

Anti inflammatoires Stéroïdiens

R 1.0.070523

Table des matières

1. Définition.....	2
2. Structure chimique et classification	2
3. Mécanisme d'action	2
3.1. Récepteurs aux glucocorticoïdes	3
3.2. Action directe sur la transcription	3
3.2.1. Régulation positive	3
3.2.2. Régulation négative.....	4
3.3. Action indirecte sur la transcription.....	4
4. Propriétés pharmacologiques	4
4.1. Effet anti-inflammatoire	4
4.2. Effet immunosuppresseur : diminution de	5
4.3. Effets métaboliques glucidiques :	5
4.4. Effets métaboliques protidiques :	5
4.5. Effets métaboliques lipidiques :	5
4.6. Effets métaboliques sur l'os, l'eau et les minéraux:	5
4.7. Autres effets.....	5
5. Pharmacocinétique	6
6. Indications	6
7. Effets secondaires	6
7.1. Syndrome de sevrage cortisonique en cas d'arrêt brutal	6
8. Contre-indications :	7
9. Interactions médicamenteuses.....	7
10. Mesures à prendre parallèlement au traitement	7

Liste des figures

Figure 1 Principaux corticostéroïdes.....	2
Figure 2 Entrée du corticoïde (1) par la membrane cytoplasmique, fixation sur le complexe HSP-GR-IR et dissociation du GR (2), entrée du complexe GR-Corticoïde au niveau du noyau (3).....	3
Figure 3 Régulation positive	4
Figure 4 Régulation négative.....	4

Anti inflammatoires Stéroïdiens

R 1.0.070523

1. Définition

Ensemble de molécules dérivées d'une hormone corticosurrénale naturelle : la cortisone (et accessoirement son dérivé naturel l'hydrocortisone) ;

Ces dérivations ont pour but de moduler l'action corticoïde et de modifier la cinétique.

2. Structure chimique et classification

Tous les corticoïdes ont pour base un noyau corticostéroïde ;

Des substitutions sur différents carbones sont opérées ;

Groupelements requis :

- Cétone en C3 ;
- Double liaison 4-5 ;
- Hydroxyle en C11 ;
- Hydroxyle en C17 (Augmente considérablement l'activité).

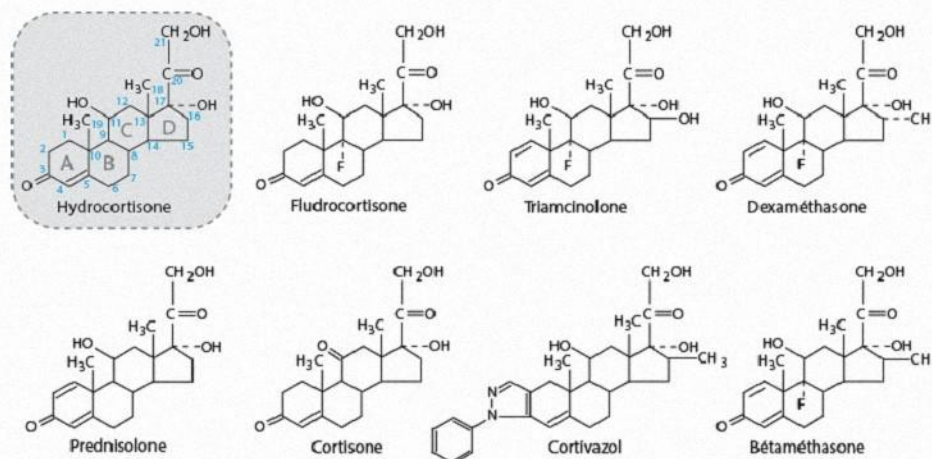


Figure 1 Principaux corticostéroïdes

3. Mécanisme d'action

Tableau 1 Propriétés des principaux corticostéroïdes

Stéroïde	AAI ^[1]	ARS ^[2]	Equivalent dose ^[3]	Demi-vie biologique ^[4]
Cortisol	1	1.00	20.0	8-12
Prednisolone	4	0.50	5.0	12-36
6- α -methyl-prednisolone	5	0.50	4.0	12-36
9- α -Fluorocortisol	10	125.00	0.1	12-36
Triamcinolone	5	0.1	4.0	12-36
Bétaméthasone	25	0.05	0.6	36-54
Déxaméthasone	30	0.05	1.0	36-54
Cotrivazol	60	0	0.3	> 60

Anti inflammatoires Stéroïdiens

R 1.0.070523

- [1]: Activité anti-inflammatoire
[2]: Activité de rétention sodique
[3]: En mg
[4]: respectivement: Courte, intermédiaire, longue, très longue

Les corticostéroïdes ont plusieurs actions ayant pour base des modifications au niveau cellulaire :

Interagissent avec des récepteurs spécifiques

Régulent en (+) ou (-) l'expression des gènes

Changement de la synthèse de différentes protéines par les tissus cibles

Peuvent avoir un action directe sur la synthèse protéique

Comme la synthèse protéique met du temps, la réponse à la corticothérapie ne peut être immédiate

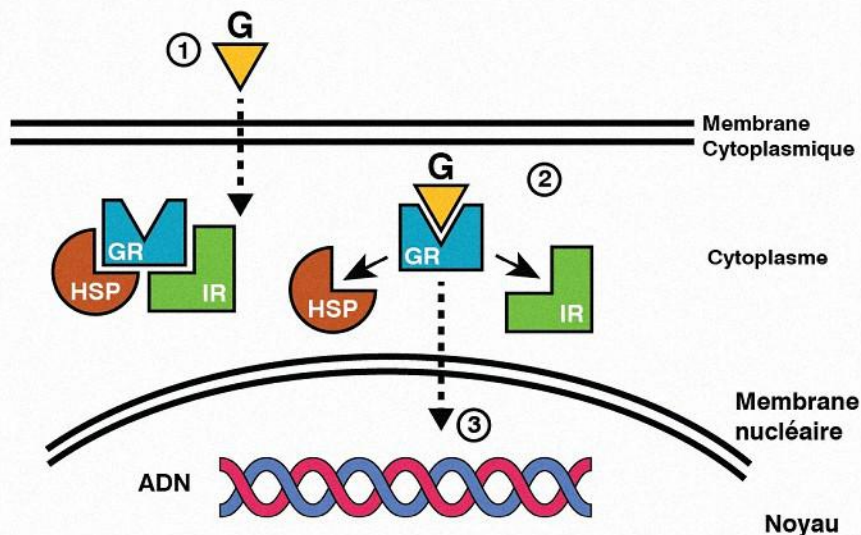


Figure 2 Entrée du corticoïde (1) par la membrane cytoplasmique, fixation sur le complexe HSP-GR-IR et dissociation du GR (2), entrée du complexe GR-Corticoïde au niveau du noyau (3)

3.1. Récepteurs aux glucocorticoïdes

Le récepteur aux glucocorticoïdes est composé de trois domaines

- Domaine de liaison au ligand.
- Domaine d'activation du gène.
- Domaine de liaison à l'ADN.

3.2. Action directe sur la transcription

3.2.1. Régulation positive

- Liaison du complexe récepteur/corticoïde à des sites spécifiques de l'ADN (GRE).
- Augmentation de la production de protéines anti-inflammatoires dont la Lipocortine-1, l'interleukine 10 et la protéine IκB.

Anti inflammatoires Stéroïdiens

R 1.0.070523

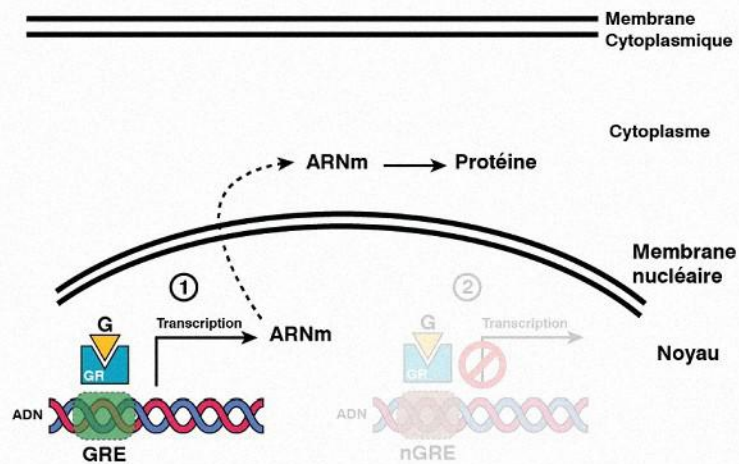


Figure 3 Régulation positive

3.2.2. Régulation négative

- Liaison du complexe récepteur/corticoïde à des sites spécifiques de l'ADN (nGRE).
- Inhibition de la transcription de gènes codant pour des protéines pro-inflammatoires.

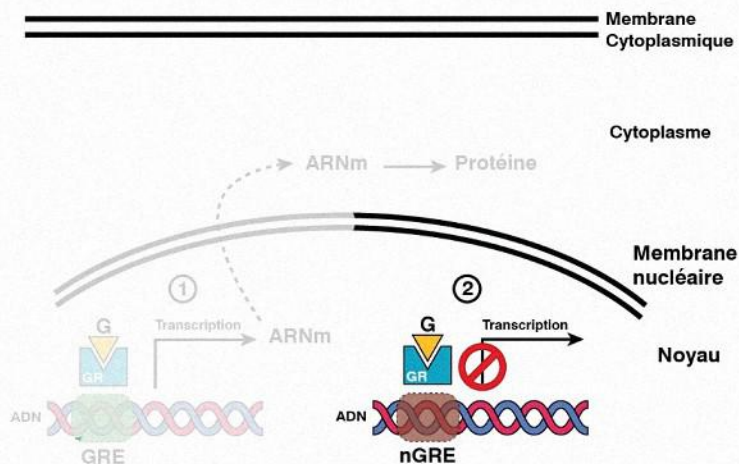


Figure 4 Régulation négative

3.3. Action indirecte sur la transcription

- Inhibition des facteurs de transcription dont le NF-kB, AP1 et NF-IL6 qui activent les gènes de nombreuses cytokines et médiateurs de l'inflammation
- Cette action ne fait pas intervenir les GRE/nGRE mais se fait par une interaction directe

4. Propriétés pharmacologiques

4.1. Effet anti-inflammatoire

- Action sur les médiateurs de l'inflammation :
 - Diminution de l'acide arachidonique.
- Action sur les leucocytes

Anti inflammatoires Stéroïdiens

R 1.0.070523

- Macrophages : diminution de la différenciation.
- Neutrophiles : inhibition de l'adhésion.
- Eosinophiles, basophiles et mastocytes : effet antiallergique.

4.2. Effet immunosuppresseur : diminution de

- La production de cytokines (IL1, TNFa) ;
- La production de lymphocytes T ;
- L'activité des lymphocytes T-Helper ;
- La production de complément ;
- La production d'IgG.

4.3. Effets métaboliques glucidiques :

- Action hyperglycémisante par catabolisme protidique en faveur d'une néoglucogénèse (diabète cortisonique) ;
- Diminution de l'utilisation périphérique de glucose ;
- Diminution de la sensibilité du récepteur de l'insuline.

4.4. Effets métaboliques protidiques :

- Baisse de l'assimilation des acides aminés par le muscle au profit du foie
- Perte musculaire

4.5. Effets métaboliques lipidiques :

- Augmentation de la lipolyse ;
- Modification de la répartition lipidique ;
- Augmentation de la libération des acides gras non estérifiés.

4.6. Effets métaboliques sur l'os, l'eau et les minéraux:

- Diminution de l'absorption intestinale et de la réabsorption rénale de calcium ;
- Hyperparathyroïdisme secondaire :
 - Déplétion phosphatée ;
 - Catabolisme et atrophie osseux ;
- Rétention hydro-sodée avec fuite de potassium.

4.7. Autres effets

- Cardiovasculaires
 - Hypertension (secondaire) ;
 - Athérosclérose (secondaire) ;
 - Augmentation de la sensibilité aux substances vasoactives.

Anti inflammatoires Stéroïdiens

R 1.0.070523

- **Système nerveux**
 - Effets sur l'humeur et l'excitabilité cérébrale.

5. Pharmacocinétique

Exemple Prédnisone:

- Absorption : rapide (la partie initiale du jéjunum)
- Distribution : forme liée (90 %) à 2 protéines de transport : l'albumine et la transcortine (CBG)
- Métabolisme : par 11- β hydroxystéroïde déshydrogénase, la 20-céto-stéroïde réductase.

Dépend du cyt P450 (inducteurs ou d'inhibiteurs enzymatiques).

- Elimination : demi-vie d'élimination dépend de type de corticoïde de l'ordre de 1,5 à 3,5 heures

6. Indications

- Maladies inflammatoires systémiques
- Dermatoses inflammatoires
- Maladies néoplasiques
- Insuffisance surrénale
- Allergies, choc anaphylactique
- Asthme
- Maladies auto-immunes
- Rejets de greffe

7. Effets secondaires

Surviennent lors d'utilisation prolongée (> 14j)

- Rétention hydro sodée : HTA, hyper volémie, œdèmes ;
- Déplétion potassique : inévitable (avec kaliurèse) ;
- Ostéoporose cortisonique (fuite phospho-calcique (1an). nécrose aseptique de l'os, retard de croissance chez l'enfant ;
- Troubles musculaires : faiblesse musculaire donnant une atrophie musculaire, myopathie ;
- Obésité et troubles lipidiques : syndrome de Cushing: visage, du cou et du dos ;
- Hyperglycémie ;
- Troubles digestifs ;
- Risque infectieux ;
- Troubles psychiatrique ;
- Troubles ophtalmologiques ;
- Troubles cutanés ;
- Cortico-dépendance : asthénie, troubles du caractère et une anorexie.

7.1. Syndrome de sevrage cortisonique en cas d'arrêt brutal

- Le rebond de la maladie causale,

Anti inflammatoires Stéroïdiens

R 1.0.070523

- Les phénomènes d'hypocorticisme avec insuffisance surrénale aiguë en cas de stress,
- La cortico-dépendance.

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

La prise matinale est recommandée

8. Contre-indications :

- Grossesse / Allaitement
- Diabète, goutte, états psychotiques
- Cirrhose alcoolique avec ascite, hépatites aiguës,
- Traitement par érythromycine IV, sultopride ou vincamine
- Hypertension artérielle mal équilibrée
- Antécédents ulcéreux
- Ostéoporose

9. Interactions médicamenteuses

- Vaccins
- Lithium
- Antiarythmiques
- Digitaliques
- Hypokaliémiants
- Salicylés (augmentation de l'élimination)
- Anticoagulant (hémorragie), inducteurs enzymatiques.
- Antihypertenseur, antidiabétique

10. Mesures à prendre parallèlement au traitement

- Alimentaires (diététiques) :
 - Régime désodé, pauvre en « sucres rapides »; riches en protéines ;
- Mesures médicamenteuses :
 - Potassium par voie orale si nécessaire ;
 - Prévention de l'ostéoporose: calcium, vitamine D ;
 - Traitement anti-ulcéreux.