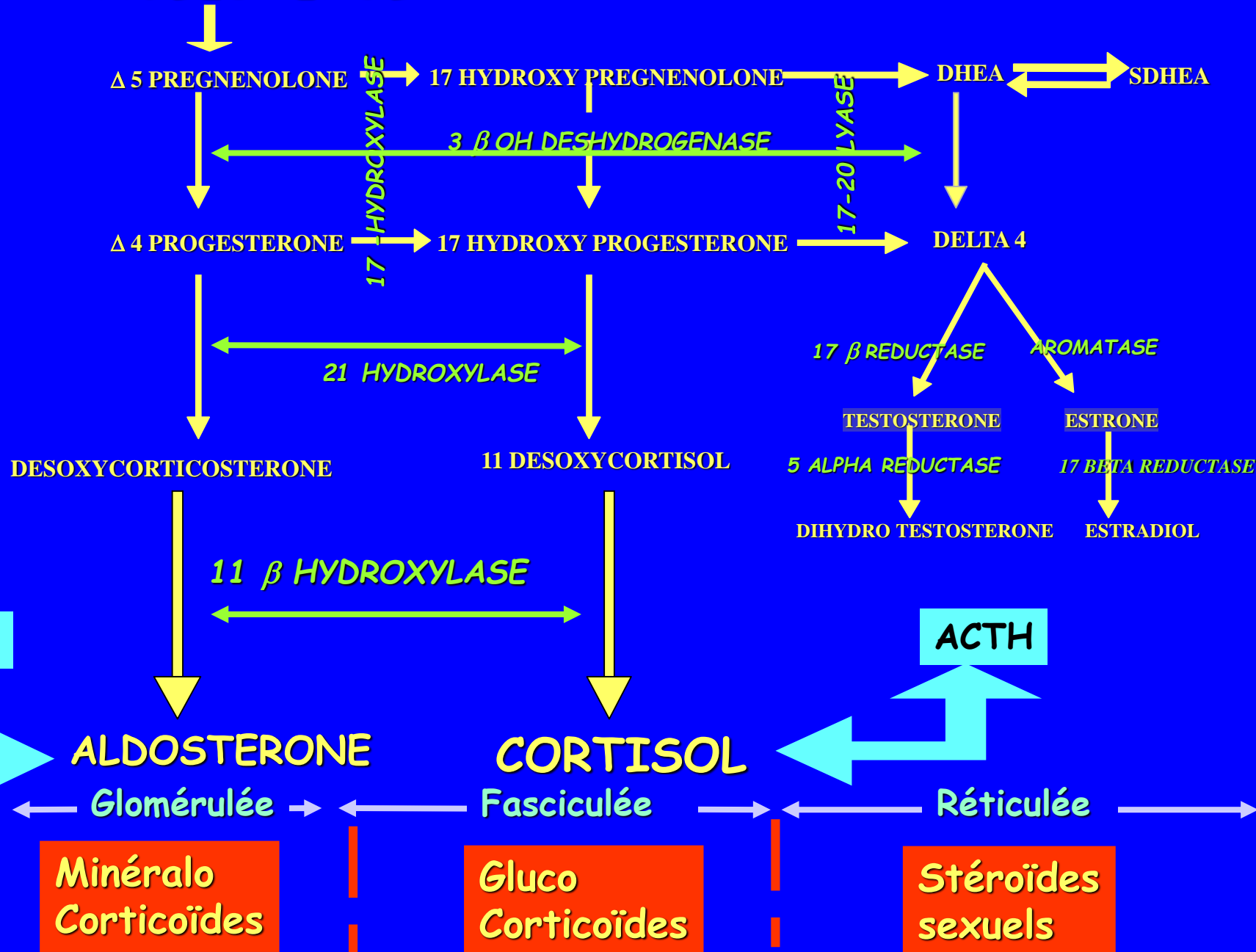
* effet dans la Polyarthrite Rh (1949)

Tt corticostéroïdes :

Production :

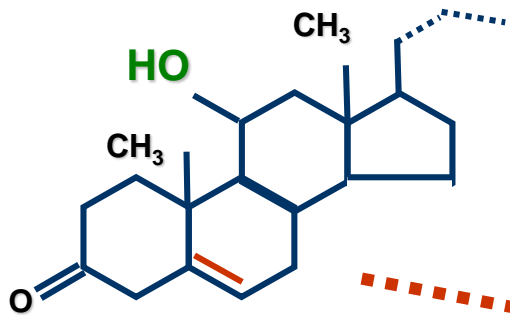
- actuellement produit par Synthèse biochimique
- production mondiale : 200 tonnes/an
- Cout 1 Milliard d'€ /an
- *Production biologique par la levure (de boulanger) :*
 - * *en cours de développement*
 - * *cout de production attendu : 1/100^{ème}*

CHOLESTEROL

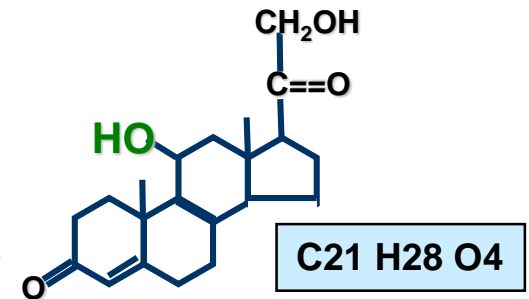


Synthèse des gluco-corticoïdes

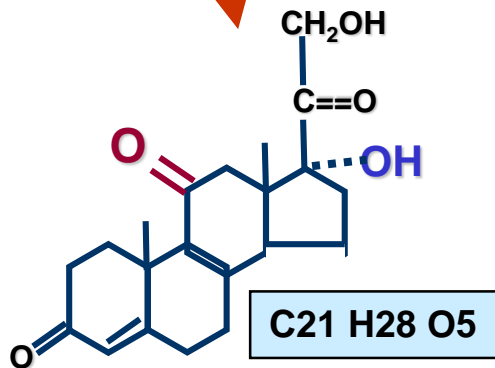
Noyau Cholestérol



2 (3) CORTICOIDES naturels :
dérivés du noyau Cholestérol
comme tous les stéroïdes (sexuels, minéralo, gluco)

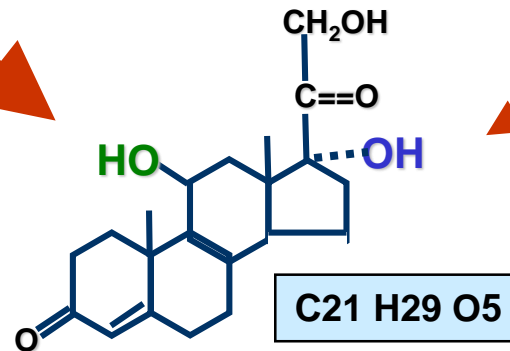


Corticostérone
Pregnène 11 β ,21diol-3,20dione



Cortisone

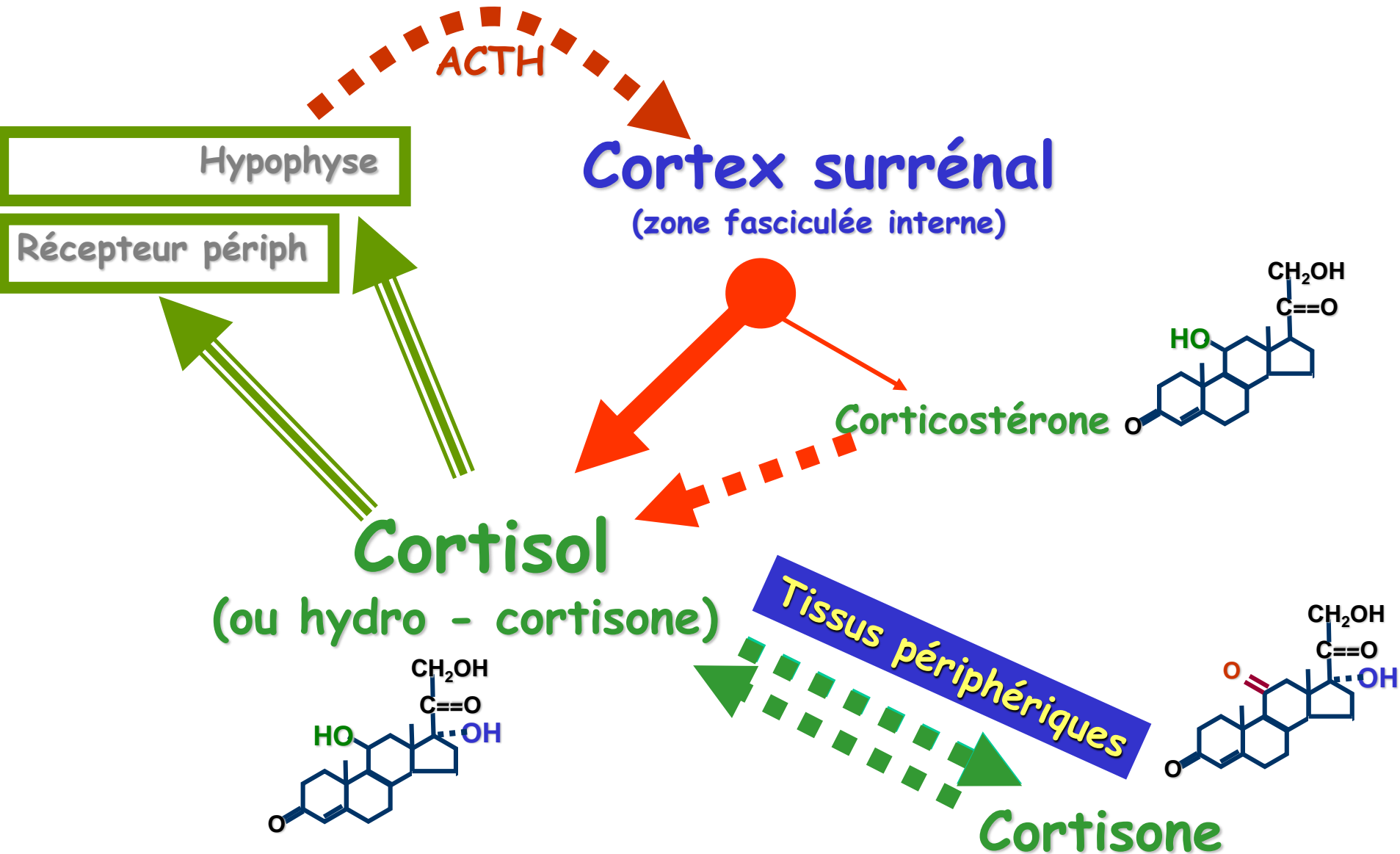
Pregnène 11 β ,21diol-3,20 17trione



Cortisol (ou hydro-cortisone)

Pregnène 11 β ,17 α ,21triol-3,20dione

Synthèse des gluco-corticoïdes



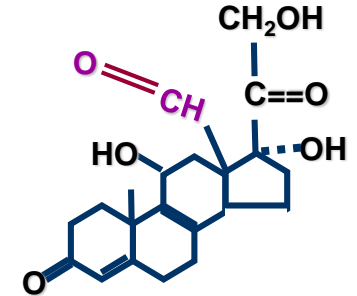
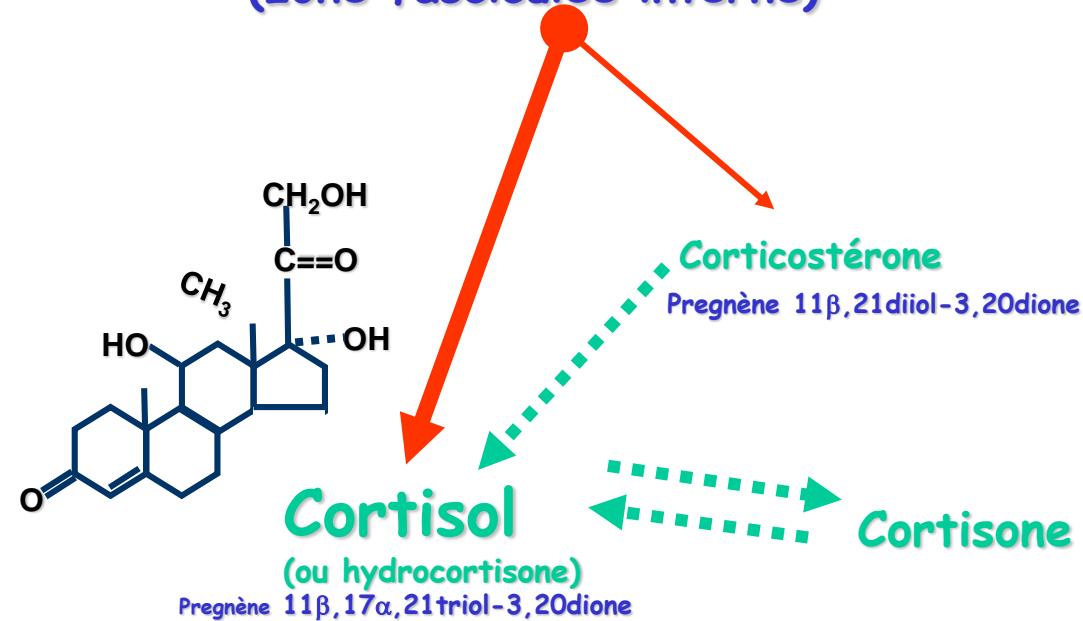
Minéralo- et gluco- corticoïdes

Gluco-corticoïdes

Cortex surrénal
(zone fasciculée interne)

Minéralocorticoïdes

Médullosurrénale
(zone glomérulée externe)



Récepteur Gluco C

Récepteur Minéralo C

Affinité =

11 β HSD 1 et 2 : Cortisol (actif) \Leftrightarrow Cortisone (inactif)

	11 β HSD 1	11 β HSD 2
Localisation	Foie, poumon, gonade org. GlucoC	Placenta, rein , colon, org. Mineralo C, sudoral
Affinité	Basse	Haute
Effet	Cortisol \Leftrightarrow Cortisone	Cortisol \rightarrow Cortisone
Mutation		AME
Chromosome	1	16 q 22

Dans les organes minéraloC, la 11 β HSD2 convertit tout le cortisol en cortisone
..... empêchant sa fixation sur le récepteur minéralC

Apparent Mineralocorticoid Excess (Sd d'Ulick) = mutation inactivatrice de 11 β HSD2

\Rightarrow \downarrow conversion en cortisone \Rightarrow $\uparrow\uparrow$ de Cortisol (dans Org. MinéraloC)

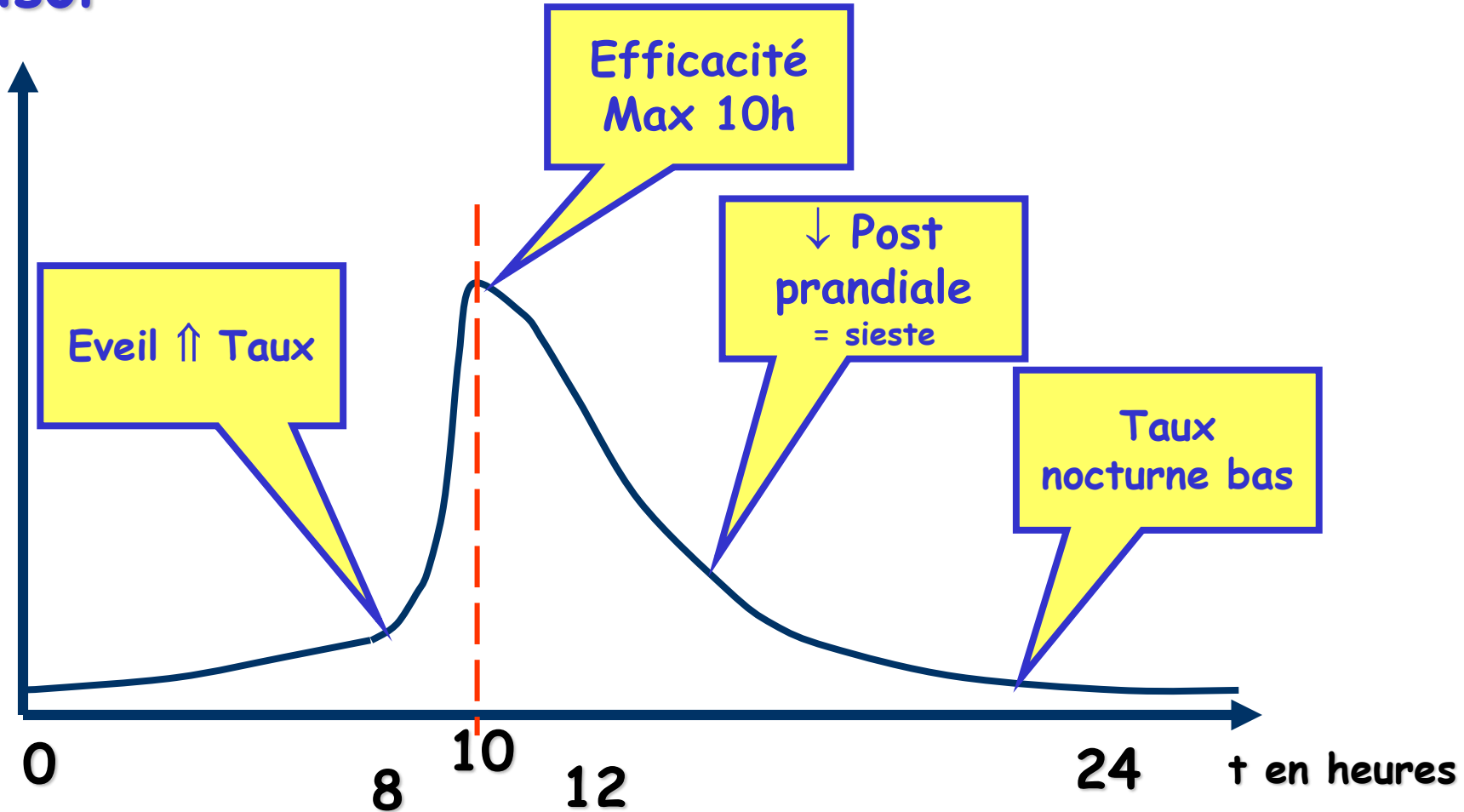
$\Rightarrow\Rightarrow$ Fixation au récepteur Aldostérone

\Rightarrow sans Feed back par ACTH

\Rightarrow 10 mutations connues

Cycle nycthémeral de sécrétion du cortisol

Cortisol



Transport du cortisol : 3 Proteines porteuses

Cortisol lié : > 95%

- **Corticosteroid Binding Globuline (CBG)** = transcortine
 - * 90 % du cortisol
 - * forte affinité mais 1 seul site de liaison
 - * synthèse hépatique essentiellement,
proportionnelle à taux de cortisol → taux stable
→ peu de modifications de fraction cortisol libre
- **Albumine** (<10%)
- **Testostérone-BP** (négligeable)

Cortisol libre ≈ 4%

Métabolisme cellulaire du Cortisol

* Pénétration cellulaire par diffusion passive

1) Effet génomique

* 1 (2 ?) récepteurs \Rightarrow complexe Cortisol/récepteur/heat Shock Protein

- cytosolique

- nucléaire (discuté)

* Action du complexe sur sites nucléaires récepteurs spécifiques

* provoque

- stimulation et inhibition de gènes

action # Tt gluco-corticoïde

minéralo-corticoïde

- et synthèse des lipocortines = anti Phospholipase A2

\Rightarrow blocage de 2 voies de l'Ac Arachidonique

2) Effet non génomique

* action permissive sur AMPc intracellulaire

* blocage histamine, acetylcholine

* Catabolisme : cytosolique

Catabolisme des corticostéroïdes :

voie principale : autres voies mineures

Cortisol
↕
Cortisone

Composés Actifs

Dihydro Cortisol (-sone)

Composés Inactifs

Tetrahydro Cortisol (-sone)

Libres
ou
Glycuroconjugés

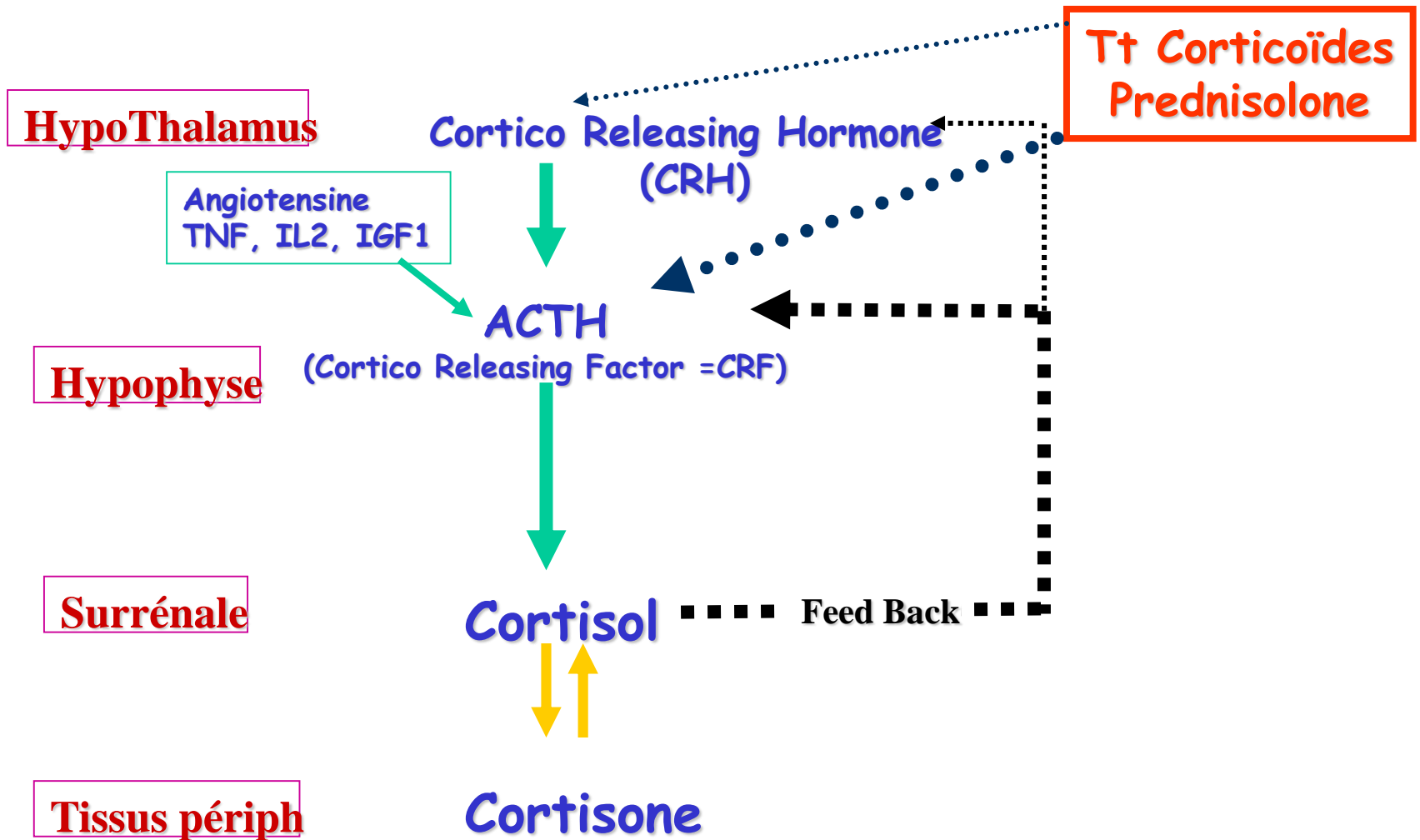
Hexahydro Cortisol (-sone)

Cortol, Cortolone

Urines :
17 OH stéroïdes

Ret. Endoplasmique
Cytosol

Régulation des corticostéroïdes :



Régulation : Feed back négatif surtout sur ACTH
Idem pour Tt corticoïde

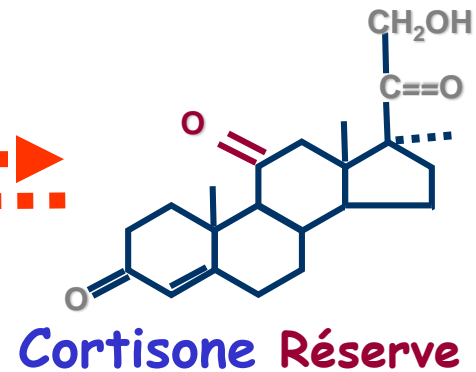
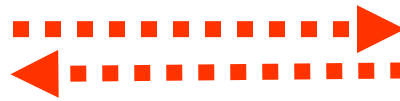
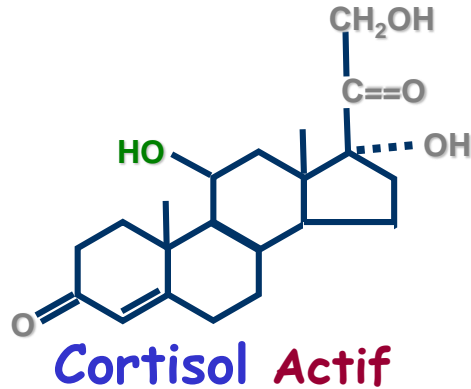
Pharmacocinétique et dynamique des corticoïdes :

À lire +++

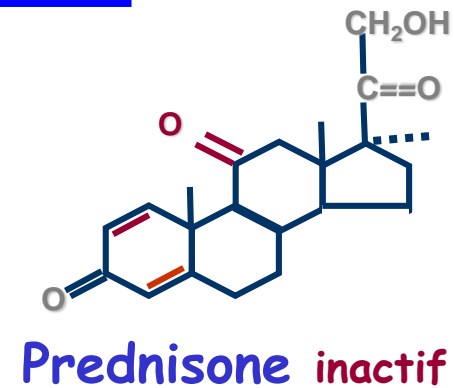
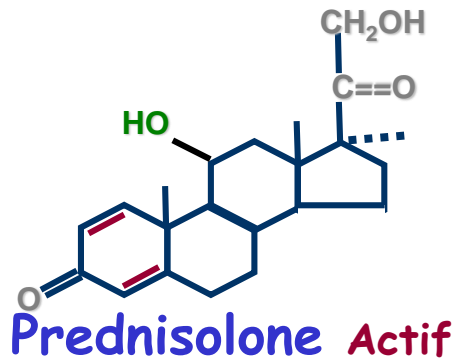
Guido Filler G., Robinson LA. *Pediatr Nephrol* (2016)
31:519-522

Corticoïdes : Hormones et Traitement

Hormones naturelles : 2 composés interconvertibles



Tt Corticoïde : 2 composés interconvertibles



Tt Corticoïdes :

Tt Corticoïde : 2 composés interconvertibles

Prednisolone
Cellulaire- Actif



Prednisone
Plasmatique -inactif

Métabolisme plasmatique : Prednisolone → prednisone après premier passage hépatique

Jusko WJ, (1980). Ther Drug Monit 2:169-176

→Tt Prednisone ou prednisolone →même AUC de prednisone (chez le chien)

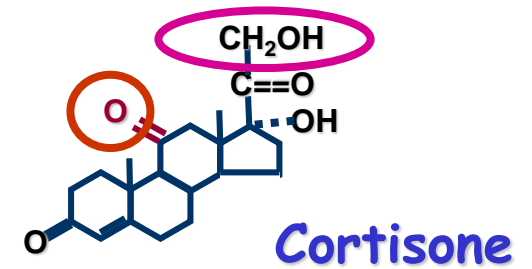
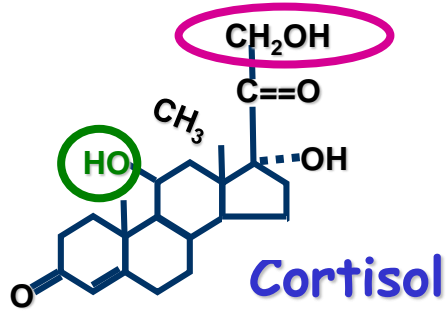
Colburn WA, (1976) J Pharm Sci 65:997-1001

Métabolisme cellulaire : Conversion Prednisolone ↔ Prednisone

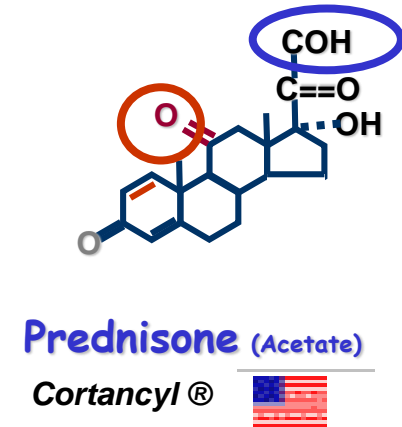
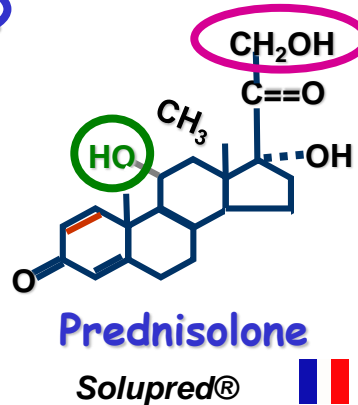
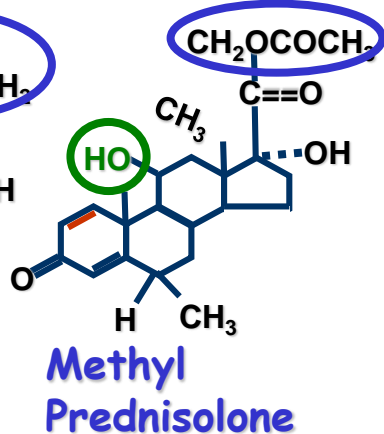
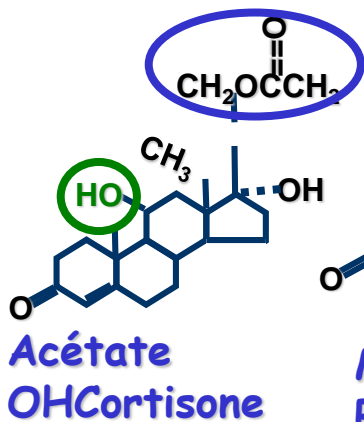
Même Enz. de conversion : 11 β HSD 1 et 11 β HSD 2

Polymorphismes de 11 β HSD 2 responsable de ± effets minéralo C sous Tt corticoïdes ???

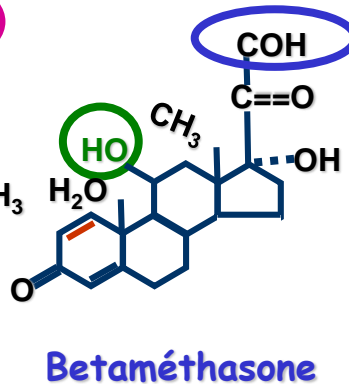
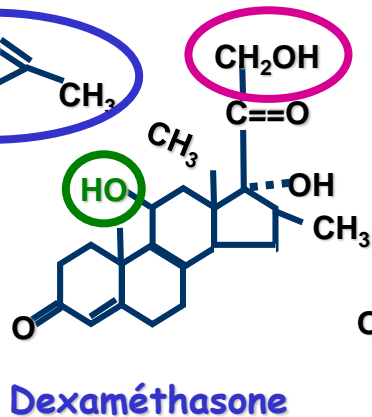
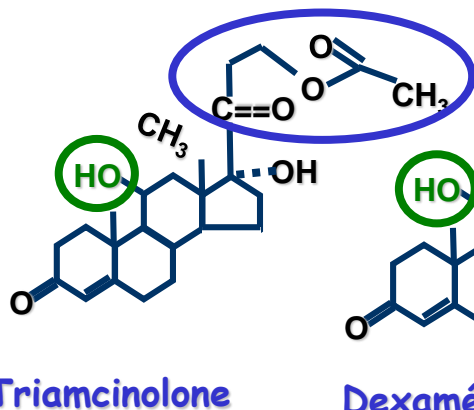
corticostéroïdes naturels:



Tt corticostéroïdes d'action rapide :



Tt corticostéroïdes d'action lente :



Etc ...

Corticoïdes : pharmacologie selon molécule (1)

Hydrocortisone
Prednisolone
Flucortolone
Méthylprédnisolone
Triamcinolone
Béthaméthasone
Dexaméthasone
Fludrocortisone

Absorptions et
métabolismes
différents

Produit plasmatique
= Prednisone

≠ AUC de la
prednisone
Selon Tt

Composé actif cellulaire
= Prednisolone

Ainsi:

Tt Prednisone  > Tt prednisolone 

Pharmacocinétique des Tt corticoïdes :

- Pharmacok : Peu différente selon les molécules

*** Sauf selon voie d'administration :**

- IV : Immédiate
- orale : résorption rapide et complète (pic < 1h)
- intramusculaire : + lente, dépend \pm de la molécule
- mais aussi cutanée et pulmonaire

*** fixation plasmatique : 95%**

- * Corticosteroïd Binding Globuline (CBG)
- * Albumine

*** Elimination rénale rapide**

- Demi vie : Différente selon les molécules

*** demi vie plasmatique de concentration:**

90 à 180 mn (prednisone, prednisolone, methyl-P)

*** demi vie biologique (mesurée sur inhibition ACTH):**

12-36 h (prednisone, prednisolone, methyl-P, triamcinolone)

36-54 h (bétaméthasone, dexaméthasone)

Transport du cortisol : 3 Proteines porteuses

Cortisol lié : > 95%

- **Corticosteroid Binding Globuline (CBG)** = transcortine
 - * 90 % du cortisol
 - * forte affinité mais 1 seul site de liaison
 - * synthèse hépatique essentiellement,
proportionnelle à taux de cortisol → **taux stable**
→ peu de modifications de fraction cortisol libre
- **Albumine** (<10%)
- **Testostérone-BP** (négligeable)

Cortisol libre ≈ 4%

Transport des corticoïdes : 3 Protéines porteuses

Même protéines porteuse pour les Tt corticoïdes :

- **Corticosteroïd Binding Globuline (CBG)** = transcortine
 - * 90 %
 - * forte affinité mais 1 seul site de liaison
- **Albumine** (<10%)
- **Testostérone-BP** (négligeable)

→ **Fraction libre responsable de l'effet et dosable**

Miller PF, (1987) J Pharm Pharmacol 39:939-941

Variations inter- et intra patients

- **AUC de la prednisolone** varie de 1 à 10 (1136 à 9580 ng/ml/mg/kg)
- **variation du pic :**
 - * **taux** (1.2 à 6.1µg/ml après 1 mg/kg de prednisone)
 - * **temps de pic** (20 à 120 min)
- **variation de demi vie** ($T_{1/2}$: 77 to 648 min)

car Tt corticostéroïdes (comme cortisol) → induction synthèse CBG

- *Sagcal-Gironella AC (2011) Clin Ther 33:1524-1536*
- *Christians U (2005) Exper Opin Drug Metab Toxicol 1:641-654*
- *Baron S (1988) Presse Med 17:632-635*

Tt corticoïdes : effet liaison protéique

1) Syndrome néphrotique : Rechute vs rémission

* AUC prednisone différente selon protidémie : -30% en rechute

2452±207 ng/ml × h en rechute versus 3392±293 ng/ml × h en rémission (p<0.05)

* **Mais** AUC prednisolone libre # entre rechute et rémission
par pondération de plusieurs modifications en rechute

- Concentration de prednisolone libre ↑ (40±4 % en rechute vs 22±1 % en rémission)
- mais clearance prednisone et prednisolone ↓↓ (fonction de la protidémie)
- et Vd ↑↑ (rechute : 73,8 l/m² vs rémission 29,8 l/m²)

Au total : → **T1/2 vie** ↑ (rechute 2,9h vs rémission 1,3h)
→ **diffusion tissulaire** ↑ en rechute

2) Modification protidémie avec Age et sexe

→ Tt plus efficace chez garçons plus âgés

Gatti G, (1984) Br J Clin Pharmacol 17:423-431

Rocci ML Jr, (1982) Int J Pediatr Nephrol 3:159-166

Rostin M, (1990) Pediatr Nephrol 4:470-473

Miller PF (1990) Arch Dis Child 65:196-200

Green OC, (1978) J Pediatr 93:299-303].

À lire +++

Guido Filler G., Robinson LA. *Pediatr Nephrol* (2016) 31:519-522

Prednisone → prednisolone premier passage hépatique

Jusko WJ, (1980). *Ther Drug Monit* 2:169-176

Prednisone → prednisolone même AUC (chez le chien)

Colburn WA, Sibley CR, Buller RH (1976) *J Pharm Sci* 65:997-1001

Corticoïdes : pharmacologie selon molécule (2)

Equivalence anti-inflammatoire des corticoïdes

**5 mg de Prednisone
circulante**

Prednisone	5 mg
Prednisolone	5 mg
Cortisone	25 mg
Hydrocortisone	20 mg
Methyl prednisolone	4 mg
Triamcinolone	4 mg
Béthaméthasone	0,60 mg
Dexaméthasone	0,75 mg

Tt corticoïdes : effets selon molécule (1)

DCI	Nom commercial	Activité		* Dose (mg) équivalente
		Anti inflammatoire	Rétention d'eau	
Hydrocortisone	Cortisol ® **	1	1	20
Prednisone	Cortancyl ®	4	0.3	5
Prednisolone	Hydrocortancyl ®	5	0.3	5
Flucortolone	Ultralan ®	-	-	5
Méthyl prédnisolone	Médrol ®	5	0	4
Triamcinolone	Kenacort ®	5	0	4
Béthaméthasone	Celestène ®	25	0	0.6
Dexaméthasone	Dectancyl ®	30	0	0.75
Fludrocortisone	Fludrocortisone	10	250	-

* Dose(mg) Equivalente = pour 5mg de Prednisone circulante

** : Le médicament Cortisol® n'est pas l'hormone Cortisol naturelle

→ peu d'effet de rétention sodée

Noter effet Cortisol-like de FludroC → pas de nécessité de cortisol dans Hyperplasie C des Surr

• Tous les facteurs de rétention sodée :

→ Voir cours HTA Monogéniques

en particulier AME ou Sd Ulick

11 β HSD 1 et 2 : Cortisol (actif) \Leftrightarrow Cortisone (inactif)

	11 β HSD 1	11 β HSD 2
Localisation	Foie, poumon, gonade org. GlucoC	Placenta, rein , colon, org. Mineralo C, sudoral
Affinité	Basse	Haute
Effet	Cortisol \Leftrightarrow Cortisone	Cortisol \rightarrow Cortisone
Mutation		AME
Chromosome	1	16 q 22

AME = inactivation de 11 β HSD2

\Rightarrow \downarrow conversion en cortisone \Rightarrow $\uparrow\uparrow$ de Cortisol (dans Org. MinéraloC)

$\Rightarrow\Rightarrow$ Fixation au récepteur Aldostérone

\Rightarrow sans Feed back par ACTH

\Rightarrow 10 mutations connues

Variants 11 β HSD 2 et HTA essentielle

Bocchi B et al. *Impaired 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity in sweat gland ducts in human essential hypertension.*

Hypertension. 2004 Apr;43(4):803-8.

Activité 11 β HSD 2 dans glandes sudorales :

- 10 HTA « essentielle » sans signes d'H-Aldo 9.7 ± 4.7 fentoM
- 10 contrôles 15.9 ± 2.6 fentoM

Carvajal CA et al. *Biochemical and genetic characterization of 11 beta hydroxysteroid dehydrogénase type 2 in Low Renin Essential HTA.* J Hypertens. 2005 23:71-7.

64 LREH 74 controls

- Rapport cortisol/cortisone plus élevé chez LREH
- Liaison au nb de répétition du microsatellite de l'intron 1 de 11bHSD2

Kamide K et al. *Genetic variations of HSD11B2 in hypertensive patients and in the general population, six rare missense/frameshift mutations.* Hypertens Res. 2006 ;29:243-52

935 HTA essentielles

- 12 patients mutés
- dont 4 avec IR

Causevic M, Mohaupt M. *11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in pregnancy and preeclampsia.* Mol Aspects Med. 2007;28:220-6

Médiateurs de Pré-éclampsie inhibe 11betaHSD2

Tt corticoïdes : effets selon molécule (2)

3 exemples de différences (par AUC ≠ ???)

- SN corticosensibles partiel ou de haut niveau sous Prednisolone
switch pour Prednisone ⇒ meilleur réponse

Broyer M (communication personnelle)

- 40 SN corticosensibles partiel ou de haut niveau sous Prednisone
20 poursuite Prednisone (PDN), 20 switch pour Deflazacort (DFZ)
après 1 an

* rémission : PDN : 2/20, DFZ : 12/20 (p = 0.0006)

* Poids : PDN +3.9 Kg ; DFZ +1.7 Kg (NS)

* vitesse de croissance : PDN = DFZ

* Densité osseuse : PDN = - 12% ; DFZ = - 6% (NS)

* Cushing : ⇒ PDN ; ↓ DFZ

Broyer M *Pediatr Nephrol* 1997;11:418

DeFlaZacort (non disponible en France) >> Prednisone.

Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic Sd in children. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD001533.

• ↓ de présentation antigénique

- ↓ d'expression des HLA sur les c. présentatrice d'Ag, ↓ des capacités bactéricides et fongicides
- ↓ de synthèses d'IL-1 et IL-6

• ↓ de prolifération lymphocytaire

- ↓ de synthèse d'IL-2 par répression transcriptionnelle
→ ↓ de la réponse T
- Modulation apoptose des thymocytes immatures
→ ↓ de la mise en circulation des cellules T

• ↓ de la différenciation lymphocytaire en cellules effectrices

- ↓ d'activation des lymphocytes T cytotoxiques
- ↓ de maturation d'activation des cellules B, et production des immunoglobulines

Corticoïdes : anti-inflammatoire et Immunodépresseur :

Cellules circulantes

- * Augmentation de la leucopoïèse médullaire
- * ↓ lympho, mono, eosinoph, basoph
- * Diminution de la migration tissulaire

→ **Hyperleucocytose
périphérique
à PolyNucléaires**

Réaction inflammatoire

- * ↓ pouvoir macrophagique (PN, Macro)
- * ↓ pyrogènes, collagénase, élastase, activ. Plasmin.
- * ↓ réaction mitogènes et antigènes
- * stabilisation lysosomes protéolytiques

→ **↓ Réact. inflamm.
Non spécifique**

Lymphocytes

- * B : ↓ Anticorps (lympho, plasm)
- * T : ↓ hypersensibilité retardée

→ **↓ Immunité humorale
↓ Immunité cellulaire**

Vaisseaux

- * ↓ perméabilité capillaire

→ **↓ Réaction vascul
Non spécifique**

Action antiinflammatoire des Corticoïdes selon type cellulaire

	Médiateurs	action des Corticoïdes
Macrophages/ monocytes	Acide arachidonique, prostaglandines,leucotriènes	↑ lipocortine-1 ⇒ ↓ phospholipase A2
	IL-1,IL-6, TNF α	↓ de la synthèses de cytokines
	C3 et facteur B du complément	↓ de la production
Cellules endothéliales	Molécules d'adhésion (ELAM-1, ICAM-1)	Répression d'expression, → ↓ l'afflux des leucocytes
	Acide arachidonique, prostaglandines, leucotriènes	↑ lipocortine-1 ⇒ ↓ phospholipase A2
	Il-1	↓ de la synthèse
	C3 et facteur B du complément	↓ de la production
Basophiles	Histamine	↓ de dégranulation des mastocytes
	Leucotriènes	↓ de libération IgE-dépendante
Fibroblastes	Acide arachidonique, prostaglandines, leucrotriènes	↑ lipocortine-1 ⇒ ↓ phospholipase A2 ↓ de prolifération des fibroblastes et synthèse de collagène
Lymphocytes	IL-1, IL-2 , IL-3, Il-6, TNF α , GM-CSF	↓ de synthèse des cytokines

Mécanismes moléculaires de résistance aux Corticoïdes

dans les maladies inflammatoires (* GR = Glucocortico Récepteur)

Mécanisme	Conséquences
Phosphorylation GR par kinase p38 activée par IL-2, IL-4 et IL-13	Inactivation GR*
Phosphorylation du GR par la kinase JNK activée par les cytokines pro-inflammatoires (TNF α) superantigènes bactériens	Inactivation GR
↓ d'expression de l'inhibiteur de MAP kinase MKP1 → augmentation de p38	Inactivation GR
Nitrosylation du GR par NO suite à l'activation de iNOS	Inactivation GR
Ubiquitinylation du GR	Dégradation GR par protéasome
Augmentation de l'expression de l'isoforme GR β	Inhibition translocation nucléaire de l'isoforme GR α
Liaison du facteur de transcription AP-1 suractivé par les cytokines pro-inflammatoires	Inactivation GR
Défaut d'acétylation de la lysine 5 sur l'histone 4	Absence de transactivation GR
Diminution d'expression de la désacétylase HDAC2	Absence d'effet transrépresseur du GR
Diminution de l'activité des Tregs	Absence de sécrétion d' IL-10
↑ d'expression de la P-gp	↑ Efflux hors des cellules cibles
↑ d'expression de MIF conduisant à une inhibition de MKP1	Inactivation GR

Et la non compliance des patients !

2- Chez le mammifère nouveau-né non humain, conséquences d'une perturbation de la rencontre mère – nouveau-né, autour de la naissance ?



2^{ème} conséquence = ↑ susceptibilité à une dépendance aux opiacés et alcool

Vasquez V et al. (2005) Maternal deprivation increases vulnerability to morphine dependence and disturbs the enkephalinergic system in adulthood. *J Neurosci*;25:4453-62. (INSERM, U513, Paris XII)

Huot RL et al. (2001) Development of adult ethanol preference and anxiety as a consequence of neonatal maternal separation in Long Evans rats and reversal with antidepressant treatment. *Psychopharmacol*;158:366-73. (Institut universitaire en santé mentale ; Montréal)

2- Chez le mammifère nouveau-né non humain, conséquences d'une perturbation de la rencontre mère – nouveau-né, autour de la naissance ?

3^{ème} conséquence = perturbations persistantes de la réaction biologique au stress



Liu D et al. (1997) **Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary- adrenal responses to stress. Science;277:1659-62.**

Corticoïdes : effets indésirables

Meta-analyse sur 6600 adultes traités aux USA

* 17% de complications (seulement)

* cutanés, diabète, HTA, os

* fréquence ulcère = population générale

Conn HO J Int Med 1994;236:619

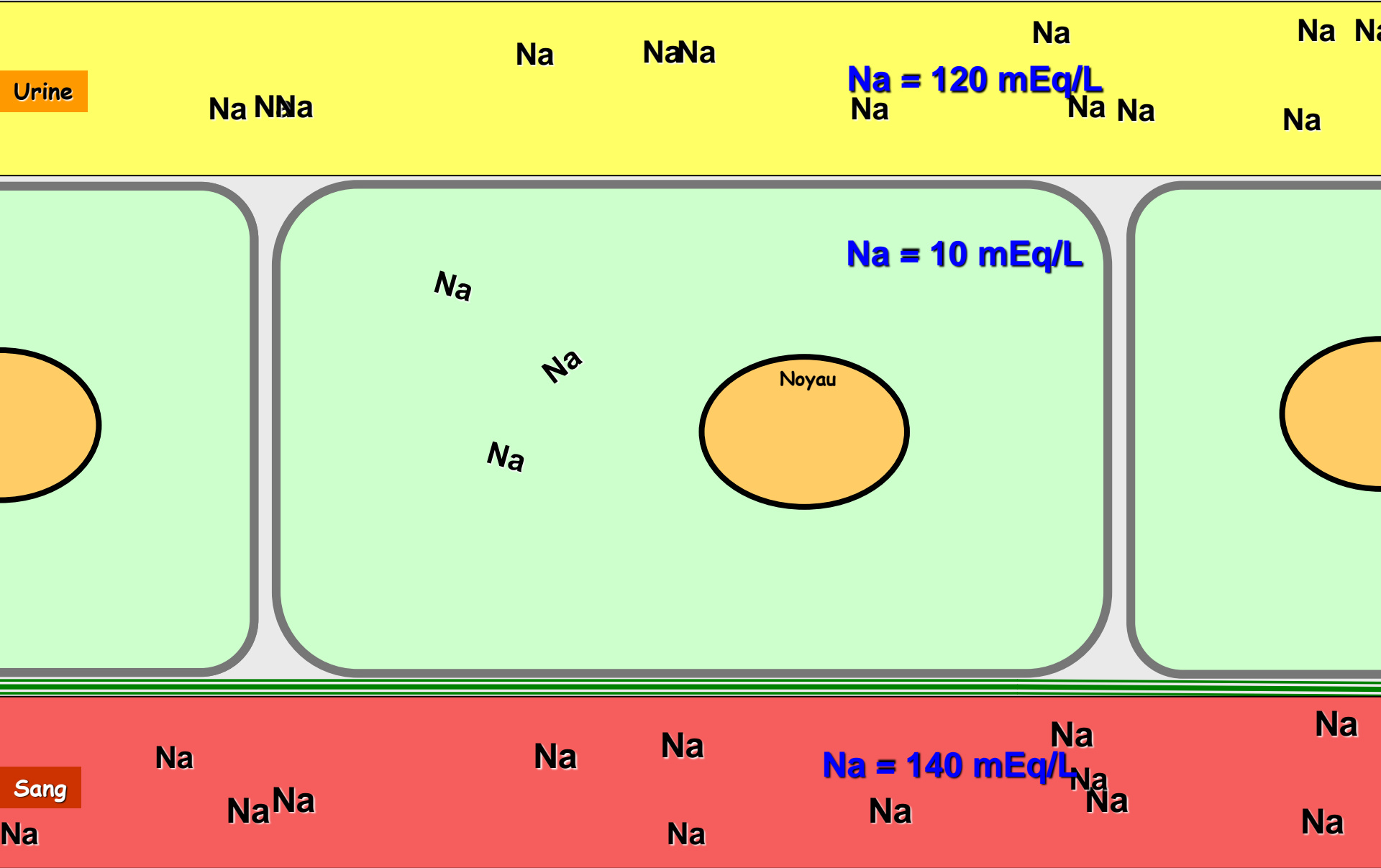
- Rappel sur
Corticoïdes/Aldostérone/reins

et les nombreux polymorphismes connus

Déjà vu dans cours Système Rénine Angiotensine

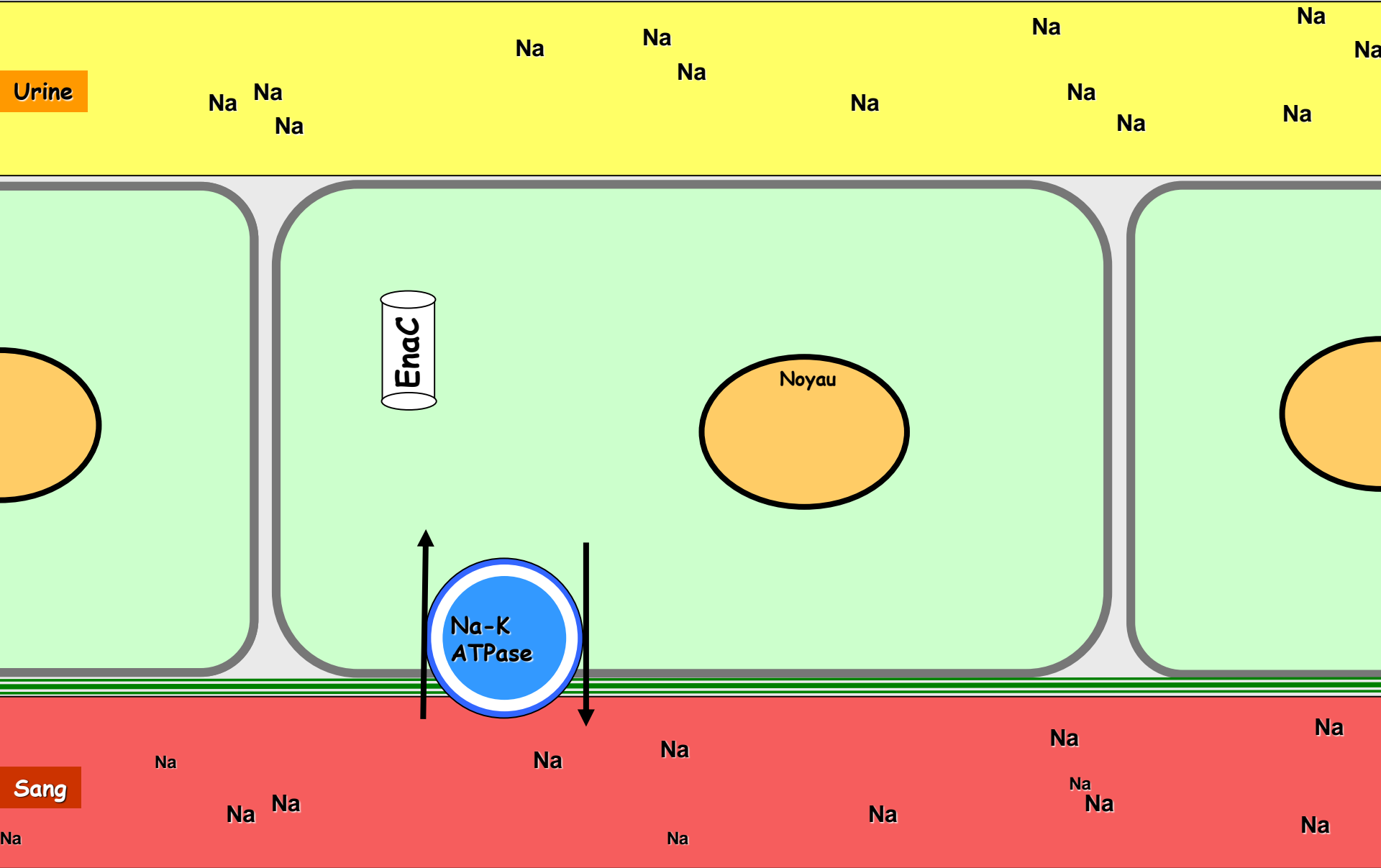
Aldostérone, ENaC (Amiloride S) dans le T Cont Distal et Collecteur

Vallon V Curr Opin Nephrol Hypert 2005;14:59-66



Aldostérone, ENaC (Amiloride S) dans le T Cont Distal et Collecteur

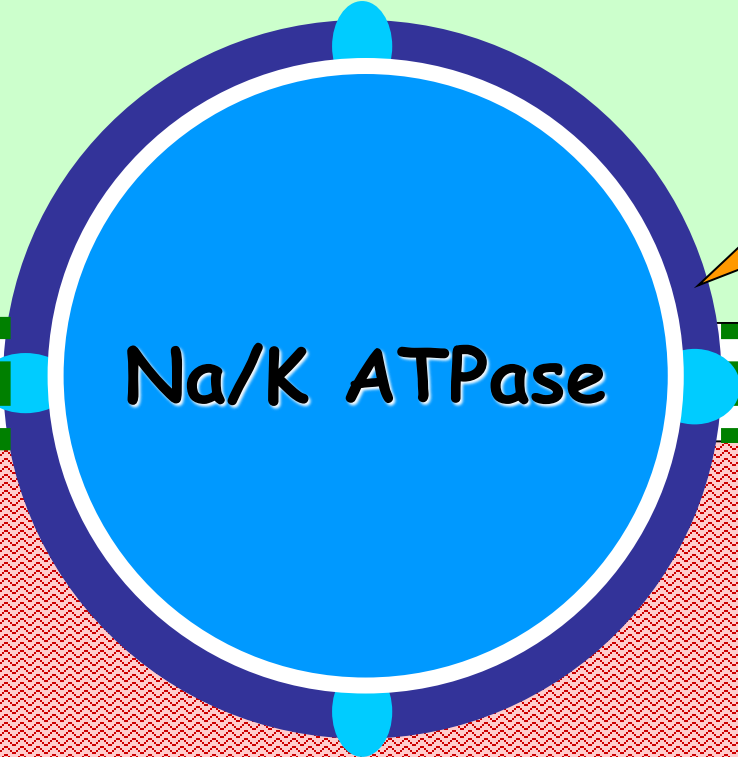
Vallon V Curr Opin Nephrol Hypert 2005;14:59-66



Cellule

Na+

K+



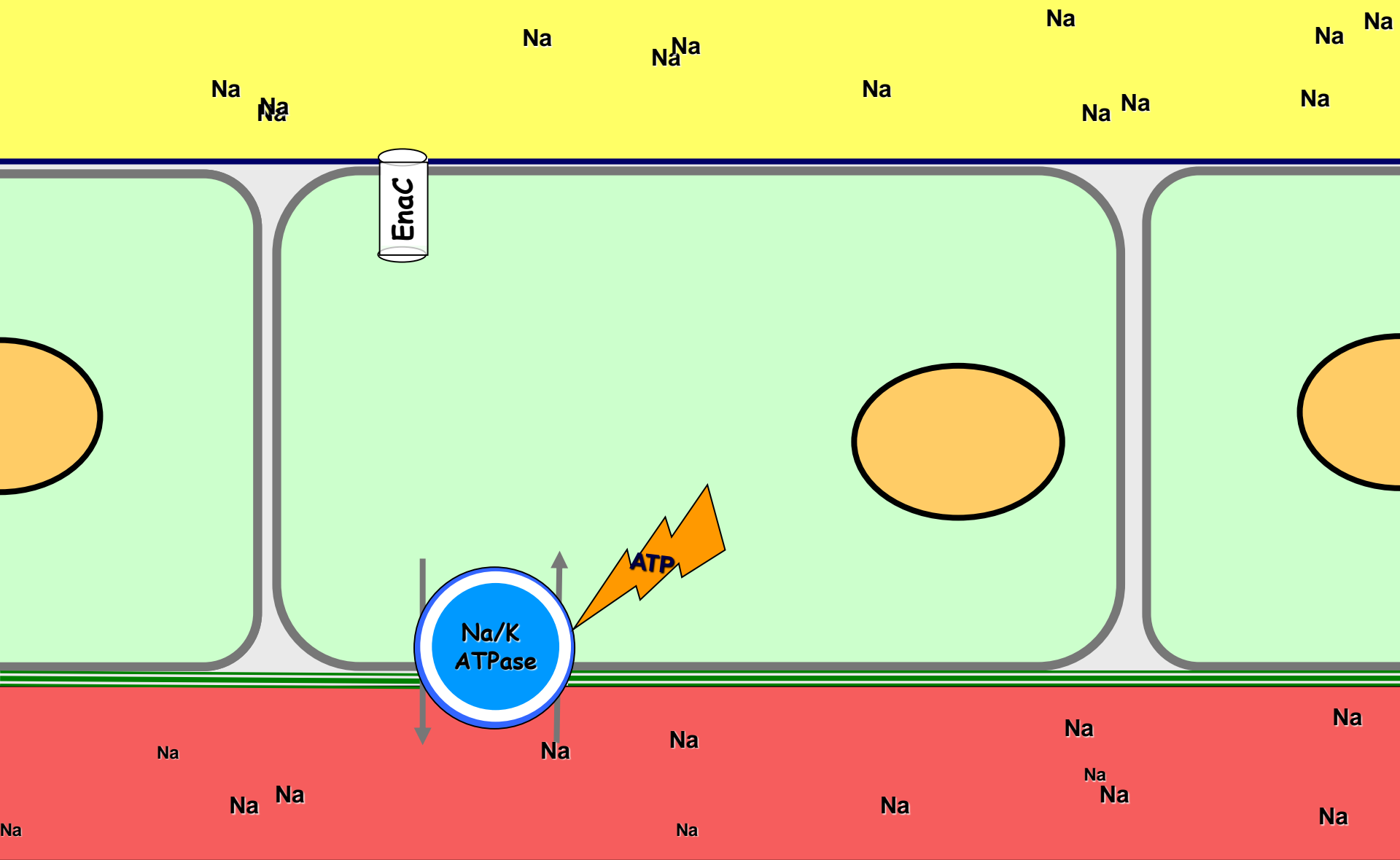
ATP

Sang

Na+

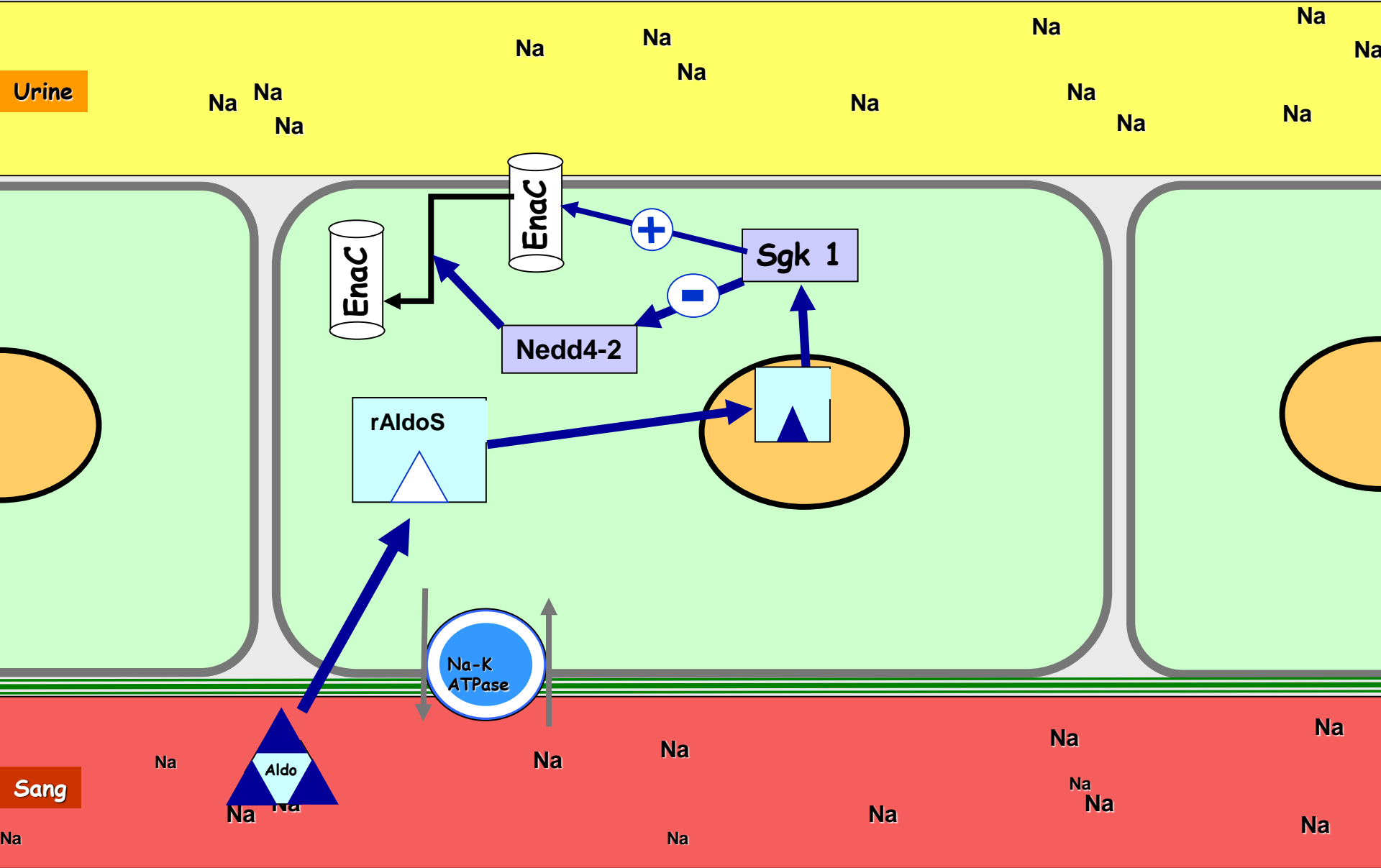
K+

Aldostérone, ENaC (Amiloride S) dans le T Cont Distal et Collecteur

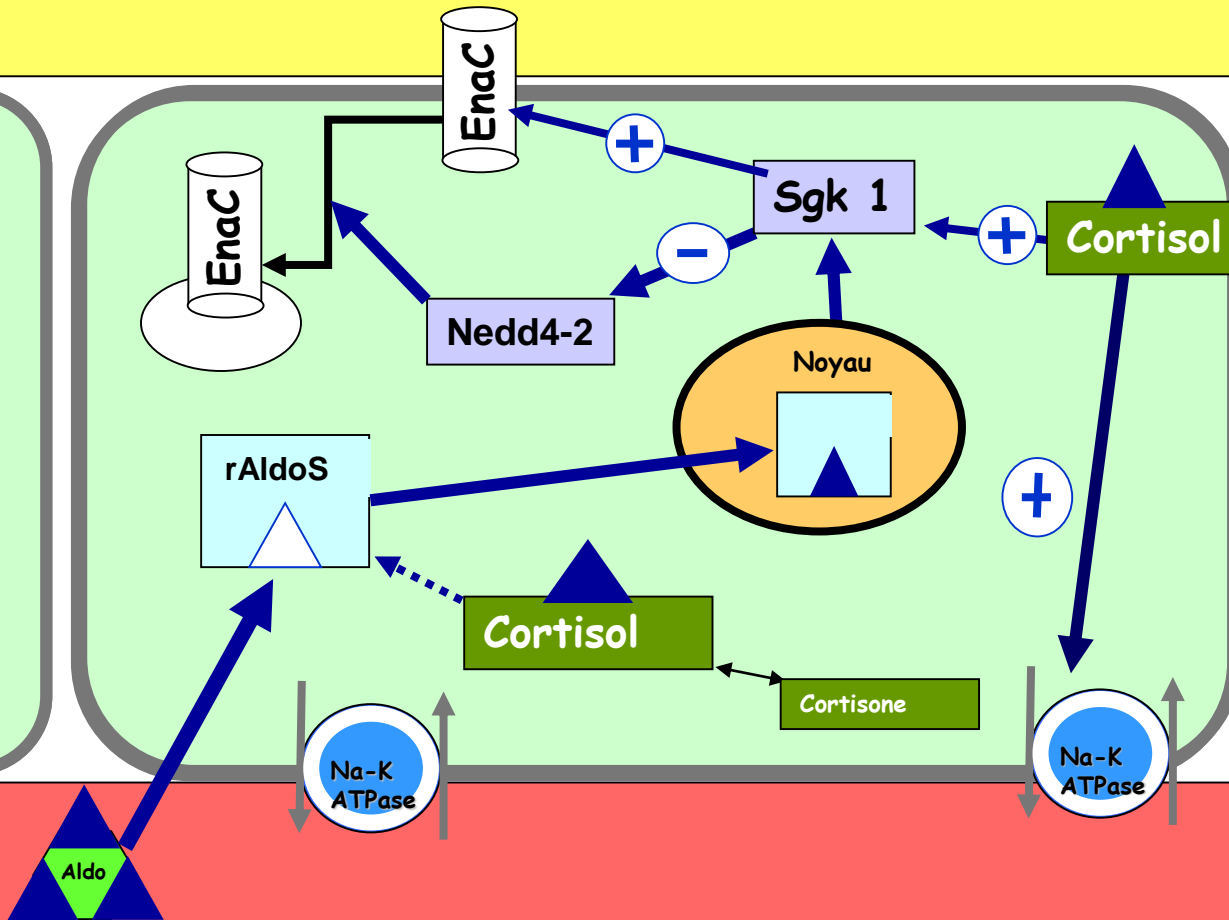


Aldostérone, ENaC (Amiloride S) dans le T Cont Distal et Collecteur

Vallon V Curr Opin Nephrol Hypert 2005;14:59-66



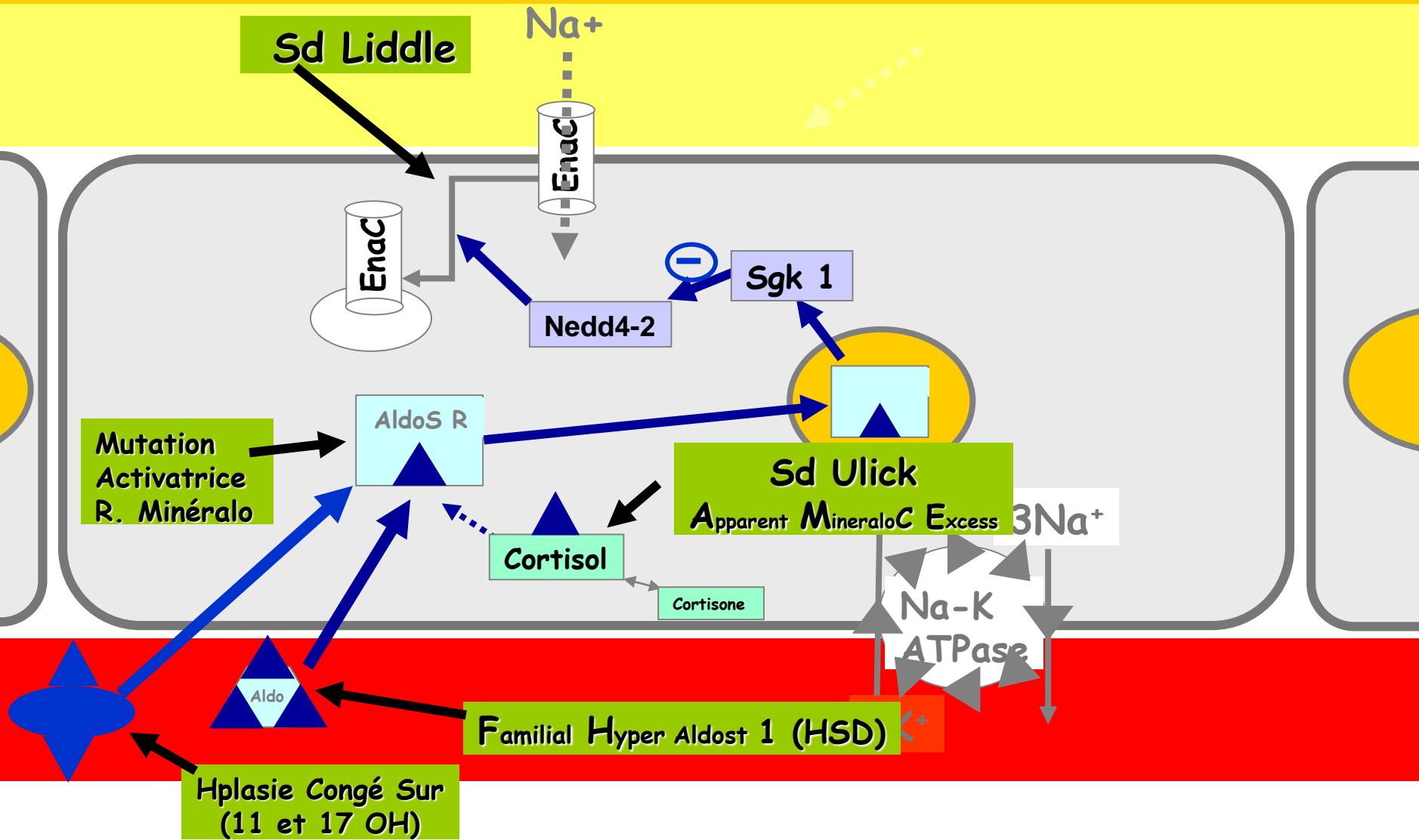
Aldostérone, ENaC et Cortisol.



Cortisol (et Tt corticoides) :

- 1) peut activer le récepteur Aldostérone
- 2) active directement Sgk1 et la NaKATPase

Aldostérone, ENaC (Amiloride S) et Cortisol. Dans le TCD



Polymorphisme de ces gènes → susceptibilité à rétention hydro-sodée ??

Polymorphismes de 11 β HSD 2 et HTA essentielle*

Bocchi B et al. *Impaired 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity in sweat gland ducts in human essential hypertension.*

Hypertension. 2004 Apr;43(4):803-8.

Activité 11 β HSD 2 dans glandes sudorales (organes minéralo corticoïdes comme le rein):

- 10 HTA « essentielle » sans signes d'H-Aldo 9.7 ± 4.7 fentoM
- 10 contrôles 15.9 ± 2.6 fentoM

Carvajal CA et al. *Biochemical and genetic characterization of 11 beta hydroxysteroid dehydrogénase type 2 in Low Renin Essential HTA.* J Hypertens. 2005 23:71-7.

64 LREH 74 controls

- Rapport cortisol/cortisone plus élevé chez LREH
- Liaison au nb de répétition du microsatellite de l'intron 1 de 11bHSD2

Kamide K et al. *Genetic variations of HSD11B2 in hypertensive patients and in the general population, six rare missense/frameshift mutations.* Hypertens Res. 2006 ;29:243-52

935 HTA essentielles

- 12 patients mutés
- dont 4 avec IR

Des polymorphismes de 11 β HSD 2 sont connus et impliqués dans l'HTA essentielle
... et dans la sensibilité aux corticoïdes ??

Saturation de 11 β HSD2 lors de Tt Corticoïdes à fortes doses

* Déjà vu dans HTA Monogéniques

Polymorphismes de ENaC et ses régulateurs et HTA*

mutation activatrice de ENaC = Sd de Liddle

polymorphisme explique les HTA plus graves chez les Afro-Américains

1 -Pratt JH, Ambrosius WT, Agarwal R, Eckert GJ, Newman S. **Racial difference** in the activity of the **amiloride-sensitive epithelial sodium channel**.

Hypertension. 2002 ;40:903-8.

2- Saha C, Eckert GJ, Ambrosius WT, Chun TY, Wagner MA, Zhao Q, Pratt JH.

Improvement in blood pressure with **inhibition of the epithelial sodium channel** in **blacks** with hypertension.

Hypertension. 2005;46:481-7.

3- Pratt JH. Central role for ENaC in development of hypertension.

J Am Soc Nephrol. 2005;16:3154-9.

Variants liés au niveau de base de la PAS et PAD

Fava C, et al 24-h ambulatory blood pressure is linked to chromosome 18q21-22 and genetic variation of **NEDD4L** associates with cross-sectional and longitudinal blood pressure in **Swedes**. Kidney Int. 2006 Aug;70:562-9.

4001 patients : Study of variants of NEDD4L

- rs414601 variant associated with ↑ Diastolic BP
and ↑ progression over time

- If association to rs2288774 : SBP and DBP ↑
and ↑ progression over time

Effets secondaires de corticostéroïdes (1)

Organe	signes	commentaires
Cardiovasculaire	Hypertension Artérielle	Par rétention de sel et d'eau
	Cardiomyopathie	Particulièrement avec la triamcinolone
	Artérite	Avec traitement au long cours
⇒ Régime sans sel si > 0,5mg/kg/j de prednisone		
Systeme nerveux	Euphorie, excitation, Rarement suicidaire, Psychose maniacodépressive État paranoïde et psychotique	Varie avec la dose, durée de traitement et la personnalité du patient
	Augmentation de la pression intracrânienne	Pseudo tumor cerebri parfois à l'arrêt de Tt

Effets secondaires de corticostéroïdes (2)

Organe

signes

commentaires

Endocrinien et métabolique

Syndrome de Cushing iatrogène
Suppression de l'ACTH

Tolérance variable selon les sujets

Peut apparaître, même à faible dose durant le Tt intermittent ou après un traitement court .

⇒ Pas d'arrêt brutal
dosage cortisol Sg et U ??

Troubles du cycle menstruel

Effet sur les fonctions testiculaires

Nombre, motilité, inhibition de sécrétion

↓ de sécrétion de l'h. thyroïdienne

Diminution de la tolérance au glucose et de la sensibilité à l'insuline,
Diabète cortisonique

Disparaît à l'arrêt du Tt

Hyperlipidémie

⇒ Régime pauvre en sucres rapides
Normocalorique

Effets secondaires de corticostéroïdes (3)

Organe

signes

commentaires

Fluide - minéral

Rétention du sel et de l'eau

Dépend de la durée et de la dose.

⇒ Régime pauvre en Sel
contrôlé en eau
si tt quotidien ou fortes doses

↑ de l'excrétion Ca et P

Parfois tétanie

⇒ Supplémentation en Ca
et Vit D (dose N)
si tt quotidien ou fortes doses

Perte de K

Dépend partiellement du sel
alimentaire

⇒ Supplémentation en K
nécessaire si autre hypok

Effets secondaires de corticostéroïdes (4)

Organe	signes	commentaires
Hématologie	Incidence élevée d'ecchymoses sous-cutanées	purpuras rares
Gastro-intestinal	Dyspepsie, hémorragie, ulcère Pancréatite ou atteinte des fonctions pancréatiques Augmentation du risque de mégacôlon et de perforation	Incidence varie avec la dose
Peau-annexes	Hirsutisme, vergetures, atrophie, acné	Réduction du collagène sous-cutané

⇒ **Anti-H+**
ou pansement gastriques
non nécessaires
sauf antécédents d'ulcère

Effets secondaires de corticostéroïdes (5)

Organe	signes	commentaires
Yeux	Cataracte Glaucome	10 %, post. subcapsulaire Lié à la dose <u>et à la durée</u> ⇒ examen Opht annuel ?
Os-Articulations	Ostéoporose Nécrose aseptique	Particulièrement de la tête fémorale ou humérale ⇒ Radio à la moindre douleur
Muscles	Atrophie musculaire avec fibrose	
Défense Immunitaire	Infections	Tuberculose, M. virales (varicelle, herpès... aggravés, infections fongiques anguilulose ⇒ prévenir les parents * Tt antibio facile * antiviral si herpes virus ou vaccination Varicelle * pas de vaccination à vaccins vivants

Effets secondaires de corticostéroïdes (6)

Retentissement sur la Croissance = complication de l'Enfant

- Résulte d'effets osseux, cartilage protéiques, caloriques ...
 - + effet sur sécrétion et action GH
 - effet hypophysaire direct (↓ sécrétion pulsatile GH)
 - ↓ expression récepteur GH
 - effet sur IGF BP
- Discuté selon les pathologies
 - Arthrite chr juvenile 40% < -2DS
 - Sd Néphrotique 0 à 50% < -2 DS selon protocole, pays ...
- Retard ou perte de croissance ??
 - Rees L. *Growth and endocrine function in children receiving long-term steroid therapy for renal disease. Acta Paediatr Scand Suppl. 1990;366:93-6;*
 - Scharer K. *Body growth of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 1999 Nov;13:828-34.*
 - Emma F *Long term linear growth of children with severe steroid responsive nephrotic syndrome. Ped Nephrol 2003;18:783-*
- Etc

Effets secondaires de corticostéroïdes (6)

Traitement du retard de croissance des corticoïdes :

Préventifs :

- Tt alternés ??
- Diminuer les doses et les durées
- Alimentation

- Curatifs :

- blocage de la puberté ??
- rhGH : pas d'AMM
 - Multiples études, non randomisées, sur petits effectifs
 - différentes pathologies, posologies et durée
 - semble efficace ?? Effet sur la taille finale ??

Effets secondaires de corticostéroïdes (6)

Imprévisibles : dose indépendants

- * Neuropsychiques
- * Hypersensibilité
- * Oculaires
- * Tr coag
- * ostéonécrose

→ **Surveillance**

Prévisibles : dose dépendants

- * **Hypercorticisme iatrogène**
 - Obésité, Cushing
 - glycorégulation
 - catabolisme protidique
 - rétention hydrosodée
 - Tr endocriniens et gynéco
 - Cutanés
- * **Hypercortisolisme iatrogène**
 - freinage ACTH
 - HTIC bénigne
- * Accidents digestifs
- * Infections

→ **Régime désodé**
pauvre en sucres rapides
pauvre en graisses
riche en protéines

→ **Surveillance**
arrêt progressif du Tt

→ **Surveillance**
Terrain particulier

Potentialisation des autres Tt par les corticoïdes

Tt associés

- * Erythromycine, Digitaliques, Anti-arythmiques
- * diurétiques hypok, Ampho B, Laxatifs
- * Anticoagulants
- * AINS
- * hypoglycémiants (Insuline, sulfamides)

Troubles

- Tr du rythmes
- Hypo K
- hypocoagulabilité
- Tr digestifs
- Pb glycémie

Modification corticoïdes par autre médicament

Tt associés

Modif. des corticoïdes

-
- | | |
|--|----------------------------|
| * inducteurs enz (Phénobarbital, phénytoïne, Rifampicine) | ⇓ efficacité |
| * Antiacides (discuté) | ⇓ absorption |
| * Cyclosporine (interaction croisée + modif taux CyA) | ⇑ effet Corticoïdes |
| * Contraceptifs, Ketoconazole, Macrolides | ⇑ conc. plasmatique |
| * Cholestyramine | ⇓ absorption |

Corticoïdes et CI aux vaccinations :

- Pas de CI si corticoïdes par voie locale
- Pas de vaccination pendant corticothérapie si Tt court (< 2 à 4S), mais autorisés après
- Corticothérapie alternée = tous vaccins autorisés
- Si doses fortes et/ou prolongée ou association à autre I μ Sup → Pas de vaccins vivants

- penser à Vacciner l'entourage !

Classification des vaccins

Vaccins inactivés		Vaccins vivants atténués	
Micro-organismes « entiers » tués	Déterminants antigéniques	Virus	Bactéries
Poliomyélite Grippe Hépatite A Rage Encéphalite japonaise Encéphalite à tique Typhoïde	Coqueluche « acellulaire » Diphtérie Poliomyélite Haemophilus b Hépatite B Pneumocoque conjugué Pneumocoque polysaccharidiques Typhoïde Grippe	Rougeole Oreillons Rubéole Varicelle Fièvre jaune Grippe nasal * Rotavirus Poliomyélite oral *	BCG

*CI des vaccinations chez le néphrotique = concept français non validé
 ... mais en général on ne vaccine pas une maladie en phase aigue*

Recommandations Françaises de vaccinations au cours d'une corticothérapie

Comité Technique des Vaccination INPES 2008 : <http://inpes.sante.fr>

Voie Cortico dose (prednisone) et durée	Type de vaccin	Recommandations
Voies : - Cutanée - Muqueuse - Inhalée - Articulaire	vivants inactivés	Oui ≥ 1 mois après arrêt du traitement si immunosuppression clinique ou à la suite d'une administration prolongée Oui
Voie systémique Dose substitutive	vivants inactivés	Oui Oui
Voie systémique, < 2mg/kg/j ou <20 mg/j, continue ou discontinue	vivants inactivés	Oui Oui
Voie systémique, ≥ 2mg/kg ou ≥ 20mg/j Pendant moins de 14j, continue ou discontinue	vivants inactivés	Oui Oui
Voie systémique, ≥ 2mg/kg ou ≥ 20mg/j Pendant plus de 14j; continue ou Discontinue	vivants inactivés	≥ 1 mois après arrêt du traitement Oui, attendre si possible administration discontinue

Corticoïdes : Stratégie de Tt

Discuter :

- nécessité du Tt
- doses et durée
- mode de prise selon les indications
 - 1 vs 2 prises
 - quotidienne vs 1/2j
- Interférences médicamenteuses
- Terrain particulier

Exemple : Transplant R ENFANT- Corticothérapie

Arrêt tardif Corticoïdes : OKT3 +CSA et AZA

Pas de rejet (PBR) avant

arrêt → 40% de rejets sur PBR
→ ↓ FR (1 à 5 ans)

Ingulli E. Pediatric R Transplantation. Tejani, Fine (eds) 1994

Induction OKT3 + CSA + AZA

Corticothérapie alternée précoce :

- Effets secondaires ↓↓↓
- ↑ Croissance pendant les 2 premières années
NAPRTCS (1996) ⇒ + 0,5 SDS
- Fait pour 25% des patients sélectionnés
- Plus efficace pour < 5 ans

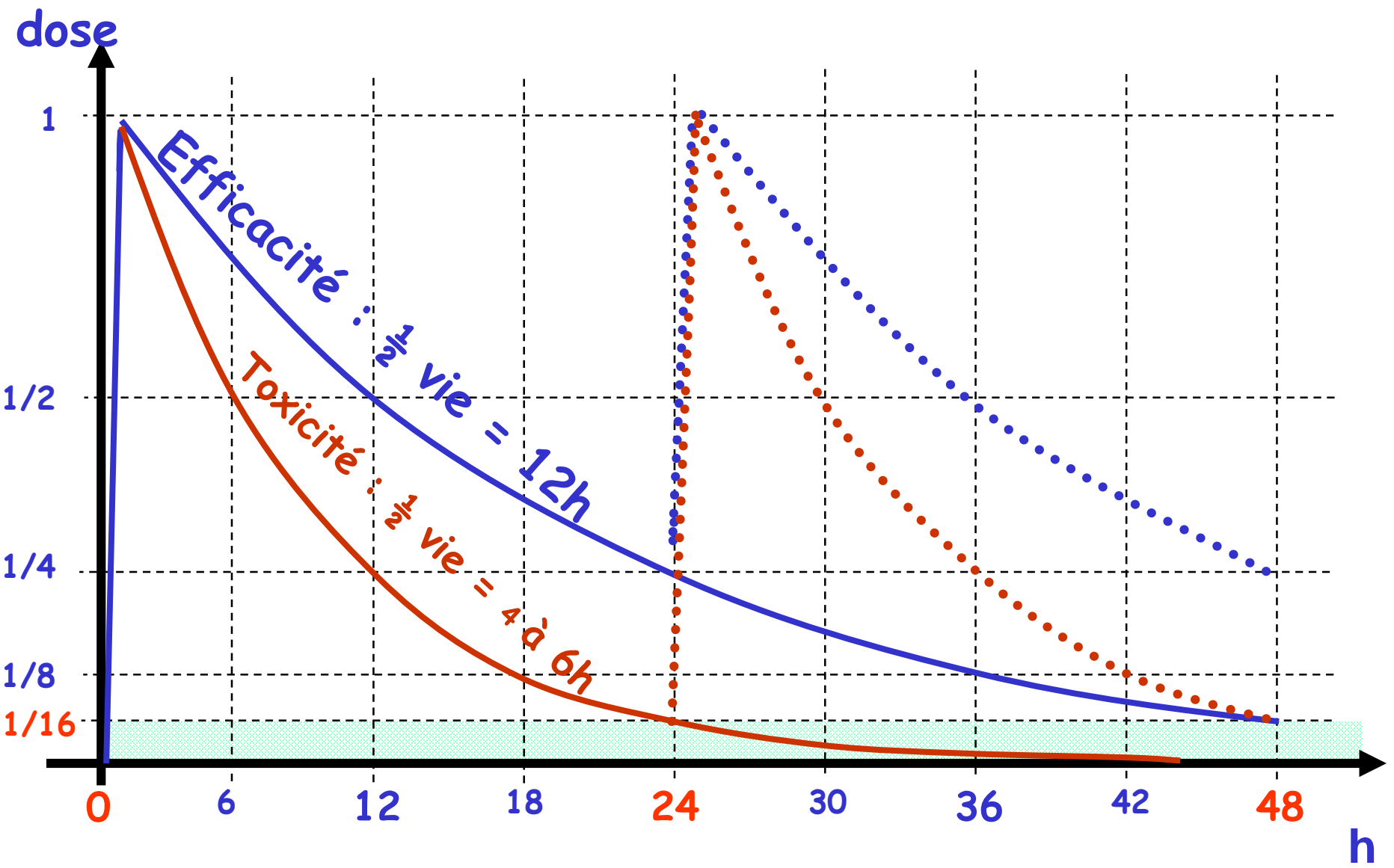
Qvist E. Ped. Nephrol 2002

TRènale ENFANT : Corticothérapie

Réflexion en cours :

- Tönshoff B. Steroid withdrawal in pediatric and adult renal transplant recipients. *Ped Nephrol* 2005;20:409-417
- Sarwal M. Steroid elimination is coming with age. *Ped Nephrol* 2006;21:2-4
- Sarwal M, Continued superior outcomes with modification and lengthened follow-up of a steroid-avoidance pilot with extended daclizumab induction in pediatric renal transplantation. *Transplantation* 2003;76:1331-1339
- Hocker B, Successful withdrawal of steroids in pediatric renal transplant recipients receiving cyclosporine A and mycophenolate mofetil treatment: results after four years. *Transplantation* 2004;78:228-234
- Motoyama O, A prospective trial of steroid withdrawal after renal transplantation treated with cyclosporine and mizoribine in children: results obtained between 1990 and 2003. *Pediatr Transplant* 2005;9:232-238
- Vidhun JR. Corticosteroid avoidance in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2005;20:418-426
- Satterwhite T. Increased expression of cytotoxic effector molecules: different interpretations for steroid-based and steroid-free immunosuppression. *Pediatr Transplant* 2003;7:53-58
- Shapiro R. Kidney transplantation under minimal immunosuppression after pretransplant lymphoid depletion with Thymoglobulin or Campath. *J Am Coll Surg* 2005;200:505-515; quiz A559-A561
-

Corticoïdes : 1/2 vie efficacité/toxicité Dose Dépendante



Corticoïdes : Rythme et mode d'administration (1):

Oral : 2 principes

* **Monoprise quotidienne à 8h** (mime la sécrétion surrénalienne)
parfois 2 prises : ↑↑ effet anti inflammatoire et effets secondaires)

* **Jours alternés : 1/2 j**

- limite : freinage ACTH, Cushing, retard de croiss., infection, neuro
- persistance risque os, cataracte (non dose dépendants)

Ambition du médecin (si la pathologie l'autorise):

1) Passage 1/2j

2) Dose < 0.5 à 0,75 mg/kg 1/2j

Corticoïdes : Rythme et mode d'administration (2):

IV :

* Bolus (ou shots)

1g / 1,73m²SC de méthyl prednisolone (Solumédrol®)

- perfusion en 1h : complication +++ en plus de celles communes aux CS
tr du rythme, HTA, céphalées, nausées, tr visuels, arthalgies, neuro psy

- perfusions de 6-8h → peu ou pas de complications
surveillance scope et PA et quelques heures après (de principe)

* Faites à jours alternés

* 3 à 5 selon les pathologies

* relais par corticothérapie orale

doses selon pathologies

Bilan avant Tt Corticoïde

Ex clinique :

- * poids, PA,
- * Foyers infectieux

Bilan :

- * NFS plaquette, ionogramme avec glycémie à jeun, bilan Ph-Ca
- * Rx thorax si doute infectieux

Surveillance Tt Corticoïde

Ex clinique : au moins tous les 3 mois

- * poids, PA, force musculaire, os, faciès
- * Foyers infectieux

Bilan :

- * NFS plaquette, ionogramme avec glycémie, bilan Ph-Ca
- * Rx thorax (infection ??) ou os si doute
- * Age osseux annuel
- * Cs Ophtalmo annuelle

Document d'information Patients de la SNP

LA CORTICOTHÉRAPIE

Fiche d'information à l'usage des parents

Un traitement corticoïde vient d'être prescrit à votre enfant. Ce traitement lui est indispensable. La corticothérapie est prescrite dans différentes maladies rénales, en règle générale pour une durée prolongée allant de quelques semaines à quelques mois voire plusieurs années.

PRESENTATION ET PRISE DU TRAITEMENT

Le traitement corticoïde existe sous différentes formes : les corticoïdes injectables par voie intraveineuse utilisés en hospitalisation, sous forme de perfusion de Solumédrol® ; et les corticoïdes en comprimés.

Le médicament le plus utilisé est la Prednisone, commercialisé sous le nom de CORTANCYL®, qui se présente sous forme de petits comprimés blancs, dosés à 20, 5, ou 1mg. Les comprimés à 20 et 5 mg sont sécables. Ceci permet de donner une dose précise, correspondant au mieux à la situation de votre enfant.

Le Solupred® en comprimés effervescents est moins utilisé. Il s'agit de la Prednisolone, molécule proche de la Prednisone, mais dont l'efficacité n'est pas strictement superposable.

Le traitement est donné tous les jours, en une prise le matin, ou en deux prises matin et soir, selon les doses et la maladie. La dose changera avec le temps : élevée au début du traitement puis diminuée progressivement. Il faut donc avoir un carnet ou un calendrier où vous noterez la dose reçue chaque jour. Après un certain temps de traitement pris tous les jours (continu), il est souvent possible que le traitement soit donné un jour sur deux (discontinu). Il est alors encore plus indispensable d'avoir un système « pense-bête » afin de ne pas se tromper car il serait ennuyeux de rester deux jours sans médicaments.

Le traitement représente plusieurs cachets à avaler. Il ne faut se tromper ni dans la dose, ni dans les jours ou les horaires de prise. Nous conseillons l'utilisation de piluliers avec des casiers permettant la préparation des médicaments pour la semaine.

Le traitement de votre enfant est très important. Ne n'oubliez pas. Il ne faut jamais interrompre soudainement ce traitement.

EFFETS SECONDAIRES

Le traitement corticoïde peut entraîner des effets secondaires. Ces effets sont dépendants de la dose et variables suivant les enfants.

Il est important de connaître les effets secondaires possibles afin de les prévenir.

- **Augmentation de l'appétit** qui peut provoquer une prise de poids rapide et inharmonieuse (gros ventre et grosses joues). Les enfants qui prennent des corticoïdes ont un appétit augmenté. Ils peuvent grossir beaucoup s'ils ont libre accès à la nourriture.
- **Pression artérielle plus élevée** : c'est pour cela que votre enfant doit manger moins salé. La pression artérielle (tension) sera mesurée à chaque consultation.

La diététicienne vous conseillera donc un régime : limité en sucre et en graisses pour ne pas grossir et limité en sel pour la pression artérielle. Il est important de le suivre et il faut éviter de grignoter en dehors des repas.

- Aucune addition de sel : ne pas rajouter de sel, éviter la consommation d'aliments préparés, conserves, charcuterie, fromage, chips, gâteaux apéritifs.

- Diminuer la consommation de sucre : supprimer les sucres d'absorption rapide, sucre, sucreries, gâteaux, chocolat, confitures, boissons sucrées. Les produits « light » et l'aspartam sont autorisés.

- Consommer plus d'aliments riches en fibres : légumes, fruits frais.

- Éviter les aliments riches en graisses : diminuer le beurre, préférer les margarines, les huiles végétales.

- Le régime est adapté à chaque enfant suivant les doses prises. Il doit être suivi de façon stricte tant que les doses de corticoïdes sont élevées, élargi quand les doses sont diminuées ou données un jour sur deux.

- **Modification de la peau** : joues rouges, augmentation de la pilosité, ecchymoses (la peau est plus fragile et les enfants peuvent avoir facilement des « bleus »). La corticothérapie peut favoriser le développement d'acné et de vergetures chez les adolescents. Le dermatologue pourra vous conseiller.
- **Moins grande résistance aux infections** : il faudra consulter rapidement votre médecin si votre enfant a de la fièvre. La corticothérapie diminue un peu les défenses immunitaires.
- **Maux d'estomac** : On recommande de ne pas prendre le traitement à jeun. Votre médecin prescrira peut-être un pansement gastrique ou un autre cachet au début du traitement pour éviter les douleurs.
- **Déminéralisation osseuse** : un supplément de calcium et de vitamine D sera prescrit.
- **Changements de comportement** : les plus jeunes peuvent être un peu « surexcités », avoir des crises de colère. Les adolescents signalent des sautes d'humeur, des troubles du sommeil.
- **Croissance** : Le traitement corticoïde à fortes doses tous les jours bloque la croissance. Celle-ci redémarre lorsque les doses sont diminuées et lorsque le traitement n'est plus donné qu'un jour sur deux. Comme ce problème est très important, la taille est mesurée à chaque consultation. Un ralentissement de la croissance peut conduire votre médecin à modifier le traitement.

Cette liste va vous sembler bien longue... Il s'agit de tout ce qui peut arriver avec ce traitement. Mais votre enfant ne développera pas tous les ennuis. Votre médecin surveillera l'apparition d'éventuels effets secondaires.

ACTIVITES SPORTIVES ET LOISIRS

Votre enfant peut participer à tous les loisirs et activités sportives dont il est capable à la maison et à l'école.

Une activité physique régulière permettra de mieux tolérer la corticothérapie.

Les sorties familiales et les vacances ne posent pas de problème. Il est prudent d'avertir votre équipe soignante d'un voyage lointain qui peut ne pas être recommandé à certaines périodes ou nécessiter des vaccins spéciaux.

QUAND CONSULTER LE MEDECIN ?

- Contact direct avec la varicelle. Cette maladie peut être grave chez les enfants sous corticoïdes. En cas de contact avec un enfant qui a la varicelle, avertissez votre médecin. Un traitement vous sera donné (Zovirax®).
- Fièvre, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, maux de tête.
- Vaccinations

Les vaccins seront prescrits par votre médecin. Certains vaccins (BCG, rougeole, rubéole, oreillons, fièvre jaune) sont contraindiqués.

Fiche d'information proposée par la Société de Néphrologie Pédiatrique – mars 2001

Cette fiche ne veut pas remplacer l'information que vous a donné oralement votre médecin. Les effets secondaires signalés ici nous ont paru devoir être mentionnés du fait de leur fréquence ou de leur gravité. Sachez que si les risques du traitement existent pour votre enfant, il a été jugé nécessaire de prescrire ce traitement du fait d'un risque plus important lié à sa maladie

CONCLUSION :

- * « Choisir un corticoïde..... c'est trouver un compromis entre une activité anti-inflammatoire et des inconvénients inévitables tolérables.»
- * donc choisir ce que l'on connaît
- * pas autant d'effets indésirables que l'on dit
- * la prévention évite les séquelles (os, peau, œil...)

A Lire :

* **Article :** Guido Filler G., Robinson LA. *Pediatr Nephrol*
(2016) 31:519–522

* **Ouvrage de référence :**

Corticothérapie chez l'enfant

Coordinateurs JP Dommergues – M Chalumeau

Collection Progrès en pédiatrie n° 26

DOIN éditeur - 2010