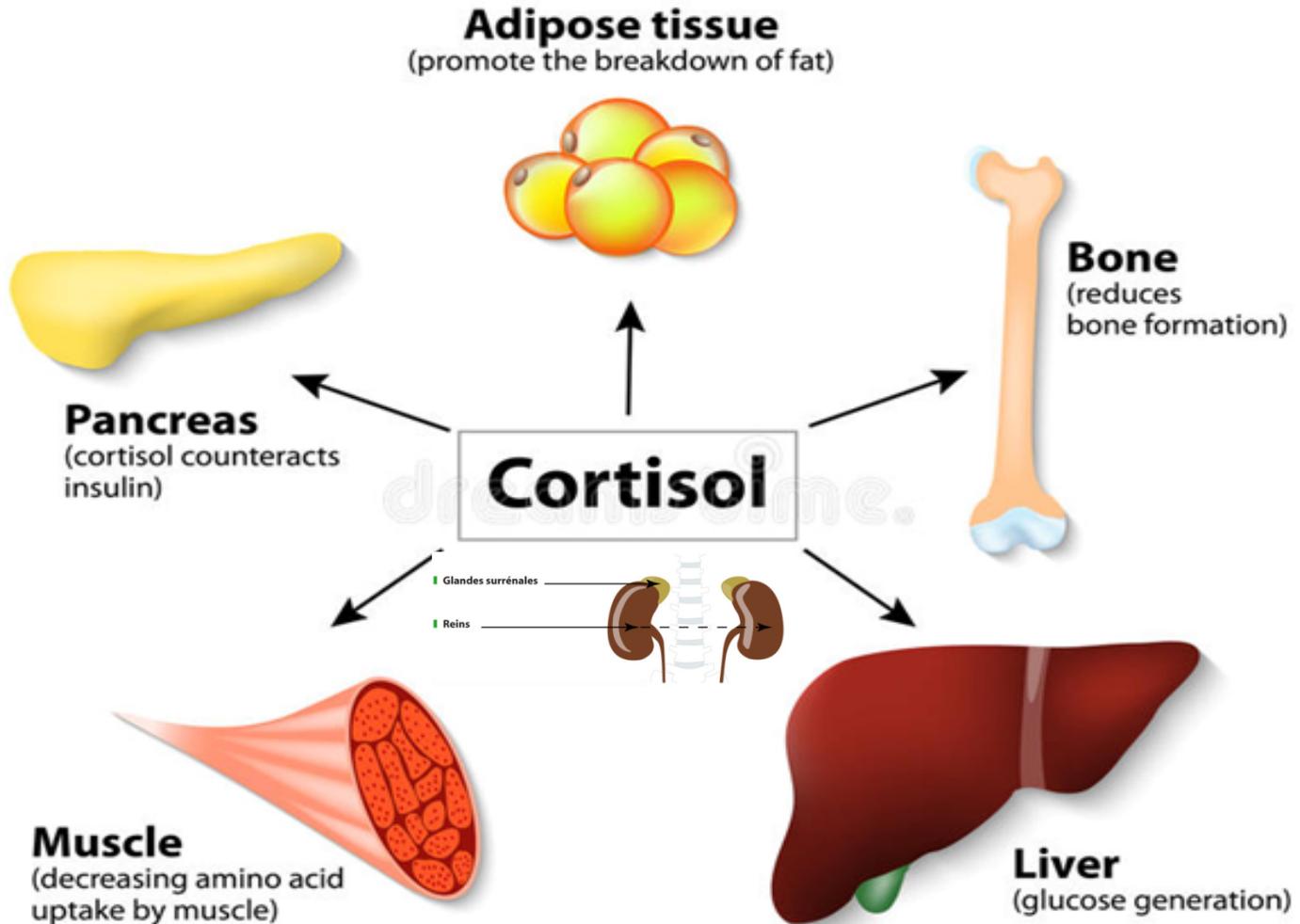


Corticoïdes et AINS

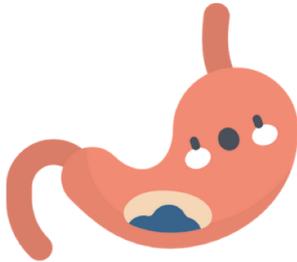
De la théorie à la pratique

Dr Philippe Lorillon
Pharmacien des hôpitaux,
CHU de Brest

Corticoïdes : Derrière les médicaments ... L'hormone



CORTISOL (THE STRESS HORMONE).



shuts down
digestion



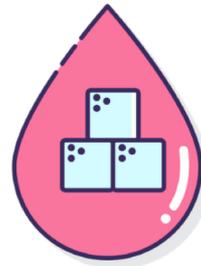
increases blood
pressure



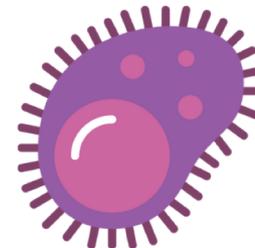
suppresses
thyroid function



delays ovulation

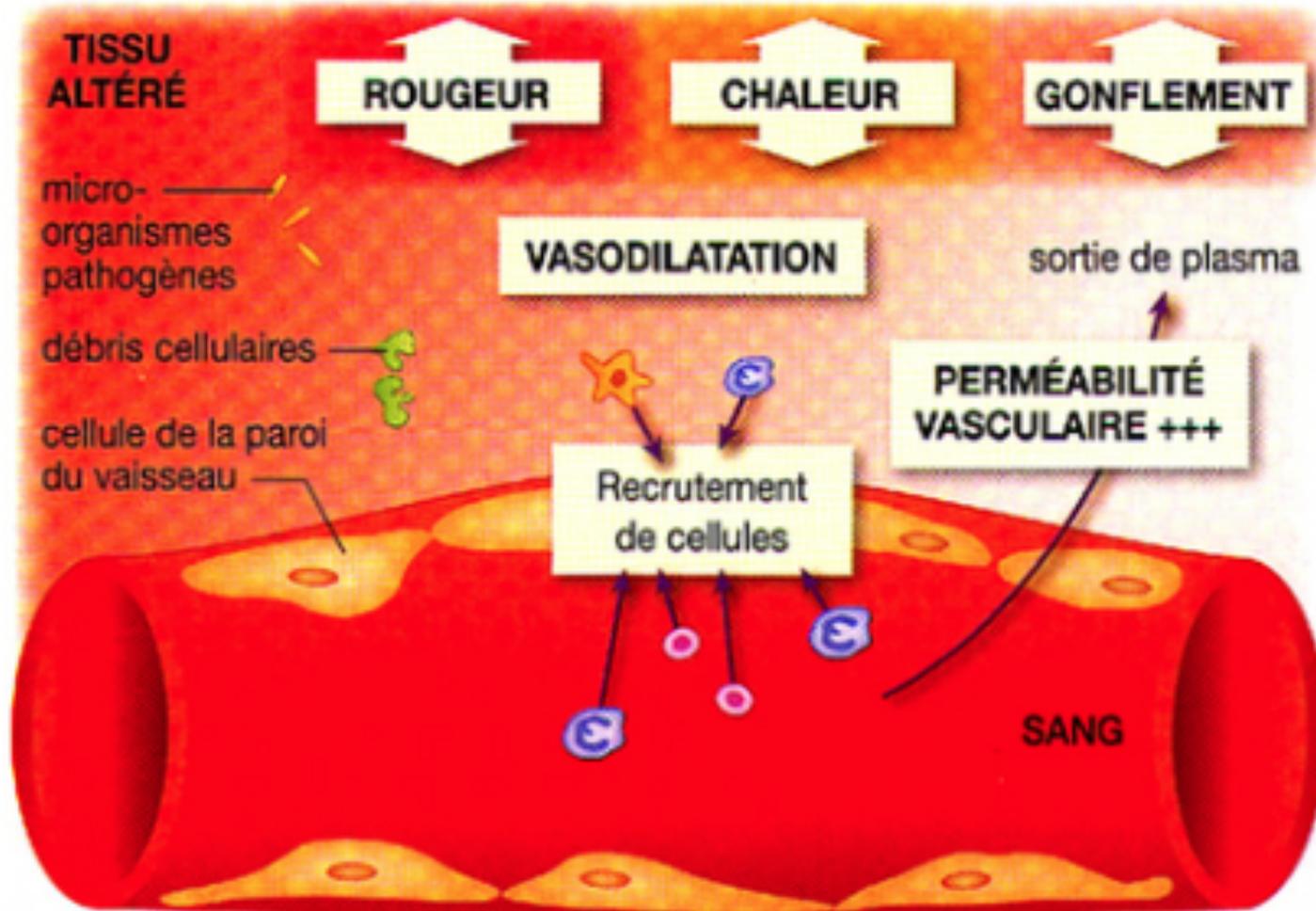


raises blood sugar



impairs immune
system

Mais effet anti-inflammatoire



Les médicaments

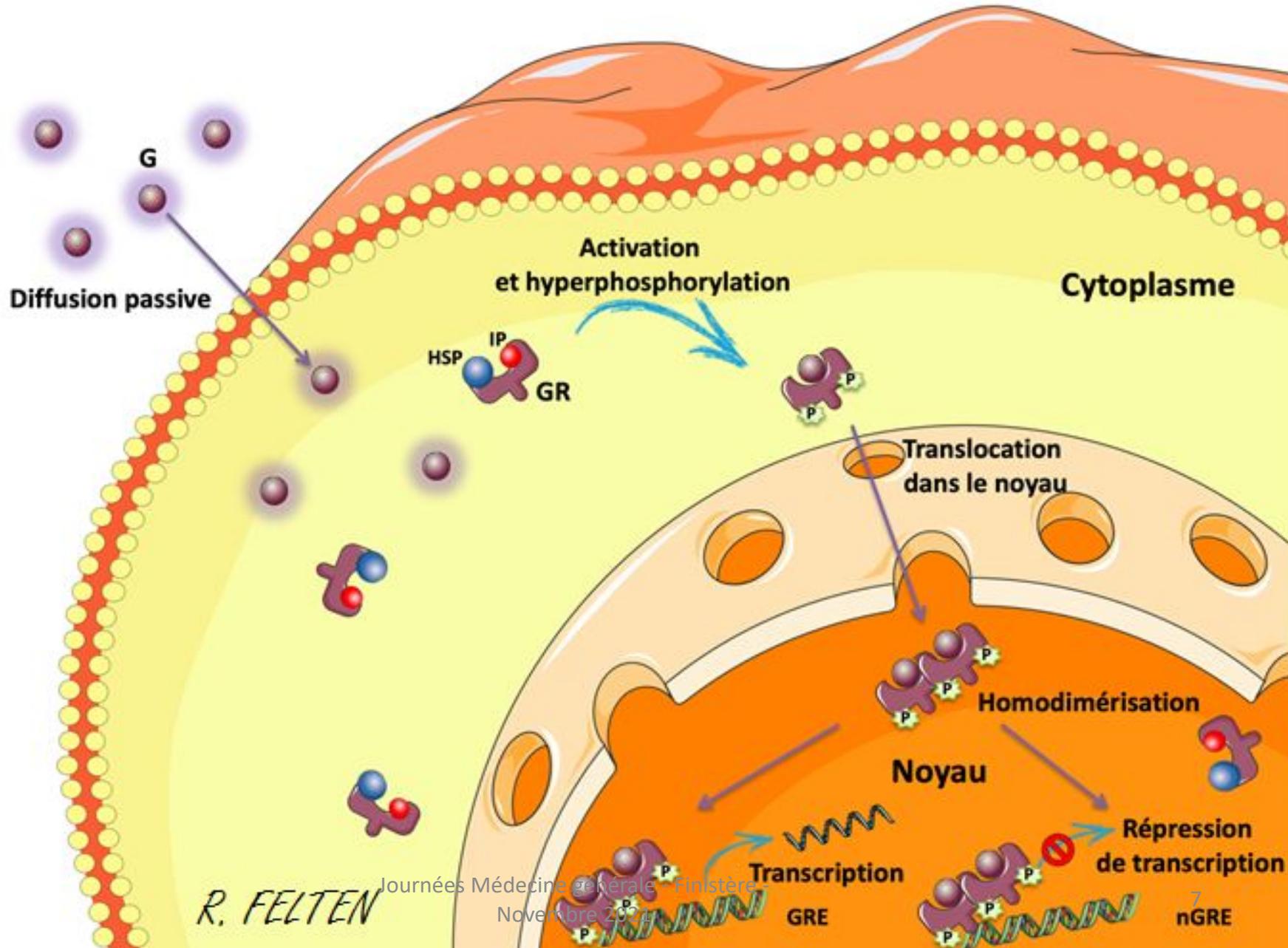
| Nature | Spécialités | Effet anti-inflammatoire | Effets minéralo-corticoïdes | ½ vie |
|---------------------|----------------|--------------------------|-----------------------------|-------|
| Cortisol | hydrocortisone | 1 | 1 | 8-12 |
| Prednisone | Cortancyl | 4 | 0.8 | 18-36 |
| Prednisolone | Solupred | 4 | 0.8 | 18-36 |
| Méthyl prednisolone | Médrol | 5 | 0.5 | 18-36 |
| Triamcinolone | Kenacort | 5 | 0 | 18-36 |
| Dexaméthasone | Dectancyl | 25-30 | 0 | 18-36 |
| Béthametasone | Betnesol | 25-30 | 0 | 18-36 |

Comment ça marche ...



Oups ... Les corticoïdes c'est pas simple !!

Comment ça marche ...



R. FELTEN

Journées Médecine générale - Finistère
Novembre 2014

Transcription
GRE

Répression
de transcription
nGRE

Focus sur l'activité anti-inflammatoire

- **Action génomique majoritaire**
 - Action de transactivation de gènes : Stimulation de la Synthèse des **Lipocortines** : Protéines antiinflammatoires de la cellule.
 - Conséquence : blocage de la phospholipase A2, la « mère » de tous les médiateurs de l'inflammation : acide arachidonique, Prostaglandines, Leucotriènes.
 - Action de transrépression de gènes :
 - Effet « négatif » sur la synthèse de nombreux médiateurs de l'inflammation : Cytokines inflammatoires etc.
- **Action non génomique**
 - directe sur la membrane cytoplasmique de la cellule (Effet stabilisant de membrane).
 - Essentiel par sa rapidité de mise en œuvre.
 - Elle est dose dépendante (fortes doses +++)

Caractéristiques de l'effet anti-inflammatoire des corticoïdes

- Il est **complet**, sur les trois phases de l'inflammation : Vasculaire, cellulaire, phase de réparation.
- Il est **puissant**, notamment par ses effets larges d'origine génomique sur tous les médiateurs chimiques de l'inflammation
- Il est **rapide**.
- A noter qu'il n'est pas uniquement d'origine génomique, contrairement à d'autres effets pharmacologiques notamment métaboliques.

Les autres activités pharmacologiques des corticoïdes

- **Activité immunomodulatrice :**
 - Effet génomique à dominante transrépressive :
Modulation de la synthèse de nombreuses cytokines de l'immunité (IL-1 ; Anti-TNF ...).
 - Elle est concomitante aux effets génomiques anti-inflammatoires, mais plus longue à s'installer.
 - Elle se traduit par :
 - une perte d'activité anti-infectieuse du système Macrophagique ;
 - Une diminution du chimiotactisme cellulaire ;
 - Une atteinte qualitative et quantitative des Lymphocytes T ;
 - Une atteinte modérée de la production d'anticorps (uniquement à fortes doses).
 - Pas d'atteinte qualitative sur les Polynucléaires neutrophiles ;
 - Un effet antiallergique via les Eosinophiles et les mastocytes.

Les autres activités pharmacologiques des corticoïdes

- **Activités métaboliques:**
 - Conséquences d'effets génomiques transactivationnels ou répressifs des corticoïdes.
 - effets plus longs à se manifester.
 - Pour mémoire : effets hyperglycémiants, modification de la répartition des graisses corporelles, effets minéralo-corticoïdes, diminution des réserves en calcium, pertes musculaires, effets ostéolytiques etc.

Les autres activités pharmacologiques des corticoïdes

- **Activité « pro virale » :**
 - Les corticoïdes peuvent favoriser la transactivation de gènes viraux.
 - Effets stimulants sur la réplication de certains virus tels que le VIH, l'EBV, le VHB ou le CMV.

En résumé !

- **L'effet anti-inflammatoire :**
 - se manifeste assez rapidement à faibles doses = effets génomiques transactivationnels sur les Lipocortines : blocage des médiateurs de l'inflammation.
 - **Cure courte < 10 jours : tolérance +++ !**
 - Il prend de l'ampleur avec la dose (effets non génomiques à forte dose) et le temps.
 - Il s'accompagne progressivement de tous les autres effets génomiques (notamment transrépressifs), qui sont souvent indésirables.
- **L'effet Immunomodulateur :**
 - d'origine essentiellement transrépressive est un peu plus long à apparaître mais dose dépendant également.

En résumé !

- Prudence devant toute situation septique : effet antiinflammatoire + Immunomodulateur + pro viral concourent plus ou moins rapidement à un affaiblissement des défenses.
 - **Les corticoïdes, même en cure courte, doivent toujours être prescrits en association aux antiinfectieux au cours des infections.**
- L'inflammation est une réaction normale de défense de l'organisme. Le contrarier, améliore l'état clinique du patient mais n'est jamais favorable vis-à-vis des défenses de notre organisme en situation aiguë.
- Pour la Covid, la place des corticoïdes intervient au cours des phases sévères, non pas pour lutter contre l'infection mais pour tenter d'interférer avec ses conséquences néfastes d'origine immunitaire (« orages cytokiniques »)

Toujours prendre en compte

- La durée du traitement ;
- La dose de Corticoïdes ;
- Le type de corticoïdes (y compris en terme de voie d'administration et donc de **présentation galénique**) ;
 - **Privilégier les formes locales !**
- Le terrain (infections virales chroniques ...)
- Cure longue : attention aux Interactions médicamenteuses :
Médicaments Hypokaliémiants, anti arythmiques, médicaments du diabète, inducteurs et inhibiteurs enzymatiques ...

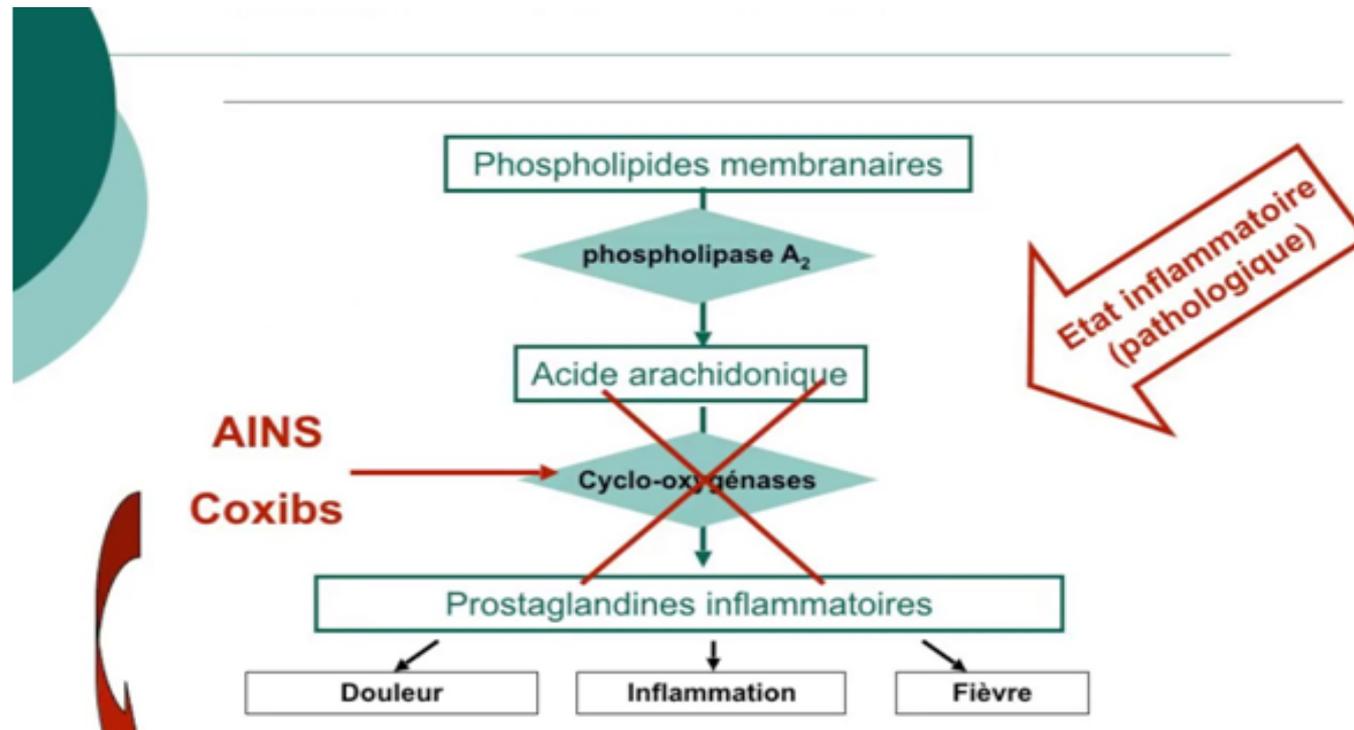
Et pour la pratique ...

1. Une cure courte de corticoïdes à dose adaptée est généralement très bien tolérée.
2. En cas de prises chroniques, préférer si possible les doses les plus faibles et les voies non systémiques
 - Ex. : Asthme modéré, BPCO : Formes inhalées >> formes orales.
3. Arrêter les traitements le plus vite possible, autant que faire ce peu et toujours à dose dégressive prudente dès lors que le traitement dépasse 3 semaines en continu.

AINS : Derrière les médicaments ... un Arbre



Les Anti-inflammatoires non stéroïdiens : mécanisme d'action



Très ciblé : Inhibiteur enzymatique : Cyclooxygénase de type 1 et 2.
Pas d'effets génomiques. Effet essentiellement sur la phase vasculaire.
Pas d'impact sur la production de cytokines ou la synthèse des leucotriènes.

Les Cyclooxygénases (Cox)

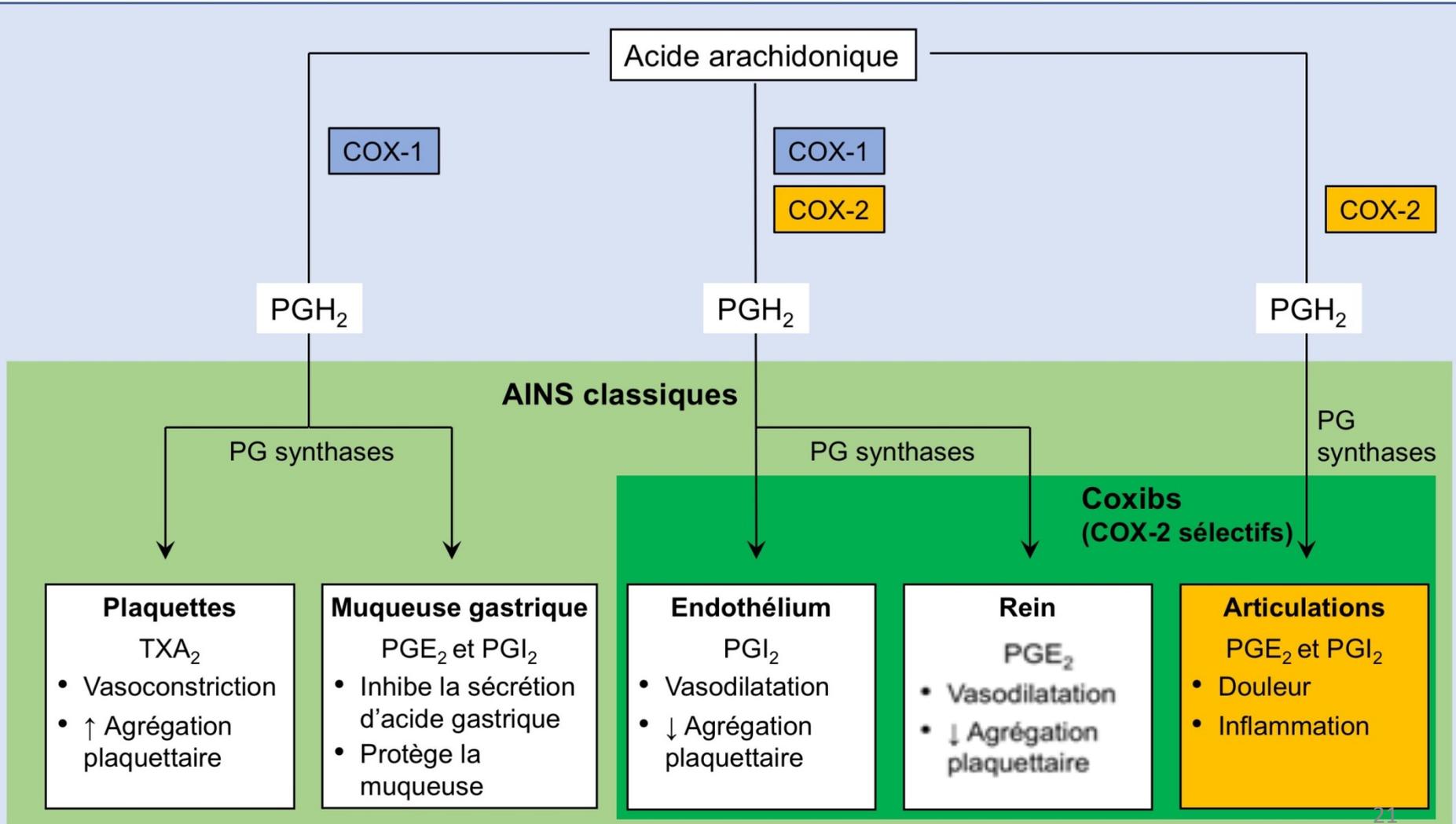
- De deux types :
 - COX 1 :
 - Active en permanence sur le plan physiologique et peu inductible.
 - impliquées dans la synthèse des PGE2 (reins), des prostacyclines (muqueuse gastrique et cellules endothéliales) et du thromboxane A2 (plaquettes).
 - COX 2 :
 - Enzyme au contraire peu présente à l'état basal mais dont la production est induite par les médiateurs de l'inflammation.

**Les Effets Antiinflammatoires des AINS sont surtout liés à une activité anti CoX-2.
L'activité anti-CoX-1 est prédominant au niveau vasculaire, digestif et rénal.**

Les différents AINS

- **Chef de file : L'aspirine**
 - Anti Cox 1 pur à faible dose : effet sur le TxA2 dominant = effet antiagrégant plaquettaire.
 - Anti Cox 1 et 2 à forte dose.
- **Les AINS dans leur ensemble :**
 - Ils ont une activité mixte Cox 1/Cox 2.
 - Certains sont Cox 1 dominant, d'autres Cox 2 préférentiel.
- **Les plus récents : Anti-Cox 2 = « Coxibs »**
 - Objectif : AINS moins agressif sur la muqueuse digestive.
 - Mais : Pas d'effet antiagrégant plaquettaire et plutôt vasoconstricteurs :
 - risques cardiovasculaires exacerbés potentiellement dangereux pour certains patients.

Métabolisme de l'acide arachidonique et Inhibiteurs des COX



Les différents AINS

Cox – 1 préférentiels : Aspirine à faible dose,
Le Flurbiprofène ... pas clair !

Avis HAS : ... à oublier comme AAG !!

Anti-Cox non sélectifs, la grande majorité :
Diclofénac, Ibuprofène, Kétoprofène, Naproxène,
Indométacine, Piroxicam...

Cox - 2 préférentiels et/ou sélectifs : Méloxicam,
Célécoxib (Célébrex®) ; Etoricoxib (Arcoxia®)

Autres activités pharmacologiques des AINS

- Des effets pharmacologiques centraux complémentaires indépendants des COX sont suspectés pour certains AINS aux niveaux notamment de la moelle épinière.
- Une action indirecte de modulation de la libération de certains neurotransmetteurs et/ou par l'expression génique de ces neurotransmetteurs est possible.
- Ces mécanismes restent mal connus.

Effets indésirables et spécificité Cox -1

- **Inhibition de la synthèse des PGE2 et I2** : Effet sur la muqueuse gastrique. Toxicité ulcéreuse gastroduodénale pouvant conduire à des hémorragies digestives parfois sévères.
- **Inhibition de la synthèse des PGE2 au niveau rénal** : Risque de rétention hydro-sodée, hypertension artérielle, toxicité rénale par vasoconstriction glomérulaire.

Ces effets apparaissent généralement en raison d'un terrain favorisant :

- pathologie préexistante ou antécédent ;
- Sujet âgé ; déshydratation.
- Interactions médicamenteuses (IEC, antihypertenseurs).
- .

Effets indésirables et spécificité Cox -2

- Rappel : L'effet anti-CoX 2 est essentiel pour l'activité thérapeutique des AINS.
- **Inhibition de la synthèse des PGE2 au niveau rénal** : Risque de rétention hydro-sodée, hypertension artérielle, toxicité rénale par vasoconstriction glomérulaire.
- **Inhibition de la synthèse des PgE2 et Pgl2 au niveau de l'endothélium** : Effets prothrombotiques vasoconstricteurs. Pour les molécules anti-CoX2 les plus sélectives, l'absence de l'effet inhibiteur sur la synthèse du TxA2 (antiagrégant plaquettaire), ne permet pas de contrecarrer ces effets.

AINS : Autres Effets indésirables

- Réactions allergiques : prurit, rashes cutanées, œdème de Quincke, crise d'asthme, choc anaphylactique, syndrome de Lyell ou de Stevens – Johnson ;
- Très nombreux autres effets décrits généralement de fréquence indéterminée : céphalées, étourdissements, somnolence, vertige, troubles du goût, confusion, troubles de l'humeur, acouphènes, agranulocytose, Thrombocytopénie, anémie hémolytique, leucopénie, augmentation du taux des transaminases, hépatite, œdème, prise de poids, hyperkaliémie

Quelques règles de prudence

- **Attention dans les cas suivants :**
 - déshydratation, hypertension artérielle,
 - antécédents d'ulcères, hernie hiatale, hémorragies digestives ;
 - chez les insuffisants cardiaques, hépatiques ou rénaux,
 - **globalement chez la personne âgée.**
 - Patients prenant les médicaments suivants :
 - Anticoagulant, antiagrégant plaquettaire,
 - Lithium, Méthotrexate
 - **IEC : risque majeur d'Insuffisance rénale aiguë en cas de déshydratation (attention +++ chez la personne âgée),**
 - Corticoïdes, Diurétiques, antihypertenseurs.
- Arrêter le traitement devant tous signes évoquant une manifestation allergique.

AINS et IPP ...

Antisécrétoire protecteur gastrique tel que Pantoprazole, Esoméprazole, à demi-dose (20 mg) ou Omeprazole 10 mg.

- Pas systématique !
- Indication à considérer uniquement : **la prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez les patients à risque :**
 - âge supérieur à 65 ans,
 - antécédents d'ulcère gastroduodéal,
 - traitement par antiagrégant plaquettaire, anticoagulant ou corticoïde.
- **Arrêt AINS = Arrêt IPP :** Risque des IPP en cure longue :
 - Infections digestives ; CPM (suspecté mais non prouvé) ; Cancers gastriques : pneumopathies d'inhalation
 - Insuffisance rénale chronique, néphrites interstitielles
 - Carences vitaminiques

Merci de votre attention

Les devises Shadok



IL VAUT MIEUX POMPER MÊME S'IL NE SE PASSE
RIEN QUE RISQUER QU'IL SE PASSE QUELQUE CHOSE
DE PIRE EN NE POMPANT PAS.