

LES ANTI-INFLAMMATOIRES STEROIDIENS

Les glucocorticoïdes

Introduction

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) constituent une vaste famille de médicaments dérivés du cortisol, principal glucocorticoïde surrénalien. On peut y associer un produit dérivé de l'ACTH (corticotrophine) tel que le tétracosactide (Synactène®) qui en stimulant la synthèse et la sécrétion surrénalienne de cortisol, va lui aussi induire des effets anti-inflammatoires.

1. Les glucocorticoïdes

1.1. Synthèse, mode d'action cellulaire et effets biologiques

Les glucocorticoïdes sont des substances dérivées du cholestérol, dont la production est stimulée par l'ACTH libérée selon un cycle nyctéméral par le lobe antérieur de l'hypophyse. Le cortisol, glucocorticoïde endogène de référence, est produit par les cellules de la zone fasciculaire de la corticosurrénale.

1.2. Mode d'action cellulaire du cortisol

Dans leurs tissus cibles, les glucocorticoïdes se fixent sur des récepteurs intracellulaires dont l'activation aboutit à la régulation de gènes spécifiques. La réponse physiologique dans une cellule sensible passe donc par l'induction ou la répression d'une synthèse protéique. On considère qu'environ 600 protéines cellulaires (dont une vingtaine est identifiée) seraient ainsi sous le contrôle des corticoïdes surrénaliens. Le récepteur du cortisol est sous forme inactive dans le cytoplasme cellulaire. Lorsqu'il fixe un glucocorticoïde, il s'active et migre dans le noyau. La forme inactive du récepteur est en fait un complexe formé de plusieurs protéines : le récepteur, des « heat shock protein » (l'HSP 90 et l'HSP 70) et une immunophiline (protéine de 56 kDa qui fixe la ciclosporine). Cette association est nécessaire puisqu'elle met le site de liaison du ligand dans un état de haute affinité pour l'agoniste et favorise donc ainsi sa liaison. La fixation de l'agoniste va conduire à la dissociation du complexe permettant son transfert nucléaire. C'est au sein de ce noyau que le complexe hormone/récepteur va se fixer, au moyen de deux structures dites en « doigts de zinc » (portions très conservées entre tous les récepteurs des hormones stéroïdes), sur les éléments accepteurs du génome. Le récepteur du cortisol présente une très haute affinité pour des substances comme la dexaméthasone ou la progestérone mais n'a aucune affinité pour la testostérone ou le 17- β - oestradiol. Cependant, la progestérone n'a aucun effet glucocorticoïde. Au contraire, elle se comporte comme un antagoniste compétitif du cortisol. Certains antagonistes de la progestérone se comportent eux aussi comme de puissants antagonistes du récepteur du cortisol.

L'activation du récepteur du cortisol peut donc induire une synthèse de protéines comme c'est le cas pour la licoportine, protéine qui inhibe la phospholipase A2. Mais, elle induit aussi la répression de gènes tels ceux qui codent pour l'ACTH (phénomène à l'origine du rétrocontrôle négatif exercé par le cortisol), de nombreuses cytokines ou de collagénases et de

la stromélysine (enzymes en particulier impliquées dans la destruction des cartilages dans les arthropathies inflammatoires). Ces effets peuvent être directs ou passer aussi, au moins en partie, par la répression de l'expression des protéines codées par les proto-oncogènes c-fos et c-jun qui, tous deux, activent la production des cytokines et des collagénases.

1.3. Effets des glucocorticoïdes

A) Effets anti-inflammatoires

Les glucocorticoïdes sont anti-inflammatoires selon plusieurs mécanismes qui impliquent tous une interaction avec leur récepteur : réduction de la perméabilité capillaire, réduction de la production de facteurs chimiotactiques, réduction de la phagocytose, blocage de la libération de sérotonine, d'histamine et de bradykinine... Une partie des effets anti-inflammatoires des corticoïdes passe par l'inhibition de la production des prostaglandines et des leukotriènes par blocage de la phospholipase A2. Ce blocage est obtenu par l'induction de la synthèse de la lipocortine qui inhibe directement la PLA2. Ce blocage conjoint de la production des prostaglandines et des leukotriènes pourrait, au moins en partie, expliquer la supériorité des effets anti-inflammatoires des AIS par rapport aux AINS qui ne bloquent que la formation des prostanoïdes.

B) Effets immunosuppresseurs

Ces effets sont étroitement intriqués avec les actions anti-inflammatoires et ce, d'autant plus, que de nombreux processus inflammatoires résultent de l'activation de phénomènes immuns ou autoimmuns. Ces actions extrêmement importantes, passent par l'inhibition de la production de cytokines (interleukines 1, 2, 3 et 6 ; interféron γ , TNF α) et se répercutent sur l'immunité à médiation aussi bien cellulaire qu'humorale.

C) Effets rénaux

Le rein se « protège » des effets minéralocorticoïdes du cortisol en le transformant en cortisone. Néanmoins, des doses fortes de cortisol ont des effets mimant les actions de l'aldostérone. Il en est de même des produits synthétiques, non catabolisés par la 11- β -hydroxystéroïde oxydoréductase qui pourront aussi présenter ces actions, s'ils ont une affinité pour le récepteur des minéralocorticoïdes. De plus, en inhibant la biosynthèse des prostaglandines, les corticoïdes réduisent tout le flux sanguin rénal. Les actions rénales du cortisol et de certains de ses dérivés sont donc les suivantes : rétention hydro-sodée avec hypokaliémie et hypertension artérielle.

1.4. Propriétés pharmacocinétiques

1.4.1. Voies d'administration

L'hydrocortisone ainsi que la majorité de ses dérivés synthétiques sont efficaces lorsqu'ils sont administrés par voie orale. On peut réaliser des administrations intraveineuses avec des esters hydrosolubles de l'hydrocortisone pour obtenir des concentrations plasmatiques élevées ou des injections intramusculaires pour prolonger la durée des effets thérapeutiques. Le nombre important des effets indésirables liés à leur administration

systémique, a conduit à l'élaboration de formes galéniques utilisables pour des traitements locaux ou locorégionaux. Ainsi, on trouve des corticoïdes inhalés dans le traitement de l'asthme, des crèmes pour des utilisations dermatologiques, des collyres ophtalmiques ou des solutions pour pulvérisations nasales. Il est à noter que, du fait de leur grande lipophilie, les glucocorticoïdes traversent aisément la peau. Une application cutanée prolongée ou sur une grande surface pourra donc exposer le patient à des effets systémiques y compris à une inhibition de son axe hypothalamo-hypophysaire. Il existe aussi des formes locorégionales telles que le cortivazol (Altim®) utilisables pour des administrations intra-articulaires, péri-articulaires ou épidurales.

1.4.2. Transport plasmatique

Les glucocorticoïdes naturels et de synthèse sont bien absorbés après administration orale. Ils se retrouvent dans la circulation sanguine où ils peuvent soit, comme le cortisol, être transportés par la CBG (Corticosteroid Binding Globulin) soit, comme la dexaméthazone, circuler dans le plasma sous forme libre.

1.4.3. Demi-vie, élimination (formes systémiques)

Les glucocorticoïdes sont métabolisés et inactivés dans le foie avant d'être glucurono- ou sulfo-conjugués pour être éliminés par voie rénale. La demi-vie d'élimination des divers produits naturels et de synthèse est variable et on distingue des drogues à durée d'action courte, moyenne ou longue. Il faut cependant noter que le mécanisme d'action de ces substances implique leur rétention intracellulaire et que la durée des effets biologiques dépassera toujours celle de la demi-vie plasmatique.

1.5. Quelques formes locales ou locorégionales

Crèmes : les dermocorticoïdes sont classés en 4 niveaux d'activité : très forte, forte, modérée et faible. Cette classification est fondée sur le test de Mc Kenzie (1962) qui a établi qu'il existe une corrélation entre la puissance de l'effet anti-inflammatoire et son effet vasoconstricteur sur une peau saine, jugée dans des conditions standardisées.

- Activité très forte : clobétasol Dermoval®, bétaméthasone Diprolène® (activité très forte du fait de sa solubilisation dans du propylène glycol, qui en augmente la diffusion transcutanée).

- Activité forte : bétaméthasone Betnéval®, 17-butyrate d'hydrocortisone Locoïd®, acétonide de fluocinolone Synalar®

- Activité modérée : difluprednate Epitepic®, désoside Locapred®

- Activité faible : hydrocortisone Hydracort®

A noter qu'il existe des dermocorticoïdes associés à l'acide salicylique ou à des antibactériens (surtout de la néomycine).

Inhalation : cette voie est devenue une voie d'administration préférentielle des corticoïdes pour le traitement de l'asthme : Dexaméthasone Auxisone[®], dipropionate de béclométasone Béclojet[®], béclométasone Bécotide[®], Prolair[®], Spir[®], budésonide Pulmicort[®].

Collyres : dexaméthasone Cébédex[®], prednisolone Solucort[®].

On trouve aussi des collyres qui associent un corticoïde et un antibiotique (cycline, aminoside ou phénicolé).