

Immunosuppresseurs et glucocorticoïdes

I. Introduction

TTT de maladies auto-immunes et de la transplantation

Développement à partir des années 50

Prévention et traitement des poussées des maladies auto-immunes et des rejets de greffe

II. Corticoïdes

Les corticoïdes dérivent tous du cholestérol.

Les surrénales produisent une molécule pour diminuer de façon basale l'inflammation : la cortisone. Les molécules synthétisées sont plus puissantes.

Principe actif	AAI	1/2-vie (h)	Spécialité
Cortisone	1	8-12	Cortisone°
Hydrocortisone	0.8	8-12	Hydrocortisone°
Prednisone	4	12-36	Cortancyl°
Prednisolone	4	12-36	Solupred°
Méthyl-prednisolone	5	12-36	Medrol°, Solumedrol°
Dexaméthasone	25	36-54	Soludecadron°, Dectancyl°
Bétaméthasone	25	36-54	Célestène°, Betnesol°

Connaître le nom, la dcj, et l'activité anti-inflammatoire

1. Activité immunologique des corticoïdes

Activité anti-inflammatoire

- Voies de synthèse de leucotriènes et de la prostaglandine
- Diminution de l'hyperperméabilité capillaire et de la vasodilatation
- Diminution du chimiotactisme
- Diminution de la prolifération fibroblastique

Effet immunosuppresseur

- Lipophiles : peuvent donc traverser la membrane cellulaire pour s'associer aux récepteurs IC : liaison récepteurs aux GC
- Inhibition de cytokine : IL-1, IL-2, IFN
- Effet inhibiteur des fonctions lymphocytaires T helper et cytotoxiques, B et DC

Effet anti-allergique : inhibition de l'effet des IgE et du relargage des médiateurs de l'allergie

Mode d'action : le corticoïde va venir se lier sur un récepteur cytosolique (après avoir traversé la membrane plasmique). Le complexe va alors traverser la membrane nucléaire et se fixer sur un R nucléaire afin de modifier la transcription.

2. Effets indésirables

- **Effet minéralo-corticoïde** (structure qui y ressemble) : joue sur la distribution du sel. Corticoïdes provoquent donc rétention de sel : œdèmes.
- **Freination de l'axe hypophyso-surrénalien** : diminution de la production d'ACTH -> les surrénales ne fonctionnent plus. Si on arrête brutalement les corticoïdes, les malades ne produisent pas d'ACTH et l'apparition de stress va déclencher un tableau d'insuffisance surrénale aiguë.
- **Effet sur le métabolisme du sucre** : diabète cortico-induit. (Il faut donc suivre un régime sans-sucre lorsque l'on est sous corticoïdes)
- **Effet catabolisant** : fonte musculaire au long terme
- **Ostéoporose**
- **Excitabilité** : accès maniaque, difficulté pour s'endormir

APPAREIL	MANIFESTATIONS
Métabolisme	Diabète Obésité facio-tronculaire Dyslipidémie Hypokaliémie / crampes Retard de croissance (enfant)
Cardio-vasculaire	HTA Troubles du rythme (bolus) Augmentation du risque CV
Infections	Pyogènes, virus, pneumocystose Anguillulose, Tuberculose
Digestif	UGD, Perforations digestives (sigmoïde)
Ostéo-musculaire	Ostéoporose Myopathie cortisonique Ostéonécrose aseptique
Ophthalmique	Cataracte, glaucome
Cutané	Acné, folliculite, vergetures, atrophie
Neuro-psychiatrique	Insomnie, excitabilité, psychose aiguë
Endocrinien	Cushing Insuffisance surrénale au sevrage

3. Surveillance

EFFET SECONDAIRE	SURVEILLANCE	MESURE ASSOCIEE
HTA	Mesure PA	Régime hyposodé +/- anti-HTA
Diabète	Glycémie, HbA1c	Régime pauvre en sucre ADO +/- insuline
Obésité	Poids	Régime hypocalorique
Infections	Température Foyers infectieux	Vaccinations Prophylaxie (BK, pneumocystose, herpes) Déparasitage
Hypokaliémie	Ionogramme sanguin	Diffu-K
Ostéoporose	Densitométrie	Vitamine D, biphosphonates
Dyslipidémie	Bilan lipidique	Statines, autres FdR CV

Ostéoporose : risque dès les 6 premiers mois ; y compris pour des doses < 10mg/j

Dépend de la dose et de la durée de traitement

TTT et prévention

- Vitamine D
- Correction des apports calciques
- Biphosphonates

Diététique : élimination des sucres d'absorption rapide

Régime hypo à normocalorique en privilégiant les légumes et les protéines

Régime sans sel uniquement en cas d'HTA, d'IC ou de syndrome néphrotique

Observance à vérifier :

- Clinique (Cushing, prise de poids)
- Hémogramme (éosinopénie, basopénie, HLPNN, hyperlymphocytose)

Toujours rechercher une infection lors de prises de corticoïdes puisqu'on diminue la réponse immunitaire donc on augmente les chances de contracter une infection.

4. Corticothérapie prolongée

-> **Initiation**

Choix de la molécule, posologie, nombre de prises, voies d'administration, terrain, mesures préventives

-> **Décroissance PROGRESSIVE**

Tolérance, efficacité, corticodépendance, observance

-> **Sevrage**

Insuffisance corticotrope, rechute (si arrêt brutal, les mécanismes qui étaient freinés peuvent rebondir et provoquer une réponse plus forte que la réponse initiale)

Si prise de corticoïdes sur une petite durée, pas de crainte de rechute.

Choix de la voie d'administration : VO (Cependant, voie locale à privilégier car moins d'effets secondaires (articulations, séreuses, aérosols, œil). (Voie IV utilisée pour les bolus de méthylprednisolone)

Choix de la molécule : Prednisone = la référence ; Prednisolone ; Methylprednisolone.

Généralement se donne une fois le matin pour suivre le cycle du cortisol. (Maladies sans cycle : se donne en deux prises)

Schéma de décroissance :

Après phase d'attaque de 4 à 6 semaines, baisse de 10% tous les 15 jours environ.

Palier éventuel à mi-dose.

Seuil critique à 5mg d'équivalent Prednisone.

Modalité de sevrage :

Risque d'insuffisance corticotrope

Dose 5mg d'équivalent de Prednisolone puis passage à l'hydrocortisone pendant 6 semaines

Test au synacthène à l'arrêt des corticoïdes

A 8h, on observe la réponse des surrénales à l'ACTH 1h après : si le taux de cortisol dépasse un certain seuil alors on produit suffisamment de cortisol et on peut arrêter le traitement ?

Bolus de Solumédrol :

1g x 3 jours de suite, le matin si possible

Précautions : ECG tous les jours (risque TSV), ionogramme, glycémie à jeûn

Perfusion : B26 + 2 gKCL/L

Effets secondaires immédiats : exanthème, tachycardie, troubles du sommeil

III. Immunosuppresseurs

Indications : transplantation + MAI et inflammatoires

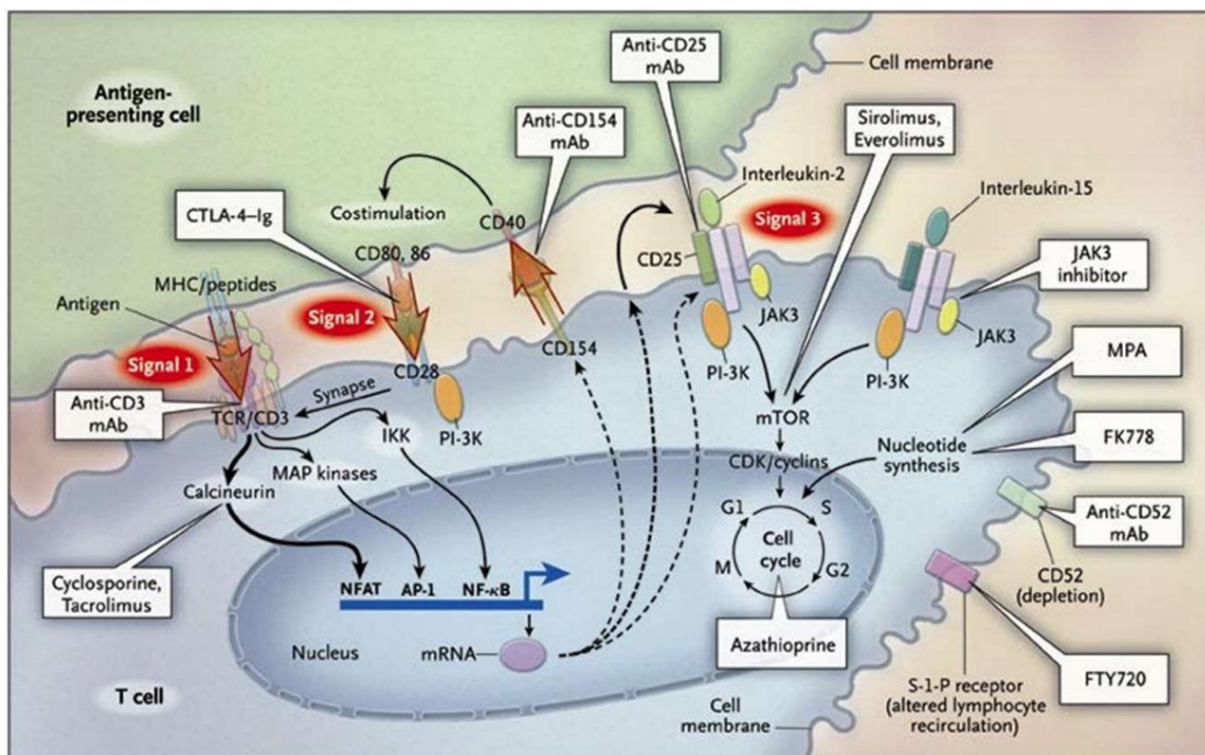
Actions

- Antiprolifératives (Les cellules pathogènes qui rejettent la greffe prolifèrent, il faut donc diminuer cette prolifération)
- Induire un déficit immunitaire
- Risques d'infections et de cancers
- Toxicité

Empêchement aux trois étapes de la réponse immune :

1. Activation du TCR -> Cascade de phosphorylation.
2. Signaux de co-stimulations
3. Amplification (Voie mTOR)

Cibles des immunosuppresseurs : (Voir annexe)



Méthotrexate (Novatrex)	. antimétabolite . inhibe la dihydrofolate réductase
Léflunomide (Arava)	. immunomodulateur
Cyclophosphamide (Endoxan)	. alkylant
Azathioprine (Imurel)	. antiprolifératif . blocage de la synthèse des purines (ADN/ARN)
Mycophénolate mofétil (Cellcept)	. antiprolifératif par blocage de la synthèse des purines (inhibition IMPDH), sélective des lymphocytes
Ciclosporine (Neoral)	. inhibiteur de la calcineurine

IV. Stratégie thérapeutique

Induction : 1^{ère} semaine

- Ac polyclonaux anti-T chez les patients à haut risque immunologique ou des Ac monoclonaux anti-R de l'IL-2 chez les patients à faible risque
- Trithérapie : inhibiteur de la calcineurine, un antiprolifératif et des glucocorticoïdes

Période de maintenance « pré-adaptative » de 3 à 6 mois

Doses pleines d'inhibiteurs de la calcineurine et d'anti-prolifératifs puis dose quotidienne plus faible de glucocorticoïdes

Risque de survenue d'un rejet aigu cellulaire maximal (95% des rejets aigus). Incidence de survenue de rejet 10 à 15% au cours de la première année. La majorité des rejets sont réversibles avec des bolus de glucocorticoïdes.

Risque de survenue d'infection opportunistes : *Pneumocystis jiroveci* et *CMV* : TTT préventif systématique

-> Maintenance post-adaptative

-> Après le 6^{ème} mois, diminution de l'immunosuppression à long terme

-> réduction des doses d'anticalcineuriniques

-> Arrêt des glucocorticoïdes