

Pharmacologie de l'inflammation

I. Introduction

Une réaction inflammatoire est une **réaction de défense et adaptation de l'organisme** face à une agression d'origine diverse, ça peut être une infection bactérienne, virale, origine mécanique, traumatique, due à un agent chimique, une brûlure ou de l'irradiation.

Normalement c'est une réaction utile à l'organisme, parfois elle peut être exagérée et néfaste. Une réaction inflammatoire peut être **locale**, parfois elle peut être **systémique**.

Elle évolue le plus souvent vers la **guérison** mais on peut aussi avoir un **passage à la chronicité**. Un certains nombres de médiateurs sont libérés lors des RI, on a entre autre des **molécules d'adhésions, de l'histamine, du paf** (Platelet activating factor), **des kinines, des cytokines, des ERO** (espèces réactives de l'oxygène) et des **prostanoides**.

Le but des anti-inflammatoires est, par différents mécanismes, en agissant sur certaines cibles de limiter la RI en cours.

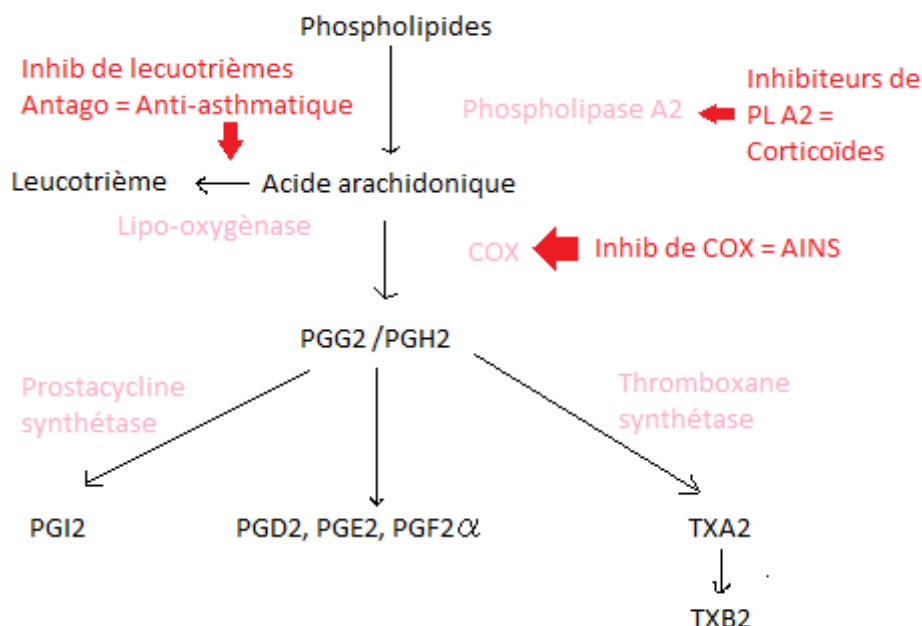
II. Formation et cibles pharmacologiques des protanoïdes

1. Formation

On les appelle aussi **éconsaïdes** et on va distinguer :

- les prostaglandines,
- la prostacycline,
- les thromboxanes,
- les leucotrièmes

Ce sont des dérivés d'AG issu des PL membranaires qui vont intervenir lors de RI. Le plus souvent, ils dérivent de **l'acide arachidonique** mais ils peuvent dériver de **l'acide homolinoléïque** et de **l'acide eicosapenténoïque**.



A partir des PL, la libération de l'acide arachidonique est due à une **phospholipase A2**, ensuite l'acide arachidonique peut subir 2 métabolisations.

→ La première voie est la voie des **cyclo-oxygénases** COX qui conduit à la formation d'**endopéroxydes** qui sont à l'origine de **prostaglandines, prostacycline et thromboxanes** avec d'abord **formation de PGG2** converti en **PGH2** qui va être transformé en différentes molécules en fonction des types cellulaires qui contiennent tel ou tel type enzymatique.

Dans toutes les cellules, on a formation de **PGD2, PGE2 et PGF2 α** .

Dans les plaquettes, on a surtout la présence de **COX1**, on a formation du **thromboxanes A2** par l'intervention d'une **thromboxane synthétases** dégradées en **thromboxanes B2**.

Dans les cellules endothéliales et musculaires lisses, on a surtout formation de **prostacycline PG12** par l'intervention d'une **prostacycline synthétase**.

→ La 2^e voie de métabolisation est la voie de la **lipo-oxygénase** qui conduit à la formation de **leucotriènes**.

2. Cibles pharmacologiques des prostanoides

On a des **inhibiteurs de la cyclo-oxygénase** avec les **AINS** comme le paracétamol et l'aspirine. Les **inhibiteurs de PL A2** sont les **corticoïdes**. Il n'y **pas d'inhibiteurs de lipo-oxygénase** mais des **antagonistes de récepteurs aux leucotriènes** qui sont des **médicaments anti-asthmatiques**.

III. Inhibition sur les COX

1. Etude de l'enzyme cyclo-oxygénase COX

Il existe **2 isoenzymes** de COX : COX 1 et COX 2.

Ces 2 isoenzymes transforment l'acide arachidonique en prostanoides. Elles sont formées de 2 monomères divisés en 3 domaines :

- un **domaine EGF like**
- un **domaine de liaison membranaire** qui est l'entrée du canal hydrophobe dans lequel vient se loger l'acide arachidonique et dans lequel peut se loger les AINS.
A ce niveau l'acide arachidonique **se lie à l'arginine 120** et va être oxydée au niveau des sites catalytiques de l'enzyme pour être transformé en prostaglandine. Il y a une différence entre COX 1 et 2, COX 2 a un canal hydrophobe plus large avec existence d'une poche supplémentaire ce qui donne un site de liaison aux AINS plus grand.
- Un **domaine catalytique** qui est **bifonctionnel**, dans un 1er temps l'acide arachidonique est transformé en endopéroxyde cyclique PGG2 qui est due à la fonction cyclo-oxygénase puis transformé en PGH2 par la fonction peroxydase de l'enzyme

Les COX 1 et COX 2 vont se distinguer par leur régulation. Leur expression est sous la dépendance de gène, **2 gènes** :

- le **gène COX 1** est exprimé de façon **ubiquitaire** avec une expression **constante** dans les conditions physiologiques
- le **gène COX 2** est **faiblement exprimé dans les cellules non stimulées** à part dans les cellules rénales et son expression se fait surtout dans les **cellules liées aux réactions inflammatoires** telles que les monocytes, macrophages, fibroblastes et sous l'action de différents facteurs, en particulier de cytokines : IL 1 β , TNF α , INF gamma mais aussi sous l'action de facteurs de croissance et de lipopolysaccharides d'origine

bactérienne.

On va distinguer COX 1 de COX2 :

- **COX 1** : est **constitutive**, elle est à l'origine de la **synthèse de prostanoides** dans de nombreux tissus à l'état basal, en particulier au niveau de l'estomac, des reins, des plaquettes, de l'endothélium vasculaire. Ce seront des prostanoides qui vont intervenir dans **l'agrégation plaquettaire, dans la protection de la muqueuse gastrique, le maintien du flux sanguin rénal.**
- **COX 2** : qui est **inductible**, présente dans les **cellules ou tissus qui sont le siège d'une RI** et absent dans la plupart des tissus sauf au niveau du rein. Ce qui va expliquer une ES des inhibiteurs de COX 2 au niveau rénal.

2. Molécules

On a distinguer un certains nombres de molécules

- **Aspirine** qui est un inhibiteur de COX 1 **dès les faibles doses** mais **inhibiteurs de COX 2 à plus forte doses**
- **AINS classiques** qui vont être des inhibiteurs **non spécifiques** de COX 1 et 2
- **AINS sélectifs de COX 2** = Coxibs
- **Paracétamol**, complètement à part, qui présente des propriétés analgésiques avec différents points d'impact, avec des propriétés antipyrétiques qui abaissent une T° anormalement élevée, par inhibition de prostaglandines au niveau de l'hypothalamus et stimulation du centre de régulation. Il n'est pas anti-inflammatoire.

1. Paracétamol : action analgésique

C'est un médicament qui va être métabolisé en un métabolite actif qui est le **para-amino-phénol**, celui-ci va agir au niveau du SNC par action sur l'acide arachidonique en se transformant en un autre métabolite actif qui est le **N-arachinyl phénolamine AM404** sous l'action de la **FAAH** qui la fatty acid amide hydrolase.

Le N-arachinyl phénolamine est d'abord un **ligand agoniste des récepteurs cannabinoïdes CB1** qui permet d'augmenter le taux de cannabinoïdes endogènes. C'est aussi un **ligand agoniste des récepteurs TRPV1 aux vanilloïdes** qui est un récepteur canal cationique donc l'activation prolongée par le métabolite conduit à une **désensibilisation et un effet analgésique** au niveau des fibres sensibles impliquées dans la transmission de la douleur.

Le métabolite du paracétamol agit aussi sur un **récepteur canal TRPA1** (cation) qui est présent au niveau de la moelle épinière qui est responsable d'un **effet semblable à l'action intrathécal de THC**. On aurait montré une action inhibitrice de COX 1 et 2 in vitro.

Le paracétamol renforce le fonctionnement sérotoninergiques descendant qui exerce un contrôle inhibiteur sur la douleur.

2. Aspirine = acide acétyl salicylique

En se transformant en acide salicylique va agir comme donneur de groupement acétyl qui va **se fixer sur une sérine du site actif de la COX 1**. Et qui va **inhiber** cette COX1 de façon **spécifique et irréversible** par liaison covalente. Cette inhibition de COX1 va entraîner la **diminution de la formation de prostaglandine, de thromboxane A2 et des prostacyclines**.

A dose élevée, on va avoir à la fois inhibition de COX 1 et 2. Cela va entraîner des propriétés à

forte dose **analgésique, antipyrétique, anti-inflammatoire.**

A dose faible, on a des **propriétés anti-agrégant plaquettaire** par interaction sur le métabolisme du thromboxane A2.

Au niveau des plaquettes, l'acide arachidonique est transformé en endopéroxyde cyclique puis en prostaglandine surtout par la présence de COX1 au niveau des plaquettes et par intervention d'une thromboxane synthétase on a la formation de thromboxane A2 qui est un **agent agrégant et vasoconstricteur**. Ils font surtout intervenir la COX1.

Au niveau des cellules endothéliales et parois vasculaires, l'acide arachidonique est transformé en endopéroxyde surtout par la COX 2 et en prostacycline PGG sous l'action d'une prostacycline synthétase endothéliale. La prostacycline PGI2 est des propriétés **anti-agrégante plaquettaire et vasodilatatrice**.

L'aspirine limite la formation de thromboxane A2 et moins la formation de prostacycline puisqu'elle n'intervient pas sur la COX 2 des cellules endothéliales, cette action arrive **dès une dose < 320mg d'aspirine**. Cet effet inhibiteur persiste **3-4j après l'arrêt du ttt**, c'est le temps nécessaire au renouvellement des plaquettes qui sont anuclées car on a une inhibition de COX1 irréversibles par formation de liaisons covalentes, il faut en tenir compte pour les patients qui subiront une intervention chirurgicale.

L'aspirine peut agir sous forme d'acide salicylique en inhibant le facteur de transcription NfκB, l'aspirine et l'acide salicylique antagoniste les récepteurs ETA à l'endothéline.

- A BAS DOSAGE

Commercialisé sous :

- **Kardégic** (75-160-300mg),
- **Aspirine protect**
- **Asasantine** (en association Aspirine et dipyridamole).

C'est indiqué pour la **prévention secondaire des récives d'accident ischémique myocardique ou cérébral** lié à l'athérosclérose, on la prescrit aussi pour le **ttt de l'angor** pour prévenir l'IdM et aussi dans la **phase aiguë de l'infarctus du myocarde** (forme injectable de Kardégic).

3. AINS classiques

Propriétés : On va retrouver les 3 propriétés en **inhibant la synthèse des prostaglandines : anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique.**

On a va distinguer les effets bénéfiques des effets néfastes

- PAR INHIBITION DES COX = EFFET ANTI-INFLAMMATOIRE ET ANALGÉSIQUE

Utilisé pour :

- le ttt au long cour de **rhumatismes inflammatoires chroniques** en particulier dans la PR, l'arthrose, la spondylarthrite ankylosante SPA
- le ttt de **courte durée en rhumatologie** pour des arthrites microcristalline (goutte), tendinites, lombalgies
- **traumatologie, urologie** lors de coliques néphrétiques.

Ce sont les propriétés bénéfiques. Les AINS classiques vont s'ancrer dans le canal hydrophobe, se lier à l'Arg 120 ce qui va **empêche l'accès de l'acide arachidonique au site catalytique** de

la COX avec inhibition de la synthèse des prostaglandines.

- PAR INHIBITION DES COX : EFFETS INDÉSIRABLES

Ils sont communs à tous les AINS classiques, ils seront **plus limités en cas de doses faibles d'AINS et de durée de ttt réduite**.

→ **EI gastroduodénaux** : douleurs abdominales, nausées, gastralgies, ulcération gastroduodénale et saignements digestifs, ces effets ulcérogènes sont **liés à l'inhibition de COX 1 constitutive** qui est présente dans la muqueuse gastrique. Normalement celle-ci permet la formation de prostaglandines aux propriétés cytoprotectrices.

Ces effets gastroduodénaux peuvent être **limité par administration de prostaglandines anti-ulcéreuse** comme **Misoprostol** (Cytotec*) qui est un analogue de PGE1, on donne souvent **des IPP** type **Oméprazole** (Mopral*).

Ces effets ulcérogènes sont plus fréquents chez les sujets à risque de + de 65 ans ou qui ont des ATCD d'ulcère ou d'hémorragies digestives, en cas de tabagisme ou alcoolisme.

→ **EI rénaux** : les AINS classiques peuvent favoriser la survenue ou **aggraver une insu rénale fonctionnelle**, c'est par **diminution de la COX1 présente au niveau rénal** et action sur la COX2 (les inhibiteurs de COX2 ont aussi des effets rénaux), c'est une action qui a des effets sur la **natriurèse**, on a **une augmentation de l'élimination du sodium et de l'eau**. Ce n'est pas un effet néphrotoxique, IRF parce que l'action est **sur la composante vasculaire des reins**. Cette complication **dépend de la dose de l'AINS** et comme c'est la composante vasculaire, elle est favorisée par une hypoperfusion rénale préalable lors d'insuffisance cardiaque, d'hypovolémie par déshydratation ou lors de syndrome néphrotique ou de ttt par diurétiques.

→ **EI avec saignements** : c'est du à **l'effet anti-agrégant plaquettaire par inhibition de la synthèse de thromboxane A2** du à l'effet inhibiteur COX1 des plaquettes.

18/01/2017

→ **Risque infectieux** : c'est une diminution de la résistance de l'organisme vis à vis du risque infectieux qui est **lié à l'inhibition des COX entraînant une diminution des prostaglandines**, en particulier une **diminution de la phagocytose et de la migration des cellules effectrices de l'inflammation** : macrophages. Il faut bien noter qu'il y n'y a **pas des d'atteinte des fonctions immunitaires**, les AINS ne sont pas immunosuppresseurs.

→ **Chez la femme enceinte, retard à l'accouchement** : par **diminution de la synthèse des prostaglandines** qui favorisent normalement la dilatation du col chez la femme enceinte et le déclenchements des contractions utérines.

On a aussi, au 3è trimestre, la prise d'AINS qui peut entraîner chez le fœtus, nouveau-né, une **hypertension artérielle pulmonaire et une insuffisance rénale**. C'est lors du 1er trimestre de la grossesse que la prise d'AINS induit une fermeture prématuré du canal artériel : CI chez la femme enceinte, surtout au 1er et 3è trimestre.

→ **Spasme bronchique induit** : c'est un ES qu'on retrouve aussi avec la prise d'aspirine à forte dose, si on se rappelle le schéma des prostanoïdes à partir de l'acide arachidonique, on a une ré-orientation du métabolisme de l'acide arachidonique avec la formation de leucotriènes sous l'action de la lipo-oxygénase. Les leucotriènes sont des molécules

bronchoconstrictrices donc peuvent **entraîner un bronchospasme**. Les antagonistes aux récepteurs aux leucotriènes sont des médicaments anti-asthmatiques.

- AUTRES EI EN DEHORS DE LA SYNTHÈSE DE PROSTANOÏDES DIMINUÉES

On peut avoir :

- Des **troubles cutanés** avec des éruptions cutanées de type urticaire, parfois beaucoup plus grave avec des dermatoses toxiques bulleuses qui sont des phénomènes d'hypersensibilité avec nécrolyse épidermique toxique caractérisée par la présence de bulles.
Ca peut être de type de syndrome de Stevens Johnson ou syndrome de Lyell
- **Troubles neurosensoriels** de type céphalées, vertiges, confusion surtout chez le sujet âgé.
- **Troubles sur les lignées sanguines** de type anémie, leucopénie, thrombopénie, on a même eut des agranulocytoses avec une famille qui a été retiré.
- **Troubles hépatiques** avec une augmentation du taux de transaminases et quelques cas d'hépatites médicamenteuses

Il ne faut pas banaliser ces ES avec les AINS.

- MOLÉCULES UTILISÉES

- **Pyrazolés** : fini à cause de la toxicité hépatique importante et l'agranulocytose.
Phénybutazone (Butazolidine)*
- **Indoliques** : *Indométacine (Indocid*)* et *Sulindac (Arthrocline*)*
- **Arylcarboxyliques**
 - *Acide tiaprofénic (Surgram*)*
 - *Etodolac (Lodine*)*
 - *Diclofénac (Voltarène*)* + *misoprostol (= Artolec*, analogue de prostaglandines pour protéger la muqueuse)*
 - *Ibuprofène (Advil*)*
 - *Flurbiprofène (Cébutid*)*
 - *Kétoprofène (Kétum*)*
 - *Acéclofénac (Cartrex*)*
 - *Naproxène (Apranax*)*
- **Oxicams** : *Piroxicam (Feldène*)* et *Tenoxicam (Tilcotil*)*
- **Fénamates** : *Acide niflumique* et *acide méfénamique*

4. AINS préférentiels de COX2

L'intérêt de faire des AINS préférentiels de COX 2 et surtout sélectif est de **garder les effets anti-inflammatoires et de diminuer les effets secondaires gastriques et rénaux** parce que avec les AINS classiques on inhibe les prostaglandines intervenant au niveau gastrique et rénal. Ça permettait de diminuer la iatrogénie en particulier les ES gastrique.

Ceci se fait sur modèle expérimental dans le but d'établir des activités inhibitrices relatives de chaque AINS vis à vis des deux isoenzymes de COX, exprimé en Concentration Inhibitrice 50 CI50 où l'inhibition de l'activité enzymatique est exprimée en concentration d'AINS qui est nécessaire pour inhiber 50% de l'activité enzymatique.

Plus la CI50 est faible et plus la molécule est active.

On effectue un rapport des CI50 COX2/ CI50 COX1, si ce rapport est :

- > 1 on a un inhibiteur préférentiel de **COX1**, on sera proche de l'aspirine à faible dose.
- $= 1$, l'inhibition est **équivalente** pour les deux.
- < 1 , on a un inhibiteur préférentiel de *COX2*, plus il est faible et plus on est proche d'un inhibiteur sélectif de *COX2*.

Ce type d'étude est fait avec des modèles qui utilisent des enzymes purifiées ou avec des modèles cellulaires mais il faut être prudent car la CI50 varie en fonction du modèle, il faudra toujours utiliser le même modèle.

On a surtout le *méloxicam* (*Mobic**) avant *Nimésulide* (*Nexen**) mais retiré du marché.

5. AINS sélectifs de COX2 = coxibs

Le mécanisme d'action est que ce sont des **AINS plus volumineux** que les AINS classiques donc ils ne peuvent pas pénétrer dans le canal de la COX1, donc ils n'ont pas accès au site actif de la COX1 qui est plus étroit. Donc ils vont agir plus spécifiquement sur la COX2 et vont se fixer dans la poche latérale qui s'y trouve et agir sur la COX2.

Il y a :

- *Célécoxib* (*Célébrex**)
- *Etoricoxib* (*Arcoxia**)
- (*Parécoxib* encore sous forme injectable mais sinon retiré de même que *rofécoxib*)

Comme **indication restreinte**, on a : l'**arthrose**, la **PR** et ils sont sous surveillance avec toujours lors de leur prescription une évaluation du rapport bénéfice/risque pour chaque patient en raison de l'augmentation d'un sur-risque cardiovasculaire.

- PRÉCAUTION D'EMPLOI

En principe le risque ulcérogène est **moins fort que pour les AINS classiques** mais on peut le retrouver si on utilise le coxib à forte dose et ou lors d'une durée de ttt long (> 6 mois par ex).

- ES

Surtout, on va retrouver des **ES cardiovasculaires**, en particulier **thrombotique** en raison d'un **effet anti-agrégant plaquettaire** moins important que pour les AINS classiques non sélectifs de COX2.

Par un respect de la COX1 plaquettaire, ils ne diminuent **pas ou moins la synthèse de TXA2** mais ils **diminuent la synthèse de prostacycline** au niveau de l'endothélium vasculaire avec diminution de PGI2.

Donc les coxibs favorisent les accidents thrombotiques **chez les sujets atteints de pathologies cardiovasculaires** : IdM, angor, AVC. Ça a été mis en évidence lors de l'essai clinique de Vigor sur le *rofécoxib* parce qu'il avait moins d'effet ulcérogène mais provoquait un IdM et donc arrêt de la commercialisation et ré-évaluation des coxibs.

On s'est aperçu aussi qu'on retrouvait les **mêmes ES rénaux que les AINS classiques** qui sont liés à l'existence de COX2 qui est exprimée également au niveau du rein donc diminution de prostaglandines rénales (au niveau de la composante vasculaire).

- REMARQUE SUR LES EFFETS CARDIOVASCULAIRES ET AINS EN GÉNÉRAL.

On commence à dire qu'ils peuvent aggraver les pathologies cardiovasculaires en particulier

au niveau de la TA, on peut avoir une **augmentation de la TA par diminution des effets vasodilatateur des prostaglandines** qui est associée à la **rétenion hydrosodée par inhibition de COX1** ce qui va augmenter la volémie et donc la TA.

Sur la TA, pour les AINS classiques on a surtout une **diminution de l'efficacité de certains ttt anti-hypertenseurs**.

C'est en particulier pour le diclofénac avec des effets délétères au niveau cardiovasculaire, du coup même précaution que pour les antagonistes de COX2 surtout **contre-indiqué en cas de IC, cardiopathie systémique, artériopathie périphérique, maladie vasculaire cérébrale** et faire une évaluation B/R si HTA.

- AUTRES PROPRIÉTÉS

→ Expression accrue de la COX2 pour les cellules cancéreuses colorectale surtout dans le cancer du colon et la polypose familiale du colon

→ Travaux au niveau de la maladie d'Alzheimer, dans les maladies dégénératives qui montre une inflammation au niveau des astrocytes, ça saurait pour dominer la progression de la maladie par la limitation de l'inflammation

6. AINS : contre-indication

- Ulcère gastroduodéal
- Insuffisance hépatique
- Insuffisance rénale
- 1er et 3er semestre chez la femme enceinte
- Hypersensibilité aux AINS
- Enfant < 15 ans sauf mention particulière pour certaines pathologie
- Diclofénac : CI pour les cardiovasculaire, de même pour les coxibs
- CI ou précaution étendue pour les autres AINS concernant les cardiovasculaires surtout pour l'insuffisance cardiaque sévère.

IV. Inhibition de phospholipase A2 : les glucocorticoïdes

1. Classification

Les glucocorticoïdes sont des stéroïdes dérivés de synthèse du cortisol. Le but est d'amplifier les propriétés pharmacologiques du cortisol :

- augmenter le temps de $\frac{1}{2}$ vie pour ses médicaments
- limiter un certains nombre d'effets hormonaux et minéralocorticoïdes

On va distinguer dans les glucocorticoïdes :

- **hydrocortisone** naturelle dans l'hormonothérapie à distinguer des :
- **glucocorticoïdes synthétiques** :
 - à effets courts (durée d'action de 24h) : *prednisone, prednisolone, méthylprednisolone* qui ont un pouvoir anti-inflammatoire compris entre **4-5** mesuré par référence à celui de l'hydrocortisone évalué à 1.
 - à effets intermédiaires (durée d'action de 48h) : *triamcinolone* avec un pouvoir anti-inflammatoire entre **5-10**
 - à effets prolongés : *bétaméthasone, cortivazol et dexaméthazone* avec un pouvoir anti-inflammatoire > **20**

2. Pharmacologie fondamentale

1. Mécanisme d'action moléculaire des GC

Ce sont des médicaments qui vont agir sur **des récepteurs nucléaires** aux glucocorticoïdes. Ces récepteurs nucléaires comprennent 3 domaines :

- un domaine de liaison au ligand
- un domaine de liaison à l'ADN
- un domaine de régulation transcriptionnelle

Ce sont des récepteurs nucléaires qui sont **intracytoplasmiques** et qui sont maintenues à l'état inactifs par une **association à des protéines qu'on appelle protéines de chocs thermiques HST** dont le rôle est d'empêcher la migration du récepteur sans ligand vers le noyau.

Après administration du GC, il va pénétrer dans la cellule, se fixer sur le récepteur au GC ce qui va être suivi d'une **activation du récepteur après dissociation des protéines de choc thermiques**. Le complexe GC+récepteur peut migrer vers le noyau.

On va avoir 2 actions.

- ACTION SUR LA TRANSCRIPTION AU NIVEAU DE L'ADN CELLULAIRE

Le complexe GC récepteur va se lier sur des sites accepteurs qu'on appelle **GRE** (glucocorticoïdes responsible element) et exercer **une activation ou/et une régulation négative de la transcription**, ce qui va entraîner soit une augmentation soit une diminution de la synthèse de différents ARNm correspondant à différentes protéines.

→ La **lipocortine** synthétisée est la première protéine, qui va **inhiber la phospholipase A2**, ce qui va diminuer la production de l'acide arachidonique, des prostaglandines, des thromboxanes (surtout A2), des leucotriènes et du facteur d'activation plaquettaire et donc exerce un effet anti-inflammatoire.

→ **Protéine IκB synthétisée** : dont la synthèse augmente. Normalement, cette protéine se complexe au facteur de transcription NfκB ce qui rend inactif le facteur de transcription ce qui rend inactif le NfκB dans le cytoplasme des cellules.

En cas de réaction inflammatoire, on a une phosphorylation de IκB, dissociation du complexe avec activation du facteur de transcription NfκB qui migre ensuite dans le noyau. Ce facteur NfκB intervient dans la transcription des gènes de nombreuses cytokines ce qui augmente la biosynthèse de nombreuses cytokines impliquées dans la réaction inflammatoire : **IL1β, TNF α, IL3, 4,5,6,11 et du facteur de croissance GM CSF** (des granulocytes macrophages).

En cas de prise de glucocorticoïdes, le complexe GC récepteur aux GC active la synthèse de la protéine IκB qui se complexe au NfκB ce qui l'inactive, diminue la synthèse des cytokines pro-inflammatoires.

- ACTION DIRECTE DES GC SUR LE FACTEUR DE TRANSCRIPTION NFKB

Le complexe GC/récepteur va interagir avec une subunité p65 du facteur de transcription NfκB ce qui va **inhiber directement l'action transcriptionnelle** de ce facteur de transcription, ce qui diminue également la production de cytokine pro-inflammatoire.

2. Activités anti-inflammatoire des GC

→ Ils vont agir sur la perméabilité endothéliale, ce qui va entraîner une **diminution de la libération d'un certain nombre de médiateurs vasodilatateurs** : les prostaglandines et l'histamine à partir des mastocytes.

→ On a une action sur les fonctions cellulaires des macrophages et des PNN :

- **Production diminuée des espèces réactives de l'O₂**, de la production de certaines protéases (collagénases, élastases), de la production de prostanoïdes dérivés de l'acide arachidonique
- **Diminution de l'expression des molécules d'adhésion** (diapédèse)
- **Diminution de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires** avec intervention soit sur IκB ou NfκB

→ La prise de GC freine la formation de fibroblastes ce qui va réduire la production de collagène.

→ Au niveau cellulaires les GC diminuent le nombre de lymphocytes circulants, la synthèse d'IL2 et INFγ, ce qui leur induit des **propriétés immunosuppressives** qu'on ne retrouve pas avec les AINS.

18/01/2017 Partie 2

3. Autres propriétés en dehors des effets anti-inflammatoires

Se sont des médicaments très utilisés.

→ Au niveau des glandes endocrines : Inhibition de l'ACTH hypophysaire, ce qui entraîne une mise au repos des glandes surrénales (gravissime). Il faudra arrêter les GC progressivement.

→ Au niveau des métabolismes glucidiques : ils sont hyperglycémisants par l'intervention sur la myogluconogenèse et par l'insulino-résistance qui diminue l'activité des récepteurs à l'insuline.

→ Métabolisme :

³⁵/₁₇ Protidiques : accélération du catabolisme protidique.

³⁵/₁₇ Lipidique : Redistribution des graisses associées à des dépôts lipidique

³⁵/₁₇ Calcique : diminution de l'absorption digestive du calcium et une augmentation de la calciurie (dégradation du calcium), avec survenu possible d'ostéoporose.

³⁵/₁₇ Electrohydrique : Minéralocorticoïdes, rétention de Na et d'eau, et une excrétion de K⁺ accrue ce qui entraîne une hypokaliémie.

3. Indication des Glucocorticoïdes

En urgence, par voie intraveineuse :

- Dans des pathologies caractérisées par un œdème inflammatoire qui peuvent mettre la vie du patient en danger en raison de la localisation et de l'importance de cet œdème
- Indication : Laryngite aiguë sous glottiques (NN, enfant), œdème de pointe au carrefour laryngopharyngé (obstruction voie aérienne), choc anaphylactique en association avec de l'adrénaline par VI (traitement hypotension effet alpha-1, bronchospasme Beta-2), état de mal asthmatique

Traitement de substitution en cas d'insuffisance surrénalienne : La forme aiguë est une urgence hydrocortisone par voie intraveineuse, la forme chronique utilise la VO ou IM.

Pathologie Inflammatoire associée à un processus auto-immun :

- Agit par son action anti-inflammatoire et immunosuppressive.
- Indication : Polyarthrite rhumatoïde, les connectivites (le Lupus érythémateux disséminé), Purpura thrombopénique idiopathie, Syndrome néphrotique (Néphropathie glomérulaire), Anémie hémolytique auto-immun

Autres indications :

- Asthme : agisse par leur propriété anti-inflammatoire sur la composante inflammatoire de l'asthme, ils sont associés à des Béta-2 stimulants. Plusieurs formes galéniques.
- Poussées de sclérose en plaques : sous forme de bolus, méthylprédnisolone)
- Protocole pour éviter les vomissements liés au chimiothérapie en association avec un

sétron (antagoniste récepteur 5HT3) et d'**aprépitant** (antagoniste NK1)

Traitements locaux :

- Dermocorticoïde : affection dermatologique de type eczéma
- Collyres : conjonctivites allergiques, uvéites (inflammation intraoculaire de l'uv)
- Injection locales intra-articulaires : en cas d'arthrite inflammatoire si nécessaire (forte concentration locale voulue)

4. Produits

Spécialité	Nom Commercial
Hydrocortisone	Hydrocortisone
Bétaméthasone	Betnésol, celesène
Dexaméthasone	Soludécadron, dectancyl
Cortivazol	Altim
Méthylprednisolone	Médrol, solumédrol
Prednison	Cortancyl
Prednisolone	Hydrocortancyl, solupred
Triamcinolone	Kenacort

Pour le traitement de l'asthme, on les utilise par aérosol :

Spécialité	Nom Commercial
Beclométhasone	Bécotide
Budésonide	Pulmicort
Fluticasone	Flixotide
Ciclésone	alvesco

Pourquoi associer des glucocorticoïdes et les β_2 mimétiques ?

- Les Corticoïdes par leurs liaisons aux récepteurs glucocorticoïdes vont activer le gène codant pour le récepteur β_2 ce qui augmente leurs synthèses, ce qui favorise l'action des β_2 mimétiques pour le traitement de l'asthme
- Les β_2 mimétiques vont potentialiser l'action des corticoïdes en facilitant la fixation des corticoïdes aux récepteurs des glucocorticoïdes.

Ils sont utilisés en association :

- **Formotérol + Budésonide** = Symbicort
- **Salmétérol + Fluticasone** = Sérétide.

5. Effet Secondaire (+++)

1. Précoce

Troubles Neuropsychiques :

- ³⁵/₁₇ Général : euphorie, de l'excitation et de l'insomnie jusqu'à un état dépressif
- ³⁵/₁₇ Parfois, chez les sujets prédisposés : Confusion, Maniaque
- ³⁵/₁₇ Arrêt du traitement : état dépressif.

Troubles Digestifs : perforation et hémorragies digestives, le plus souvent, ils arrivent suite a des lésions préexistantes, ces effets ulcérogènes sont beaucoup moins important chez les GC que chez AINS

Risque infectieux : Suite à l'action immunosuppresseur et anti-inflammatoire. Plus précisément, dû a une diminution de l'action des PNN et des macrophages

2. Tardif

⇒ Proportionnel à la dose et/ou la durée du traitement

Troubles Cutanées : Acné, purpura, retard de cicatrisation (action des corticoïdes sur les fibroblastes, diminution de la fabrication de collagène)

Adiposité Cushingoïdes : surcharge graisseuses faciaux-tronculaire (*comme chez Mr Gressier mais lui c'est du aux frites et à la bière*)

Trouble musculo-squelettiques : faiblesse musculaire suivie d'une atrophie musculaire (augmentation dégradation)

Trouble osseux : Ostéoporose pouvant induire des tassements vertébraux, des fractures des os longs, une ostéonécrose des têtes fémorales et chez les enfants, on aura un retard de croissance (réversible à l'arrêt du traitement si les cartilages ne sont pas soudés. Il peut être atténué si on fait un plan de prise en alterné avec une plus forte dose ou avec une prise journalière plus faible)

⇒ Le retard de croissance est dû à la diminution absorption calcium, dépression ostéoblastique, augmentation calciurie.

Effets métaboliques :

- Retention hydrosodée = prise de poids avec des œdèmes, une hypertension artérielle,
- Hypokaliémie : fuite du potassium peut être responsable de trouble torsadogène
- ⇒ Médicament torsadogène à éviter
- Alcalose hypokaliémiant par perfusion H⁺
- Hyperglycémie avec aggravation d'un diabète
- ⇒ Règles hygiéno-diététiques : Eviter le sel, les sucres d'absorption rapide, pauvre en graisse hétérogène, riche en protéine, on peut ajouter de la Vit D et le calcium pour prévenir l'ostéoporose.
- ⇒ Suivie kaliémie et natrémie.

Trouble oculaires : cataracte chez les sujets prédisposés et glaucome a angle ouvert en utilisant les corticoïdes sous forme de collyres

a.i. *Accidents de sevrage*

Phénomène de rebond : réapparition des symptômes de maladie est souvent dû diminution trop rapide des doses

Insuffisance surrénalienne : (++++)

- ³⁵/₁₇ Mise au repos des surrénales par effet freinateur hypothalamo-hypophysaire
- ³⁵/₁₇ Elle est masquée pendant le traitement par de doses importantes du glucocorticoïde administrée, dose qui est > à l'équivalent du taux de sécrétion physiologique journalier du cortisol et qui va assurée une certaine action hormonale a la place du cortisol
- ³⁵/₁₇ Révélation de cette mise au repos à l'occasion d'un stress infectieux, traumatique, chirurgical ou à la suite d'un arrêt brutale du traitement
- ⇒ Evitement par diminution progressive des doses de GC
- ⇒ Surveillance du traitement lors de la diminution des doses
- ⇒ Prise du corticoïde le matin pour respecter le cycle nyctéméral du cortisol

Syndrome de sevrage : asthénie ou une dépression

3. Effets secondaires des traitements locaux

En cas de doses forte et emploi fréquent de dermocorticoïdes, on peut avoir des accidents infectieux locaux, une atrophie ou une nécrose cutanée.

Avec la voie inhalée, pour le traitement de l'asthme, on peut avoir une gêne pharyngée, de la toux, une candidose buccale. Pour éviter celle-ci, il est conseillé de réaliser un rinçage buccale après chaque inhalation de corticoïdes.

6. Contre indication

Tous états infectieux sauf infection bactérienne contrôlée par antibiotique. Il faut éviter pour tous les virus en évolution de type herpes. Il faut éviter les vaccinations par vaccin vivant atténué, lors d'un état psychiques non contrôlé et en cas de glaucome.