

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

1. Généralité sur l'inflammation

L'inflammation est un processus physiologique de défense de l'organisme contre une agression (des agents infectieux, l'ischémie, la chaleur, des réactions antigéniques) qui entraîne une altération tissulaire. Elle a pour objet de diriger les molécules sériques et les cellules du système immunitaire vers le site de la lésion tissulaire.

Cette réaction est **physiologique** et paraît essentielle dans l'élaboration des défenses immunitaires. Cependant, dans certains cas, elle se développe de **manière exagérée, dure trop longtemps et devient délétère, sans raison apparente.**

L'inflammation est traditionnellement définie par 4 signes principaux :

- ✓ Rougeur
- ✓ Chaleur
- ✓ OEdème
- ✓ Douleur

Ces symptômes sont liés aux effets des différents agents inflammatoires présents sur le site de l'agression.

La réaction inflammatoire caractérisée essentiellement par 3 **étapes principales**

- ❖ **La Phase initiale ou vasculaire** est la phase précoce, elle se traduit par une vasodilatation avec une augmentation de la perméabilité capillaire, la présence d'un œdème interstitiel ainsi qu'un gonflement des tissus et des douleurs dues à la compression des tissus environnants. Il y a également la libération de médiateurs pro-inflammatoires humoraux (kinines diverses, facteur du complément) et cellulaires (prostaglandines, histamine, leucotriènes).
- ❖ **La Phase subaiguë ou cellulaire**, plus retardée, est caractérisée par la migration des leucocytes sur le lieu de l'inflammation. En effet, les polynucléaires neutrophiles et les macrophages vont phagocyter ou capter par pinocytose les éléments particuliers pour pouvoir les détruire par protéolyse et hydrolyse. De ce fait, la participation lymphocytaire permet l'amplification de la réponse inflammatoire en relarguant divers médiateurs (lymphokines).

- ❖ **La phase de réparation** et de cicatrisation, est la phase finale de l'inflammation. La synthèse de la trame du tissu conjonctif (collagène et mucopolysaccharides) se fait par la prolifération des fibroblastes sur le lieu de l'inflammation. Une diminution des médiateurs pro-inflammatoire ainsi que le rétablissement de la circulation sanguine permet à la situation de redevenir normale. Dans certains cas, cette dernière phase peut être différée, incomplète ou inexistante provoquant une destruction tissulaire importante.

Lorsqu'un tissu subit une agression, des cellules spécialisées, les mastocytes, libèrent de l'histamine et de la sérotonine, qui stimulent la vasodilatation dans la partie affectée, ce qui provoque la **rougeur** et **chaleur** (Perméabilisation et dilatation des vaisseaux).

Les capillaires, surchargés, laissent échapper du liquide, qui s'infiltré dans les tissus, y entraînant un gonflement (Exsudation plasmatique => œdème par distension des tissus) et causant une sensation **douloureuse**, provoquée par la stimulation ou la forte pression sur les terminaisons nerveuses locales.

Après ce début de réaction inflammatoire, une **fièvre** peut apparaître liée à la présence de cytokines telles que l'IL-1 β , l'IL-6, le TNF α et de prostaglandines E2 (PGE2) qui vont agir au niveau du centre hypothalamique.

Pour résumer La réaction inflammatoire se met en place dès que l'organisme subit un traumatisme, une agression ou une infection. L'organisme réagit en laissant migrer à travers les cellules de l'endothélium des mastocytes, des lymphocytes, des polynucléaires neutrophiles, des macrophages et des monocytes. Ces molécules migrent vers le site de l'inflammation grâce à la présence de facteurs chimiotactiques. Cette réaction inflammatoire conduit à la formation d'un oedème, responsable d'une vasodilatation de l'endothélium, et de l'apparition d'une rougeur ayant pour origine la présence de radicaux libres, de l'oxyde d'azote et les métabolites de l'acide arachidonique comme **les prostaglandines (PGS) et les leucotriènes**. En effet ; Les prostaglandines interviennent dans la **vasodilatation** et sont responsables de **la rougeur, de la douleur, de la fièvre, et de l'œdème**.

2. Synthèse des prostanoides et substances apparentées, dérivées de l'acide arachidonique

Les prostanoides sont des produits de la voie de l'acide arachidonique (AA), mise en route lors de l'activation de la phospholipase A2 qui transforme certains phospholipides membranaires en acide arachidonique. Ce dernier est le substrat de la cyclo-oxygénase pour former les prostanoides qui serviront de base à la synthèse des prostaglandines et du thromboxane A2. L'acide arachidonique peut aussi (en fonction du type cellulaire considéré) être métabolisé par les lipoxygénases et les époxygénases. Il existe deux isoformes de cyclo-oxygénases (COX) : la **cyclo-oxygénase 1 qui est constitutive** dans les tissus et la **cyclo-oxygénase 2 qui est induite par les phénomènes inflammatoires** (voir figure 1).

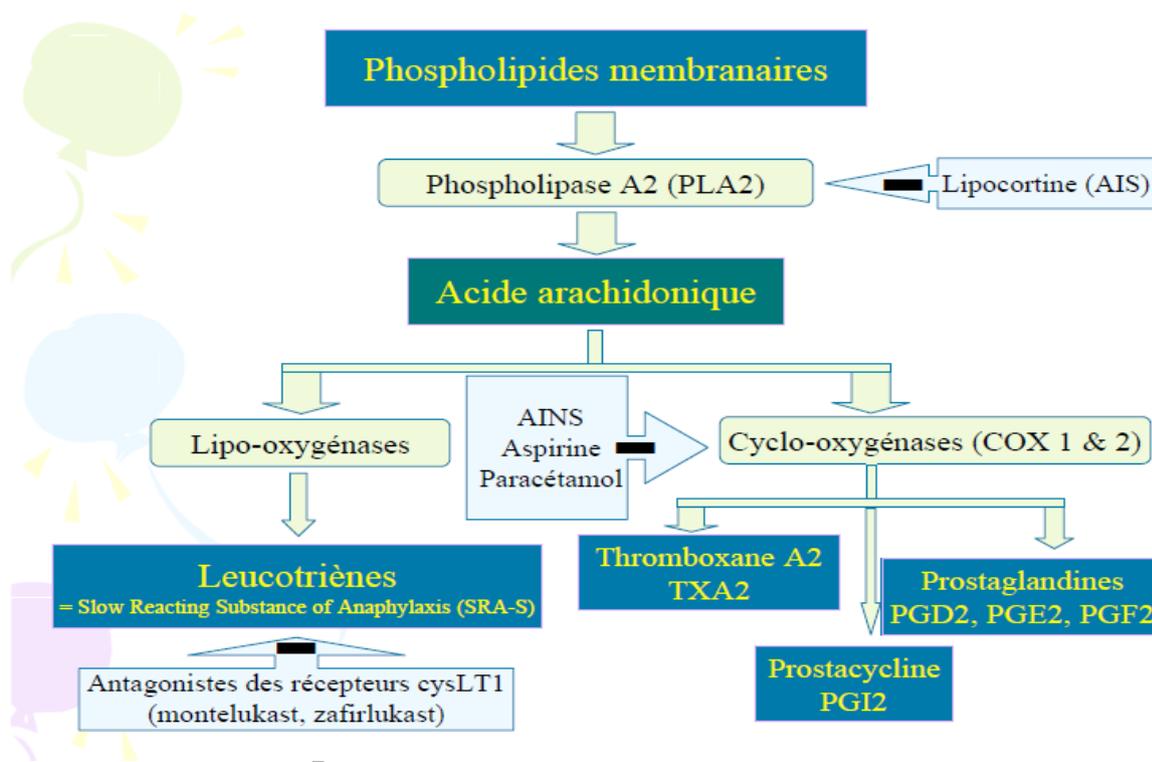


Figure 1. Synthèse des prostanoides et substances apparentées, dérivées de l'acide arachidonique.

Tableau 1. Exemples de différents rôles des eicosanoïdes

Eicosanoïde	Localisation	Rôle
TXA2	Muscles lisses périvasculaires Plaquettes sanguines	-Contracte les muscles lisses -Agrégation plaquettaire
Leucotriènes	Mastocytes et Leucocytes	-LTB4 : effet chimiotactique pour les cellules inflammatoires -LTC4 et LTD4 : contraction des muscles lisses, dont ceux des bronches et des parties distales des artères pulmonaires -LTC4 et LTD4 : action sur les veinules postcapillaires provoquant l'exsudation plasmatique ayant un rôle dans l'inflammation
PGD2	Mastocytes	-Effet chimiotactique sur les mastocytes
PGE2	Cerveau	-Hyperalgie -Vomissements -Hyperthermie
PGF2	Voies aériennes	-Bronchoconstriction
PGI2	Plaquettes Endothélium vasculaire	-Antiagrégant plaquettaire -Vasodilatateur

Les anti-inflammatoires (AI) sont des médicaments indiqués quand l'inflammation, devient gênante, notamment à cause de la douleur qu'elle provoque. En effet, les AI ont aussi une action **antalgique** et **antipyrétique**. Les anti-inflammatoires se répartissent en deux classes :

- ❖ Les anti-inflammatoires stéroïdiens = AIS
- ❖ Les anti-inflammatoires non stéroïdiens = AINS

3. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou les corticoïdes

Les corticostéroïdes ou les anti-inflammatoires stéroïdiens constituent des analogues structuraux du cortisol naturel, hormone sécrétée par la zone fasciculée des glandes surrénales. Ils sont très puissants et permettent de contrôler l'inflammation quand elle devient sévère ou qu'elle se déclenche sans raison apparente, comme dans les maladies dites inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, allergies sévères, etc.). Ils ont une activité hormonale qui concerne les régulations métaboliques organiques, notamment le métabolisme protidoglycémique.

3.1. Classification des glucocorticoïdes

3. 1. 1. Les corticoïdes naturels

Sécrétés par notre organisme à faibles doses et à un rythme circadien (la cortisone et le cortisol ou hydrocortisone et la corticostérone). Tous ces molécules possèdent le noyau 10,13-diméthylcyclopentanoperhydro-phénanthrène ou le noyau 5 β -prégnane, en plus ont comme caractéristiques sur ce noyau, une chaîne éthyle en position 17, une double liaison en 4-5, une fonction cétone (C=O) en 3 et 20 et un hydroxyle (OH) en 21 (Voir figure 2)

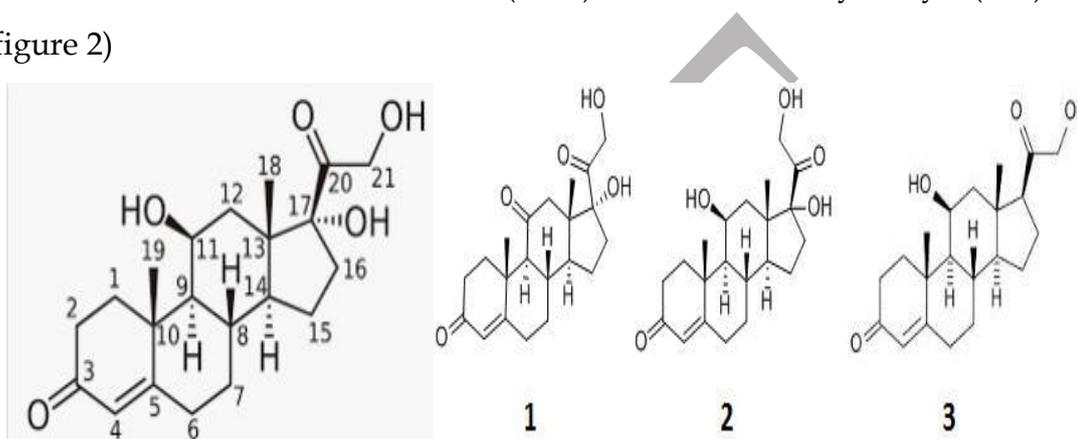


Figure 2. Structure chimique de la cortisone «1», du cortisol «2» et de la corticostérone «3».

3. 1. 2. Corticoïdes de synthèse

Prednisonne, Prednisolone, Méthylprednisolone, Bétaméthasone, Dexaméthasone, Budésonide, Triamcinolone et Cortical sont des **Corticoïdes de synthèse**, ont été synthétisés à partir des corticoïdes naturels (diverses modifications apportées sur le noyau prégnane), présentent une homogénéité de structure avec les corticoïdes naturels, de durée d'action plus longue, d'activité anti-inflammatoire plus importante et de propriétés minéralocorticoïdes moindres que la molécule mère afin d'éviter ou d'atténuer tous leurs effets indésirables (voir le tableau 2).

Tableau 2. Liste des principales molécules administrées par voie générale

DCI	Princeps	Dosage du corticoïde	Forme galénique
Bétaméthasone	DIPROSTENE®	7 mg/ml	Suspension injectable
	CELESTENE®	2 mg	Cp* dispersible sécable
		0,05%	Solution buvable
		4 mg/ml	Solution injectable
		8 mg/ml	Solution injectable
	BETNESOL®	0,5 mg	Cp effervescent
		4 mg/ml	Solution injectable
Budésonide	ENTOCORT®	3 mg	Gélule
	RAFTON®		
Dexaméthasone	DECTANCYL®	0,5 mg	Cp
Prednisone	CORTANCYL®	1 mg	Cp
		5 mg	Cp sécable
		20 mg	Cp sécable
Prednisolone	SOLUPRED®	5 mg	Cp effervescent
		20 mg	
		5 mg	Cp orodispersible
		20 mg	
	1 mg/ml	Solution buvable	
HYDROCORTANCYL®	2,5 %	Suspension injectable	

3.2. Propriétés pharmacologiques (Indications)

La corticothérapie est utilisée dans toutes les spécialités médicales en fonction de l'effet pharmacologique recherché

- ❖ **Effet anti-inflammatoire** : un des effets thérapeutiques le plus souvent recherché. Les glucocorticoïdes inhibent les différentes phases de la réaction inflammatoire, 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...
- ❖ **Action anti-allergique** : Ils inhibent la dégranulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles (la dégranulation des médiateurs de l'allergie (histamine, sérotonine, leucotriènes) de façon rapide et permanente.

- ❖ **Effet immunosuppresseur** : C'est également un effet thérapeutique majeur recherché dans le traitement des maladies allergiques ou dans le contrôle des greffes d'organes hétérologues. 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.

3.3. Mécanismes d'action des glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes agissent par le biais d'un récepteur intracellulaire spécifique, appartenant à la superfamille des récepteurs aux stéroïdes.

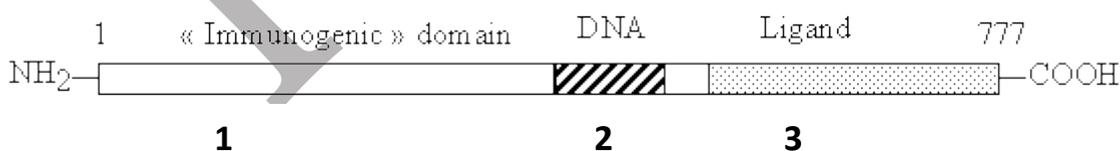
3.3.1. Récepteurs aux glucocorticoïdes

Il y a deux types de récepteurs : le plus important est le récepteur glucocorticoïde de type II (ou GRII). Celui-ci est relativement ubiquitaire, contrairement au deuxième type qui est le récepteur minéralocorticoïde ou récepteur glucocorticoïde de type I (GRI).

3.3.2. Structure du récepteur

C'est une protéine de 777 acides aminés appartenant à la superfamille des récepteurs aux stéroïdes (progestérone, œstrogènes, hormones thyroïdiennes, acide rétinoïque, vitamine D) ayant en commun une même séquence d'acides aminés (Voir figure 3). Leur spécificité est portée par des domaines fonctionnels différents.

Le récepteur aux glucocorticoïdes comporte trois domaines fonctionnels majeurs :



- **Le domaine de liaison au ligand 3 (partie C-terminale)** est le domaine de fixation de l'hormone. C'est une zone de dimérisation. Lorsque ce domaine est libre, l'activité du récepteur est inhibée et lorsqu'il est occupé par le ligand, une modification de la conformation générale de l'ensemble se produit. Ceci permet

au domaine de liaison à l'acide désoxyribonucléique (ADN) d'être exposé en surface.

- **Le domaine de liaison à l'ADN 2 (partie intermédiaire)** présente une structure globulaire, divisée en deux sous-domaines. Chaque domaine est composé de deux doigts de zinc (deux structures sous forme d'hélices alpha, organisées chacune autour d'un atome de zinc coordonné par quatre cystéines). Un doigt de zinc du GRII sert d'ancrage avec l'ADN au niveau du grand sillon et l'autre doigt de zinc contrôle la dimérisation du récepteur avec l'autre GRII.
- **Le domaine de régulation transcriptionnelle 1 (ou d'activation du gène)** également appelé domaine immunologique en raison de ses propriétés antigéniques (partie N-terminale) possède, par sa composition, une structure secondaire complexe. Il est impliqué dans la modulation de la transcription des gènes cibles et porte une kinase pour réaliser des hyperphosphorylations.

Le récepteur présent sous forme **inactive** dans le cytosol, lié à un complexe protéique dont la « heat-shock protein » HSP 90 (protéine de choc thermique) et l'immunophiline (Voir figure 4). Lorsque le ligand arrive, le récepteur change de conformation afin de pénétrer dans le noyau. Une fois dans le noyau, le récepteur activé expose son site de liaison à l'ADN, ceci permet l'ancrage du récepteur ainsi que sa dimérisation. Au niveau de cet ADN, le récepteur reconnaît des sites accepteurs : les GREs (Glucocorticoids Responsive Elements). Ce sont des séquences nucléosidiques d'environ 15 paires de bases se liant au niveau des doigts de zinc.

3.3.3. Régulation transcriptionnelle

❖ Action directe sur la transcription

Le complexe hormone-récepteur interagit avec l'ADN au niveau de sites accepteurs « Glucocorticoids-Responsive-Elements » ou GREs. Ces derniers ont la capacité d'activer spécifiquement la transcription des gènes cibles. L'induction de cette activité transcriptionnelle va ainsi permettre la production de protéines anti

inflammatoires comme **la lipocortine**, l'interleukine 10 ou la protéine I κ B (Voir la figure 3).

Une inhibition de transcription de certains gènes par régulation négative directe de la transcription par l'intermédiaire d'un site de liaison négatif ou nGRE est également possible

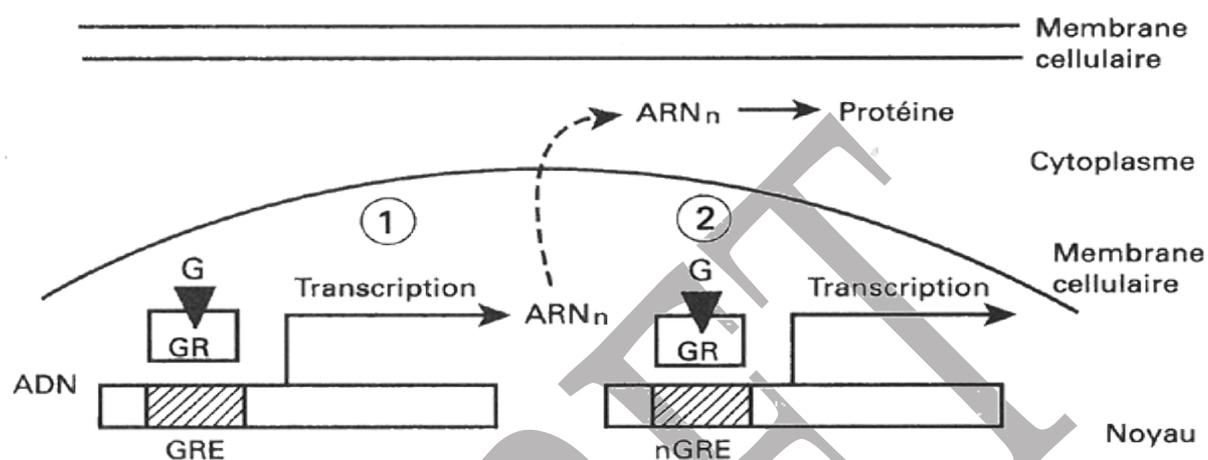


Figure 3. Situation 1, le complexe ligand-récepteur (G/GR) se fixe aux séquences promoteurs des gènes cibles (GRE), il y a synthèse des protéines. Situation 2, ce même complexe se fixe sur des séquences négatives (nGRE), il n'y a pas de synthèse de protéines.

❖ Action transcriptionnelle indirecte :

Action sur les facteurs de transcription AP-1, NF- κ B et NF-IL6, les corticoïdes contrôlent l'expression de multiples gènes de l'inflammation comme ceux de nombreuses cytokines. Cette action n'est pas liée à l'interaction directe avec un GRE mais passe par une interaction avec certaines protéines de régulation transcriptionnelle, appelées facteurs de transcription, dont font partie AP-1, NF- κ B et NF-IL6. L'interaction entre le complexe hormone-récepteur et ces facteurs de transcription constitue le principal mécanisme responsable des effets anti-inflammatoire et immunosuppresseur des glucocorticoïdes. Le mécanisme d'action par l'intermédiaire des facteurs de transcription est schématisé dans la figure suivante :

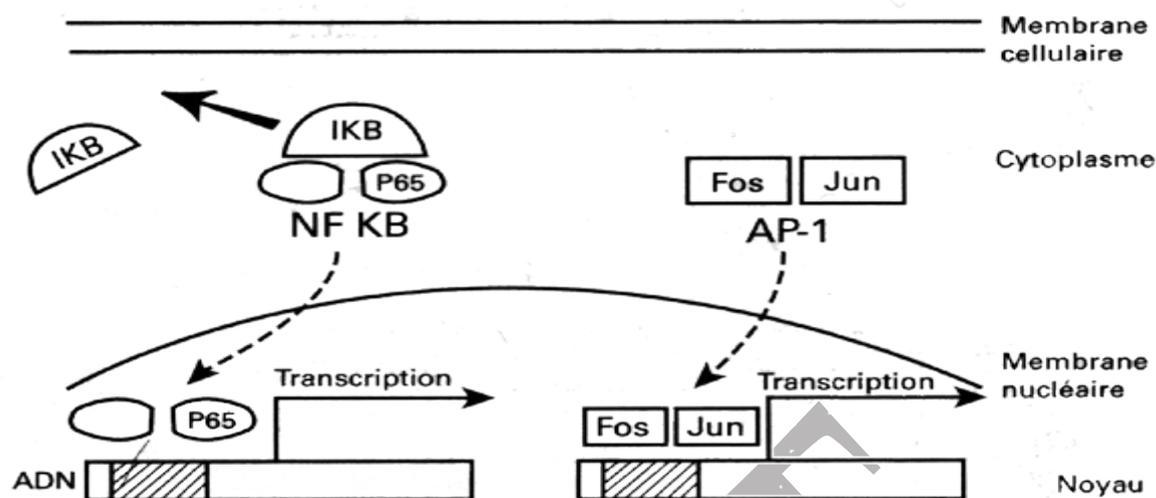


Figure 4. Action transcriptionnelle indirecte : inhibition ou activation de facteurs de transcription

❖ Mode d'action tissulaire

L'action des AIS est analysée à 3 niveaux :

- ✓ La diminution de la mobilité des cellules impliquées dans l'inflammation ;
- ✓ La diminution de la production des substances vaso-actives intervenant dans les phénomènes inflammatoires ;
- ✓ La diminution de la fonction des cellules immunocompétentes intervenant dans l'inflammation chronique.

❖ Mécanisme d'action physiopathologique

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** et bloquent ainsi la libération de l'acide arachidonique à partir des fractions phospholipidiques des membranes cellulaires. La synthèse des prostaglandines et des leucotriènes est alors interrompue (voir figure 1). Ce qui peut, expliquer la supériorité des effets anti-inflammatoires des AIS par rapport aux AINS qui ne bloquent que la formation des prostanoides.

Elle induit aussi la répression de gènes tels ceux qui codent pour de nombreuses **cytokines**.

3.4. Les effets secondaires

Ces médicaments sont rarement à l'origine de problèmes lorsqu'ils sont pris en traitement court. Par contre, en traitement au long cours, des effets secondaires se manifestent systématiquement. Les conséquences peuvent être variées : agressivité vis-à-vis de l'estomac, amincissement de la peau, régression des défenses immunitaires, répartition anormale des graisses, fragilisation des os ainsi que certains phénomènes de cortico-dépendance...

Ces produits ne doivent jamais être pris en automédication.

KLIBET