

Pharmaco – Corticoïdes

I. Relation structure-activité

- **Corticostéroïdes naturels** (surrénales)
 - Activité glucocorticoïde prédominante (cortisol)
 - Activité minéralocorticoïde prédominante (aldostérone)
- **Cortisol** -> synthèse de dérivés glucocorticoïdes
 - Durée d'action plus longue
 - Activité anti-inflammatoire **plus importante**
 - **Activité minéralocorticoïde moindre**
- Les modifications chimiques permettent une augmentation de : la sélectivité, la biodisponibilité, l'activité anti-inflammatoire

II. Principaux corticoïdes par voie générale

- **Prednisone (Cortancyl®)**
- **Prednisolone (Solupred®)**
- **Méthylprednisolone (Médrol®, Solu-médrol®)**
- Durée d'effet : 12-36h
- 0,8 mg méthylprednisolone = 1 mg prednisone
- 4 mg méthylprednisolone = 5 mg prednisone

III. Mécanismes d'action

Récepteur aux glucocorticoïdes

- Récepteur **IC** de la famille des R aux **stéroïdes**
- Exprimé dans **tous les tissus**

1) Liaison glucocorticoïde-récepteur => activation, passage dans le noyau

2) Action sur la transcription

- Action directe :
 - Augmentation de transcription de gènes de protéines anti-inflammatoires
 - Inhibition de transcription de gènes de protéines pro-inflammatoires
- Action indirecte : sur facteurs de transcription AP-1 et NFκB
- Effets non génomiques : action sur la structure chromosomique

IV. Propriétés pharmacodynamiques

Cibles moléculaires	Cibles cellulaires
▪ Cytokines - Inhibition transcription cytokines pro-inflammatoires - Stimulation cytokines immunosuppressives ▪ Médiateurs de l'inflammation : inhibition ▪ Molécules d'adhésion : inhibition	▪ Effet inhibiteur sur production et fonction : - Cellules sanguines de la lignée blanche - Cellules endothéliales - Fibroblastes
▪ <u>Activités utilisées en thérapeutique</u> : - Activité anti-inflammatoire +++ - Activité anti-proliférative : effet recherché mais effets indésirables - Activité immunosuppressive : effet recherché mais effets indésirables ▪ <u>Autres propriétés (effets indésirables)</u> : - Propriétés liées à l'effet glucocorticoïde : suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, effet hyperglycémiant, diminution des réserves en calcium, perte musculaire, effets sur le SNC	

- Propriétés liées à l'effet minéralocorticoïde : augmentation de la réabsorption tubulaire de sodium, excrétion rénale de K⁺ et d'eau

V. Pharmacocinétique

- Absorption :

Prednisone	Métasulfobenzoate de prednisolone
Rapide, 80% transformé en prédnisolone M., actif	Moins bien absorbé, biodisponibilité inférieure

- Fixation protéique :
 - Circulation sous forme liée 80-90% à :
 - **Albumine** (forte capacité, faible affinité)
 - **Transcortine / Cortisol Binding Globulin (CBG)** (faible capacité, forte affinité)
- Métabolisme (mal connu) :
 - **11bêta-hydroxystéroïde-déshydrogénase** et 20 céto-stéroïde réductase
 - **6bêta-hydroxylation** (voie mineur mais dépendante du CYP3A4 (méthylprednisolone))
- Élimination : 1/2 vie d'élimination plasmatique : 1,5-3,5h

VI. Interactions médicamenteuses

Pharmacodynamiques	Pharmacocinétiques
▪ Hypokaliémie : - Si association à des médicaments hypoK (ex : diurétiques) - Risques liés à hypoK (torsade de pointe, digitaliques) ▪ Équilibre glycémique : modification de l'effet des hypoglycémiant	▪ Inducteurs enzymatiques : risque d'inefficacité (ex : rifampicine) ▪ Inhibiteurs enzymatiques : risque de majoration des effets indésirables ▪ Pansements gastriques : diminution de l'absorption digestive du corticoïde

VII. Indications

- **Maladies inflammatoires systémiques** (LES, dermato-polymyosite, PR, pseudo-polyarthrite rhizomélitique, maladie de Still, spondylarthrite ankylosante, sarcoïdose sévère, RAA)
- **Vascularites sévères** (périartérite noueuse, granulomateuse de Wegener, maladie de Horton, maladie de Behçet Churg et Strauss, vascularites allergiques systémiques)
- **Dermatoses inflammatoires à expression cutanée** (dermatoses bulleuses auto-immunes (pemphigus, phémpigoïde bulleuse), en cure courte (lichen plan profus, syndrome de Sweet, névrite de réversion lépreuse, acné fulminans, eczéma de contact sévère))
- **Maladies néoplasiques** (lymphomes, myélomes, prévention des vomissements au cours des chimiothérapies, hypercalcémie, œdème cérébral d'origine tumorale)
- **Atteintes inflammatoires pleuro-pulmonaires** (asthme, bronchopathies chroniques, pneumopathie d'hypersensibilité, hémorragies alvéolaires, fibrose interstitielle idiopathique, pleurésies et/ou péricardites non bactériennes)
- **Affections neurologiques** (PF a frigore, SEP, traumatismes médullaires, myasthénie grave)
- **Substitution hormonale** (insuffisance surrénale chronique (hydrocortisone orale), aigüe (HSHC parentérale))
- **Autres indications** (colites inflammatoires, hépatite chronique active auto-immune, prévention et Tt du rejet de greffe, maladie du greffon contre l'hôte, glomérulopathie évolutive, néphrose lipidique, purpura thrombopénique idiopathique, anémie hémolytique auto-immune, uvéite, choc anaphylactique en relais de l'adrénaline, thyroïdite de De Quervain)
- **Indications controversées** (urticaire aigüe, affections allergiques ORL, respiratoires, sclérodermie, syndrome de Gougerot-Sjögren)

VIII. Modalités d'utilisation

- Posologie selon le terrain et l'indication :
 - < 10 mg/j (atteintes inflammatoires articulaires)
 - 3 mg/kg/j (pathologies inflammatoires de l'enfant)
 - 1 mg/kg/j (pathologies inflammatoires de l'adulte)
- Durée fonction de l'indication ainsi que de la réponse thérapeutique
- Décroissance :
 - Contrôle de la maladie 1-2 mois
 - 10%/ 10 jours
 - Eviter rechute et rebond
 - Corticodépendance = rechute à partir d'un palier
 - 5-7,5 mg d'équivalent prednisone sécrétion cortisol
 - Test au Synacthène utile
 - Tt substitutif par hydrocortisone (20-30 mg/j)
- Rythme des prises :
 - En général : 1 prise matinale (8h)
 - Parfois 2-3 prises quotidiennes
 - Tt à jour alterné 1 jour/2 (prévention de certains effets indésirables, mais risque de mauvais contrôle des maladies inflammatoires très évolutives)
- Injections IV de très fortes doses de corticoïdes :
 - Indications : pathologies très évolutives avec un risque vital ou fonctionnel à très court terme
 - Posologie : 250-1000 mg de méthylprednisolone en 1h, 3 jours consécutifs
 - Surveillance clinique en milieu hospitalier nécessaire
 - Intérêt : sélectionner les maladies/malades cortico-sensibles ou cortico-résistants => permet d'anticiper sur l'efficacité ou inefficacité d'un Tt prolongé

IX. Effets indésirables

- Fonction de : terrain, posologie, durée, dose totale, voie et mode d'administration
- **Hypercorticisme iatrogène (prévisible)** : obésité facio-tronculaire (aspect « cushingoïde »), diabète, aménorrhée, altération des fonctions sexuelles, hyperlipidémie, hypercatabolisme protéidique, HTA, hypokaliémie, ostéoporose, ostéonécrose aseptique, retard de croissance, myopathie cortisonique, ruptures tendineuses, effets cutanés, inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire
- **Accidents de « sevrage » et hypocortisolisme endogène** à l'arrêt brutal : ISA, reprise évolutive de l'affection initiale, HTIC bénigne de l'enfant
- **Accidents digestifs** : ulcères gastro-duodénaux etc, perforations, pancréatite aiguë, pancréatite chronique
- **Immunosuppression** : risque infectieux
 - Bactéries : pyogène, TB ou mycobactéries atypiques
 - Virus : herpès, varicelle-zona, maladie de kaposi
 - Parasites : anguillulose, pneumocystose, toxoplasmose, gale, aspergillose
- **Effets imprévisibles :**
 - Troubles neuro-psychiques
 - Réaction d'hypersensibilité : immédiate (urticaire, choc anaphylactique), retardée (eczéma)
 - Effets oculaires : cataracte postérieure sous-capsulaire, glaucome à angle ouvert, kératite herpétique, endophtalmie purulente
 - Thromboses veineuses

X. Mesures adjuvantes préventives des principaux effets indésirables lors d'un traitement prolongé

- Alimentaires : régime peu salé, pauvre en « sucres rapides », apports caloriques normaux, riches en protéines
- Mesures médicamenteuses :
 - **Potassium** par voie orale si nécessaire
 - **Prévention de l'ostéoporose** : évaluation FdR, activité physique, tt substitutif de ménopause ++, et calcium + vit D, biphosphonates
 - **Tt anti-ulcéreux** : si épigastalgies, pansement gastrique à prendre à distance
- Surveillance d'une corticothérapie générale :

Interrogatoire	Clinique	Examens complémentaires
- Appétit	- Prise de PA	- Ionogramme sanguin
- Observance du Tt	- Surveillance du poids	- Glycémie à jeun
- Observance du régime	- Température	- Protidémie
- Troubles du sommeil	- Courbe de croissance (enfants ++)	- Cholestérolémie
- Eta psychique	- Examen OPH avec mesure de	- Triglycéridémie
- Signes digestifs	tension oculaire	- NFS
- Signes musculaires	- Examen cutané	- Ostéodensitométrie
- Signes ostéo-articulaires		
- Signes de rechute de la maladie traitée		

XI. Autres voies d'administration

- Voie inhalée
- Collyres
- Infiltrations intra-articulaires
- Voie cutanée