

# **"Bases Pharmacologiques de la Prescription et la Surveillance des Anti-inflammatoires Stéroïdiens et non Stéroïdiens (AINS) "**

L2 UE11 Support pédagogique de l'enseignement présentiel 03-03-2014

**Heriberto BRUZZONI GIOVANELLI**

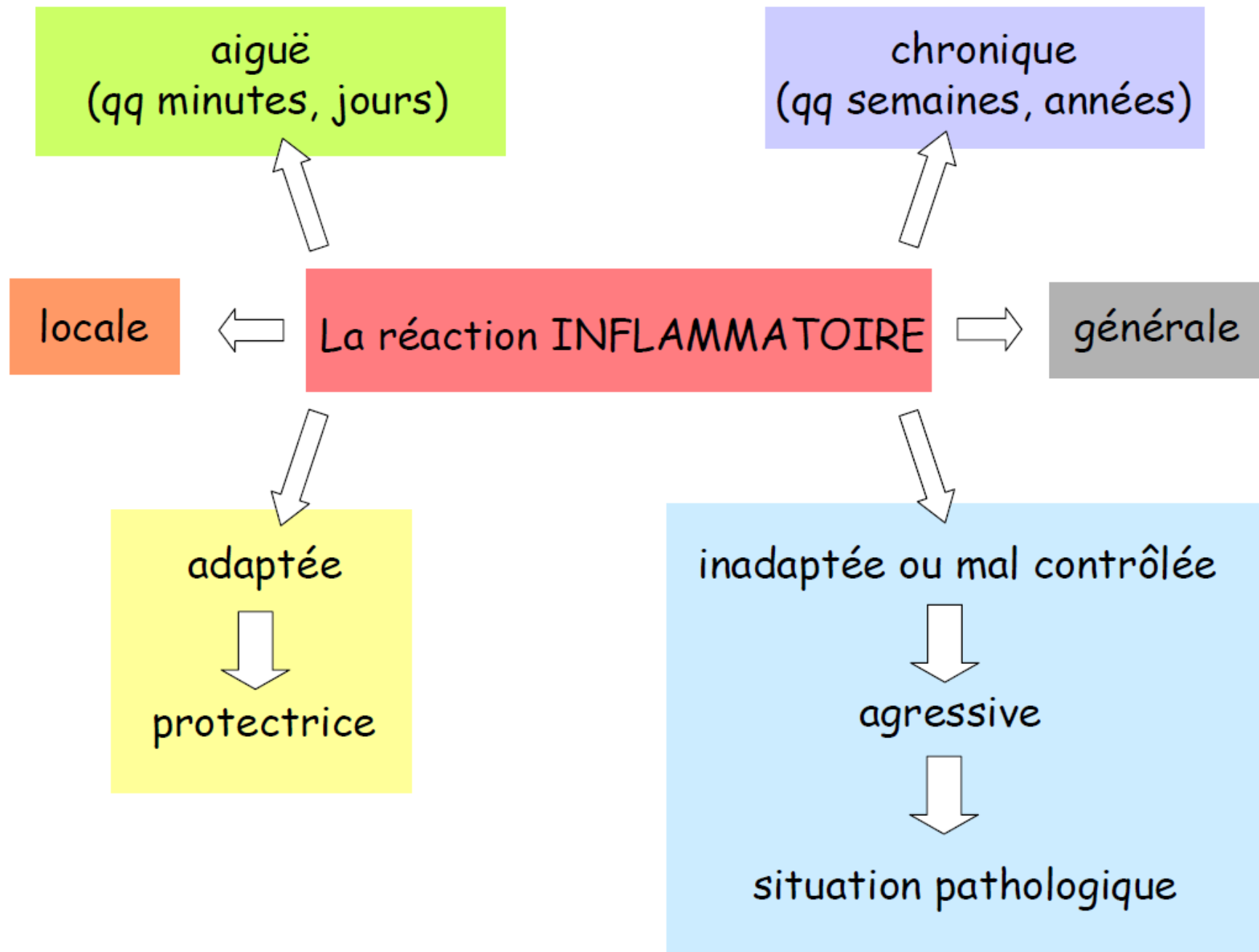
Université Paris 7

Centre d'Investigations Cliniques

Hôpital Saint-Louis AP-HP - INSERM

# **LA REACTION INFLAMMATOIRE**

**L'immunité naturelle repose sur les  
barrières naturelles et sur la mise en jeu d'une  
réaction inflammatoire précoce à toute agression  
quelle qu'en soit la cause**



# La réaction INFLAMMATOIRE

## 3 séquences d'évènements

- 1 phase d'Initiation : phase vasculaire  
activation d'effecteurs primaires
- 2 phase d'Amplification : phase cellulaire  
mobilisation d'effecteurs secondaires
- 3 phase de Résolution - Réparation  
restaurer l'intégrité du tissu agressé

## Signes cliniques

### Locaux

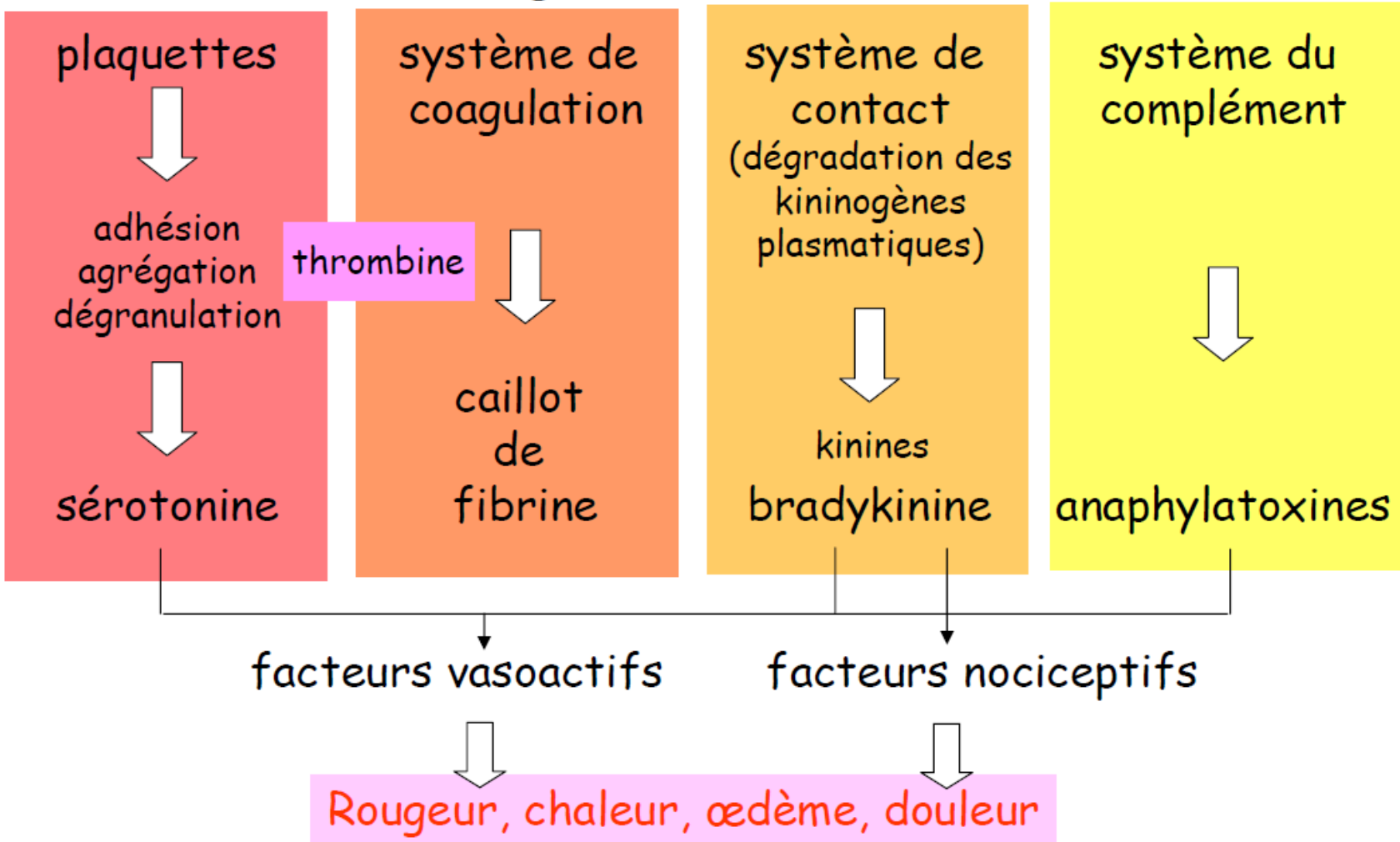
Rougeur, chaleur, œdème, douleur

### Généraux

Fièvre, asthénie, amaigrissement

INITIATION = phase vasculaire  
réaction locale immédiate

Hémostase = colmatage



# phase d'AMPLIFICATION

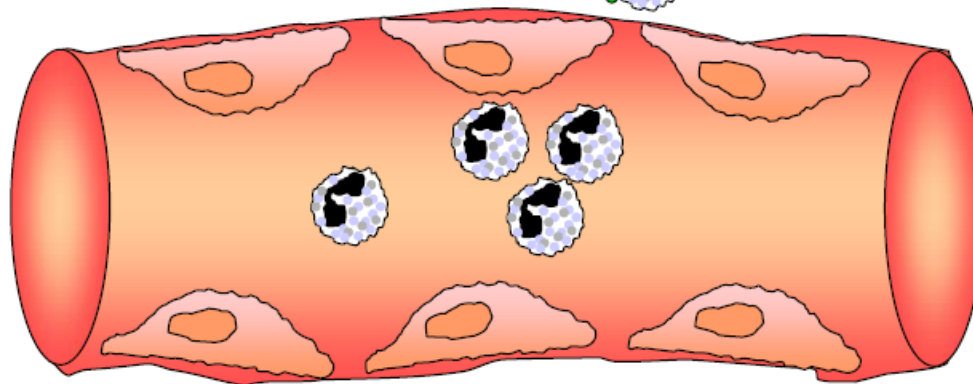
## recrutement de cellules inflammatoires

effet  
chimiotactique

médiateurs lipidiques  
cytokines  
chimiokines  
anaphylatoxines

← sens d'attraction des cellules  
+ - gradient de concentration  
en facteur chimiotactique

TISSU

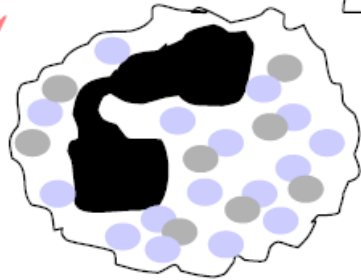


SANG

AMPLIFICATION  
effecteurs cellulaires

activation

cellule  
inflammatoire

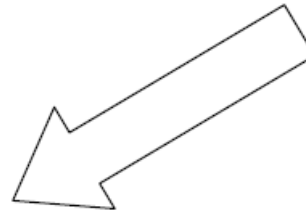
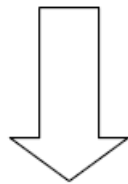


libération  
médiateurs néo-formés

dégranulation  
médiateurs pré-formés

médiateurs lipidiques  
PAF  
leucotriènes  
prostaglandines

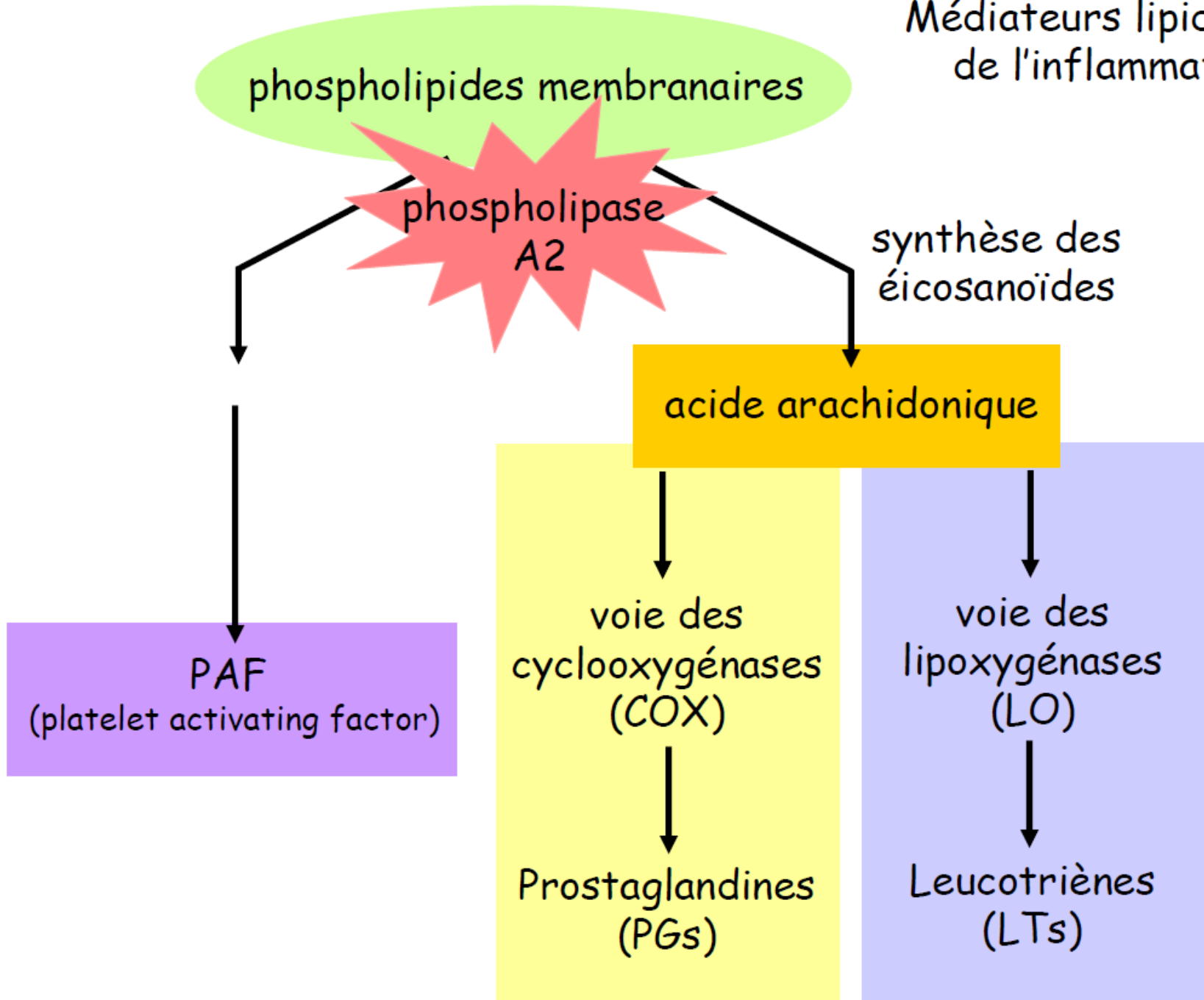
amines vaso-actives  
histamine  
sérotonine



effet  
vaso-actif

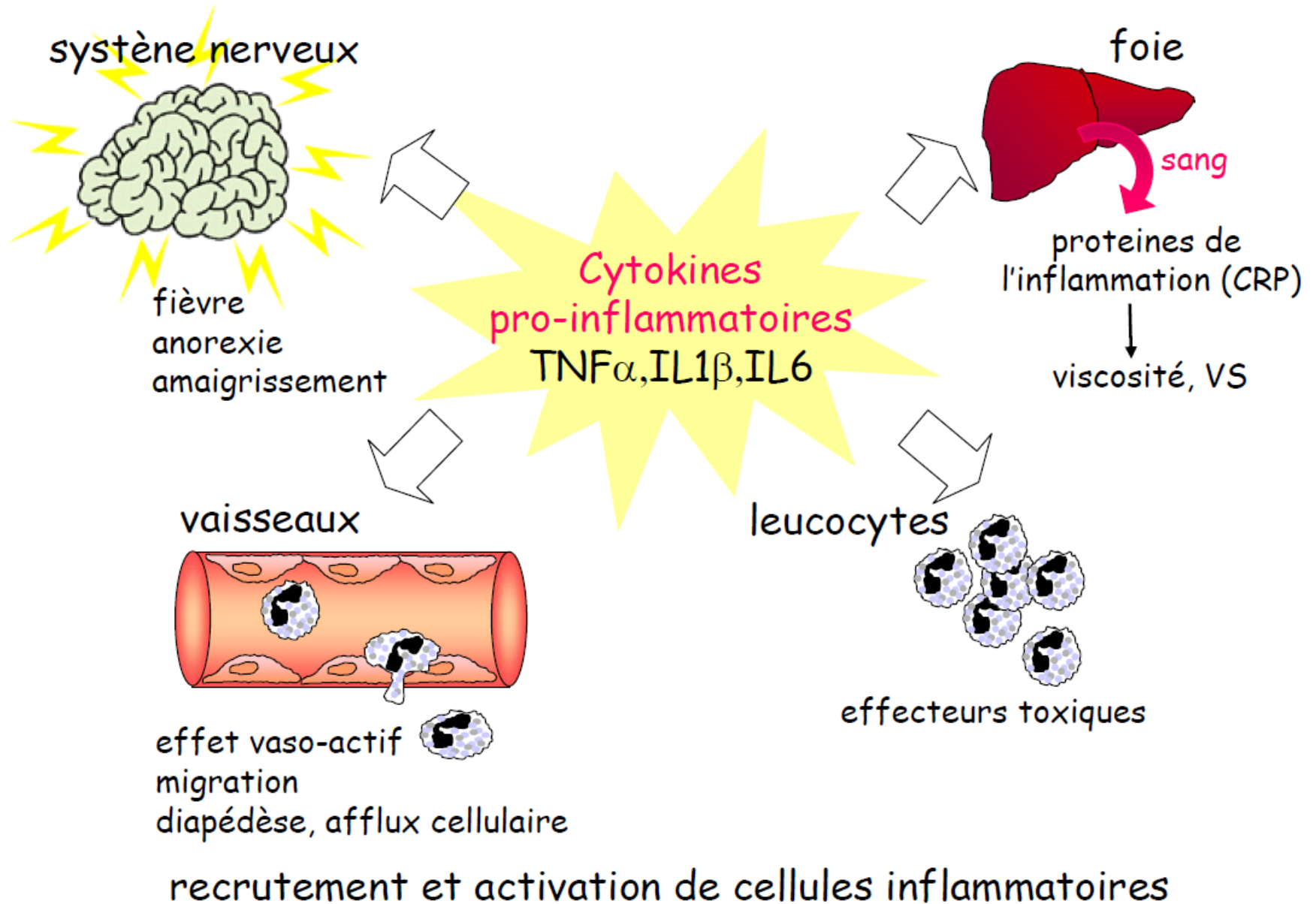
effet  
chimiotactique

Médiateurs lipidiques de l'inflammation



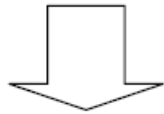


# Cytokines et réponse inflammatoire

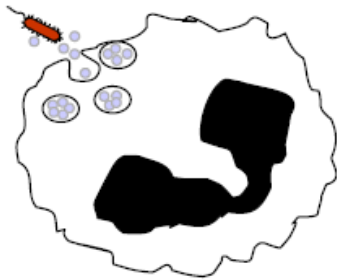


# Activation de la cellule inflammatoire

destruction  
cytotoxicité  
bactéricidie



libération de granules cytotoxiques

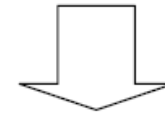


lyse dépendante de l'O<sub>2</sub>  
radicaux libres

lyse indépendante de l'O<sub>2</sub>

protéines cationiques  
protéases  
enzymes cytotoxiques

Nettoyage du foyer  
élimination des débris  
élimination du pathogène



phagocytose



## phase de RÉSOLUTION

La réaction inflammatoire est limitée dans le temps

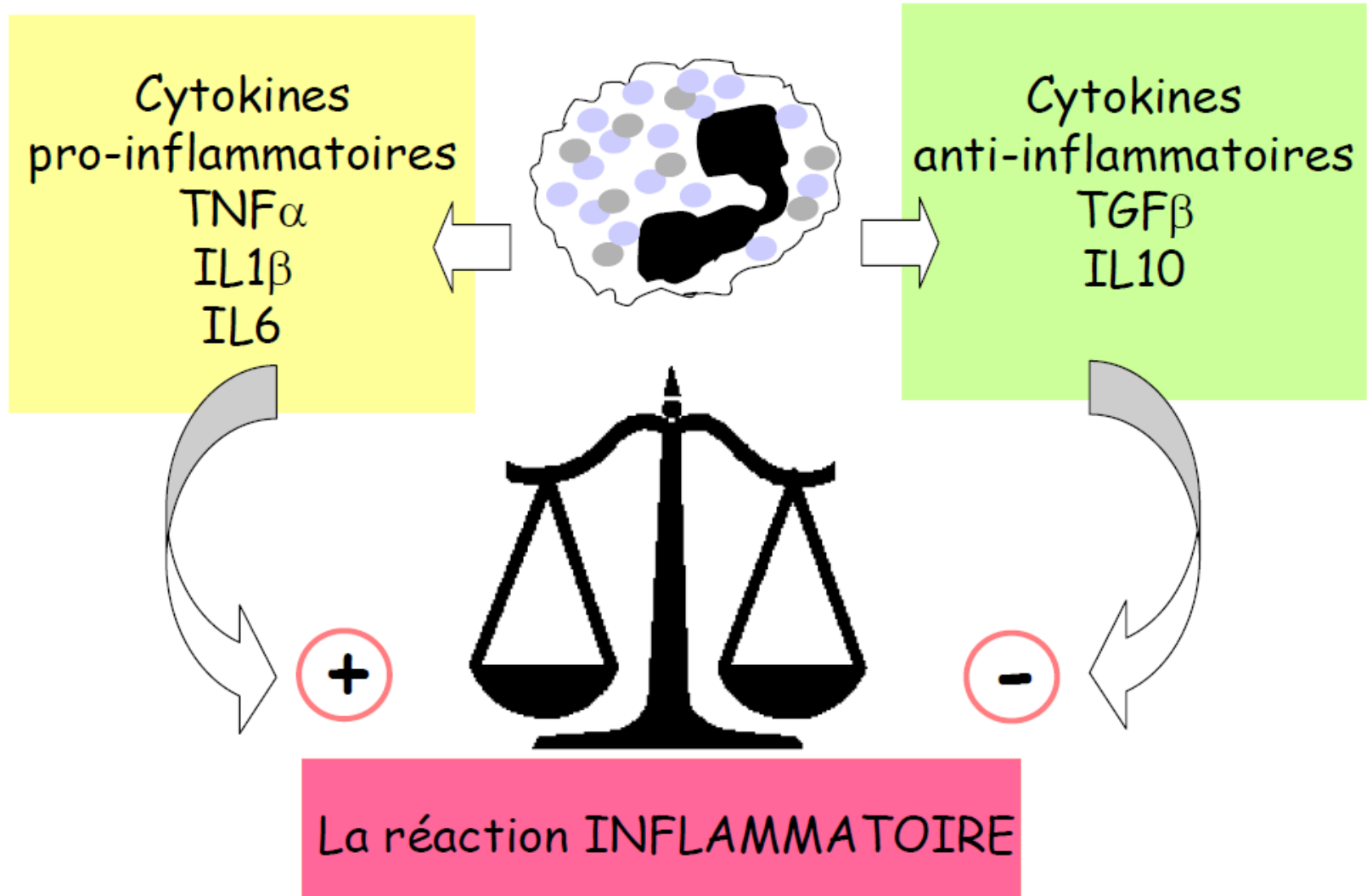
### Systemes de contrôle

- ◆ cytokines anti-inflammatoires
- ◆ anti-protéases
- ◆ anti-radicaux libres  
antioxydants enzymatiques et glutathion (GSH)
- ◆ anti-médiateurs lipidiques  
glucocorticoïdes

### Remodelage du tissu

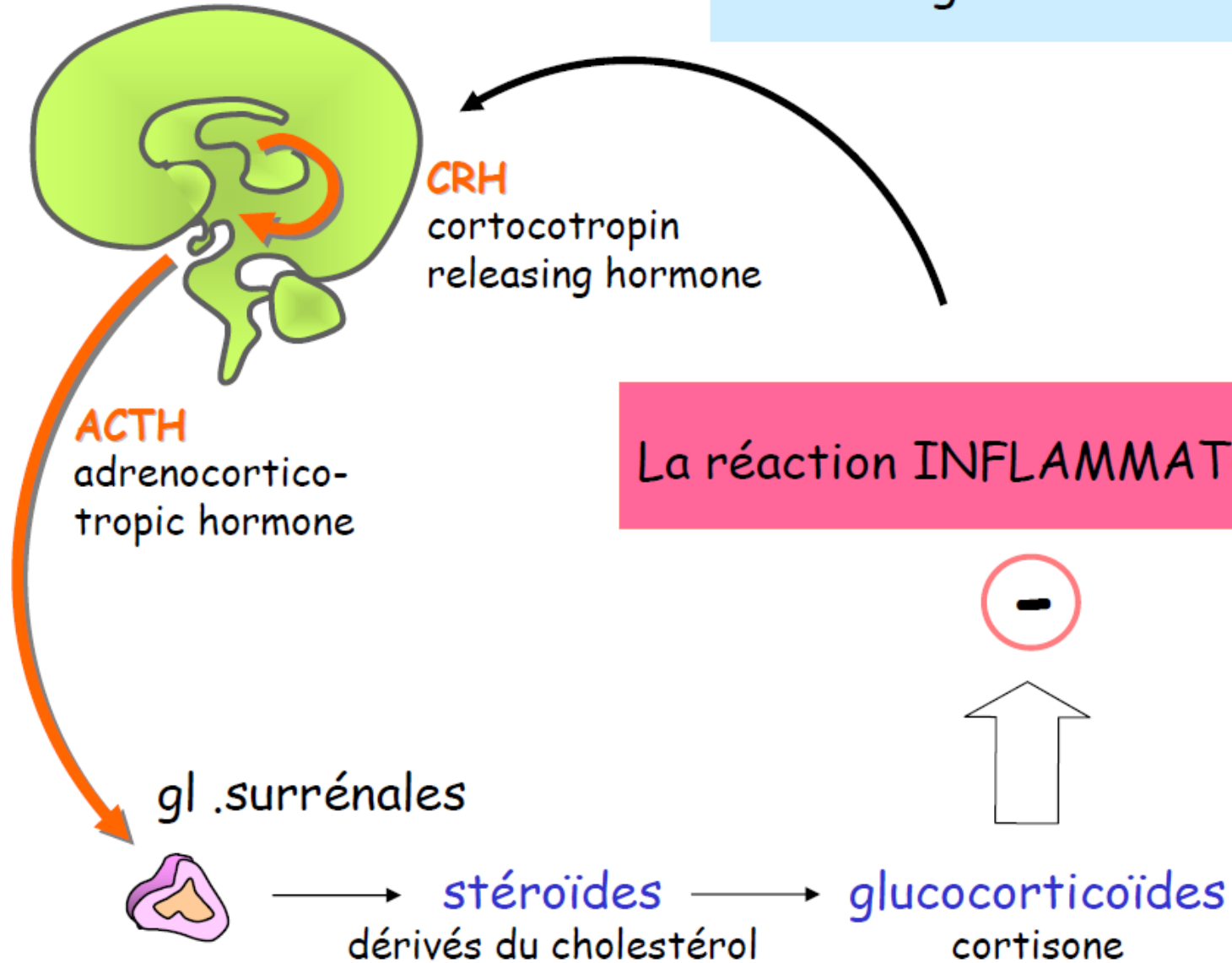
- ◆ macrophages, fibroblastes
- ◆ facteurs de croissance
- ◆ équilibre entre synthèse et dégradation  
de protéines matricielles
- ◆ néovascularisation

# Les cytokines contrôlent la réponse inflammatoire

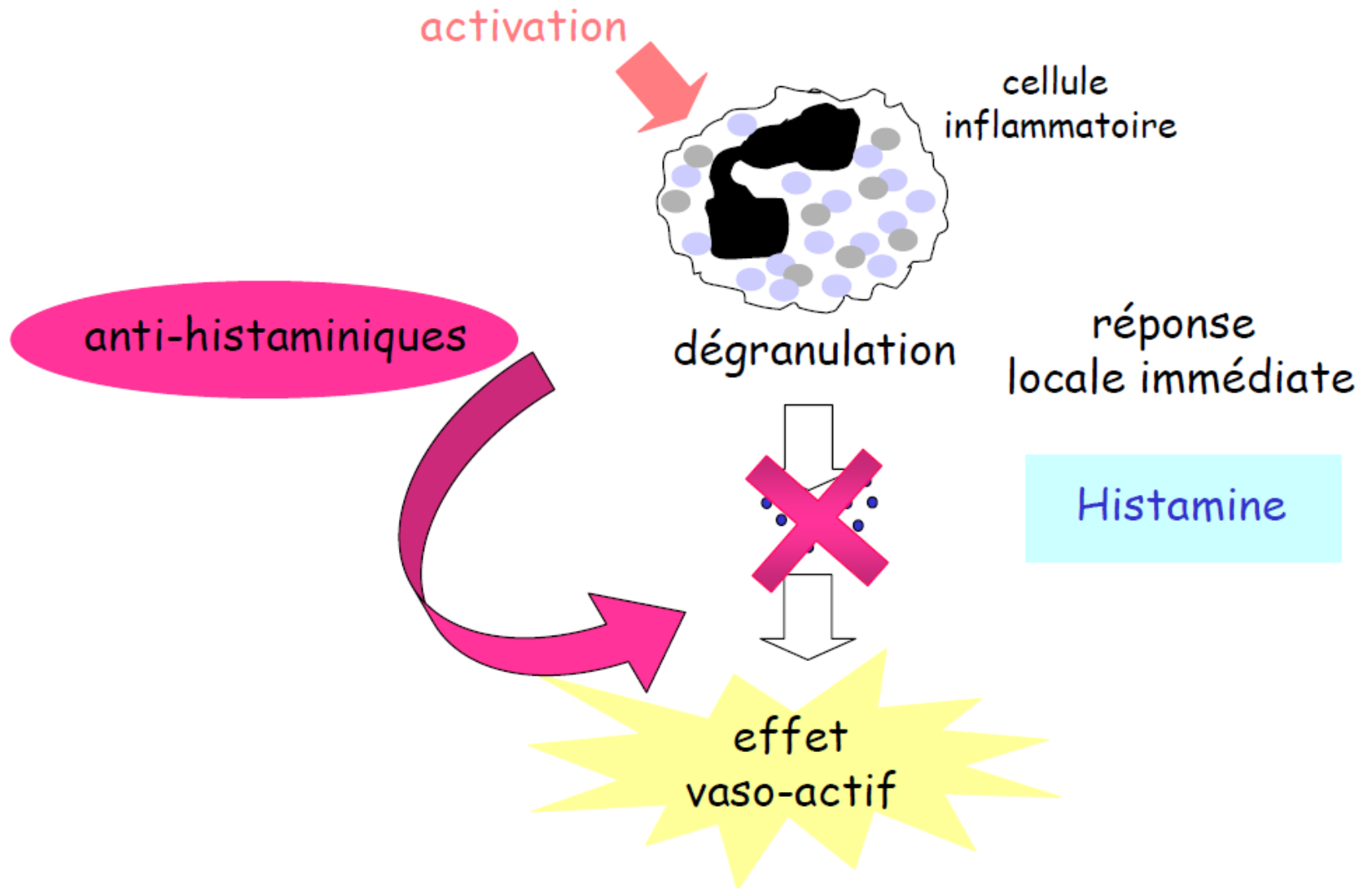


axe hypothalamo-hypophysaire

phase de **RÉSOLUTION**  
les glucocorticoïdes



# LES TRAITEMENTS ANTI-INFLAMMATOIRES



# LES TRAITEMENTS ANTI-INFLAMMATOIRES

## CORTICOIDES de synthèse

activité majorée par rapport aux glucocorticocoides naturels (5-30 x >cortisol)  
effets courts (prednisone)  
effets intermédiaires (paraméthasone)  
effets longs (dexaméthasone)

anti-inflammatoires  
et  
immunosuppresseurs



### INHIBITION

- ◆ synthèse de cytokines (IL1, IL6)
- ◆ production médiateurs lipidiques (PLA2)
- ◆ action des protéases
- ◆ synthèse NO
- ◆ perméabilité vasculaire

La réaction INFLAMMATOIRE

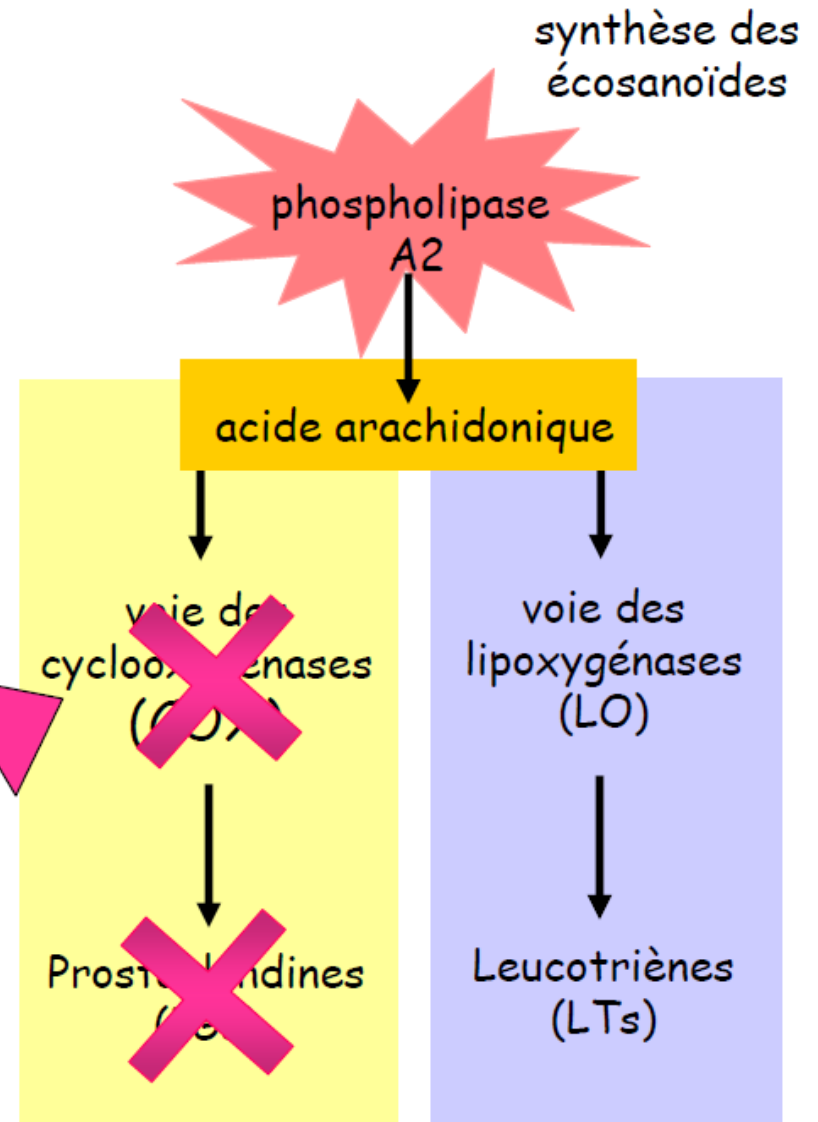
Effets indésirables  
diabète sucré  
rétention hydrosodée  
effets secondaires digestifs  
ostéoporose...etc

# LES TRAITEMENTS ANTI-INFLAMMATOIRES

anti-inflammatoires  
non stéroïdiens = AINS

- ◆ anti-inflammatoires
  - ◆ antalgiques
  - ◆ antipyrétiques
- (aspirine, ibuprofène, indométacine)

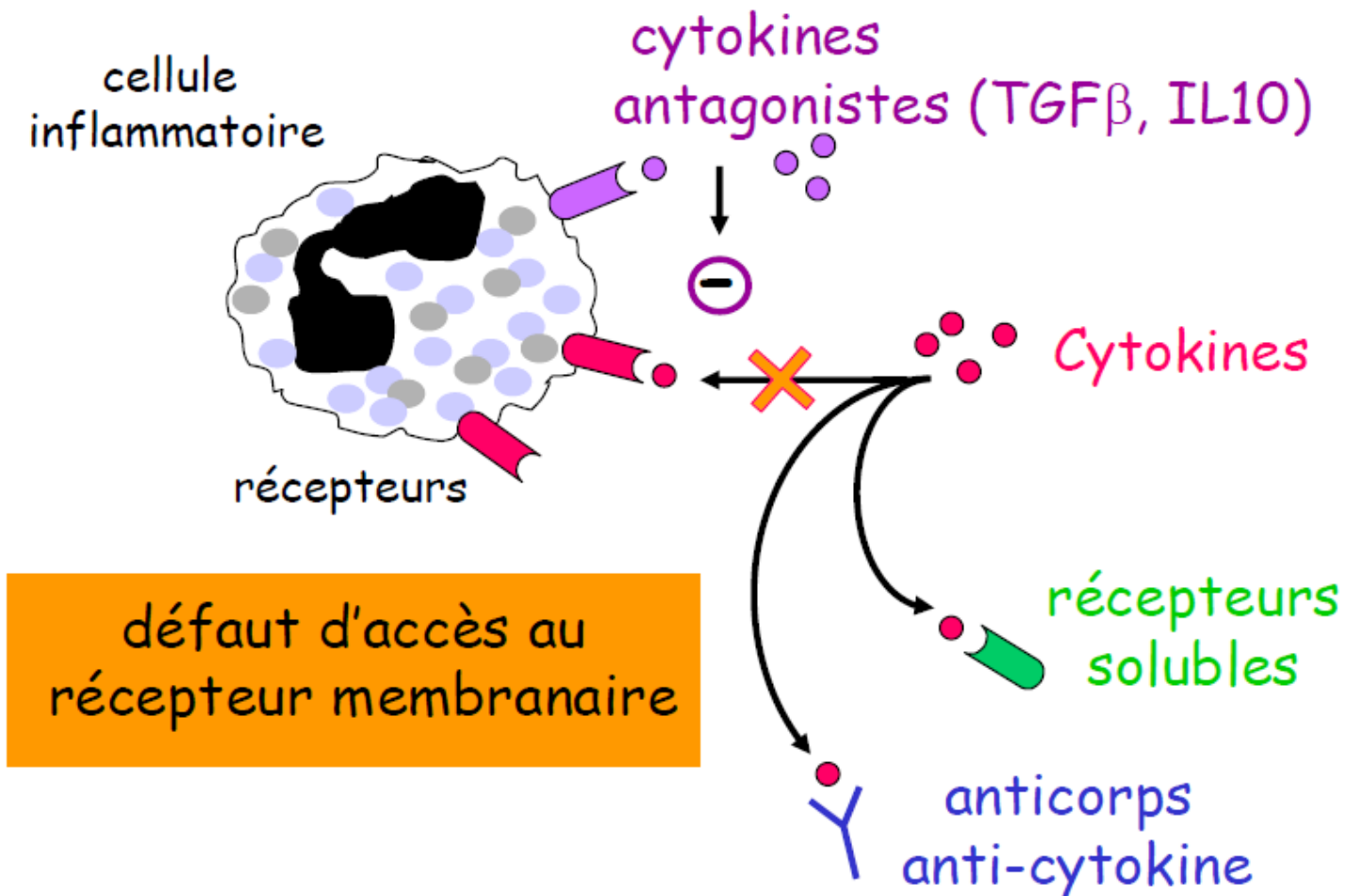
Effets indésirables  
irritant pour la muqueuse  
gastro-intestinale,  
ulcération





# LES TRAITEMENTS ANTI-INFLAMMATOIRES

action sur les cytokines pro-inflammatoire



## La réaction INFLAMMATOIRE



adaptée



réponse PROTECTRICE



inadaptée ou mal contrôlée



**agressive** et entretenue



situation PATHOLOGIQUE

# SYNDROMES INFLAMMATOIRES

exemples

◇ allergies, hypersensibilités

◇ pathologies infectieuses

Parasitoses (bilharzioses...), infections virales chroniques (HIV, hépatite...)

◇ maladies auto-immunes

lupus érythémateux, diabète, polyarthrite rhumatoïde...

◇ colites inflammatoires

maladie de Crohn, colite ulcéreuse

◇ maladies neurodégénératives

Alzheimer, Parkinson, chorée de Huntington, sclérose en plaques...

◇ néoplasies

cancer et métastases

# L'Inflammation

- Synthèse excessive ( $\uparrow$  taux sanguin) de protéines « de l'inflammation », d'origine hépatique (**CRP**, haptoglobine, fibrinogène, céruloplasmine, etc.), macrophagique (ferritine) ou lymphocytaire ( $\gamma$ -globulines).
- $\uparrow$  **vitesse de sédimentation globulaire**, conséquence  $\uparrow$  de protéines « de l'inflammation» (notamment du fibrinogène)

**VS** mesurée en millimètres à la 1ère heure limite supérieure :

- âge en années divisé par deux chez l'homme
- âge en années + 10 divisé par deux chez la femme

**CRP** cinétique rapide demi-vie très courte ( $<1$  jour), infection

**VES** cinétique lente, chronique

Syndrome dissocié : VES  $\uparrow$  : hypergGB, anémie, hémodilution (Gros, IC)

VES N : polyglobulie, hémococoncentration,  
cryoglobulinémie

**Phospholipides  
membranaires**

PAF

**Phospholipase A2**

**Acide Arachidonique**

**Inflammation**

**Lipo-oxygénase**

**Cyclo-oxygénases 1&2**

Endoperoxydes

**Leucotriènes**

Médiateurs de  
l'inflammation

**Prostaglandines**

LTB4 – LTC4 – LTD4

PGI2 – PGE

**Lipoxines**

PGF2– TXA2

# PROSTAGLANDINES

Hormones locales, spécifiques de tissus et fonctionnant par paires pour une homéostasie locale fine

<b>ORGANES</b>	<b>PG et TX</b>	<b>EFFETS</b>
Vaisseaux	PGF <sub>2</sub> $\alpha$ , TXA <sub>2</sub> PGI <sub>2</sub> , PGE	Vasoconstriction Vasodilatation
Plaquettes	TX PGI <sub>2</sub> , PGE	Proagrégant Antiagrégant
Bronches	PGF, TXA <sub>2</sub> PGI <sub>2</sub> , PGE	Contraction Dilatation
Intestin	PGE, PGF	Nausées, diarrhée
Estomac	PGI <sub>2</sub> , PGE	↘ sécrétion gastrique
Utérus	PGE, PGF	Contractions
Rein	PGE <sub>1</sub> , PGI <sub>2</sub>	↗ débit sanguin rénal

# RÉGULATION DES CYCLO-OXYGÉNASES 1 et 2

**Stimulus Physiologiques**



Toutes les cellules  
**COX-1 Constitutive**



Thromboxane  
A2 (plaquettes)

Prostacycline  
(endothélium,  
muqueuse  
gastrique )

Prostaglandine  
E2 (rein)

**Stimulus Inflammatoires**



Macrophages / autres cellules  
**COX-2 Inductible**



Protéases

Prostaglandines

Autres  
médiateurs de  
l'inflammation



**Inflammation**

# **ANTI-INFLAMMATOIRES NON STERIDIENS (AINS)**

- ⇒ **Propriétés et mécanisme d'action**
- ⇒ **Classification et structure**
- ⇒ **Pharmacocinétique**
- ⇒ **Effets indésirables**
- ⇒ **Utilisation en thérapeutique**
- ⇒ **Interactions médicamenteuses**



# AINS

- Les **AINS** regroupent un ensemble des **médicaments symptomatiques inhibiteurs de la synthèse des PG**.
- Ce mécanisme d'action commun confère aux AINS leurs propriétés et de leurs effets indésirables.
- La diminution de la synthèse des PG par les AINS est **consécutives à l'inhibition plus ou moins sélective des iso-enzymes de la *Cyclooxygenase* (Cox)**.

# AINS Propriétés thérapeutiques

- **ACTION ANTIPYRETIQUE**

Les AINS diminuent la fièvre quelle qu'en soit l'origine : infectieuse, inflammatoire ou néoplasique.

- **ACTION ANTALGIQUE**

Les AINS sont efficaces sur un large éventail de syndromes douloureux par excès de nociception :

- aigus : douleurs dentaires, postopératoires, post-traumatiques, céphalées ou migraines, coliques néphrétiques, pathologie ORL, etc. ;
- chroniques : affections rhumatologiques dégénératives, douleurs néoplasiques (où ils forment avec le paracétamol le premier palier de la stratégie thérapeutique préconisée par l'OMS)

# AINS Propriétés thérapeutiques (2)

- **ACTION ANTI-INFLAMMATOIRE**

Cette action porte principalement sur la composante vasculaire de la réaction inflammatoire, responsable de la classique tétrade : œdème, douleur, rougeur, chaleur (à l'origine de l'impotence fonctionnelle).

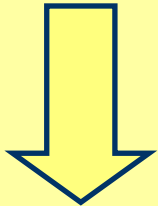
Elle est mise à profit au cours des accès aigus microcristallins (goutte, chondrocalcinose) et des rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde et spondylarthropathies surtout).

Requiert généralement des posologies plus élevées que celles nécessaires pour autres actions (≠ présentations).

# PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

## Paracétamol

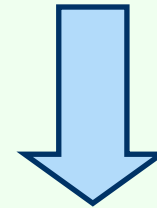
Mécanisme d'action  
Inhibition de la COX  
au niveau central



Antipyrétique  
Antalgique

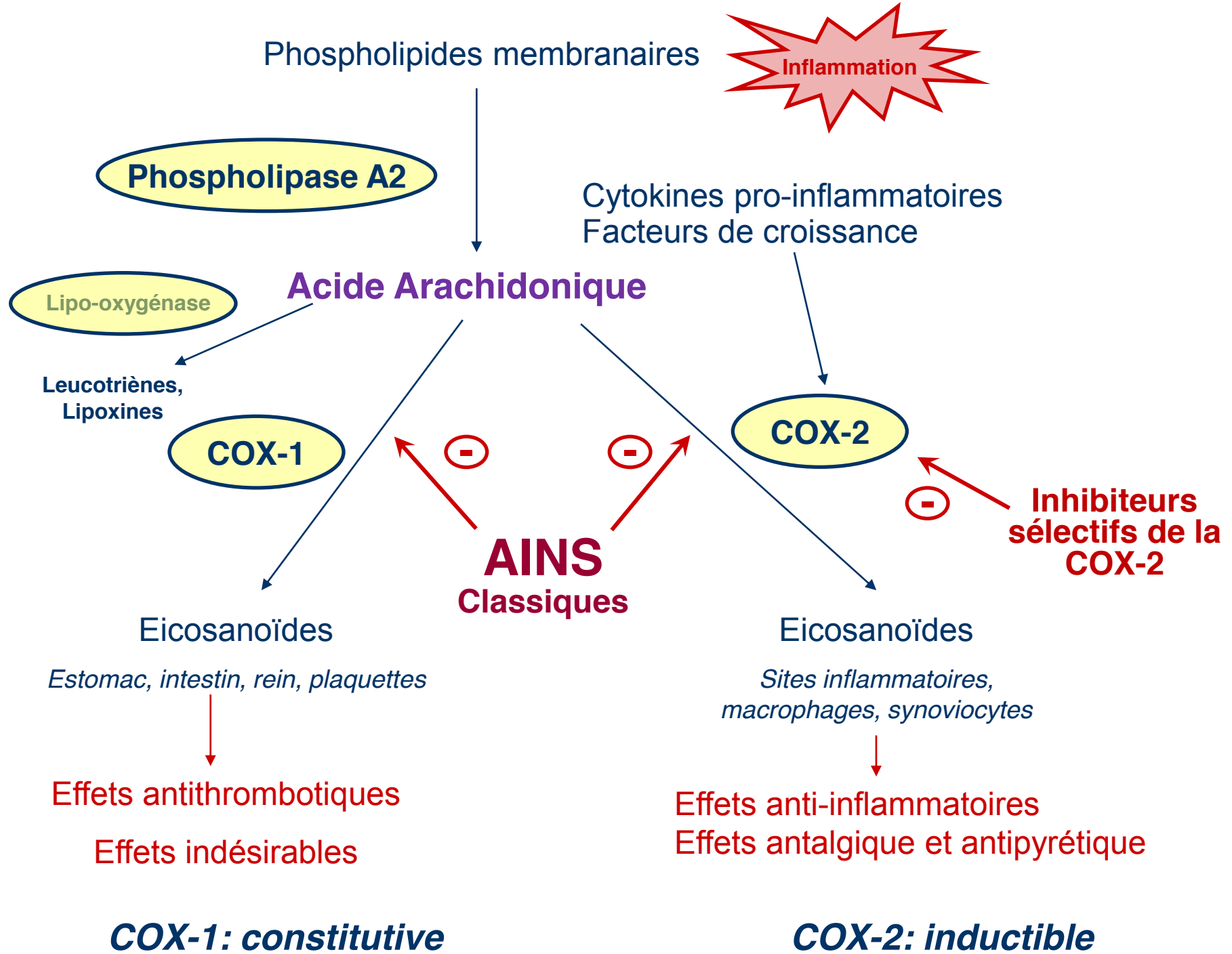
## Ibuprofène

### Aspirine



Antipyrétique  
Antalgique  
Anti-inflammatoire  
Antiagrégant

(Le paracétamol n'est pas un AINS)



# AINS : Mécanismes d'action

## Aspirine

Inhibition irréversible  
acétylation des COX

Dérivés de l'acide propionique :  
Ibuprofène, Naproxène  
de l'acide acétique: Indométhacine  
des acides énoliques : Piroxicam

Inhibition réversible  
compétitive avec l'acide  
arachidonique pour le site  
active des COX-1 et 2

# AINS : Classification / sélectivité

Groupe	Spécialités
anti-COX 1 préférentiel	Aspirine Indométacine
anti-COX 1 sélectif	Aspirine à faibles doses ( $< 300$ mg/j)
anti-COX non sélectif	Diclofenac Ibuprofène Naproxène
anti-COX 2 préférentiel	Méloxicam Nimesulide
anti-COX 2 sélectif	Célécoxib Etoricoxib

# CLASSIFICATION ET STRUCTURE DES AINS

## Acides carboxyliques

### Salicylates

Ac. Acétylsalicylique  
Salsalate  
Diflunisal  
Fendosal

### Acides acétiques

Indométacine  
Acémétacine  
Sinmétacine  
Sulindac  
Tolmétine  
Zomépirac  
Diclofénac  
Fenclofénac  
Isoxépac

### Acides propioniques

Ibuprofène  
Flurbiprofène  
Naproxène  
Kétoprofène  
Fénoprofène  
Bénoxaprofène  
Indoprofène  
Pirprofène  
Carprofène

### Fénamates

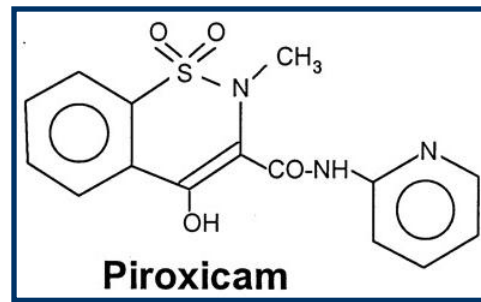
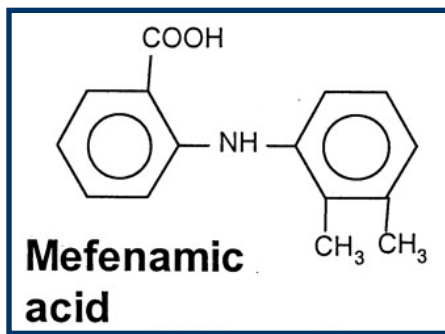
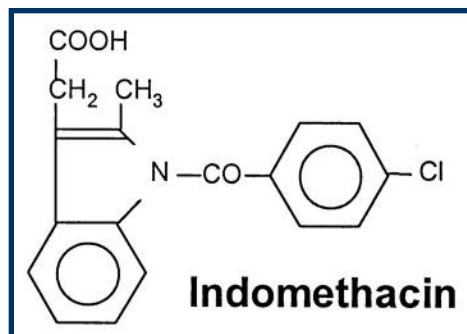
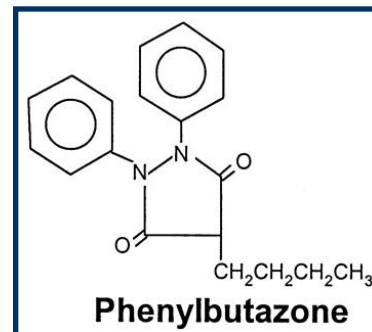
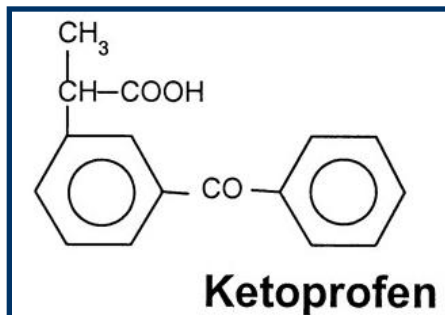
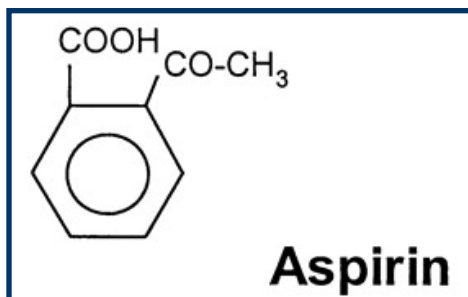
Acide méfénamique  
Acide flufénamique  
Méclofénamate  
Acide niflumique  
Acide tolfénamique  
Flunixine  
Clonixine

## Pyrazolés

Phénylbutazone  
Féprazone  
Apazone  
Trimétazone  
Mofébutazone  
Kébutazone  
Buxibuzone

## Oxicams

Piroxicam  
Isoxicam  
Ténoxiam





# Inhibiteurs sélectifs de la COX-2

- En France, il existe deux **coxibs**, qui sont utilisés par voie orale :
  - le célécoxib (Célébrex®)
  - le étoricoxib (Arcoxia®).

« En fonction de l'augmentation des risques cardiovasculaires thrombotiques il doit être prescrit à la dose minimale journalière efficace pendant la période la plus courte possible »

La nécessité du traitement et son efficacité devront être réévaluées périodiquement

# EFFETS INDESIRABLES DES AINS (1)

- Tous les AINS exposent virtuellement aux mêmes complications.
- L'incidence d'un effet indésirable donné dépend de la **nature** de l'AINS et souvent de sa **posologie** ainsi que du **terrain** du malade et des médicaments **associés**.
- Les facteurs physiopathologiques et pharmacologiques favorisant la survenue des accidents graves constituent les principales contre-indications et précautions d'emploi des AINS.

# EFFETS INDESIRABLES DES AINS (2)

- **Digestifs (même avec les coxibs)**
  - ⇒ Dyspepsie, douleurs, brûlures épigastriques, nausées (manifestations fonctionnelles fréquentes et rapidement résolutives à l'arrêt, elles sont mal corrélées à l'existence de lésions de la muqueuse gastroduodénale)
  - ⇒ Hémorragies digestives (oesophagite, ulcère GD, diverticulites)
- **Hépatiques**
  - ⇒ élévation des transaminases
  - ⇒ Hépatite cytolytique
  - ⇒ Syndrome de Reye Syndrome de Reye (aspirine)
- **Toxicité Rénale**
  - ⇒ Néphrite interstitielle immuno-allergique
  - ⇒ Insuffisance rénale oligo-anurique (fréquemment liée à l'indométacine)
  - ⇒ Néphropathie aux AINS (après utilisation prolongée à fortes doses)

# EFFETS INDESIRABLES DES AINS (3)

- **Cutanés** - Érythème
  - Urticaire
  - Toxidermie (syndrome de Steven-Johnson et synd. de Lyell)
- **Accidents thrombotiques** (IAM, AVC) par ↑ PAS (coxibs)
- **Hématologiques** - Effet antiagrégant plaquettaire
  - Pancytopénie (pyrazolés), anémie
- **Bronchopulmonaires** - Asthme (aspirine)
- **Neurosensoriels** - Bourdonnements d'oreille et céphalées (asp.)
  - Vertiges
  - ↘ acuité auditive
  - Atteinte cornéenne
  - Troubles psychiques

# TOXICITE DES AINS ET DU PARACETAMOL

	Ibuprofène	Aspirine	Paracétamol
Dose toxique (en 1 prise)	100 mg/kg	100 mg/kg	100 mg/kg
Allergies	Fqce << Aspirine <b>Croisée avec l'aspirine</b>	Asthme, urticaire, choc <i>Population générale: 0,3%</i> <i>Asthmatiques: 4%</i> <i>Urticaire chronique</i>	Très rare
Estomac	Fqce << Aspirine Troubles digestifs banals (nausées...) Erosions, hémorragies	Troubles digestifs banals (nausées...) Erosions, hémorragies	/
Foie	Rare	Rare	Seulement en cas de surdosage
Rein	Oui, dose-dépendant	Oui, dose-dépendant	/
Hématologique	↗ Risque hémorragique ↗ TS Durée d'action / Pq moins longue	↗ Risque hémorragique ↗ TS	/
Autres	/	Syndrome de Reye	/

# PRINCIPES D'UTILISATION DES AINS EN RHUMATOLOGIE

- Le recours aux AINS ne s'impose en pratique que lors des rhumatismes inflammatoires (les spondylarthropathies surtout).
- Les AINS apparaissent comme une alternative aux autres analgésiques lorsque ceux-ci sont inefficaces, contre-indiqués ou mal tolérés.
- Le paracétamol reste à cet égard l'antalgique de première intention dans la plupart des syndromes douloureux d'intensité modérée, notamment chez le sujet âgé.
- Il est souvent préférable d'employer un corticoïde à faible dose par voie orale dans la polyarthrite rhumatoïde chez un patient à risque digestif ou rénal vis-à-vis des AINS.

# PRINCIPES D'UTILISATION DES AINS EN RHUMATOLOGIE

- Choix empirique
- Variabilité individuelle (réponse thérapeutique, tolérance)
  - Débuter à faibles doses (ou dose minimale utile car les principaux effets indésirables des AINS sont dose-dépendants)
  - Tester l'effet (une semaine)
  - Augmenter les doses en cas de besoin
  - Réduire les doses dès l'amélioration
  - Eviter les associations d'AINS
  - S'agissant de **médicaments purement symptomatiques** le traitement doit être interrompu pendant les périodes de rémission

# AINS : INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES



- **Interactions pharmacocinétiques**

- Par inhibition des PG diminution de la perfusion rénale diminution de l'excrétion du : Lithium et Metformine
- Méthotrexate : déplacement de la liaison aux protéines plasmatiques (potentialisation)
- Si la voie métabolique principale dépendante du CYP3A4
  - Attention avec le Kétoconazole un puissant inhibiteur du CYP3A4
  - Attention la Rifampicine un puissant inducteur des enzymes du CYP

- **Interactions pharmacodynamiques**

- Anticoagulants oraux (warfarine) : augmentation du INR, perturbation de la fonction plaquettaire
  - Diurétiques, IEC et AATII : les AINS peuvent ↓ effet AHT
  - Ciclosporine et tacrolimus : les AINS peut augmenter leur effet néphrotoxique
  - Sulfamides hypoglycémifiants
- ⇒ à éviter l'administration simultanée, adaptation des posologies



# Attention aines



- **Grossesse-Allaitement**

- Potentiel tératogène expérimental (coxibs)
- En inhibant Cox-2, les AINS exercent une activité tocolytique et exposent le foetus à une fermeture prématurée du canal artériel et à une insuffisance rénale à partir du 6<sup>ème</sup> mois

- **Enfant**

- **Syndrome de Reye** : atteinte cérébrale non inflammatoire et une atteinte hépatique (8 cas pour  $10 \times 10^6$  enfants atteints de virose, en particulier varicelle et épisodes d'allure grippale, recevant de l'aspirine)
- **Maladie de Widal**, triade asthme, intolérance à l'Aspirine et polypose nasale, avec en général sinusite hyperplasique, étroitement liée à des anomalies du métabolisme de l'acide arachidonique, en partie génétiques, probablement aussi liées à l'âge et faisant intervenir le système immunitaire

# Attention aines



- **Sujet âgé** : HTA, risque perforation diverticulose colique, + inhibiteur de la pompe à protons (lansoprazole, oméprazole)
- Éviter chez les **asthmatiques, entérocolopathies inflammatoires**, les patients sous **anticoagulants** et avec antécédents d'**ulcère gastroduodéal**

# Glucocorticoïdes

- **Synthèse**
- **Propriétés et mécanismes d'action**
- **Structure - activité**
- **Effets physiologiques et pharmacologiques**
- **Pharmacocinétique**
- **Utilisations thérapeutiques**
- **Effets indésirables / interactions**
- **Arrêt du traitement et sevrage**

# LES CORTICOÏDES

- **Minéralocorticoïdes:**

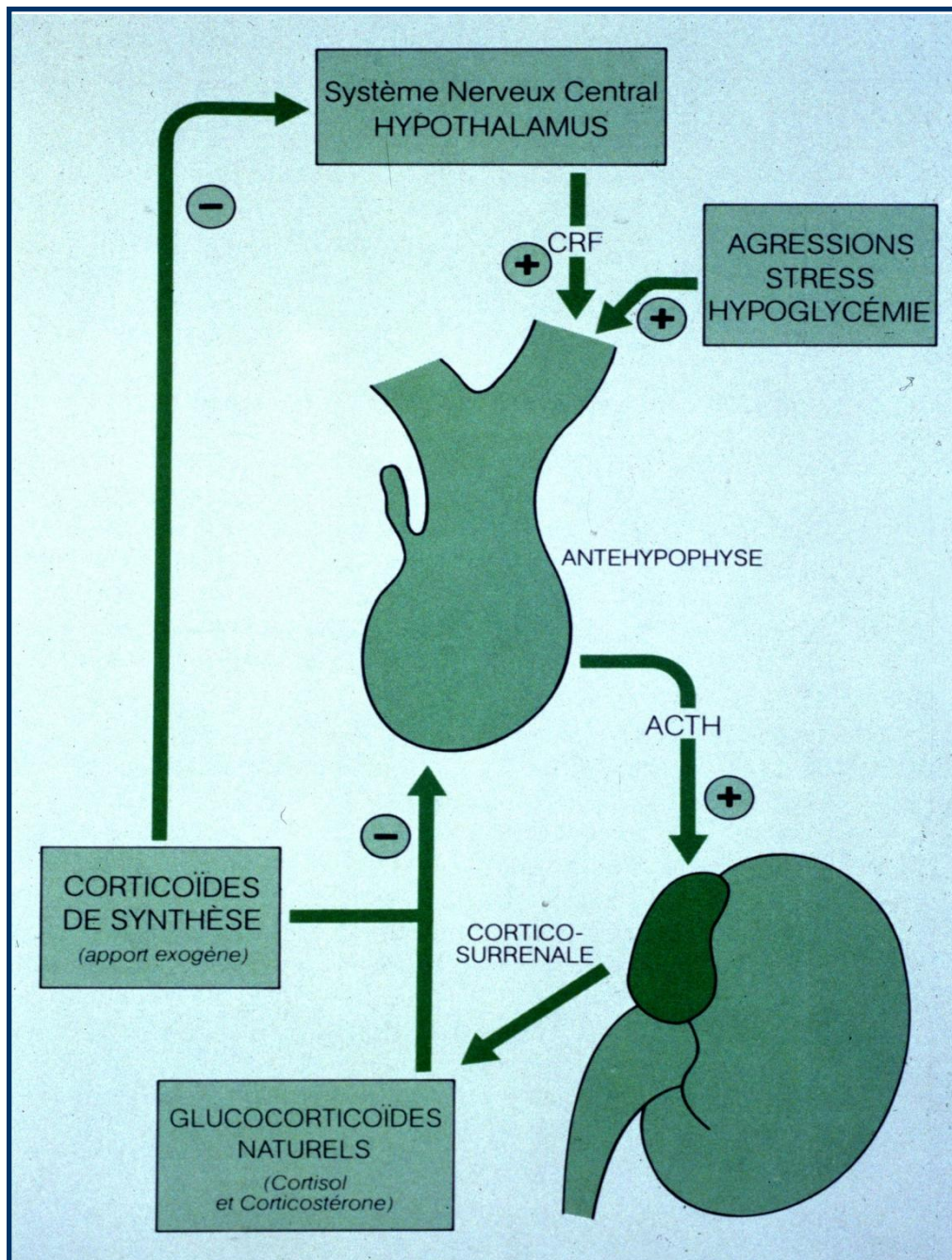
- ↳ Rétention hydrosodée

- **Glucocorticoïdes:**

- ↳ Propriétés anti-inflammatoires, anti-allergiques, immunosuppressives

- ⇒ Composés naturels: cortisol

- ⇒ Composés synthétiques et semisynthétiques



**Principe général de la freination de l'axe hypotalamo-hypophysaire par les glucocorticoïdes**

# Cortisol : Effets physiologiques et pharmacologiques

## • Métaboliques :

- **Anabolique** : Foie
- **Catabolique** : Muscle, Adipocyte, Os, Tissu Conjonctif

## • Anti-inflammatoires :

- ➤ **Perméabilité capillaire**
- ➤ **Adhésion** (macrophages et granulocytes)
- ➤ **Phagocytose**
- ➤ **Bradykinine**
- ➤ **Protéases**

## • Immunosuppresseurs :

- Lymphocyte T
- Interleukines 1,2,3,6 etc
- TNF-alpha
- Interleukine cérébrales (contrôle de la T corporelle)

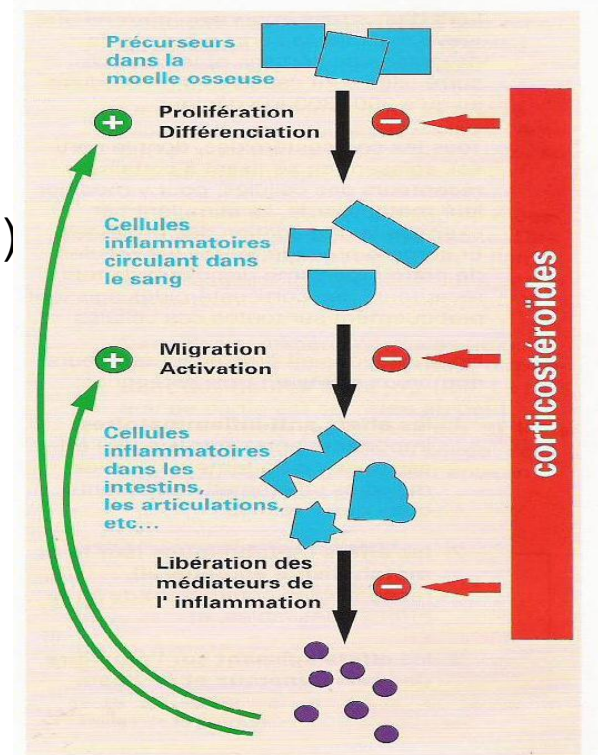


Fig. 4: Inhibition de l'inflammation par les corticostéroïdes

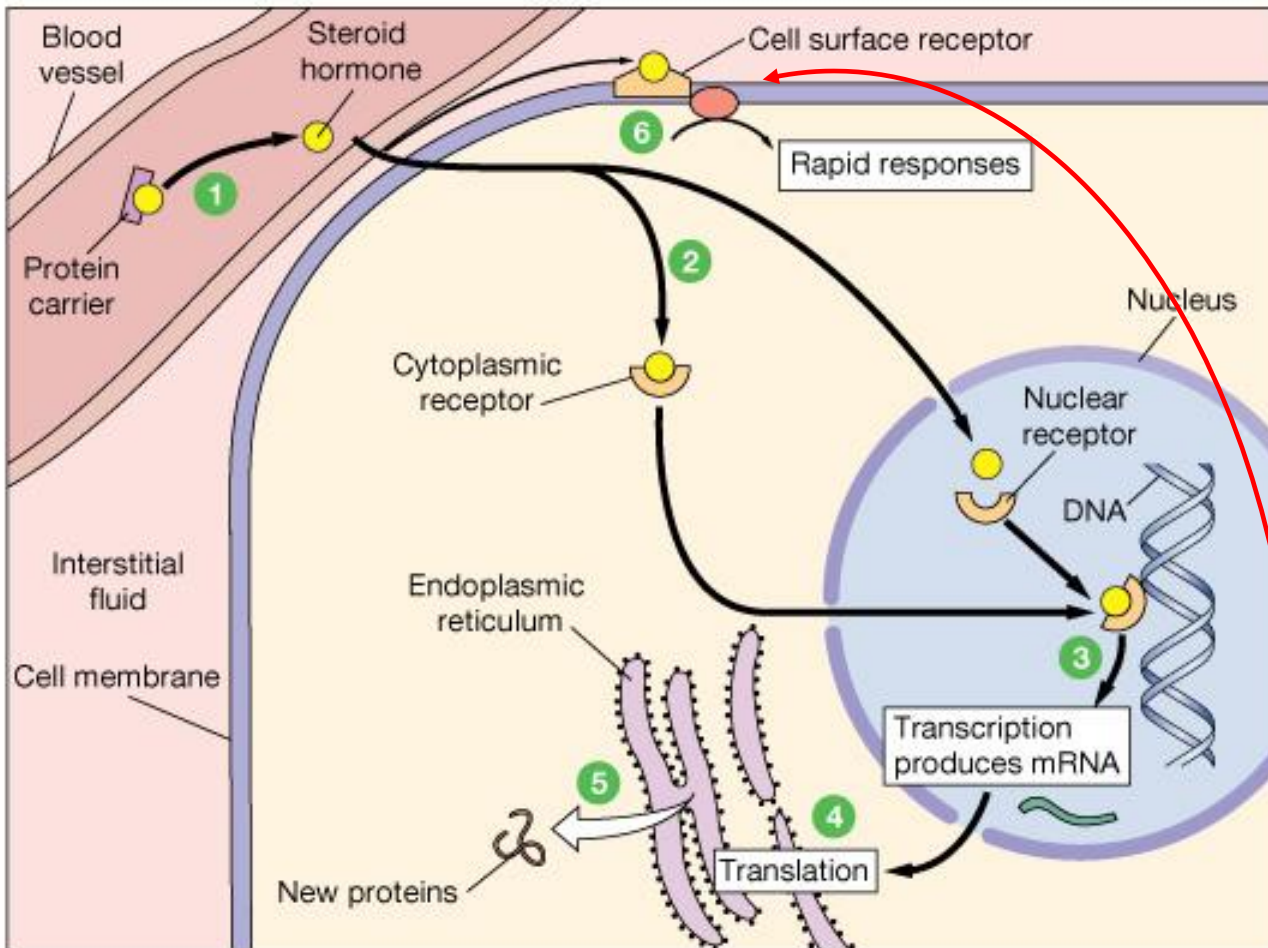
**Les récepteurs des hormones stéroïdiennes sont des récepteurs intracellulaires homodimériques.**

**En l'absence d'hormone les récepteurs GR, (monomériques et inactifs) sont piégés dans le cytoplasme, par des protéines inhibitrices.**

**Une fois associés à leur ligands, ils peuvent subir une translocation vers le noyau et activer la transcription des gènes cibles.**



# MECANISME D'ACTION DES CORTICOÏDES



1 Most hydrophobic steroids are bound to plasma protein carriers. Only unbound hormones can diffuse into the target cell.

2 Steroid hormone receptors are in the cytoplasm or nucleus.

3 The receptor-hormone complex binds to DNA and activates or represses one or more genes.

4 Activated genes create new mRNA that moves back to the cytoplasm.

5 Translation produces new proteins for cell processes.

6 Some steroid hormones also bind to membrane receptors that use second messenger systems to create rapid cellular responses.



# RECEPTEURS aux GLUCOCORTICOIDES

Les corticostéroïdes ont la même affinité pour les récepteurs des minéralocorticoïdes (MR) que l'aldostérone.

Comment est-il possible maintenir l'apparente spécificité de l'aldostérone pour le MR, face aux niveaux beaucoup plus élevés de glucocorticoïdes circulants ?

- Récepteurs des minéralocorticoïdes confinés organes excréteurs (rein, colon et les gl. salivaires et sudoripares).
- L'iso enzyme type 2 de la 11-B-hydroxystéroïde déhydrogénase (également présente dans ces organes) transforme les glucocorticoïdes en 11 keto-derivés (cortisol en cortisone) incapables de lier les récepteurs MR.  
(Réaction inverse : foie et adipocyte).

# MÉCANISMES D'ACTION DES CORTICOÏDES

- ✓ **Mécanismes directs** : faisant intervenir les récepteurs aux corticoïdes (GCR) largement distribués dans le corps (\*)
  - ↗ synthèse de protéines anti-inflammatoires
  - blocage synthèse de protéines pro-inflammatoires (notamment cox2)

## **Différences pharmacogénétiques (GCR- $\beta$ )**

↳ Variabilité de la réponse au traitement: efficacité, toxicité

# MÉCANISMES D'ACTION DES CORTICOÏDES

✓ **Mécanismes indirects** : indépendants du GCR

- Interactions avec NF- $\kappa$ B et AP-1
- D'autres effets non génomiques: des glucocorticoïdes (tels l'interaction avec les catécholamines pour induire une dilatation de la musculature vasculaire et bronchial, ou la lipolyse) sont immédiats.

# RECEPTEURS aux GLUCOCORTICOIDES

Bien que la perte total de fonction des récepteurs aux glucocorticoïdes ou la suppression de glucocorticoïdes soient létales, l'interaction de GR avec l'ADN (GRE) ne l'est pas (BD du GR muté n'est pas létal).

Phospholipides membranaires

**Phospholipase A2**



Acide Arachidonique

**Induction de la lipocortine**

**Glucocorticoïdes**

**Effets anti-inflammatoires**

**Inhibition de l'induction de la Cox 2** par :

Des cytokines pro-inflammatoires  
Des facteurs de croissance  
Des hormones

**Lipo-oxygénase**



**Cyclo-oxygénases**

**Leucotriènes**

LTB4 – LTC4 – LTD4

**Lipoxines**

Endoperoxydes

**Prostaglandines**

PGD2 – PGE2 – PGF2

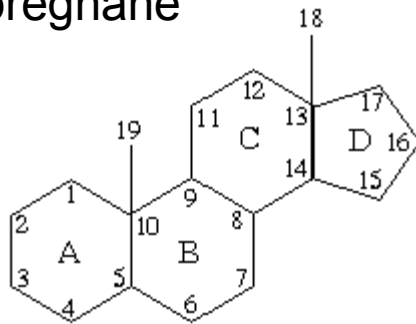
Prostacyclines – TXA2

# RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITE

- Cortisol GC Naturel
- Objectif des glucocorticoïdes dérivés de synthèse :
  - ↗ puissance anti-inflammatoire
  - ↘ action minéralocorticoïde
- Caractérisation des glucocorticoïdes de synthèse
  - Demi-vie plasmatique
  - Demi-vie biologique (*inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire*)

# RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITE

Noyau prégnane



- **Double liaison en 1-2**
  - ↗ activité anti-inflammatoire
  - ↗ demi-vie plasmatique
  - ↘ effet minéralocorticoïde
- **Substitution en 16 (gpt méthyle ou hydroxyle)**
  - supprime l'activité minéralocorticoïde
- **Adjonction d'un fluor en 9**
  - ↗ activité anti-inflammatoire

Fonctions nécessaires à l' <b>activité glucocorticoïde</b>	Fonctions augmentant l' <b>activité anti-inflammatoire</b>
Cétone (C=O) en 3 Cétone en 20 Double liaison 4-5 sur le cycle A Hydroxy (OH) en 11 $\beta$	Double liaison 1-2 Fluor en 6 $\alpha$ ou 9 $\alpha$ Méthylation en 6 $\alpha$ Hydroxy en 17 et en 21

# ACTIVITE RELATIVE DES PRINCIPAUX GLUCOCORTICOÏDES

	Activité anti-inflammatoire	Activité métabolique relative	Activité minéralo-corticoïde	Demi-vie biologique (heures)	Dose équivalente (mg)
<b>Cortisol</b>	<b>1</b>	1	<b>1</b>	<b>8-12</b>	<b>20</b>
<b>Cortisone</b>	<b>0,8</b>	0,8	0,8		25
<b>Prednisolone</b>	<b>4</b>	4	0,8	<b>12-36</b>	5
<b>Prednisone</b>	<b>4</b>	4	0,8		<b>5</b>
<b>Méthylprednisolone</b>	<b>5</b>	5	0,5		4
<b>Triamcinolone</b>	<b>5</b>	/	<b>0,1</b>		4
<b>Paraméthasone</b>	<b>10</b>	/	<b>0,1</b>	<b>36-54</b>	2
<b>Bétaméthasone</b>	<b>25</b>	/	<b>0,1</b>		<b>0,75</b>
<b>Dexaméthasone</b>	<b>30</b>	17	<b>0,1</b>		<b>0,75</b>
<b>Cortivazol</b>	<b>60</b>	/	<b>0,1</b>	<b>&gt; 60</b>	<b>0,30</b>



# PHARMACOCINETIQUE DES CORTICOÏDES

- Absorption
  - F = 80-100%
  - T<sub>max</sub> = 1-2 heures
- Liaison aux protéines plasmatiques:
  - CBG (composés naturels)
  - Albumine (CS de synthèse)
- Métabolisme :
  - Oxydation **CYP3A** dépendante
  - Conjugaison de la fonction OH en C3
- Elimination : rénale

Demi-vie plasmatique(\*) comparée des principaux corticoïdes :

Cortisol	80-115 min
Cortisone	30 min
Prednisone	3,4-3,8 h
Prednisolone	2,1-3,5 h
Méthylprednisolone	1,3-3,1 h
Dexaméthasone	1,8-4,7 h
Cortivasol	> 5h

(\*) Durée d'action (demi-vie biologique) correspond à la durée de l'inhibition de l'axe corticotrope.

# Autres effets Pharmacologiques des Glucocorticoïdes (1)

des actions dues à l'analogie avec l'hormone naturelle

**Glucides:** diabétogène, augmentation sécrétion de glucagon, et de néoglucogénèse.

**Protides:** activation du catabolisme protidique avec bilan azoté négatif -> diminution de la masse musculaire, défaut de trophicité cutanée.

**Lipides:** action " permissive " concernant l'hormone de croissance et récepteurs bêta-adrénergiques sur adipocytes.  
Redistribution facio-tronculaire des graisses

## Autres effets Pharmacologiques des Glucocorticoïdes (2)

**Cellules immunocompétentes**: inhibition

**Ca<sup>++</sup>** : hypercalcémie et fuite urinaire

**Os** : arrêt de croissance, ostéoporose, décalcification  
diminution du transport intestinal du calcium, de la synthèse  
de collagène, augmentation de la résorption osseuse, fractures,

**Appareil cardio-vasculaire** : retentissement hydro-  
électrolytique avec hypertension artérielle, augmentation  
de la réactivité vasculaire aux substances vaso-actives

**SNC** : troubles de l'humeur et comportementaux, euphorie,  
insomnie

# INDICATIONS DE LA CORTICOTHERAPIE GENERALE

- **Affections rhumatismales**

- Polyarthrite rhumatoïde
- Radiculalgies
- Pseudopolyarthrite rhizomélique, maladie de Horton

- **Collagénoses** (traitement de choix des connectivites et vascularites)

- Lupus érythémateux disséminé
- Périartérite noueuse
- Autres : polymyosite, etc.

- **Affections digestives**

- Rectocolite hémorragique, maladie de Crohn
- Cirrhose biliaire primitive
- Hépatite chronique agressive

# INDICATIONS DE LA CORTICOTHERAPIE GENERALE

- **Affections pulmonaires**
  - Etat de mal asthmatique
- **Allergies**
- **Affections oculaires**
- **Affections dermatologiques**
- **Hémato-cancérologie**
  - Curatif
  - Palliatif
- **Affections rénales**
- **Autres:** sarcoïdose

# D'autres utilisations thérapeutiques

- Pharmacologique (doses supra «physiologiques»)
  - **Induction de la maturation chez le fœtus**
    - Maturation pulmonaire (nouveau-né prématuré)
  - **Immunosupresseur**
    - Rejet de greffe

# POSOLOGIES GLUCOCORTICOÏDES

- Posologies en équivalent prednisone

- Doses faibles: **0.1** à 0.2 mg/kg/jour
- Doses intermédiaires : **0.5** mg/kg/jour
- Doses fortes : **1** à 2 mg/kg/jour

# VOIES D'ADMINISTRATION

- **Générale**

- Orale +++ (le plus souvent en une prise matinale)
- Injectable IM/IV (si urgence ou vomissement) sol. aqueuses

- **Locale** en 1952 et elle a représenté une révolution thérapeutique.

- Dermatologie(\*): pommade, crème, gel, lotion, spray
- Ophtalmologie : collyre
- Pneumologie : nasale. Inhalée aérosol (budésonide)
- Rhumatologie : Infiltrations
- Gynécologie : ovules

- (\*) Sont principalement utilisées en thérapeutique les actions anti-inflammatoire et antiproliférative. Bonne pénétration donc possibilité des effets secondaires.



# LA PRESCRIPTION DE DERMOCORTICOIDES EN PRATIQUE

1. **Choix de la classe et de la forme galénique** en fonction de la **maladie** à traiter, de son **siège**, de l'**âge**.
2. **Rythme d'application** Une application par jour suffit en général (max. 2 par j) avec arrêt progressif
3. **Quantité nécessaire** selon la surface des lésions : 15 à 30 gr de crème = une application sur tout le corps. Prescription en nombre de tubes de 10, 15 ou 30 g. Dose à ne pas dépasser : 30 g/semaine de produit de classe II en entretien.
4. **Durée.**
5. **Évaluer le nombre de tubes utilisés** pour les traitements prolongés pour estimer le risque de complication si > de 60g d'un corticoïde de classe 2)
6. Cas particuliers : formes associées et occlusion ou non.

# Corticoïdes interactions médicamenteuses

*Avec des inducteurs enzymatiques puissants :*

- *Rifampicine*
- *Phénytoïne*
- *Phénobarbital*

# EFFETS INDESIRABLES EN FONCTION DU TYPE DE CORTICOÏDE

- **Effet anti-inflammatoire puissant, de courte durée**
  - Pas de freination de l'axe hypothalamo-hypophysaire
  - Effets gastro-intestinaux : nausées, vomissements, hémorragie digestive
- **Effet anti-inflammatoire moins puissant, prolongé**
  - Freination de l'axe hypothalamo-hypophysaire  
(1ere cause d'insuffisance surrénalienne secondaire)
  - Ralentissement de la croissance
  - Retard de maturation osseuse, ostéopénie
  - Retard pubertaire

# Effets secondaires précoces des GC

## Métaboliques

**Diabète induit**

**Hypokaliémie** (régime riche en k<sup>+</sup> avec o sans supplémentation)

**Rétention hydro sodée, prise de poids** (régime adapté et une éducation du patient)

## Décompensation psychiatrique

## Intolérance digestive

**antécédent ulcéreux,**

**facteurs de risque d'ulcère** (tabac, cirrhose, insuffisance rénale)

**association avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens**

# Effets secondaires tardifs des GC

- **L'ostéoporose**

Dès 3 mois de traitement plus de 30% des patients. **Sujets à risque** : sujets âgées, sujets alités, inflammation chronique, héparinothérapie au long cours, femmes ménopausées, intoxication alcoolique ou tabagique associée

**Prévention :** Femme ménopausée: **systematique**

Femme non ménopausée/homme: ostéodensitométrie < -1 DS

**Biphosphonate:** AMM dans cette indication

- **Ralentissement de la croissance**, retard de maturation osseuse, retard pubertaire, ostéopénie :

**Prévention :** Respecter les indications, choisir un corticoïde de demi-vie courte, Utiliser la dose minimale nécessaire, Administrer le matin et dès que possible 1 jour sur 2

# Effets secondaires tardifs 2

- **L'infection Immunosuppression** (immunité cellulaire) : infections opportunistes : Tuberculose+++ : dépister une primo-infection, RxTh risque de réactivation : monothérapie isoniazide 6 mois .

**A risque** : les sujets âgés, cirrhose , néoplasie, Co prescription d'immunosuppresseurs (Imurel, Ciclophosphamide).

***Infection (sans fièvre!) tuberculose, herpès, candida***

**Peau/Muscle** : fragilité cutanée, hématomes spontanés, retard à la cicatrisation, hirsutisme, ruptures tendineuses, myopathie cortisonique  
- Répartition des graisses : **syndrome cushing**.

**Complications ophtalmologiques :**

- **Cataracte cortisonique**, après 2 ans de traitement, souvent bilatérale et toujours irréversible, chez 10% des patients.
- Glaucome chronique

**Complications cardio-vasculaires :** HTA, IVG

**Ostéonécrose** : Première cause d'ostéonécrose de hanche (dose, durée).

# MESURES ADJUVANTES A LA CORTICOTHERAPIE: UNE NECESSITE

- **Attention au terrain**
  - Diabétique, hypertendu, ulcéreux
  - Femme enceinte, enfant
- **Protection gastrique** non systématique
- **Régime alimentaire**
  - Hyperprotidique (diététicienne)
  - Désodé en fonction de la dose, l'âge, l'état CV
  - Limitation des sucres d'absorption rapide
  - Apport potassique: non systématique
  - Apport vitamino-calcique: systématique
    - Calcium: 500 mg à 1g/jour
    - Vitamine D: 400 UI/jour

# CONTRE-INDICATIONS DE LA CORTICOTHERAPIE

- **Absolue**: aucune si brève ou indication vitale
  - Herpès cornéen, zona oculaire, hépatites virales aiguës
- **Relatives**:
  - Ulcère gastro-duodéal en évolution
  - Cirrhose éthylique avec ascite
  - Goutte
  - Diabète
  - Tuberculose
  - Hypertension artérielle
  - Etats psychotiques
  - Ostéoporose
  - Etats infectieux ou mycosis non contrôlés



# Sevrage des Glucocorticoïdes

Bien que **fort utiles** en nombreuses indications, en raison de la fréquence et de la gravité de leurs **effets indésirables**, il est néanmoins toujours recommandé de n'administrer que la **dose minimale efficace** et de **ne pas répéter ou prolonger inutilement** les traitements.

# Indications au Sevrage des Glucocorticoïdes

- 1) L'**effet** thérapeutique **maximum** désiré a été **atteint**
- 2) Le **bénéfice** thérapeutique est **insuffisant**
- 3) Des **effets indésirables** qu'on ne parvient pas à maîtriser sont apparus

Deux complications de la corticothérapie impliquent l'arrêt immédiat (sans sevrage) :

- la **psychose aiguë** car elle ne répond généralement pas aux neuroleptiques et
- l'**ulcération de la cornée** due au virus herpétique (risque de cécité).

## Deux facteurs limitants :

- 1) **Recrudescence de la maladie de base**
- 2) **Symptômes de déficit** en glucocorticoïdes

D'un point de vu strictement endocrinologique, la prednisone peut être rapidement baissée à 5-10 mg (seul facteur limitant cortico- dépendance centrale, inconfortable en soi mais sans grand danger)

# Sevrage des Glucocorticoïdes, 2 schémas :

**1) Rapide** (s'il n'y a pas de risque de nouvelle flambée de la maladie de base)

- Chez un patient en bon état général un traitement glucocorticoïde instauré depuis moins de trois semaines peu être arrêté abruptement
- En l'absence de situation de stress 5 mg de prednisone (= 20 mg d'hydrocortisone) sont suffisants pour prévenir une crise d'Ins Surr
- Quelque soit la dose initiale de prednisone diminuer à 10 mg/j (ou dose équipotente d'un autre GC) en une semaine, si bonne tolérance diminuer à 5 mg/j en une semaine.
- Maintenir une dose de 2,5 a 5 mg de prednisone pendant deux à quatre semaines avant d'interrompre le traitement en expliquant les symptômes d'une insuffisance surrénalienne

# Sevrage des Glucocorticoïdes

## 2) Schéma lent

- Pour tout traitement prolongé (et toujours pour les sujet âge ou soins palliatif)
- Diminuer toutes les une à deux semaines la dose journalière de:
  - 10 mg si dose initiale de prednisone était  $> 60$  mg/j
  - 5 mg lorsque la dose de prednisone était entre 20-60 mg/j
  - 2,5 mg lorsque la dose de prednisone était entre 10-19 mg/j
  - 1 mg lorsque la dose de prednisone était entre 5-9 mg/j
  - 0,5 mg lorsque la dose de prednisone était  $< 5$  mg/j(ou alternant doses journalières 5 mg jours pairs, 5 mg jours impairs)

Remplacer par **Hydrocortisone** (10 mg/m<sup>2</sup>/j) lorsqu'on arrive à l'équivalent posologique

# Insuffisance corticotrope : clinique

- **Asthénie, Anorexie**
- **Douleurs abdominales, articulaires et musculaires**
- **Fièvre**
- **Nausées et vomissement,**
- **Hypotension**
- **Déshydratation** (Ionogramme normal ou hypoNa par hémodilution)

# Sevrage des Glucocorticoïdes

Des tests endocrinologiques pendant le sevrage (cortisolémie basale le matin à jeun) ne sont nécessaires que :

Qu'en cas d'apparition de symptômes d'une **Insuffisance surrénalienne**

Chez les patients le plus fragiles ou gravement malades lorsqu'on atteint la posologie de 5 mg /j ou son équivalent

Patient aux urgences : possibilité d'une d'une insuffisance surrénalienne secondaire au sevrage face à un patient présentant la combinaison paradoxale d'une apparence cushingoïde (visage lunaire, obésité tronculaire, « bosse de bison », hirsutisme, acné, vergetures) et signes d'une insuffisance surrénalienne.

Cortisolémie < 250 nMoles/l reflète une probable suppression persistante



# ***GC à retenir 1* : Règles de prescription:**

## **Toujours:**

- Dose minimale efficace
- Durée la plus courte possible
- Décroissance progressive

## **Mesures adjuvantes:**

- Systématiques pour - dose > 10mg/j,  
- cures prolongées

## **Régime :**

- Normocalorique
- Hyperprotidique
- Sans sel
- Pauvre en sucre rapide
- Riche en calcium

## **Supplémentations**

- Calcique: 1g/j
- Vitamine D (cacit D3 1/J)
- K+: selon iono (et dose) Diffu K (1 à 3/j)

## **+/- Protecteurs gastriques**



## ***GC à retenir 2 :* Bilan avant traitement**

### **Clinique**

Poids

TA

Infections?

### **Biologique**

Glycémie, iono (K+)

### **+/- autres**

Thorax

Déensitométrie osseuse

Ophthalmologique

### **Information +++++**

## **GC à retenir 3 : Principes thérapeutiques**

- **Dosage individuel et individualisé**
  - « titrer » le patient en fonctions de critères cliniques objectifs prédéterminés
- Traitement toujours palliatif, jamais causal ou spécifique
- Traitement avec une seule dose même très élevée comporte peu de risques
- Traitement de courte durée (moins de une semaine) comporte peu de risques
- **Traitement de longue durée comporte des risques :**
  - Effets indésirables
  - Inhibition de l'axe hypophyso-surrénalien
- **Arrêt brusque après un traitement de longue durée comporte des risques**
  - Insuffisance surrénalienne aiguë

## **GC à retenir 4 : Effets indésirables**

- **Effets endocriniens**
  - Freination de l'axe hypothalamo-hypophysaire (risque ↗ si stress)
  - Retard de croissance
- **Effets métaboliques**
  - Obésité avec troubles de la répartition des graisses
  - Perturbations de la glycorégulation
  - Hyperlipidémie
- **Effets cardiovasculaires**
  - Rétention hydrosodée, HTA
  - Alcalose avec hypokaliémie
- **Effets immunosuppresseurs**
  - Infections bactériennes, virales et fongiques (sans fièvre!)
- **Effets gastro-intestinaux**
  - Ulcère, hémorragie
  - Pancréatite
- **Effets musculosquelettiques**
  - Ostéoporose
  - Ostéonécrose aseptique
  - Myopathie proximale
- **Effets neurologiques**
  - Troubles neuropsychiatriques
- **Effets cutanés**
  - Fragilité cutanée
  - Acné
  - Hirsutisme
- **Complications oculaires**
  - Cataracte
- **Accidents immuno-allergiques**

## GC à retenir 5 : Arrêt d'une corticothérapie prolongée

↳ 2 problèmes différents:

- **Rebond** de l'affection traitée
- Risque **d'insuffisance surrénale** (constant si  $\geq$  qqs mois)
- **Sevrage lent par paliers + substitution par hydrocortisone**  
~10mg/m<sup>2</sup>/j lorsqu'on arrive à l'équivalent posologique, en 2 prises quotidiennes
- Doubler voire tripler la dose en cas de stress
- Tant que la cortisolémie du matin est basse, poursuivre ce schéma
- Si la cortisolémie matinale est normale, faire un test à l'ACTH
  - Si le test est anormal, poursuivre le traitement substitutif
  - Si le test est normal, on peut arrêter l'HC

## **DERMOCORTICOIDES** *à retenir 6* :

1. Actions anti-inflammatoire et antiproliférative, essentiellement utilisées en thérapeutique.
2. Classification fonction du niveau d'activité de I (très forte) à IV (faible) estimée d'après le test de vasoconstriction.
3. Les CS sont un traitement symptomatique et non pas étiologique.
4. La prescription en pratique associe le choix de la classe (fonction du diagnostic, de la topographie et de l'âge), de la galénique, le rythme d'application (inférieur ou égal à deux fois par jour), la quantité nécessaire selon la surface à traiter.
5. Le suivi est nécessaire en cas de dermatose chronique, surtout chez l'enfant.