

# Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

## 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. 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 halogénés 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.

### 3. Corticoïdes non halogénés compensés :

Ces glucocorticoïdes sont administrés par voie locale et général,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. Exp: **Methyl prédnisolone**

### 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. Exp: **Triamcinolone, Dexametasone, Betametasone**

## III. 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.**

### ➤ 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).

- Action sur les facteurs de transcription (AP-1, NF-kB 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-kB et NF-IL6.

L'interaction entre le complexe hormone-récepteur et ces facteurs de transcription constitue le principal mécanisme responsable des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs des glucocorticoïdes.

#### IV. Effets pharmacologiques des glucocorticoïdes :

##### a. Effets métaboliques :

**a1. 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.

**a2. Lipidique :** Augmentation de la lipolyse. Redistribution des graisses (bosse de bison au niveau du tronc) avec amaigrissement des extrémités.

**a3. Protéique :** Catabolisme protéique avec une panoplie d'effets : fonte musculaire, atrophie des tissus lymphoïdes, réduction de la matrice protéique osseuse.

**a4. Fuite calcique :** par augmentation de l'excrétion rénale du Calcium 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.

Elles freinent l'évolution des lésions résultant des inflammations chroniques et en soulagent les symptômes, mais elles ont un effet défavorable 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), quelque 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.
- 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 néogenèse 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.
- Diminution de la production des immunoglobulines (anticorps IgG).

- d. Effet sur l'équilibre hydroélectrique** : Rétention du sodium  $\text{Na}^+$  et fuite du potassium  $\text{K}^+$  et des ions  $\text{H}^+$ .
- e. Actions sanguine** : Stimulation de l'érythropoïèse
- f. Effets cardiovasculaires** :

Par rétention de  $\text{Na}^+$  et augmentation de la masse sanguine circulante, augmentation de la viscosité sanguine.

**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.

**V. 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** : Les corticoïdes sont transportés dans le sang, dans les conditions basales, à 75/90 % par la transcortine (Corticoid Binding Globuline, CBG), et par l'albumine avec une liaison peu spécifique et de faible affinité.

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

- **Élimination** : Les corticoïdes sont éliminés sous forme de dérivés inactifs dans les urines.

**VI. Indications** :

**1. Indications d'urgence** :

- 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.

**2. Indications diverses** :

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

**VII. 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 en cas d'absence de traitement par les antibiotiques).

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

L'administration prolongée de corticoïdes entraîne l'apparition :

- De troubles du métabolisme des glucides (diabète) aggravation ou déclenchement.
  - Hyperlipidémie.
- **Hypercatabolisme protéique :** Des troubles osseux (ostéoporose, fractures).
- 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.
- Chez l'enfant arrêt de croissance.

### **VIII. 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.
- hypertension artérielle 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 tension artérielle, vérifier la tolérance gastrique ; contrôler la prise de poids.

-Arrêter le traitement progressivement.

### **IX. 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 hypokaliémiant : Majoration du risque de torsades en pointes, accentuation de la sensibilité aux digitaliques (traitement de l'insuffisance cardiaque).
- ✚ Addition de risques digestifs avec les AINS.