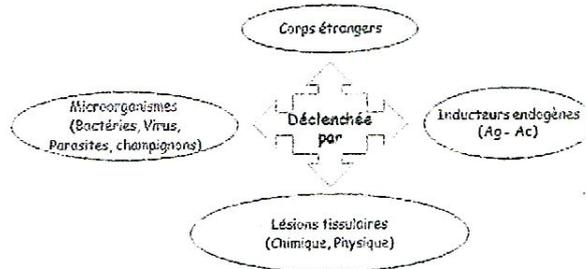


LES ANTI-INFLAMMATOIRE STEROÏDIENS

Introduction : C'est depuis 1948 que les propriétés anti-inflammatoires des corticoïdes sont utilisées en thérapeutique dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (cela lui vaut le prix Nobel dès l'année suivante). Depuis, la corticothérapie générale a constitué une révolution dans la prise en charge de nombreuses maladies. Ils seront abordés en distinguant leur activité glucocorticoïdes (activité métabolique), de leur activité minéralo-corticoïdes (activité de régulation des électrolytes).

I/ Rappels physiologiques :

1. **L'inflammation :** C'est un processus physiologique transitoire (local ou général), en réponse à une agression tissulaire

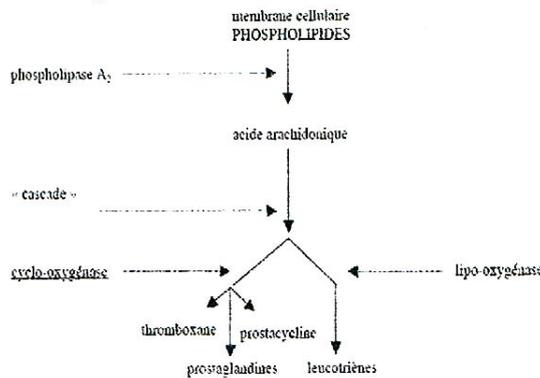


L'inflammation associe: « rougeur, chaleur, douleur et œdème »

Dans quelques situations et maladies, la réponse inflammatoire peut être exagérée et prolongée: Arthrite rhumatoïde, Allergies, Asthme, Athérosclérose.

Processus inflammatoire

- Phase initiale vasodilatation locale, augmentation de la perméabilité capillaire et libération de facteurs chimiotactiques.
- Phase subaiguë avec une infiltration de cellules phagocytaires
- Phase tardive, chronique avec dégénérescence tissulaire et la fibrose



2. 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 /réticulée dont le régulateur physiologique est l'ACTH de l'antéhypophyse et assure la synthèse des glucocorticoïdes et des corticoïdes androgènes.

Les fluctuations de la libération des glucocorticoïdes dépendent des fluctuations de libération de l'ACTH par les cellules corticostéroïdes hypophysaires régulés par la CRH synthétisé au niveau de l'hypothalamus, on peut conclure que la libération des glucocorticoïdes est soumise au contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien.

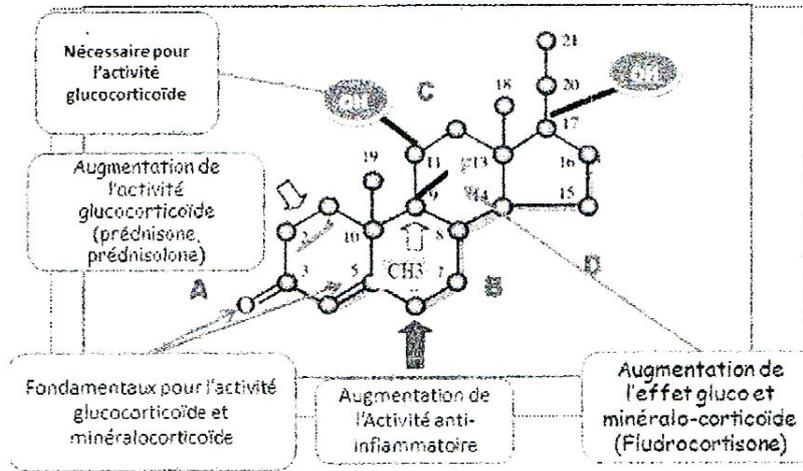
Le cortisol est le principale glucocorticoïde il contrôle le métabolisme hydro carboné, il a toutefois une légère activité minéralocorticoïdes. L'aldostérone principal minéralocorticoïdes il régule le métabolisme hydroélectrique.

Le précurseur du cortisol est le cholestérol.

II/ Classification :

- Glucocorticoïdes naturels et leurs esters: Cortisol = hydrocortisone
- Glucocorticoïdes de synthèse: prédnisone, prédnisolone, méthyl prédnisolone, dexaméthasone, triamcinolone; bétaméthasone; cortivasol

III/ Relation structure activité :



VI/ Mécanisme d'action :

Les glucocorticoïdes agissent par le biais d'un récepteur spécifique, appartenant à la superfamille des récepteurs aux stéroïdes, **intracellulaires**. Il est ubiquitaire, avec une densité dans le cytosol variable selon la cellule.

Il est présent sous forme **inactive** dans le cytosol, lié à un complexe protéique dont la « heat-shock protein » HSP 90. (protéine de choc thermique) et l'immunophiline:

Seule la fraction libre du corticoïde (soit 10 à 20 %) est responsable de l'activité pharmacologique par l'intermédiaire du récepteur intra-cytoplasmique.

La molécule libre traverse la membrane cellulaire par diffusion passive pour se lier avec une forte affinité au récepteur.

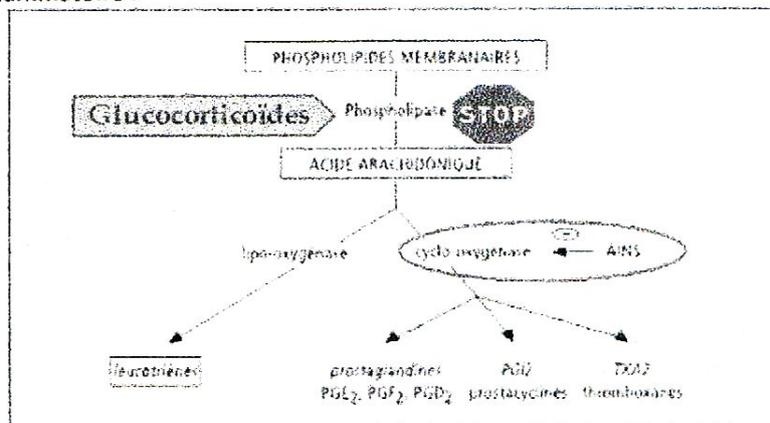
La liaison du ligand sur le récepteur va provoquer la dissociation du complexe protéique et l'ensemble ligand-récepteur migre dans le noyau (translocation nucléaire).

Le complexe hormone-récepteur interagit avec l'ADN au niveau de sites accepteurs et il entraîne une régulation de la transcription de plusieurs gènes:

- Activation: Lipocortine
- Inhibition : Cytokines

V/ Propriétés pharmacologique :

1. Effet anti-inflammatoire :



Les corticoïdes diminuent les inflammations aiguës et chroniques

- Réduction de la perméabilité capillaire
- Réduction de la production des facteurs chimiotactiques
- Réduction de la phagocytose
- Inhibition de phospholipase A2 (++ lipocortine inhibitrice de la phospholipase A2).
- Inhibition de la prolifération des fibroblastes

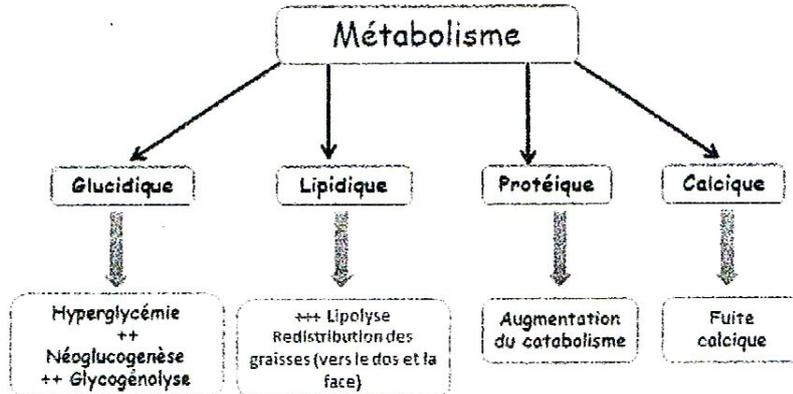
Effet spectaculaire sur tous les signes de l'inflammation

2. Effet immunosuppresseur :

Dépression de l'immunité humorale (production d'anticorps) et cellulaire

- Diminution de la production des cytokines (IL1, IL6, TNF α)
- Diminution de la production et de l'activité des lymphocytes T
- Diminution de la production des immunoglobulines IGG.

3. Effet métabolique :



4. Autres effets :

Effet sur l'équilibre hydroélectrique : Rétention du NA⁺ et fuite du K⁺ et des ions H⁺.

Effets cardiovasculaires : Augmentation de la PA par rétention de NA⁺ et augmentation de la masse sanguine circulante, augmentation de la viscosité sanguine.

Actions sanguine : Stimulation de l'érythropoïèse, Involution du thymus, réduction des lymphocytes circulants.

Effets sur le muscle squelettiques : Des concentrations permissives de corticostéroïdes sont requises pour le bon fonctionnement des muscles squelettiques. Fonte musculaire lié au catabolisme protéique par des mécanismes inconnus (myopathie stéroïdienne).

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/ Propriétés pharmacocinétiques :

Absorption	Distribution	Métabolisme	Élimination
-L'hydrocortisone et ses dérivés sont actifs par voie orale -Certains de ses esters hydrosolubles et de ses dérivés de synthèse sont administrés par IV et IM. - Voie locale (crème, collyre, inhalée...)	90% ou plus du cortisol plasmatique se trouve lié à : -La CBG -L'albumine	-La réduction double liaison en C4-5 donne des composés inactifs. -La réduction suivante d'une cétone en 3 en hydroxyle Conjugaison aux sulfates ou à l'acide glucuronique	-Élimination des dérivés conjugués dans les urines. -NI l'élimination biliaire ni fécale ne sont quantitativement important chez l'homme.

VII/ Indications :

- Traitement substitutif: insuffisance surrénalienne
- Maladies inflammatoires diverses
- Rejet aigu de greffe
- Maladies auto-immunes
- Allergies
- Asthme

VIII/ Effets indésirables :

- En cas d'utilisation prolongée:
 - En rapport avec les effets hormonaux:
 - Rétention hydrosodée (naturels): HTA et risques relatifs.
 - Déplétion potassique: inévitable /compensée par l'alimentation.
 - Manifestations osseuses: ostéoporose, retard de croissance.
 - Obésité et troubles lipidiques: obésité facio-tronculaire → rigueur diététique.

- Hyperglycémie, Lithiase urinaire.

• **En rapport avec l'effet anti-inflammatoire:**

- Retard de cicatrisation, apparition de vergetures
- Troubles digestifs: aggravation de l'ulcère pré-existant /révélation si latent.

• **En rapport avec l'effet immunosuppresseur:**

- Risques infectieux: tuberculose
- Risques de survenue de Cancer.

• **Autres effets secondaires:**

- Troubles psychiatriques: prédisposés.
- Arrêt de croissance chez l'enfant.
- Myopathies.

• **Survenant à l'arrêt brutal tu TRT:**

- insuffisance surrénalienne, rebond de la maladie.

L'arrêt d'un traitement à long terme doit être progressif

Exemple de protocole de sevrage:

Diminuer la posologie de prédnisone de:

- 10 mg/semaine tant que la posologie est > 40 mg/j.
- 5 mg/semaine lorsqu'elle est entre 20 et 40 mg/j.
- 2,5 mg/semaine en dessous de 20 mg/j.

Sevrage complet dès 5 à 7,5 mg de prédnisone/j; si l'affection est stable.

NB: La prise matinale est recommandée

VIII/ Contre-indications :

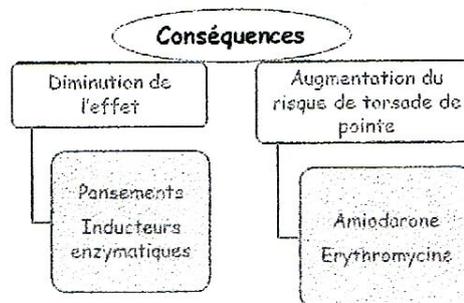
- **Absolues:** - grossesse (insuffisance surrénalienne néo natale) - allaitement.
- **Relatives:** Diabète, cirrhose alcoolique, HTA mal équilibrée, ulcéreux...

La corticothérapie impose:

Examen de la balance bénéfico-risque.

Mesures diététiques et/ou thérapeutiques adjuvantes.

IX/ Interactions :



Exemples de molécules commercialisées :

AIS oraux :

- Bétaméthasone CÉLESTÈNE®
- Prédnisolone SOLUPRED®
- Prédnisone CORTANCYL®
- Méthylprédnisolone MÉDROL®

AIS injectables :

- Bétaméthasone DIPROSTÈNE®
- TRIAMCINOLONE KENACORT®

Dermocorticoïdes :

- Bétaméthasone DIPROLENE®
- Clobétasol DERMOVAL®

AIS Suspension nasale :

- Triamcinolone NASACORT®

AIS inhalés:

- Budénoside PULMICORT®
- Béclométhasone BECLOJET®