

Anti-infectieux:

1. rappel de microbiologie médicale

Paul M. Tulkens, Dr Med. Lic. Sc. Biomed., Agr. Ens. Sup.

Faculté de pharmacie et sciences biomédicales
Faculté de médecine et de médecine dentaire
Université catholique de Louvain
Bruxelles, Belgique

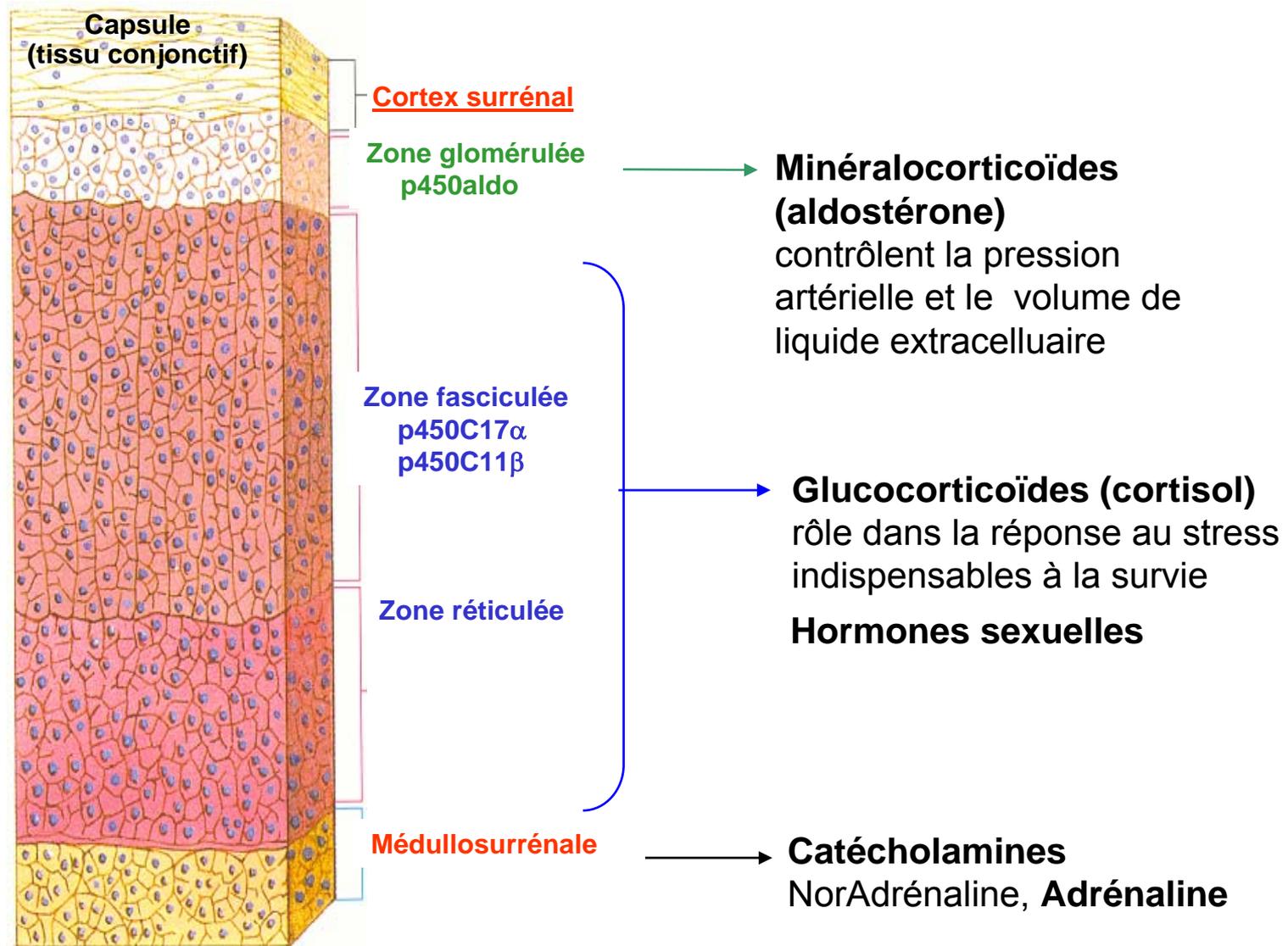


Université d'Abomey-Calavi
Cotonou, Bénin

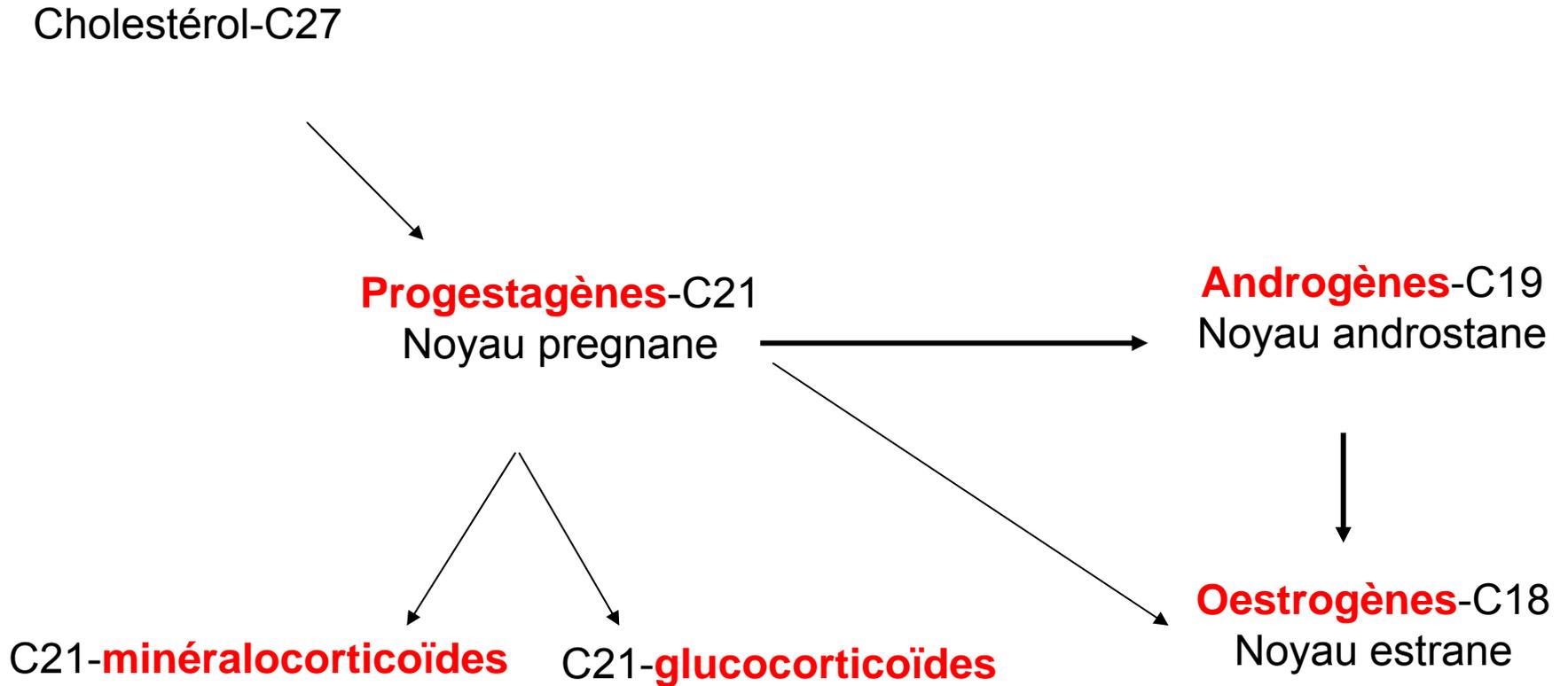


Ces diapositives sont reprises du cours donné à l'Université catholique de Louvain par le Prof. J.C. Jonas (avec ajouts)

Glandes surrénales : histologie et stéroïdogénèse

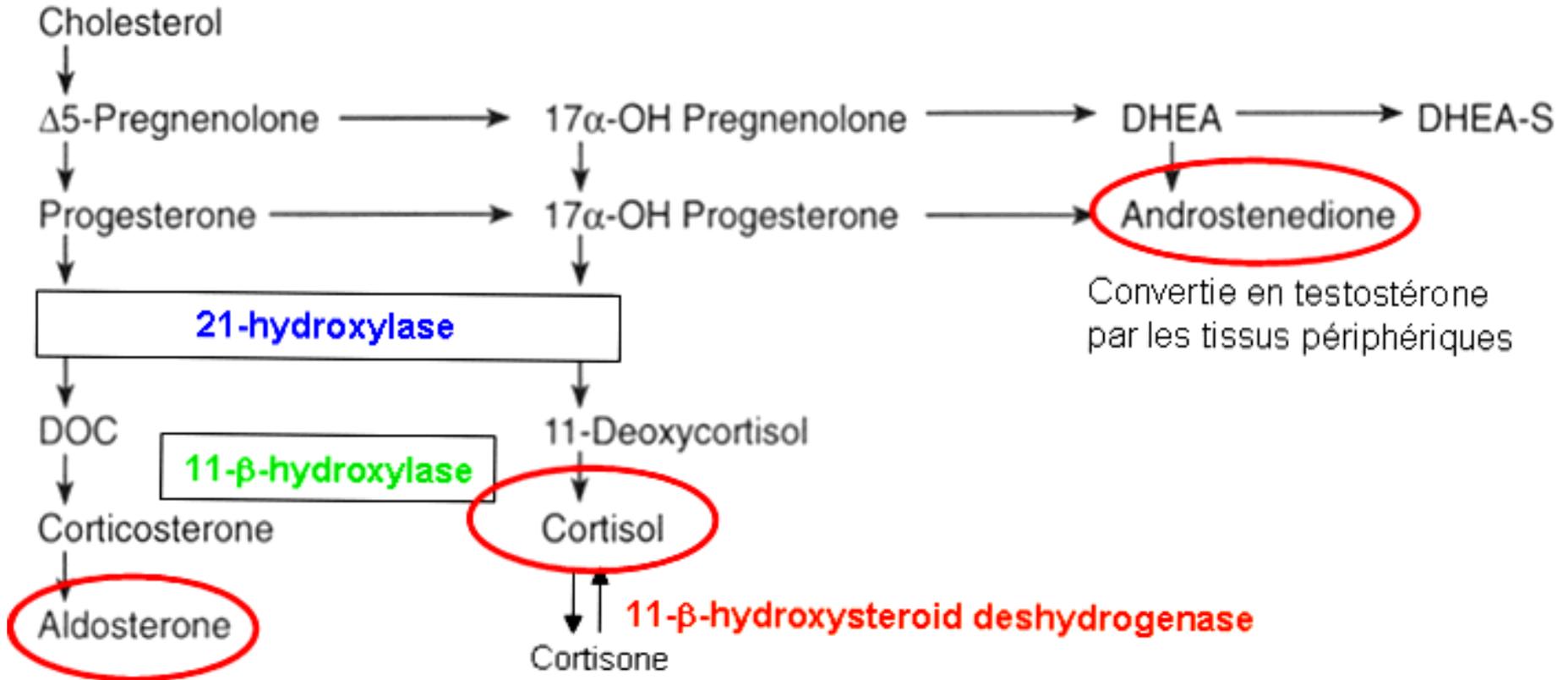


Stéroïdogénèse



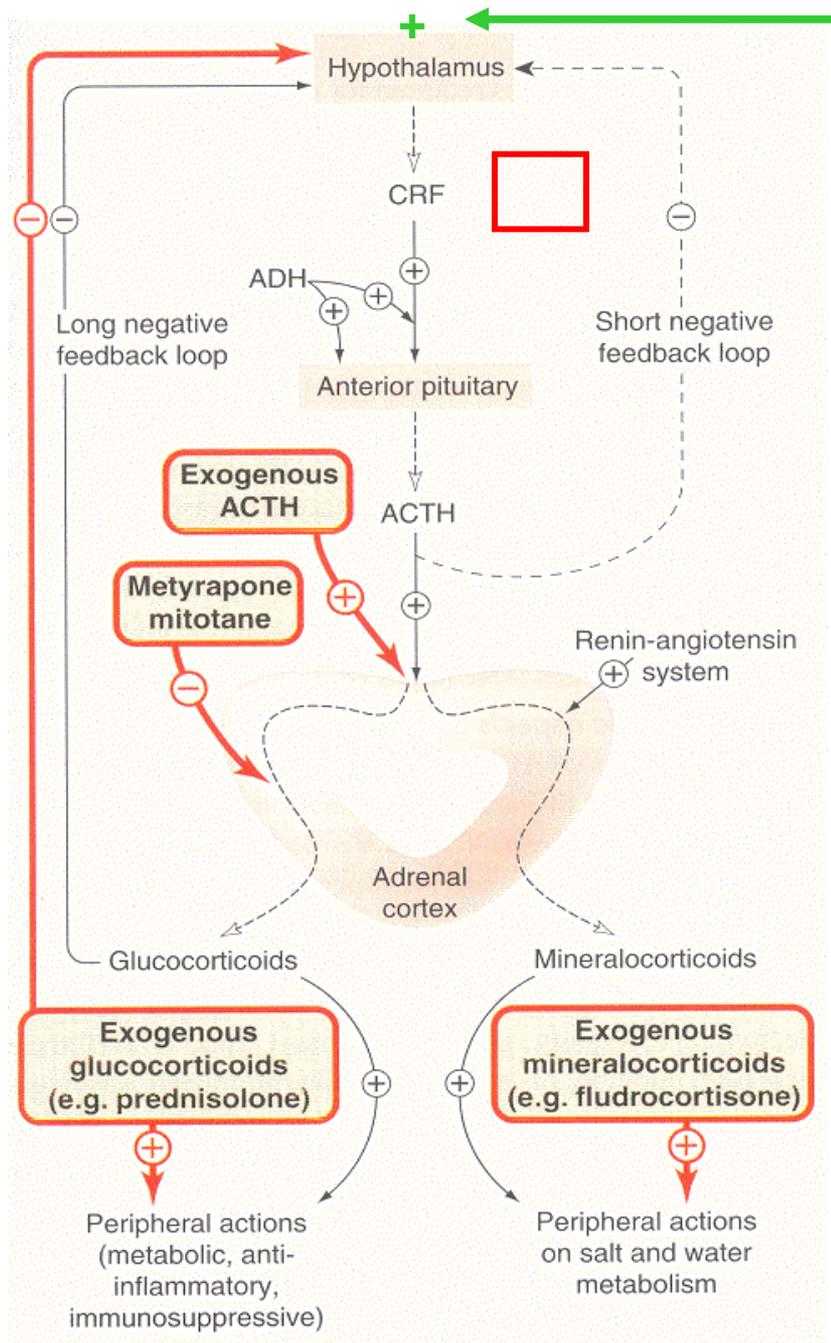
Stéroïdogénèse

NORMAL STEROID SYNTHESIS



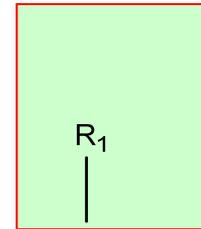
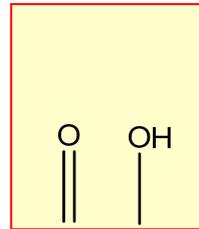
Sommeil
Stress
hypoglycémie

Régulation de la stéroïdogénèse et tests fonctionnels

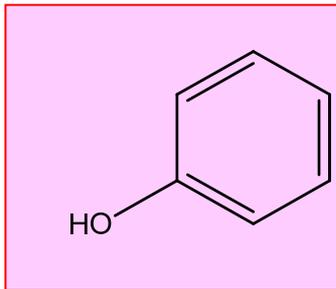
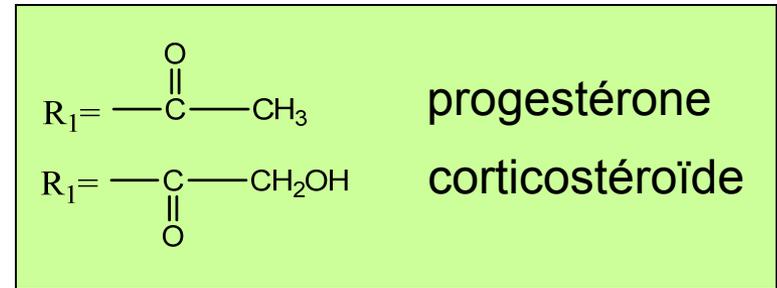
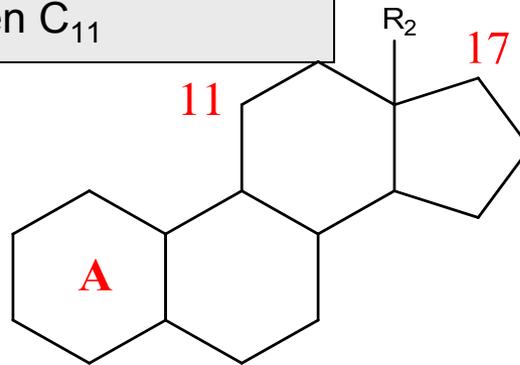


- ### Épreuves fonctionnelles
1. tests de stimulation (si insuffis. surrén.) :
 - à l'insuline
 - au CRF (IV) (=CRH)
 - au tétracosactide (IM, IV) (exogenous ACTH)
 - à la métyrapone
 2. tests d'inhibition (si hyperfonction surrén.) à la dexaméthasone (p.o. ou IM)

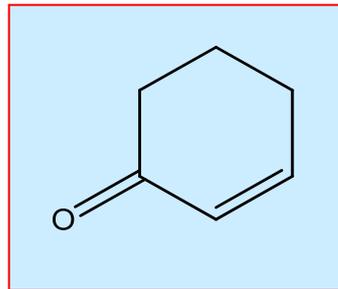
hormones sexuelles autres hormones



corticostéroïde $R_2 = \text{---CH}_3$
 minéralocorticoïde $R_2 = \text{---CHO}$
 + ---OH en C_{11}



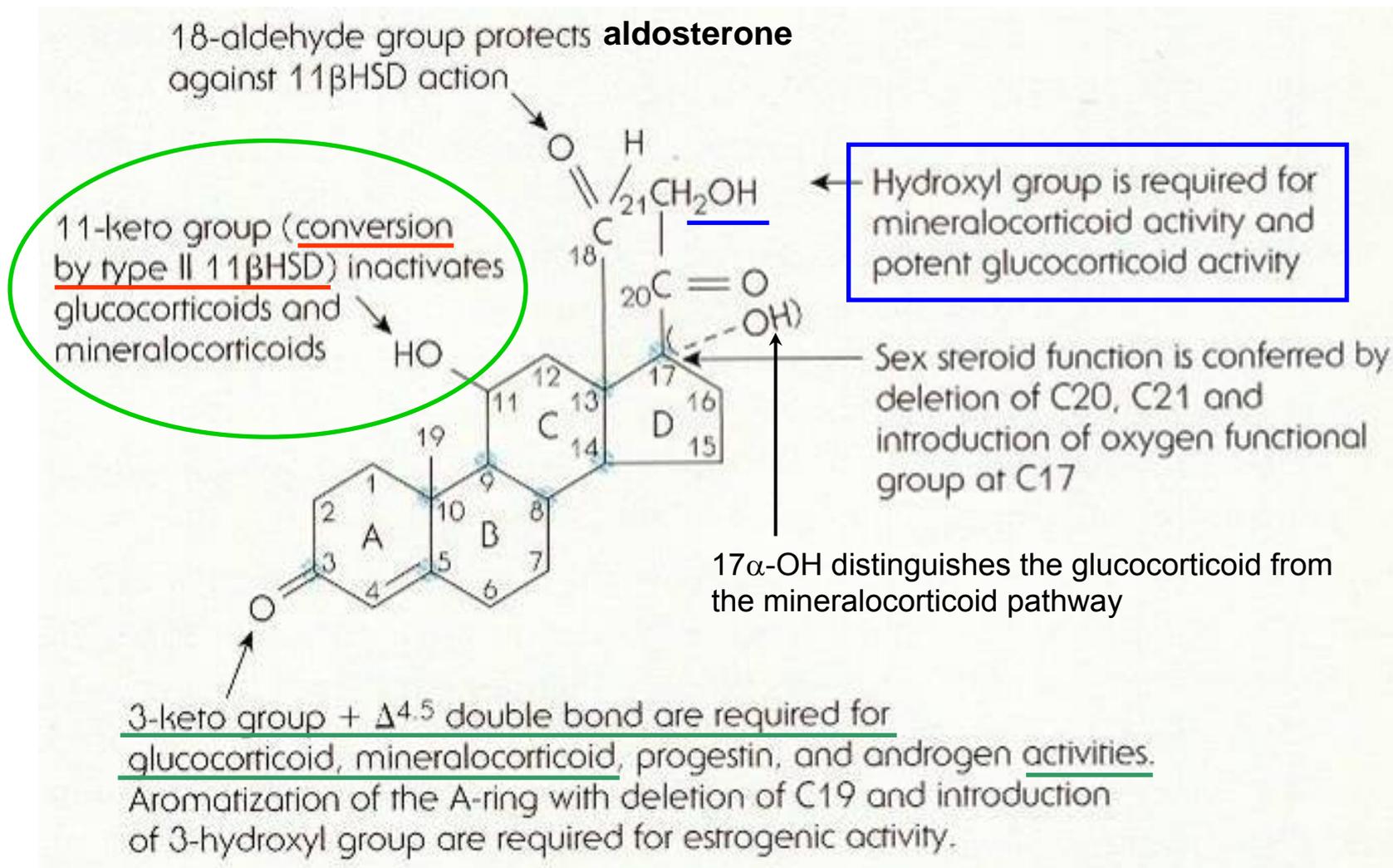
oestrogènes



autres hormones

Relation structure / activité des stéroïdes

Relation structure / activité des corticostéroïdes



type II 11 β HSD = type II 11-Beta hydroxysteroid dehydrogenase

Récepteur intracellulaire des stéroïdes - facteur de transcription

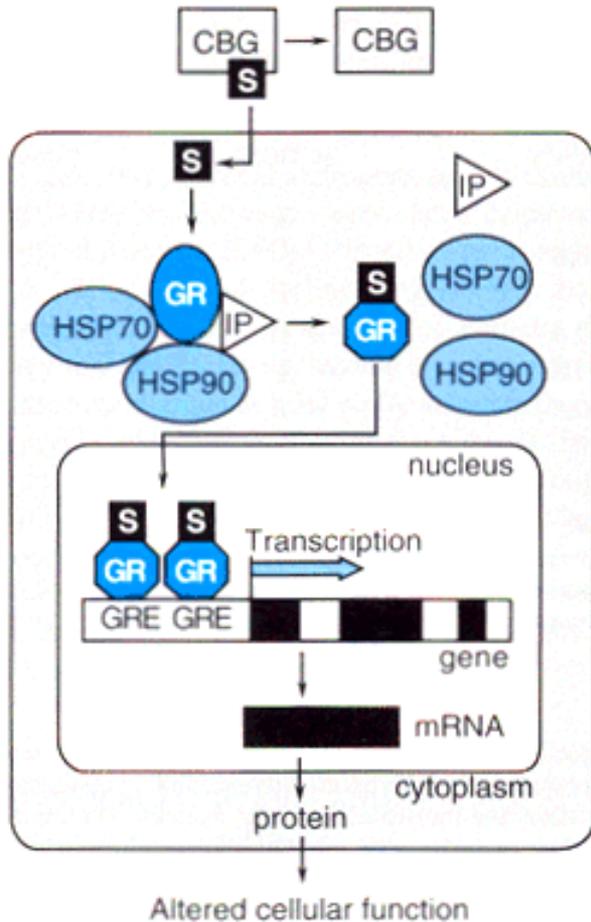
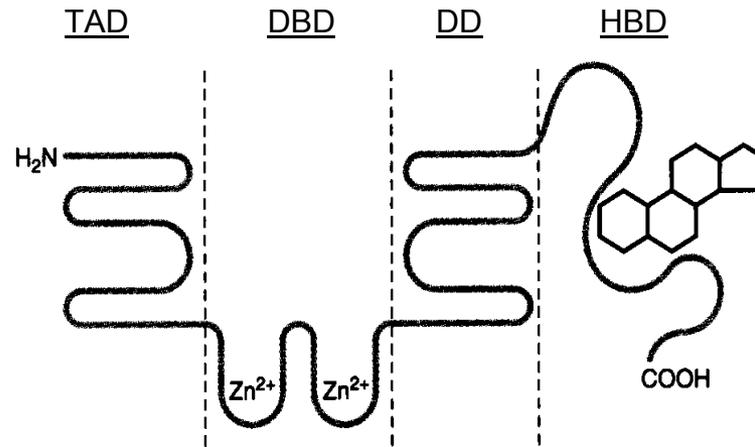
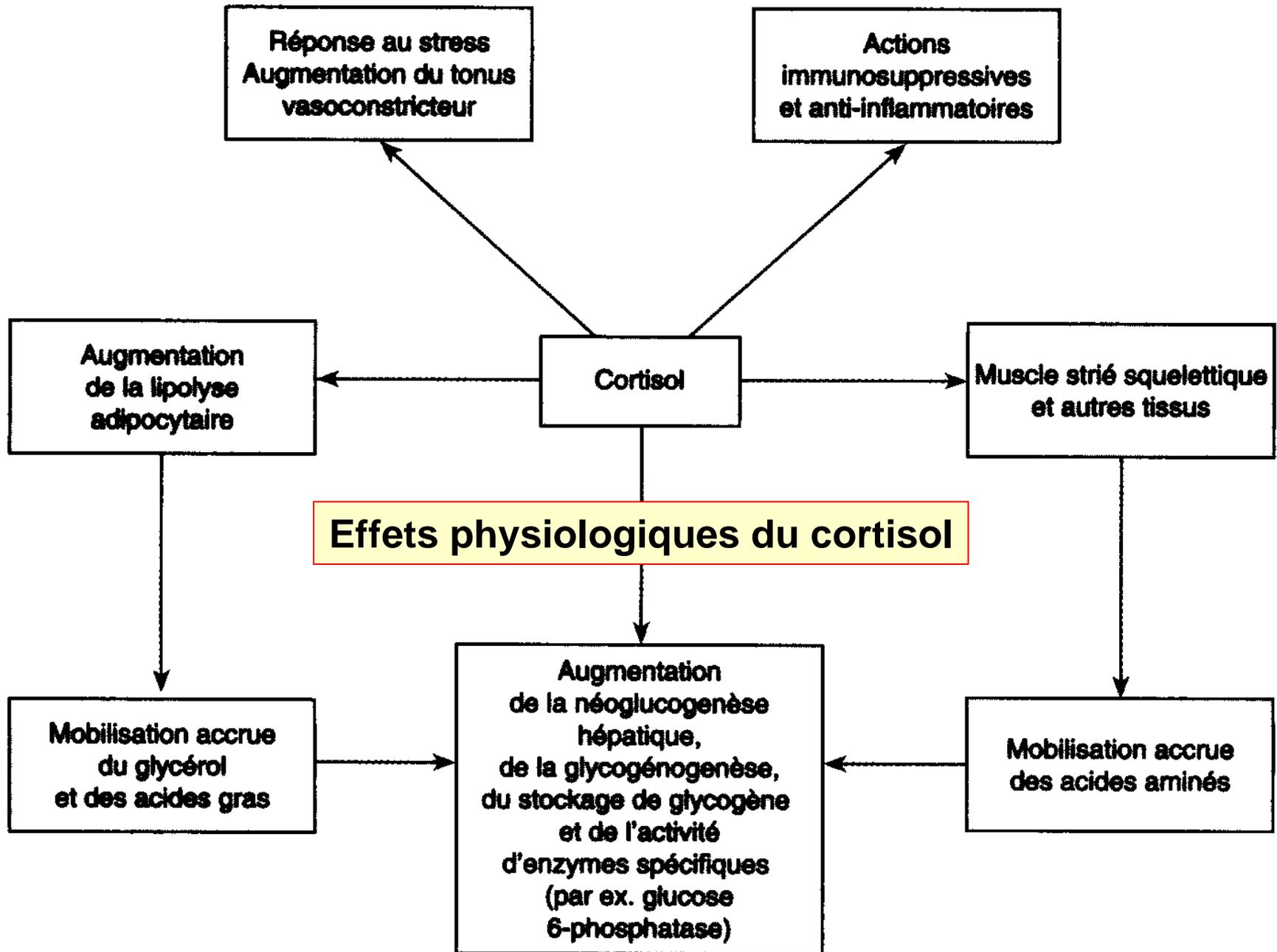


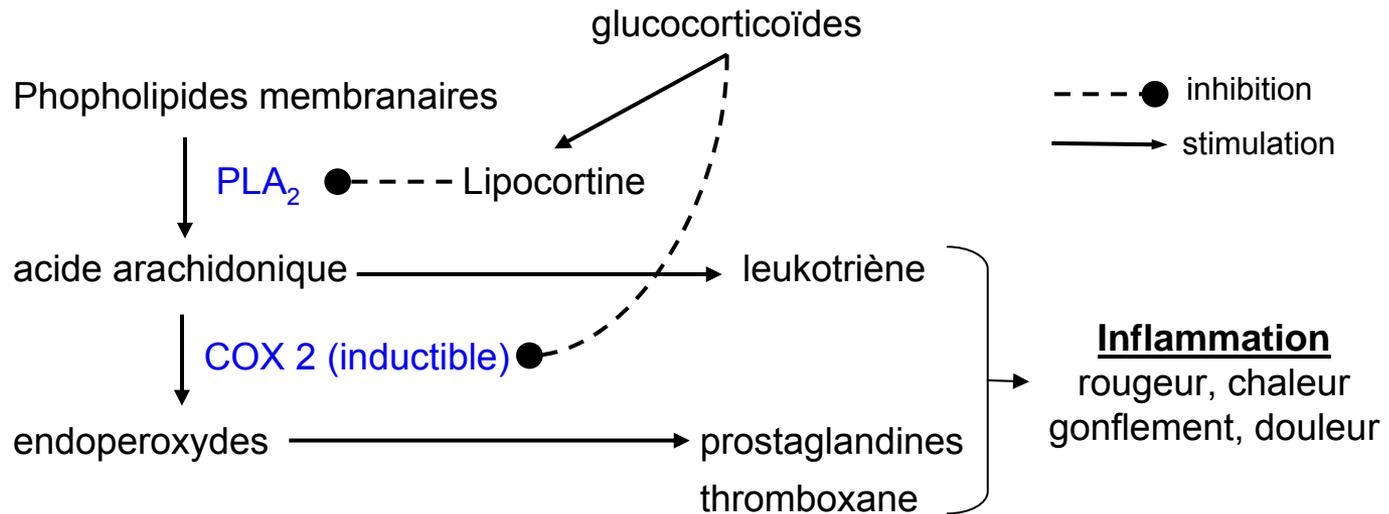
Figure 60-5 Goodman & Gilman's



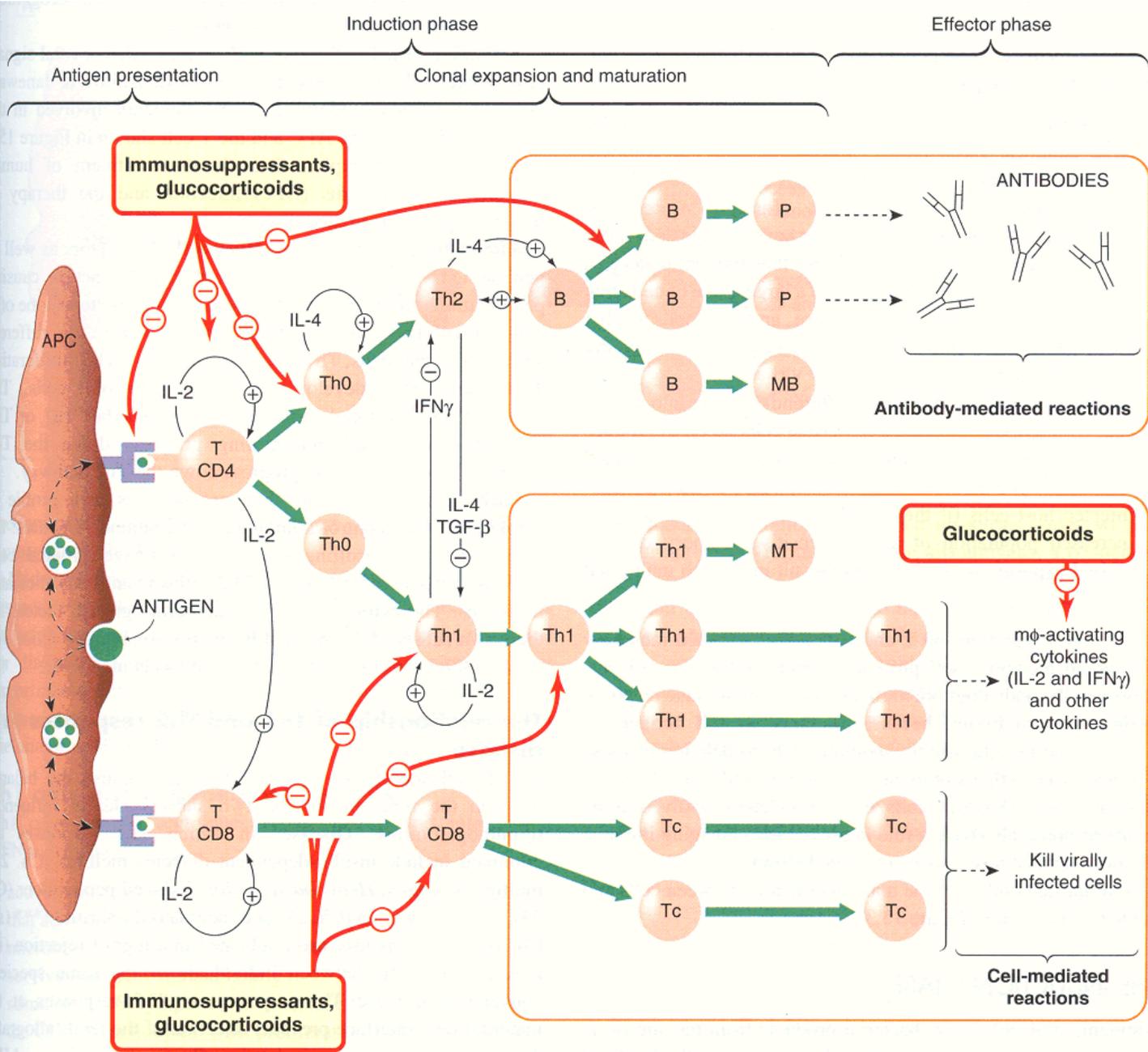
TAD = Transactivating domain; HBD = hormone binding domain; DBD = DNA binding domain (zinc fingers = doigts de zinc); DD= dimerization domain



Effets pharmacologiques (supraphysiologiques) du cortisol



Effets des glucocorticoïdes sur la réponse immunitaire acquise



Toxicité des glucocorticoïdes

Effets métaboliques (exagérés) des glucocorticoïdes

- atrophie musculaire et cutané
- diabète, retard de croissance...

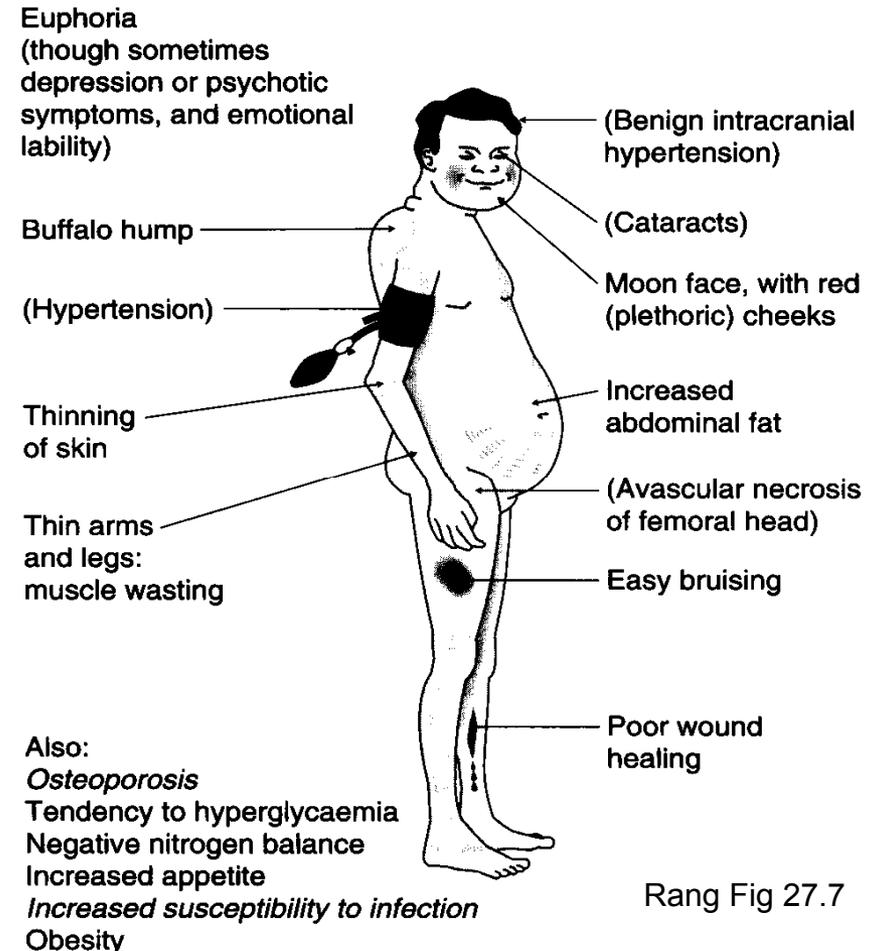
Ostéoporose (cfr chapitre sur les médicaments du métabolisme phosphocalcique) :

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

Immunosuppression : Infections opportunistes (candidoses...)

Effets minéralocorticoïdes exagérés

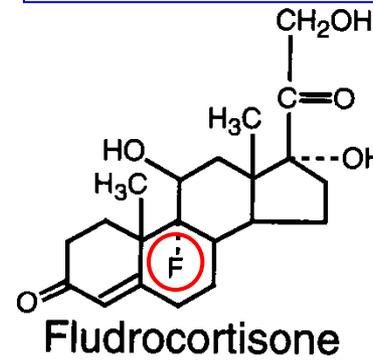
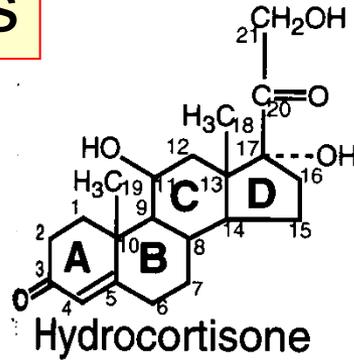
- rétention Na^+ => hypervolémie (oedèmes, hypertension...)
- hypokaliémie => troubles du rythme cardiaque



Rang Fig 27.7

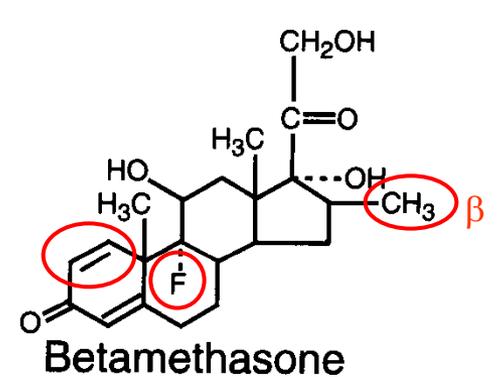
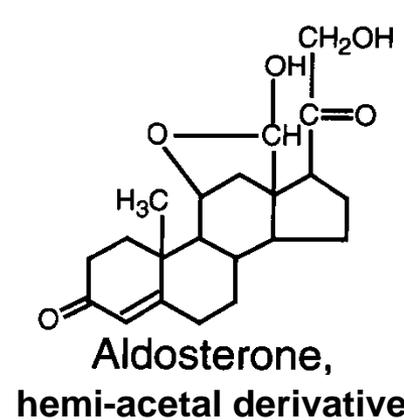
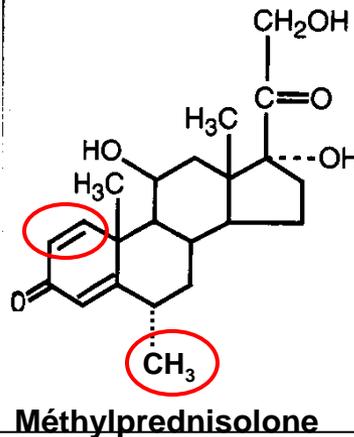
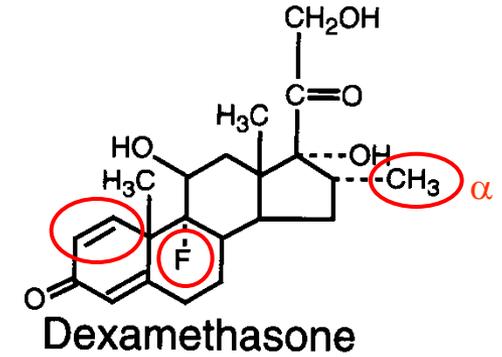
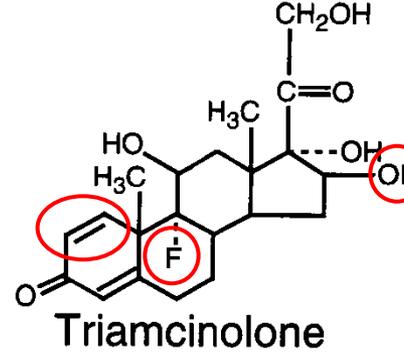
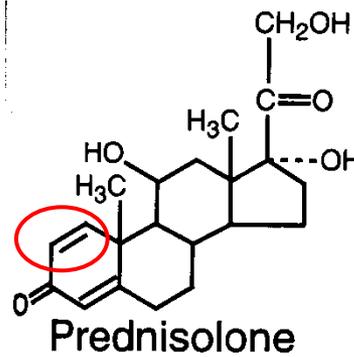
Médicaments

9 α -fluor => plus puissant
Mais MC > GC



Δ 1,2 => action GC renforcée 4-5 fois, action MC inchangée

9 α -fluor => plus puissant
 Δ 1,2 => action GC renforcée
C16-methyl => perte action MC
=> **GC pur**



Efficacité minéralo- et gluco-corticoïde relative des principaux corticostéroïdes naturels et synthétiques

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

Efficacité minéralo- et gluco-corticoïde relative des principaux corticostéroïdes naturels et synthétiques

Compound	Relative affinity for glucocorticoid receptors ^a	Approximate relative potency in clinical use:		Duration of action after oral dose ^b	Comments
		Anti-inflammatory	Sodium-retaining		
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

^aHuman 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 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

Utilisation thérapeutique des corticostéroïdes synthétiques

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
 - 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

Tableau 5: Propriétés pharmacocinétiques et posologie des glucocorticoïdes utilisés en thérapeutique humaine¹

	Posologie journalière ² <i>per os</i>			demi-vie	demi-vie	Formes galéniques		
	adulte (60 kg) homme (mg)	femme	enfant (mg/kg)	plasmatique (min)	biologique (h)	<i>per os</i>	parentérale ³	topique ⁴
glucocorticoïdes⁵								
à courte durée:								
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
à durée moyenne:								
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
à longue durée:								
dexaméthasone	1-1.5	1-1.5	0.08	~ 300	36-54	oui	oui	oui
minéralocorticoïdes:								
fludrocortisone	0.2	0.1	0.05 mg/j.	90	8-12	oui	non	oui
désoxycorticostérone (désoxycortone)	20	20	2 mg/m ² /j.	90	8-12	non	oui	non

¹ Pour le choix thérapeutique (Spécialités), cf. Tableau 6.

² Dose journalière *per os* au-dessus de laquelle l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien peut être inhibé.

³ Voie parentérale: i.m., i.v. et intratissulaire.

⁴ 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.

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