

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Faculté de médecine de Constantine
Département de médecine

Cours de Pharmacologie

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

Plan

Introduction
Rappel sur la synthèse des stéroïdes endogènes
Classification des glucocorticoïdes
Relation structure activité
Mécanisme d'action
Propriétés pharmacologiques
Pharmacocinétique
Indications
Effets indésirables
Contre-indications
Interactions médicamenteuses

Dr. A. DOUAOUI
Maitre-assistant en pharmacologie

I. Introduction :

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (glucocorticoïdes) sont des médicaments qui dérivent d'une hormone naturelle sécrétée par la corticosurrénale, le cortisol.

Dès leur introduction en thérapeutique, les glucocorticoïdes ont révolutionné la prise en charge de nombreuses maladies d'origine inflammatoire, allergique ou immunologique.

Les effets indésirables des corticoïdes, responsables de leur mauvaise réputation, sont souvent inévitables, donc le choix d'une corticothérapie impose l'étude de la balance risque/bénéfice.

II. Rappel sur la synthèse des stéroïdes endogènes :

Les corticostéroïdes naturels synthétisés par les surrénales ont soit une activité glucocorticoïde prédominante, comme le cortisol, soit une activité minéralocorticoïde prédominante, comme l'aldostérone.

Le cortex surrénalien contient deux compartiments distincts anatomiquement et fonctionnellement :

-La zone glomérulée : dont le régulateur physiologique est l'angiotensine-2 et (K⁺), ses récepteurs se trouvent au niveau de cette zone qui assure la production des minéralo corticoïdes (aldostérone).

-La zone fasciculée et la zone réticulée : dont le régulateur physiologique est l'ACTH de l'antéhypophyse et assurent successivement la synthèse des glucocorticoïdes et des corticoïdes androgènes.

Les fluctuations de la libération des glucocorticoïdes dépendent des fluctuations de libération de l'ACTH (*Adrenocorticotropie hormone*) par l'hypophyse, régulée par la CRH (hormone libérant la corticotropine) synthétisée au niveau de l'hypothalamus, on peut conclure que la libération des glucocorticoïdes est soumise au contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (HHS).

III. Classification des glucocorticoïdes :

1)- Glucocorticoïdes naturels et leurs esters

Ce sont des présentations du dérivé naturel le cortisol
CORTISOL ;(simple, acétate ou hemisuccinate.)=HYDROCORTISONE.

2)-Glucocorticoïdes synthétiques ni hallogénés ni compensés

-Dans ce groupe la Prednisone « CORTANCYL » est considérée comme le dérivé de référence pour l'activité anti inflammatoire de tous les autres dérivés synthétiques : Prednisone = delta hydrocortisone

3)-Corticoïdes non halogénés compensés

Methyl prédnisolone :ces glucocorticoïdes sont administrés par voie locale et générale,leur puissance d'action anti inflammatoire est renforcée par les différentes substitutions ;mais les effets indésirables sont équilibrés ce qui rend possible l'administration par voie générale.

4)- Corticoïdes halogénés non compensés

Ces glucocorticoïdes sont réservés pour une administration locale, la puissance d'action anti inflammatoire a été multipliée par plus de 30, mais les effets indésirables également, ils ne peuvent donc pas être administrés par voie systémique. Exp: **Fludrocortisone**

5)- Corticoïdes halogénés compensés

Administrables aussi bien par voie orale que générale .

L'adjonction d'un substituant (CH₃ ou OH) réduit quelque peu la puissance d'action et la toxicité de ces dérivés fluorés, permettant une prudente administration par voie générale ou dans les voies respiratoires.

Exp : **Triamcinolone, Dexamétasone, Betamétasone**

IV. Mécanisme d'action :

➤ **Régulation transcriptionnelle :**

Tous les médicaments glucocorticoïdes ont un mécanisme d'action commun. Ils agissent en modulant l'expression génique d'un certain nombre de protéines impliquées dans la réaction inflammatoire. Cette action passe par la fixation au récepteur des glucocorticoïdes nucléaires. Cette fixation entraîne la translocation du récepteur du cytosol vers le noyau de la cellule où il se comporte comme un facteur de transcription. Les glucocorticoïdes peuvent réguler l'expression de gènes cibles selon des mécanismes d'action distincts :

- Le complexe hormone-récepteur interagit avec l'ADN au niveau de sites accepteurs appelés « Glucocorticoïdes-Responsive-Eléments » ou GRE et exerce ainsi une activation de la transcription. Il se produit alors une augmentation de production de protéines anti-inflammatoires comme la lipocortine-1, l'interleukine IL-10.
- Une inhibition de transcription de certains gènes en protéines inflammatoires, par régulation négative directe de la transcription par l'intermédiaire d'un site de liaison négatif ou nGRE.
- Action sur les facteurs de transcription AP-1, NF-κB et NF-IL6. Les corticoïdes contrôlent l'expression de multiples gènes de l'inflammation comme ceux de nombreuses cytokines. Cette action n'est pas liée à l'interaction directe avec un GRE mais passe par une interaction avec certaines protéines de régulation transcriptionnelle, appelées facteurs de transcription, dont font partie AP-1, NF-κB et NF-IL6.

➤ **Diminution de l'acide arachidonique :**

Par la synthèse de lipocortine-1 qui possède une activité **antiphospholipase A2** => diminution de la formation des **prostaglandines**, des **leucotriènes** et du facteur d'activation plaquettaire (PAF).

V. Effets pharmacologiques des glucocorticoïdes :

a) Effets métaboliques

1)-Glucidique : Hyperglycémie en dehors de l'état de jeûne, après administration de doses fortes et prolongées par stimulation de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse.

2)-lipidique : Augmentation de la lipolyse avec amaigrissement des extrémités. Redistribution des graisses (faciès cushingoïde lunaire + bosse de bison au niveau du tronc), peut être consécutifs à la stimulation de la sécrétion de l'insuline (qui provoque la lipogenèse) par l'hyperglycémie induite par les corticoïdes.

3)-Protéique : Catabolisme protéique avec une panoplie d'effets : fonte musculaire, atrophie des tissus lymphoïdes, réduction de la matrice protéique osseuse.

4)- Fuite calcique : par augmentation de l'excrétion rénale du Ca^{++} avec comme conséquence une diminution de la densité osseuse avec ostéoporose et fractures.

b) Action anti inflammatoire:

D'une manière générale, les corticoïdes diminuent les inflammations aiguës et chroniques.

Si elles limitent favorablement les conséquences néfastes des inflammations aiguës,

Elles freinent l'évolution des lésions résultant des inflammations chroniques et en soulagent les symptômes, mais elles ont un effet défavorable sur les aspects protecteurs de ces phénomènes et sur la cicatrisation.

Les glucocorticoïdes inhibent tous les stades du processus inflammatoire

- Phase précoce: action anti granulomateuse.

- Phase tardive =action anti-proliférante (prolifération capillaire, prolifération des fibroblastes et dépôt de collagène.

Il en résulte un effet spectaculaire sur tous les signes de l'inflammation locaux (rougeur, chaleur, douleur) et généraux (fièvres), quel que soit la cause (chimique, traumatique, infectieuse, immunologique).

- Inhibition de la phospholipase A2 (par l'intermédiaire de la sécrétion d'une protéine, la lipocortine), d'où interruption :

- de la cascade de l'acide arachidonique et de la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes.
- de la production de PAF (facteur d'activation plaquettaire)

- diminution de la libération d'histamine par les mastocytes

- diminution du chimiotactisme et de l'afflux cellulaire (leucocytes) au niveau du foyer Inflammatoire.

- diminution de l'activité des mononucléaires et de la néogénèse vasculaire (inflammation chronique).

- diminution de la prolifération des fibroblastes et de la production de collagène (cicatrisation).

c) Effets immunodépresseurs :

Les corticoïdes interviennent à des niveaux multiples des processus immunitaires, directement sur certains lymphocytes, indirectement par l'intermédiaire des cytokines ou du complément.

Globalement, leur action aboutit à une dépression de l'immunité humorale (inhibition de la Production d'anticorps) et cellulaire.

Leurs principaux points d'action sont :

- diminution de la production de cytokines (notamment IL1, IL6, $TNF\alpha$)

- diminution de la production clonale de lymphocytes T (la présentation de l'antigène par les macrophages n'aboutit pas à la prolifération du clone de lymphocytes T correspondant)

- diminution de l'activité des lymphocytes T-helper ;

- diminution de la production de complément ;

- diminution de la production des immunoglobulines IgG.

d) Effet sur l'équilibre hydroélectrique

Rétention du Na^+ et fuite du K^+ et des ions H^+ , cette action des glucocorticoïdes est suffisante pour couvrir les besoins d'un sujet présentant une insuffisance surrénalienne sans avoir recours à l'aldostérone à condition de ne pas avoir recours à des glucocorticoïdes type compensés.

Pour l'aldostérone il agit via l'activation des récepteurs de la zone glomérulée de la corticosurrénal par l'angiotensine 2 sur le tube contourné distal et le canal collecteur avec pour effet une rétention du Na^+ contre fuite du K^+ et des ions H^+ .

e) Effets cardiovasculaires

Par rétention de Na^+ et augmentation de la masse sanguine circulante, augmentation de la viscosité sanguine.

f) Actions sanguine

-Stimulation de l'érythropoïèse.

g) Actions psychique

Euphorie, insomnies parfois agitations et anxiété, augmentation de l'excitabilité cérébrale, mais en cas d'arrêt brutal du traitement, les manifestations de sevrage comporte toujours une dépression psychique.

VI. Pharmacocinétique :

Résorption : Le cortisol et les anti-inflammatoires stéroïdiens sont bien résorbés par voie digestive. Leur vitesse de résorption varie selon la structure chimique.

Sous forme d'esters hydrosolubles, ils peuvent être administrés par voie parentérale.

En application locale (muqueuse, cutanée, articulaire), ils diffusent facilement dans le reste de l'organisme, ce qui peut entraîner des effets secondaires d'origine systémique.

Transport : Le cortisol est transporté dans le sang, dans les conditions basales, à 75/90 % par la transcortine (Corticoid Binding Globuline, CBG) à laquelle il se lie de façon forte et spécifique, et par l'albumine avec une liaison peu spécifique et de faible affinité. Les autres médicaments corticoïdes, de même que d'autres dérivés hormonaux de structure stéroïde, entrent en compétition sur ces sites de liaison.

Biotransformation : Le cortisol est presque complètement biotransformé, essentiellement dans le foie,

Elimination : Les corticoïdes sont éliminés sous forme de dérivés inactifs dans les urines.

VII. Indications :

- Grand œdème anaphylactique, œdème de Quincke, urticaire.
- Choc anaphylactique : administration classique mais peu ou pas efficace (le traitement essentiel est d'abord l'adrénaline).
- Etats de mal asthmatique : généralement en association avec les beta 2 stimulants.

Indications diverses :

- Maladies inflammatoires systémiques
- Vascularites sévères
- Dermatoses inflammatoires
- Affections intestinales inflammatoires, réctocolique hémorragiques et maladie de crohn.
- Anémie hémolytique auto immune.
- Transplantation d'organe : pour éviter le rejet de greffe : de fortes doses de prédnisolone à côté d'un autre traitement immunosuppresseur.

VIII- Effets indésirables :

➤ **Effets indésirables en rapport avec les effets anti-inflammatoires :**

- les corticoïdes s'opposent au rôle bénéfique de l'inflammation physiologique : ils favorisent la survenue d'infections et ralentissent la cicatrisation
- ils entravent le travail physiologique des fibroblastes, d'où l'amincissement de la peau et l'apparition de vergetures.
- Risque d'ulcère peptique.

➤ **Effets indésirables en rapport avec les effets immunodépresseurs :**

Les corticoïdes favorisent:

La survenue d'infections localisées ou généralisées :(Tuberculose : aggravation si traitement antibiotiques absent).

➤ **Effets indésirables en rapport avec les effets hormonaux :**

- L'administration prolongée de corticoïdes entraîne l'apparition :
 - D'un syndrome cushingoïde (effets glucocorticoïdes)
 - De troubles du métabolisme des glucides (diabète) aggravation ou déclenchement.
 - Hyperlipidémie
- **Hypercatabolisme protéique :** Des troubles osseux (ostéoporose, fractures, tassement vertébraux, nécrose aseptique de la tête fémorale.)
- Lithiase urinaire par hypercalciurie, Hypokaliémie, avec crampes, accidents cardiaques (torsade de pointe).
- Hypertension et accidents thromboemboliques
- Effets cutanés : acné, folliculites bactériennes et autres pathologies infectieuses cutanéomuqueuses.
- Effets oculaires : cataracte postérieure sous capsulaire, glaucome à angle ouvert, kératite herpétique, endophtalmie purulente
- Chez l'enfant arrêt de croissance.

IX-Contre indications et surveillance :

- Respecter les règles élémentaires de prescription.
- S'assurer de l'absence d'infection intercurrentes notamment d'une tuberculose, même ancienne ; si non s'assurer de l'efficacité de l'antibiotique associé.
- Eliminer les antécédents de :
 - Ulcère gastroduodénale d'évolution récente et grave.
 - Diabète (glycémie, glucosurie).
 - HTA et accidents thromboembolique.
 - Troubles psychique.

- Eviter de prescrire chez la femme enceinte et chez l'enfant en croissance.
- Dans les états infectieux toujours s'assurer de la maîtrise du germe en cause et prendre garde aux surinfections.
- Conseiller un régime sans sel et riche en potassium, surveiller la TA, vérifier la tolérance la tolérance gastrique ; contrôler la prise de poids.
- Arrêter le traitement progressivement (le rôle de L'ACTH est controversé, son efficacité n'est pas établie et sa pratique n'est pas une obligation).

X. Interactions :

Ce sont des risques d'interactions que quelque connaissance pharmacologiques et beaucoup de bon sens permettent d'éviter :

- Diminution des effets des glucostéroïdes :
 - Absorption par les topiques et autres pansement gastro- intestinaux
 - Inducteurs enzymatiques
- Majoration des effets des glucocorticoïdes :
 - addition de médicaments hypokaliémians ;
 - Majoration du risque de torsades en pointes, accentuation de la sensibilité digitaliques.
 - Addition de risques digestifs avec les AIN