

2024-2025

**PHARMACOLOGIE
FONDAMENTALE
L3-UE18A**

Pharmacologie des Anti-Inflammatoires

Pr Jean-Philippe Guilloux
jean-philippe.guilloux@universite-paris-saclay.fr

31 Oct. 2024

UE 18 « Pharmacologie » 2024-2025

Les anti-inflammatoires

- 1- Les **Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)**: Mécanisme d'action et principales propriétés pharmacologiques
- 2- Les **Anti-Inflammatoires Stéroïdiens (AIS)**: Principales propriétés pharmacologiques

□ PLAN « AINS: Douleur& inflammation»

I. Introduction

II. Biosynthèse et métabolisme des PROSTAGLANDINES et mécanisme d'action cellulaire et enzymes COX

III. Les Anti-inflammatoires NON stéroïdiens (AINS) à Fortes doses

- 1- Classification des antalgiques selon le dictionnaire « Vidal »: effet antalgique des AINS !
- 2- Classification chimique des AINS
- 3- Principales propriétés pharmacologiques des AINS (inhibiteurs non sélectifs de la COX-2); quelques exemples

IV. Conclusions « AIS versus AINS »

Remarque: le paracétamol

Qqs Exemples d'AINS

- aspirine, acide acétyl-salicylique
- ibuprofène
- diclofénac
- phénylbutazone

⇒ ***A utiliser :***

- ***à la dose minimale efficace***
- ***pendant une durée la + courte possible !***

La réaction inflammatoire

ORIGINE: infection, traumatisme,
mécanique, chimique, brûlure,
irradiation

4 PHASES

1- VASODILATATION des artérioles
Rougeur Douleur Chaleur

2- ŒDÈME ⇒ ↗ perméabilité
capillaire. Les séreuses se remplissent

3- FORMATION d'un TISSU
CONJONCTIF JEUNE ⇒ afflux de *leucocytes*,
macrophages, *fibroblastes*

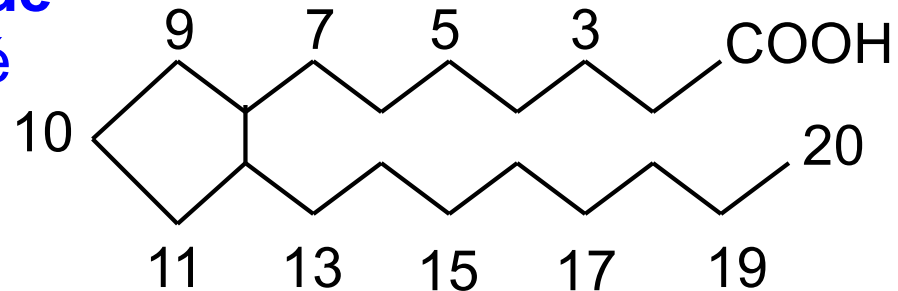
4- SCLÉROSE du tissu néoformé

⇒ INFLAMMATION

Structure chimique des Prostaglandines

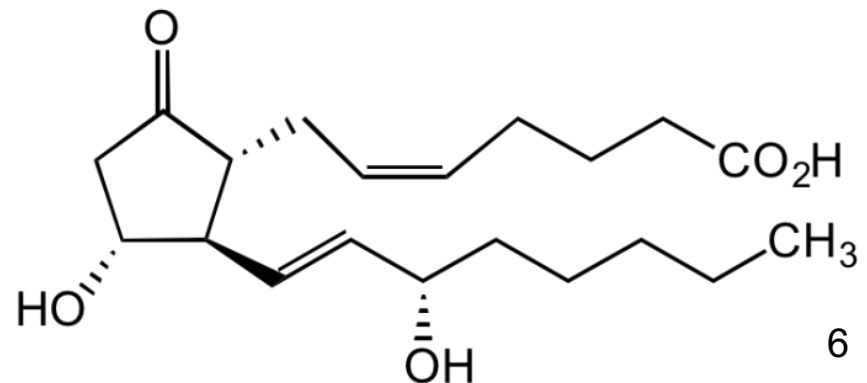
« *pro-inflammatoires* »

- **Acides gras à 20 C**
- Cycle pentagonal provenant de la cyclisation partielle de **l'acide arachidonique polyinsaturé**



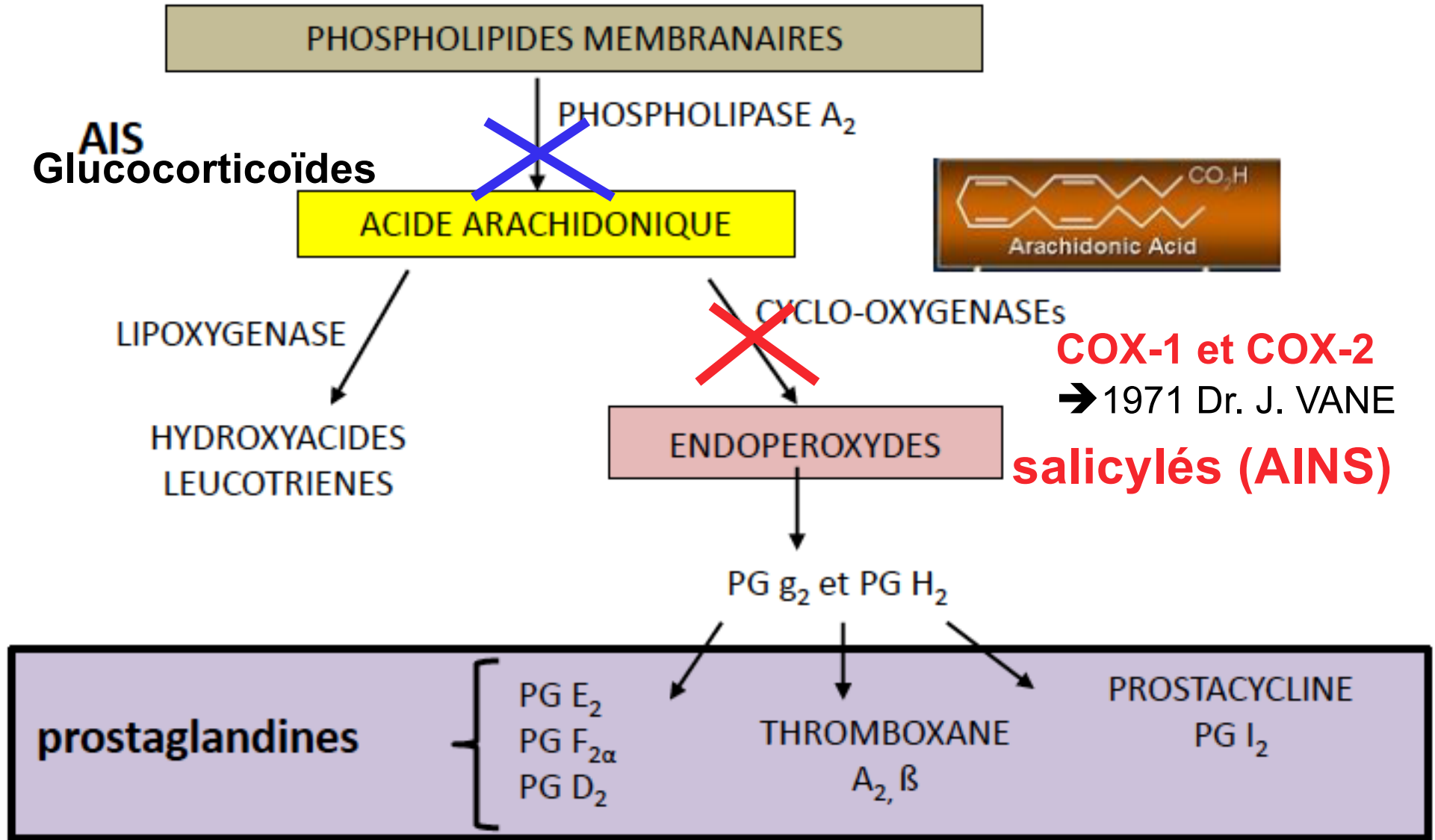
- Classées par **lettre** en 6 séries (A à F)
- Le **chiffre** accompagnant la lettre de la série → le nombre de doubles liaisons de la chaîne latérale

Ex: PG **E2**





II. Biosynthèse et métabolisme des *PROSTAGLANDINES*



Métabolisme de l' **acide arachidonique** à partir des phospholipides membranaires:
toutes les cellules de l'organisme sont concernées.

Rôle des Prostaglandines

- Médiateurs de:
 - l'inflammation (pro-inflammatoire)
 - la douleur (SNC) (AINS: Antalgiques non morphiniques)
 - la fièvre (SNC)
 - la cognition (SNC)
 - l'ovulation
 - régulation de la fonction rénale, etc...

Mechanism of action of antiinflammatory drugs.

• J. Vane, R. Botting

• International journal of tissue reactions, 1998



Les cyclo-oxygénases COX

- **COX-1 constitutive**, rôle physiologique protecteur \Rightarrow *son inhibition est à l'origine d'effets indésirables des AINS !*
- **COX-2 inductible**, rôle dans la pathologie (exprimée dans les cellules liées à l'inflammation: monocytes, fibroblastes) \Rightarrow *son inhibition limite la synthèse des prostaglandines pro-inflammatoires*
 \Rightarrow **effets bénéfiques des médicaments AINS !**

- Donc inhiber seulement la **COX2** de façon dose-dépendante et **sélective** (ex: coxibs), ce serait avoir des propriétés:
 - Anti-inflammatoire
 - Antalgique
 - Anti-pyrétique, etc.....

Mécanisme d' action des AINS:

- JR Vane, *Nat New Biol*, 1971;23:232-35: inhibition d'1COX.

- Crofford LJ, *J Rheumatol*, 1997;24:15-19: 2 gènes,

2 isoformes de la **cyclo-oxygénase**: COX-1 et COX-2

III. 1- Classification des ANTALGIQUES

selon le 'dictionnaire VIDAL'

« *Traitement de la Douleur* »

1. Les Antalgiques morphiniques (OPIACES)

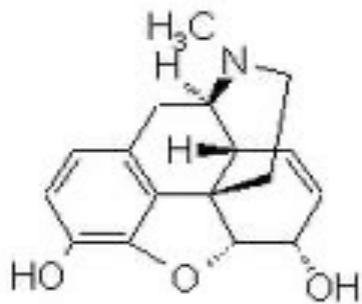
(cf cours 4^e Année, UE42A)

☞ 2. Les Antalgiques non morphiniques
(dont les « **AINS** ») *palier I*

Prise en charge actuelle de la douleur

En 1986, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS)

Classification selon l'intensité de la douleur !



morphine

PALIER III

Opiacés forts

morphine, fentanyl,
hydromorphone, oxycodone,
péthidine, ... **buprénorphine**

*Douleurs modérées
à sévères: EVA \geq 70mm*

PALIER II

Opiacés faibles

codéine, codéine +paracétamol
tramadol, tramadol +paracétamol

*Douleurs légères à
modérées: 30 < EVA < 70mm*

PALIER I

Antalgiques non morphiniques

paracétamol, **AINS** (ibuprofène, kétoprofène, aspirine, naproxène, ...), etc...

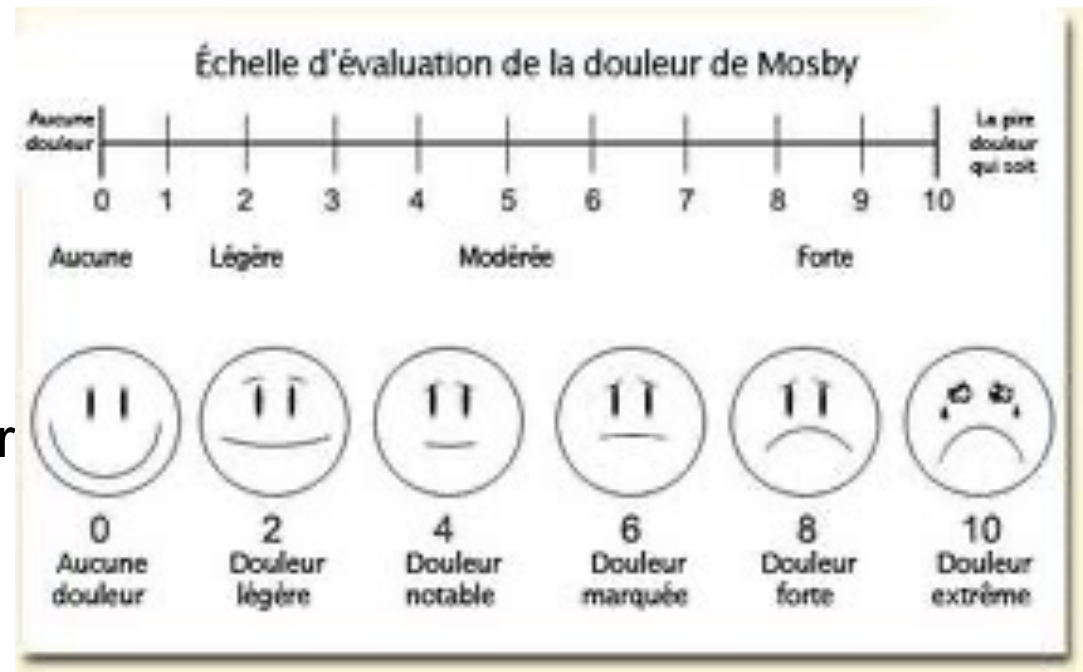
*Douleurs légères:
EVA 30mm*

*** Pas les glucocorticoïdes (AIS)**

Echelle Visuelle Analogique (EVA) de la « Douleur »

Pour évaluer l'intensité de la douleur

Échelle graduée de 0 à 10, les extrêmes correspondant à:
-l'absence de douleur (0) et
-une douleur insupportable (10).



L'intensité de la douleur est mesurée **en mm.**

Le patient indique le niveau de sa douleur en traçant un trait sur la ligne (forme papier) ou en déplaçant un curseur le long de cette ligne (réglette mécanique).

III.2. Classification chimique des AINS

Selon la structure chimique

1- SALICYLES → **aspirine**

2- INDOLIQUES et dérivés de l'acide acétique → **diclofénac** VOLTARENE®

3- ACIDES PROPIONIQUES → **ibuprofène** MERCK®; SANDOZ®; NUREFLEX®;

4- FENAMATES → **acide niflumique** = **morniflumate** NIFLUGEL®.
NIFLURIL®

5- PYRAZOLES → **phénylbutazone** BUTAZOLIDINE®

6- OXICAMS → **piroxicam** CYCLADOL®, BREXIN®, INFLACED®, PROXALYOC®;
méloxiam MOBIC®; **ténoxiam** TILCOTIL®

7- COXIBS → **célécoxib** CELEBREX®; **parécoxib** DYNASTAT®

= **Structures chimiques très hétérogènes**



Les Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

- ☞ **1-** les inhibiteurs sélectifs de **COX-1*** constitutive > COX-2
 - . *aspirine* à faible dose (*synthèse de thromboxane, inhib. irréversible; propriété anti-agrégant plaquettaire)

- ☞ **2-** les inhibiteurs non sélectifs de **COX-1 = COX-2**
 - . *aspirine* à Forte dose !
 - . Piroxicam
 - . acide thiaprofénique
 - . indométhacine
 - . diclofénac,
 - . ibuprofène, kétoprofène

Bénéfices: bloquent la production de prostaglandines pro-inflamm.

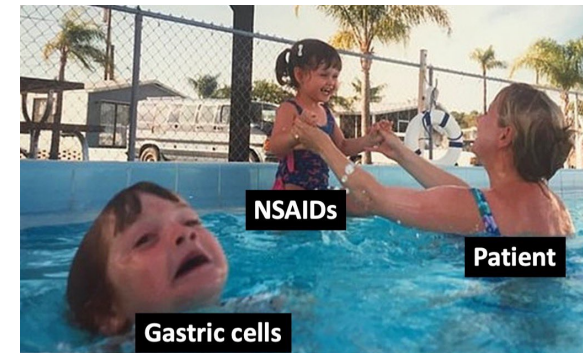
- inhibiteurs sélectifs de **COX-1*** dans les plaquettes ⇒ Ex: *aspirine* à faible dose: **inhibent l'agrégation plaquettaire (anti-agrégant)**.

- au site de l'inflammation ⇒ AINS à Forte dose !

Risques: inhibiteurs non sélectifs = **inhibe** aussi COX1/2 dans l'estomac, les reins, le foie, etc... ⇒ **Effets Indésirables**

peu fréquents, mais dangereux
rénaux, etc..

gastriques et





👉 3- les inhibiteurs sélectifs de **COX-2** (?)

- **HYPOTHESE théorique**: ne pas inhiber la **COX-1**,
= protège la muqueuse digestive (⚠️risques ulcère et hémorragie digestive)

- ***Inhibition sélective de la COX-2, enzyme activée lors de l'inflammation***

⇒ Améliore le rapport bénéfice/risque d'un AINS

Ex: rofécoxib VIOXX® (Merck) en 2000

Marketing très efficace ⇒ 80 millions de malades l'ont reçu au début des années 2000

Mais coût du traitement x 5 !

« Gastrointestinal toxicity of rofecoxib » Bombardier et al., *New Engl J Med.* 2000; 343:1520-28.



les inhibiteurs sélectifs de COX-2:

Février 2000 → le 1^{er} ayant obtenu l'AMM en France (Merck)
rofécoxib ~~VIOXX~~®,

- 1^{ère} informations <0 en Avril 2002,
- puis retrait du marché en Septembre 2004 car:

EFFETS INDESIRABLES:

-rétention hydro-sodée (risque d'HTA)

-+risques cardiovasculaires (*thrombose artérielle, infarctus du myocarde, AVC*) **dose-dépendants** ⇒ **CARDIO-TOXICITE**

- chez le sujet âgé (population cible des AINS)
- chez le sujet jeune

Juin 2005: valdécoxib ~~BEXTRA~~® (Pfizer)

⇒ EI cutanés, retiré du marché !



☞ 3- Les inhibiteurs « sélectifs » de COX-2 > COX-1 !

3 “coxibs” commercialisés en France !

- **sélectifs: les COXIBS** n’inhibent pas la COX1 donc
 - *Hypothèse: pas d’effet anti-agrégant plaquettaire (à vérifier !)*
 - *pas ou peu d’effets indésirables (hémorragies digestives ??)*
 - . élécoxib CELEBREX® (Pfizer)
 - . etorcoxib ARCOXIA® (Merck)
 - . parécoxib DYNASTAT® (Pfizer)
- pro-drogue (*inactive*) du valdécoxib

<http://ansm.sante.fr>

<http://www.emea.europa.eu>

<http://www.fda.gov>



3 “coxibs” commercialisés en France

Indications:

- traitement à court terme des douleurs post-opératoires.
- anti-inflammatoire: polyarthrite rhumatoïde à **90 mg/j**

Les utiliser comme anti-inflammatoire

(*ou comme antalgique, antipyrétique)

-À la dose minimale efficace

-pendant une durée la + courte possible !

*La revue « Prescrire »:

« Balance bénéfiques - risques défavorables » des **coxibs**

« Aucune douleur ne justifie un coxib »



Revue Prescrire, Octobre 2015

Agence européenne du médicament (**EMA**): Réévaluation européenne suite au retrait du rofécoxib (Vioxx®)

Risque digestif:

- L'utilisation des coxibs expose aux mêmes types d'effets indésirables gastro-intestinaux, parfois graves (ulcères, perforations, hémorragies), que les AINS conventionnels.
- Ce risque augmente avec la dose du coxib.*
- Comme pour les autres AINS, le risque de complications digestives avec les coxibs est plus élevé chez les patients présentant un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : âge avancé, prise concomitante d'un autre AINS y compris aspirine (même à faible dose), antécédents de lésions gastro-intestinales.

Risque cardiovasculaire:

- Les données précliniques et cliniques des coxibs sont en faveur d'une **augmentation du risque cardiovasculaire** (pathologies ischémiques cardiaques, accident vasculaire).



III.3. Les 4 Principales propriétés pharmacologiques communes aux AINS

☞ Mode d'action : inhibiteurs de la COX-1 et COX-2 (non sélectifs)

« *La plupart des effets des AINS sont strictement en miroir de ceux des prostaglandines: ils expliquent la majorité de leurs effets indésirables, précautions d'emploi et contre-indications* »

Posologie croissante

- + - anti-agrégant plaquettaire (durée variable selon l'AINS)
- ++ - antalgique
- +++ - antipyrétique
- ++++ - anti-inflammatoire**

.Principal intérêt: traitement de l'**inflammation** associée à ***douleur et fièvre***

Principaux Effets indésirables:

- irrite la muqueuse gastro-duodénale,



Ex 1: acide acétylsalicylique ASPIRINE

INDICATIONS à différentes posologies

☞ < 250 mg/jour → *anti-agrégant plaquettaire*:
prévention et traitement des infarctus du myocarde, des thromboses cérébrales, des accidents vasculaires cérébraux (AVC), etc...

☞ 0,5 à 3 g/jour → DOULEUR: *antalgique/anti-pyrétique*:
analgésique périphérique
acétylsalicylate de lysine ASPÉGIC®...
ASPIRINE® pH8, Bayer, du Rhône,

☞ 4 à 6 g/jour → *anti-inflammatoire*: traitement des douleurs rhumatismales, rhumatisme articulaire aigu (RAA), crises de goutte, polyarthrite rhumatoïde, ...

ASPÉGIC® injectable 0,5g- 1 g
acide acétylsalicylique ASPIRINE® UPSA 1000 mg
CATALGINE® 0,5 g- 1 g

Ex 2: privilégier la prescription de...ibuprofène

BONNE TOLERANCE DIGESTIVE!

comparé aux autres AINS

⇒ AINS *en vente libre* aux doses antalgiques
(200 à 400 mg/prise)



Troubles digestifs fréquents ? MAIS souvent **bénins**

- *dépend de la dose administrée*
- inconfort gastro-intestinal
- nausées et diarrhées

MAIS *selon la dose.....!*

Avril 2015

Méta-analyse (2013) de 600 essais cliniques avec des AINS (diclofénac et **ibuprofène**) (The Lancet 2013, 382: 769-779)

☞ risque de **toxicité cardio-vasculaire** comparable à celui des coxibs ? et au diclofénac ?

☞ Risque cardiovasculaire de **l'ibuprofène = élevé !**
à Fortes doses (posologie **>2400 mg/j***) ⇒ traitement prolongé de pathologies chroniques, *pour ses propriétés anti-inflammatoires !*

***ce risque ne concerne pas l'utilisation ponctuelle 200 mg/j <doses <1200 mg/j**

Bhala N et al., (2013) Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration.

Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. The Lancet, 2013 Aug 31;382:769-779.



INDICATIONS de l' **ibuprofène** à différentes posologies

☑ **200mg/prise** (adulte et enfant > 40kg); **400mg/prise** (adulte) Indication*: prise en charge de la douleur et de la fièvre : antalgique/antipyrétique

ADVIL® 100 mg (enfants posologie 20-30 mg/kg/jour)

suspensions buvables à 20 mg/ml

ADVIL® enfants et nourrissons

NUREFLEX® enfants et nourrissons

☑ **2000 mg/j** → **anti-inflammatoire** ⇒ Liste II des substances vénéneuses Ex: cps 400 mg BRUFEN®

☑ **>2400 mg/j: risque de TOXICITE cardiovasculaire!**



Ex 2: **ibuprofène** (*suite*)



Conséquences:

- à utiliser sur une *courte durée*: ne pas dépasser 5 jours de traitement
- **200 < posologie < 400 mg par prise**, à *renouveler si besoin au bout de 6 heures*.
- ne pas dépasser 1200 mg par jour (toxicité).

Pour éviter la TOXICITE cardiovasculaire des AINS

(coxibs, ibuprofène, etc...)



recommande:

⇒ Les ***utiliser*** :

- ***à la dose minimale efficace***
- ***pendant une durée la + courte possible !***

Septembre 2018

Ex 3: **diclofénac VOLTARENE®**

risque cardiovasculaire : *rappel des règles de bon usage suite à la publication d'une nouvelle étude !*

Rappel: le **risque** d'effets indésirables cardiovasculaires du diclofénac est **connu** (mentionné dans l'AMM) !

2012: Ré-évaluation européenne du diclofénac:

-maintient du **rapport bénéfique / risque favorable du diclofénac dans les indications de l'AMM,**

MAIS

2018: nouvelle contre-indication chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires (*insuffisance cardiaque congestive avérée, cardiopathie ischémique, artériopathie périphérique et/ou maladie vasculaire cérébrale - AVC*).

Posologie recommandée chez l'adulte:

-traitement des poussées aiguës: 150 mg/jour pendant 7 jours maximum !

-traitement d'entretien: 75 à 100 mg/jour pendant 7 jours maximum !

Ex 5: AINS et contraception oestro-progestative: risque de thrombose veineuse!

2023

AINS, contraception et thrombose, une pilule dure à avaler !

Prise concomitante (œstro-progestatif et AINS) et risque de thrombose veineuse.

Un risque de thrombose plus ou moins augmenté en fonction du type de contraception œstro-progestative : risque connu de thrombose veineuse des membres inférieurs et d'embolie pulmonaire.
L'importance du risque dépend de la dose d'œstrogène et du type de progestatif.

Les contraceptions hormonales étaient classées en 3 catégories de risque : haut risque (anneau vaginal, patchs et comprimés contenant 50 µg d'éthinylestradiol ou les progestatifs désogestrel, gestodène, drospirénone, ou l'anti-androgène cyprotérone), risque moyen (tous les autres contraceptifs oraux combinés et la médroxyprogestérone injectable) et enfin risque faible ou nul (comprimés de progestatif seul, implant, dispositifs intra-utérins hormonaux).

Au cours du suivi, de 21 millions personnes-années, 8 710 accidents thromboemboliques veineux sont survenus. Par rapport aux femmes ne prenant pas d'AINS, la consommation de ce type de molécule est associée à un risque accru d'événement thromboembolique chez celles qui ne prennent pas de contraception hormonale (incidence rate ratio 7,2 ; intervalle de confiance à 97 % : 6,0 à 8,5) et plus encore chez celles qui ont conjointement une contraception hormonale à haut risque (11,0 ; 0,6 à 12,6), à risque moyen (7,9 ; 5,9 à 10,6) et à faible risque (4,5 ; 2,6 à 8,1).

Conclusion de cette étude: Préférer les contraceptions hormonales à risque thromboembolique faible ou nul.

Meaidi A. et coll. : Venous thromboembolism with use of hormonal contraception and non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide cohort study. *British Medical Journal* 2023;382:e074450.



IV. CONCLUSIONS: Comparaison AIS *versus* AINS

	AIS (gluco-corticoïdes)	AINS (salicylés, ibuprofène, etc...)
Structure chimique	Homogène (stéroïde)	Hétérogène
Mécanisme d' action (synthèse des prostaglandines)	Inhibition de la synthèse des prostaglandines par inhibition de la <i>PLA2</i> (rôle des Récepteurs GR1,2 = facteurs de transcription)	Inhibition de la synthèse des prostaglandines par inhibition des <i>cyclo-oxygénases</i> COX1,2
Propriétés pharmacologiques	<ul style="list-style-type: none">- anti-inflammatoire- immunosuppresseur- anti-allergique (<i>Indication : asthme</i>)- effets centraux	<ul style="list-style-type: none">- anti-agrégant plaquettaire (+)- antalgique, anti-pyrétique (++)- anti-inflammatoire (+++)
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none">- cortico-dépendance;- cortico-résistance- diabétogène, fonte musculaire, redistribution lipidique, ostéoporose	<ul style="list-style-type: none">- troubles digestifs- bronchoconstriction- (Cl: asthme)



Comparaison paracétamol *versus* AINS

	UE18A&UE42A: paracétamol (acetaminophen)	UE18A&UE42A: AINS (salicylés, ibuprofène, etc...)
Mécanisme d'action	Inhibition COX3 dans le cerveau? (Chandrasekharan et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99(21):13926-31; Schwab et al., Lancet 2003;361(9362):981-2)	Inhibition de la synthèse des prostaglandines par inhibition des <i>cyclo-oxygénases</i> COX1,2
Propriétés pharmacologiques	- antalgique non opiacé de référence: Palier I: seul Palier II: avec le tramadol -antipyrétique	- anti-agrégant plaquettaire (+) - antalgique, anti-pyrétique (++) - anti-inflammatoire (+++)
Effets indésirables	- <i>bonne tolérance digestive</i> - Toxicité hépatique en cas de surdosage ou durée de traitement long	- troubles digestifs - bronchoconstriction (Cl: <i>asthme</i>)



• REMARQUE très importante:

paracétamol (Palier I qd utilisé seul)

DAFALGAN® , DOLIPRANE® ,

EFFERALGAN® , etc... (cf cours de L3-Chimie
Thérapeutique)

n'est pas un AINS, pas anti-inflammatoire !

Palier II qd associé au tramadol

Ex: Mylan, Biogaran



ou à la codéine:



Le paracétamol

- **ANTALGIQUE NON OPIACÉ** de référence,
- à utiliser

en 1^{ère} intention **pour traiter les douleurs légères à modérées** (bon rapport bénéfices/risques: rares réactions d'hypersensibilité; effets cardiovasculaires < AINS!)

- Bonne tolérance digestive !

- **Indications:** traitement des douleurs légères à modérées (douleurs de paliers 1 & 2)

Posologie recommandée: adulte **1,5 à 4 g/j** (dose maximale journalière à ne pas dépasser)

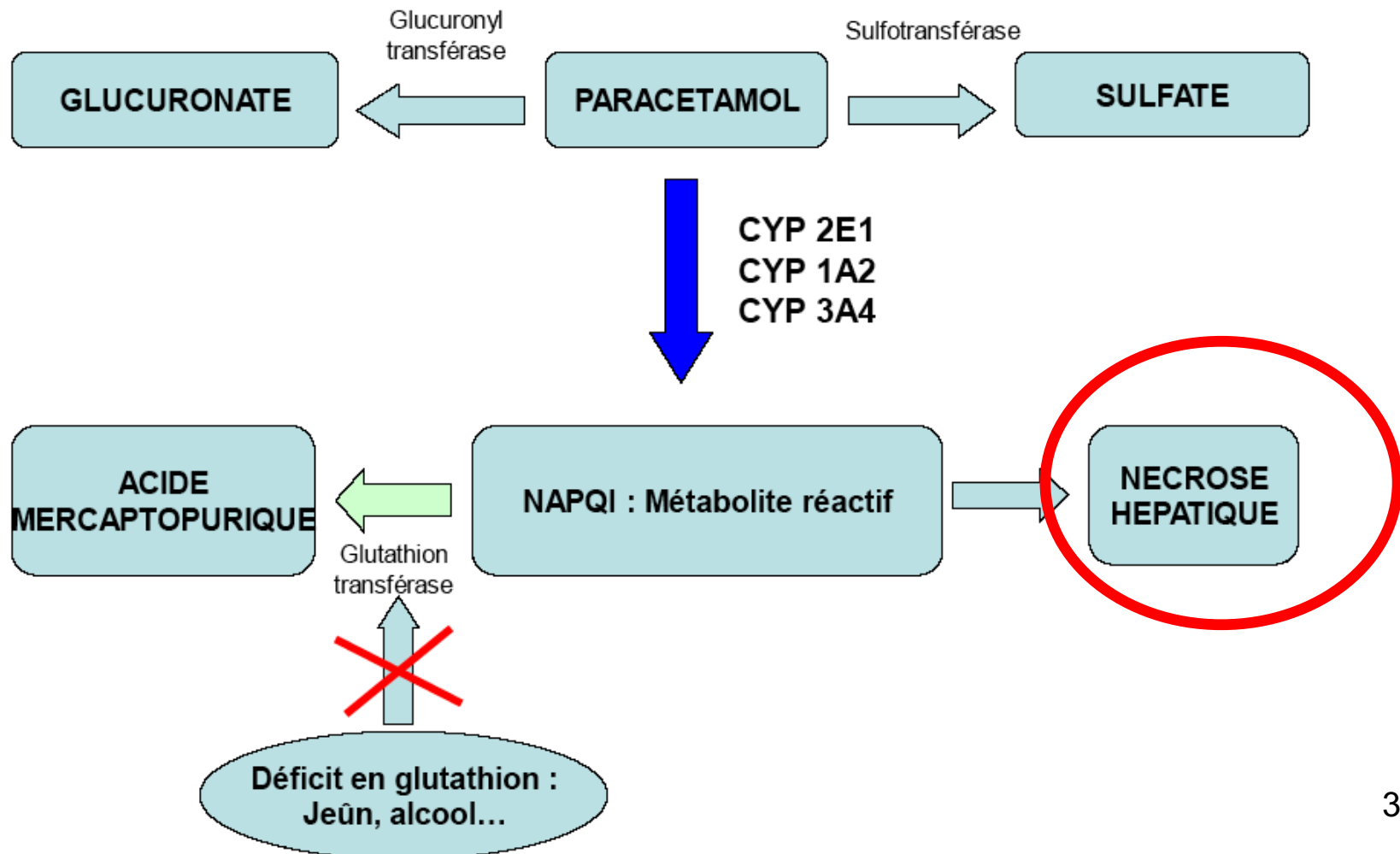
intervalle de 4 hrs ($t_{1/2}$) entre chaque prise.

Mécanisme d'action: inhibition de la COX3? Willoughby et al., *Lancet* 2000; 355:646-68.

MAIS: Toxicité HEPATIQUE du paracétamol

Risque d'hépatite fulminante **en cas de surdosage** (doses cumulées élevées et=/ou longue durée de traitement: ↗ mortalité)

→ Contre Indication: insuffisance hépatique



Décembre 2018

Fait peu connu, le paracétamol est la première cause de greffe hépatique d'origine médicamenteuse.

«*En France, cela représente environ une greffe de foie par semaine*» indique le Pr François Chast, président honoraire de l'Académie de pharmacie.



<http://ansm.sante.fr/>

Bon usage du paracétamol et des AINS: l'ANSM veut renforcer le rôle de conseil du pharmacien.

Conséquences: Depuis Janvier 2020,
- ils ne sont **plus en libre accès** et sont tous **placés derrière le comptoir du pharmacien**,
- ce qui renforce son rôle de conseils auprès des patients qui souhaitent en disposer sans ordonnance.

Bon usage du paracétamol et des AINS: l'ANSM veut renforcer le rôle de conseil du pharmacien.

- l'ANSM souhaite que ces médicaments, disponibles sans ordonnance, ne soient **plus en libre accès** dans les pharmacies
à compter de janvier 2020 !
- **Ces médicaments sont sûrs et efficaces lorsqu'ils sont correctement utilisés, mais présentent des risques lors d'une utilisation inadéquate.**
 - le **paracétamol** ⇒ lésions graves du foie en cas de surdosage (1^{ère} cause de greffe hépatique d'origine médicamenteuse en France).
 - Les **AINS** ⇒ - complications rénales (*sujets âgés*),
 - complications infectieuses graves
 - toxiques pour le *foetus* en cas d'exposition à partir du début du 6^{ème} mois de grossesse (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée).

Conséquences: l'ANSM souhaite qu'ils ne soient **plus en libre accès** et soient tous **placés derrière le comptoir du pharmacien**, renforçant ainsi son rôle de conseil auprès des patients qui souhaitent en disposer sans ordonnance.

Avril 2019

ANSM- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (**AINS**) et
“**complications infectieuses graves**”
(le rôle aggravant de ces AINS en cas d'infection)

- Enquête des centres régionaux de pharmacovigilance sur
- Les deux AINS les plus utilisés dans la fièvre ou la douleur,
ibuprofène & kétoprofène (prescrit ou en automédication)
- *depuis l'année 2000, 337 cas de **complications infectieuses** avec l'**ibuprofène** et 49 cas avec le **kétoprofène** chez des enfants ou des adultes **avec une infection** à Streptocoque **diagnostiquée avant la consommation d'un AINS !***
- infections sévères de la peau (*dermohypodermite, fasciite nécrosante, ...*), sepsis, infections pleuro-pulmonaires (*pneumonies compliquées d'abcès, pleurésie*), infections neurologiques (*empyèmes, abcès cérébraux, ...*) ou ORL ⇒ hospitalisations, séquelles, décès.
- observées après de courtes durée de traitement (2 à 3 jours).

8/10/2015

Ex Q examens “AINS”

- Indiquez quatre des propriétés pharmacologiques d'un anti-inflammatoires non stéroïdiens et son principal mécanisme d'action moléculaire.
- Quelles sont les principales propriétés pharmacologiques de **l'ibuprofène** (ADVIL®) qui apparaissent au fur et à mesure qu'on augmente les doses ? Par quel mécanisme d'action sont portées ces propriétés ?

Le Monde, édition Science et Médecine, 06/10/2021

- **Le paracétamol** pourrait avoir des **effets indésirables sur le développement fœtal**, affirment des experts internationaux dans une déclaration commune parue dans *Nature Reviews Endocrinology*.
- Les recommandations faites aux femmes enceintes devraient être adaptées afin qu'elles minimisent leur recours au paracétamol, en attendant que ses effets sur le fœtus soient mieux documentés.
- Revue la littérature scientifique la plus récente: la prise de paracétamol pendant la grossesse pourrait entraîner des **anomalies du tractus urogénital chez les garçons** (ex: cryptorchidie ou trouble de la migration du testicule).
- « *Il est avéré que le paracétamol est un **perturbateur endocrinien** qui inhibe la production de testostérone* », relève une des auteurs, Shanna Swan, spécialiste de l'épidémiologie reproductive à l'école de médecine Mount Sinai de New York.

« un serpent de mer qui ressort la tête régulièrement »

-risque incertain

-dose-dépendant

-lors de consommation prolongée (>2 semaines) et/ou à forte dose

A.I.N.S Niveau 1

EN THEORIE

INDICATIONS ET PROPRIETES

- Antalgique propre
- Anti-inflammatoire
- Action synergique avec les opioïdes et le NEFOPAM

FORMES GALENIQUES

Orale, rectale, cutanée, injectable (IV, IM,SC)

POSOLOGIE

- Variable selon les produits

EFFETS INDESIRABLES

- Digestif

Les agrumes (citron, pamplemousse, orange, par ordre décroissant d'acidité) Ils doivent être évités avec les anti-inflammatoires ou l'aspirine, sous peine de majorer voire de déclencher des brûlures d'estomac ou des reflux acides.

Il est ainsi conseillé de prendre les anti-inflammatoires au milieu du repas, c'est-à-dire mélangés au bol alimentaire, pour limiter ces effets.

- Rénal
- Cardiovasculaire: HTA
- Altération de l'agrégation plaquettaire

CONTRE INDICATIONS

- Grossesse et allaitement

26/01/2017 - [MED] - **Rappel : Jamais d'AINS à partir du début du 6ème mois de grossesse Point d'Information (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée).**

Ces médicaments peuvent en effet être toxiques pour le fœtus, même après une seule prise, avec un risque d'atteintes rénale et cardio-pulmonaire pouvant entraîner une mort fœtale in utero ou néonatale.

- UGD
- Insuffisance rénale...

Rappel sur le bon usage de l'ibuprofène suite à une étude qui suggère des perturbations de la physiologie testiculaire, réalisée au Danemark: 31 volontaires sains de sexe masculin, sportifs, dont 14 ont reçu de l'ibuprofène (1200mg/j pendant 6 sem). Elle suggère que l'ibuprofène peut perturber la physiologie testiculaire. Cependant, les taux de testostérone observés restent normaux et il n'a pas été mis en évidence de conséquences cliniques (troubles de la fertilité masculine, impuissance, troubles de la libido). Ces résultats ne

L'ibuprofène pendant la grossesse pourrait perturber le développement de l'appareil génital masculin
L'ibuprofène pris pendant la grossesse agit sur le testicule fœtal au 1er trimestre de grossesse, perturbant la production d'hormones intervenant dans le développement du tractus urogénital masculin, montre une étude chez l'animal publiée dans Scientific Reports. "Ces effets sont obtenus à des doses analogues à la posologie classique", souligne l'Inserm dans un communiqué diffusé vendredi. Il rappelle que l'ibuprofène, médicament en vente sans ordonnance, est parmi les plus consommés par les femmes enceintes, jusqu'à 3 sur 10 en automédication, selon les études. Les conclusions de ce travail sont "à prendre au sérieux", selon Bernard Jégou, directeur de recherche Inserm et coordinateur de cette étude, et Séverine Mazaud-Guittot, chargée de recherche Inserm. "Il existe une fenêtre de sensibilité bien précise au cours du 1er trimestre de développement du fœtus pendant laquelle l'ibuprofène présente, semble-t-il, un risque pour le futur appareil génital et reproducteur de l'enfant. Tous les faisceaux d'indices convergent vers une grande prudence quant à l'utilisation de ce médicament lors du 1er trimestre de grossesse."

EN PRATIQUE (+ de 100 spécialités)

- Posologie antalgique < posologie anti-inflammatoire
- Délai d'action : il existe des AINS à durée courte qui nécessitent 4 à 6 prises et d'autres à durée longue (12 à 24 h) qui nécessitent 1 à 2 prises par jour
- Actualité : Kétoprofène oral (PROFENID®): dose maximale modifiée à 200 mg /j
 - Délai d'action orale : 60 à 90 min (sauf forme LP)
 - Délai d'action IV : 5 min
 - Durée d'action : 6-8 h

Précautions d'emploi:

- Après 60 ans, le risque digestif est multiplié par 4 en l'absence d'antécédents d'ulcère et par 9 en cas d'antécédents d'ulcère gastrique. Donc protection gastrique avec IPP.
- ATCD HTA et/ou IC risque de rétention hydrosodée
- En cas de varicelle risque de complications infectieuses graves peau et tissus mous

Outre les mentions habituelles, les publicités des médicaments contenant un anti-inflammatoire non stéroïdiens ou de l'aspirine, y compris sous forme topique, doivent présenter de manière suffisamment lisible la mention de prudence suivante :

"Contient [du flurbiprofène / de l'ibuprofène / du diclofénac / de l'aspirine]. Ne pas associer avec d'autres médicaments contenant des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou de l'aspirine."

Cas des médicaments à base d'ibuprofène 400 mg dans l'indication « douleurs et fièvre ».

La mention "le comprimé dosé à 400 mg est réservé à des douleurs ou à une fièvre plus intense ou non soulagées par un comprimé dosé à 200 mg" doit obligatoirement figurer sur une publicité pour une spécialité dosée à 400 mg d'ibuprofène par prise unitaire, en adaptant son libellé à la forme galénique appropriée.

Paracétamol Niveau 1

EN THEORIE

• INDICATIONS ET PROPRIETES

- ANTALGIQUE : douleur d'intensité légère à modérée
- ANTIPYRETIQUE

• FORMES GALENIQUES = TOUTES !

• POSOLOGIE

- ENFANT : 15 mg/kg/prise
- ADULTE : 1g toutes les 4 à 6h/jour ne pas dépasser 3g/jour

• EFFETS INDESIRABLES

- Hépatotoxicité en cas de surdosage (10g en une prise et 150mg/kg pour enfant)
- Allergie

• CONTRE-INDICATIONS

Allergie / Insuffisance hépatocellulaire

Risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* au paracétamol

Un signal sur le risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* au paracétamol par la Belgique en 2014, (Brandlistuen et al. (Int J Epidemiol. 2013;42(6):1702-13) et de Liew et al. (JAMA Pediatr. 2014;168 (4):313-20)). En mai 2014, le PRAC a conclu qu'un lien de causalité entre l'exposition au paracétamol durant la grossesse et l'apparition de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* ne pouvait être établi.

En cas de nécessité clinique, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse, mais à la dose efficace la plus faible et pendant la durée;

Depuis 2014, 7 autres études épidémiologiques (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7) investiguant plus en détail le risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* ont été publiés, le risque de troubles du spectre de l'autisme ou de Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH).

PRAC de Janvier 2017, le Comité a maintenu sa position

EN PRATIQUE

Privilégier la voie orale VO car même efficacité que l'injectable!

Délai d'action :

- par VO : 45 à 60 min ; 15 à 30 min pour cp effervescent
- orodispersible : 30 à 60 min
- en suppo : env 2h (à utilisation courte car risque de toxicité locale)
- par voie IV : 15 min (à perfuser en 15 min)

Durée d'action : 4h à 6h

Association intéressante avec MORPHINE, codéine, tramadol, etc...

• Précautions d'emploi

Association aux anticoagulants oraux

Si insuffisance rénale et/ou hépatique, 500mg ttes les 4h, 1g ttes les 8h

Na⁺ (jusqu'à 493,14 mg) pour les cp effervescents non négligeable!

20/08/2018 - [MED] - [Paracétamol : l'ANSM lance une consultation publique pour sensibiliser les patients et les professionnels de santé au risque de toxicité pour le foie en cas de mésusage - Point d'Information](#)

Le paracétamol est la substance active la plus vendue en France et sa consommation a augmenté de 53% en 10 ans.

Près de 200 médicaments contenant du paracétamol, seul ou associé à d'autres substances, actuellement disponibles avec ou sans prescription;

Dans les années 80, la France 1^{er} pays européen à avoir limité la dose de paracétamol par boîte (8 grammes).

Depuis 1998, diffusion de messages d'alerte dans la publicité grand public.

En 2008, une campagne d'aide à l'automédication, une fiche d'aide à la dispensation et un dépliant pour les patients

A ce jour, toute publicité à la radio ou à la TV doit mentionner à l'oral que « Ce médicament contient du paracétamol. Attention aux risques pour le foie en cas de surdosage ».

Ce n'est pas un AINS: Antalgiques contenant du tramadol par voie orale (seul ou en association....avec la paracétamol)



- tramadol est agoniste $R\mu$ -opiacés et un ISRS-5HT
- cet antalgique contient un opiacé : **un usage prolongé, surtout à doses élevées, peut provoquer une dépendance.**
- antalgique de palier II (= utilisé en 2^{ème} intention, quand aspirine, ibuprofène ou paracétamol, utilisés seuls, sont inefficaces)
- Ce médicament ne doit pas être associé aux IMAO : risque de syndrome sérotoninergique (grave) (*contre-indication absolu*). Ni avec la paroxétine (*contre-indication relative*).
- depuis le 15 avril 2020, la durée maximale de prescription des spécialités à base de tramadol par voie orale est **limitée à 12 semaines.**
- pour éviter le mésusagechez les sportifs de haut niveau!
- Poursuivre un traitement à base de tramadol (voie orale) *au-delà de 3 mois nécessite donc une nouvelle ordonnance.*



Comparaison ibuprofène vs kétoprofène

	ibuprofène	kétoprofène PROFENID®
Voie d'administration	orale, intra-veineuse, emplâtre médicamenteux, pommade	Orale, gel, * à libération prolongée (LP)
indication	antalgique, antipyrétique	antalgique
à l'officine	en vente libre (sans ordonnance) mais derrière le comptoir	sur ordonnance
Puissance (ED50 ou pD2) Palier 1 de l'OMS (varie selon la dose et la voie d'adm.)	inhibition COX2/COX1 2,6/1 diminution synthèse PG	inhibition COX2/COX1 5,1/1 <i>(Bejarano et al., 1999)</i> diminution synthèse PG
Traitement de ...	migraine, fièvre	Arthrose, arthrite, rhumatismes

* **En France**, l'AINS le plus utilisé chez l'adulte est donc le **kétoprofène** (25 à 100 mg/12 h chez l'adulte) par voie intraveineuse, orale ou plus rarement rectale.

UE 18 « Pharmacologie » 2024-25

Les anti-inflammatoires

- 1- Les **Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)**: Mécanisme d'action et principales propriétés pharmacologiques
- 2- Les **Anti-Inflammatoires Stéroïdiens (AIS)**: Principales propriétés pharmacologiques

□ PLAN

« AIS: les glucocorticoïdes »

I. Introduction

II. Mécanisme d' action des Glucocorticoïdes

- 1- Structure et Synthèse des PROSTAGLANDINES et inhibition de la phospholipase A2 (PLA2) par les AIS
- 2- Les récepteurs aux glucocorticoïdes

III. Pharmacologie des Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

- 1- Éléments de pharmacocinétique !
- 2- Effets métaboliques et Autres effets des Glucocorticoïdes !

IV. Aspects particuliers des AIS !

- 1- Modes d'utilisation: comment débuter le traitement? l'arrêter?
- 2- Principales indications (I)
- 3- Principales Contre-indications (CI)
- 4- Principaux Effets indésirables (EI)

V. CONCLUSIONS: AIS *versus* AINS



. Les Glucocorticoïdes

Classe chimique homogène: *corticoides de synthèse*
prednisonne prednisolone triamcinolone
bétaméthasone dexaméthasone

DCI “..olone”
ou “...sone”

Les 2 principaux effets thérapeutiques (*traitement symptomatique*):

ANTI-INFLAMMATOIRE
IMMUNOSUPPRESSEUR *

1946: cortisone isolée du cortex des **glandes surrénales**

cortisol
GLUCO-



aldostérone
MINÉRALO-

CORTICOIDES

métabolisme
glucidique

rétenion
hydro-sodée (Na⁺)

1949: synthèse de cortisone

Indications: Maladies allergiques sévères *

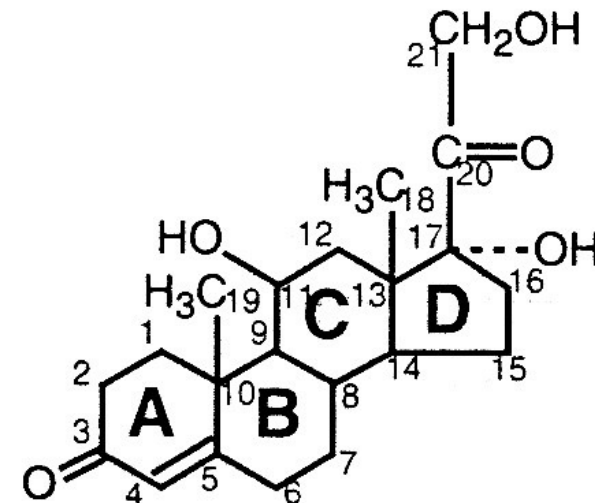
Ex: dans l'asthme “*mécanisme d'action = inconnu*”

(Oppung et al., 2013)

- le **cortisol** , glucocorticoïde synthétisé par la **zone fasciculée** des *glandes surrénales*
- l'**aldostérone**, issue de la voie des minéralocorticoïdes, est synthétisé par la **zone glomérulée** des *glandes surrénales*

Les corticoïdes (cholestérol et stéroïdes)

Relation « Structure chimique - *Activité pharmacologique* »

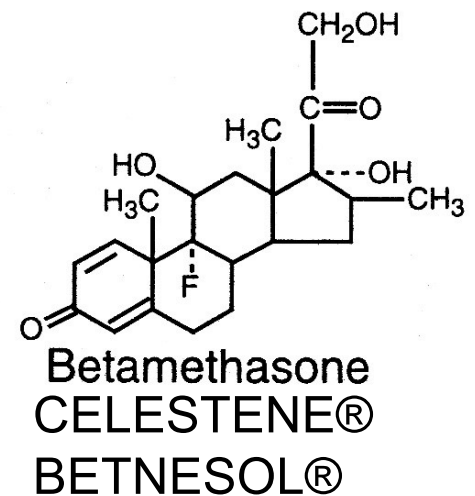
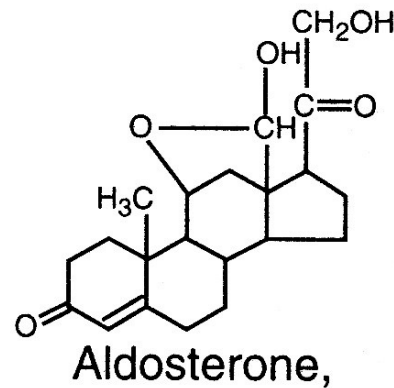
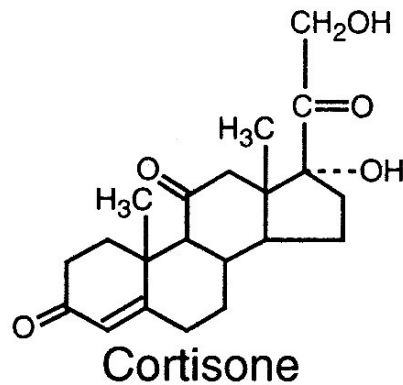
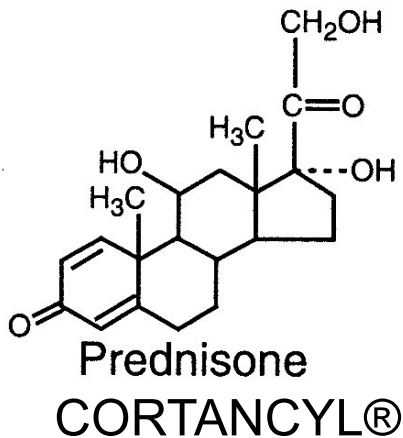
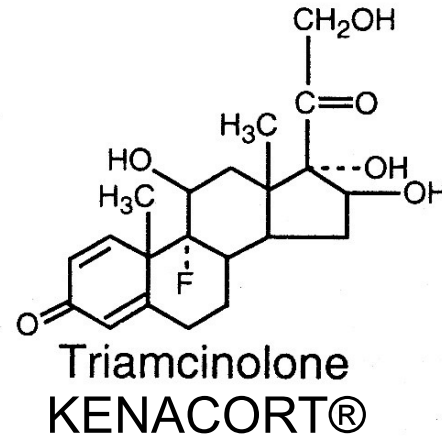
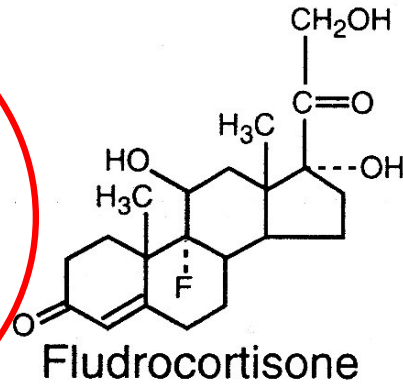
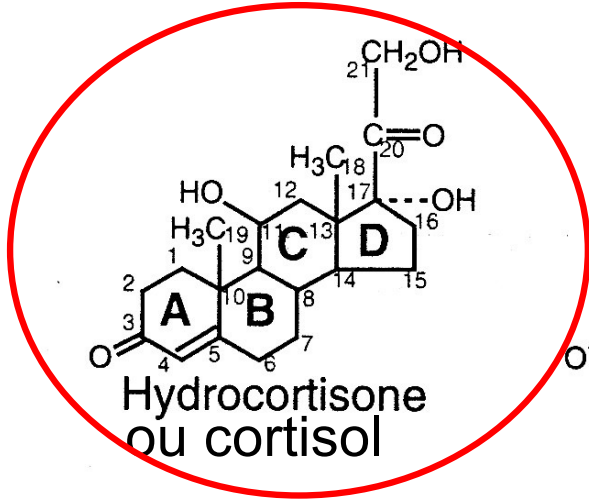


Hydrocortisone

ou cortisol
(*endogène*)

Les corticoïdes: structures chimiques

« homogènes » (*cholestérol et stéroïdes*)

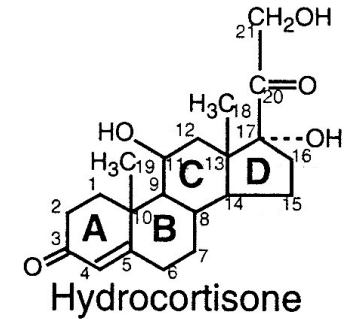


tétracosactide SYNACTENE®

cortivazol ALTIM® un des + puissants

Liste I

Comparaison du cortisol naturel avec les corticoïdes de synthèse : relation structure chimique-activité pharmacologique (suite)



	Pouvoir anti-inflammatoire (Glucocorticoïdes)	Pouvoir de rétention du Na ⁺ (Minéralocorticoïdes)	Durée de l'effet anti-inflammatoire (t _{1/2} en heures)
cortisol = hydrocortisone * (hormone naturelle, forme active)	1	1 (effet important)	t _{1/2} = 8
prednisone (forme active) prednisolone (forme inactive, non fluorée)	4 - 5	0,8	Effets courts t _{1/2} = 15-35
triamcinolone KENACORT®	5	0	Effets intermédiaires
dexaméthasone DECTANCYL® bétaméthasone BETNESOL® BETNEVAL®	25 - 80	0	Effets prolongés t _{1/2} = 35-55

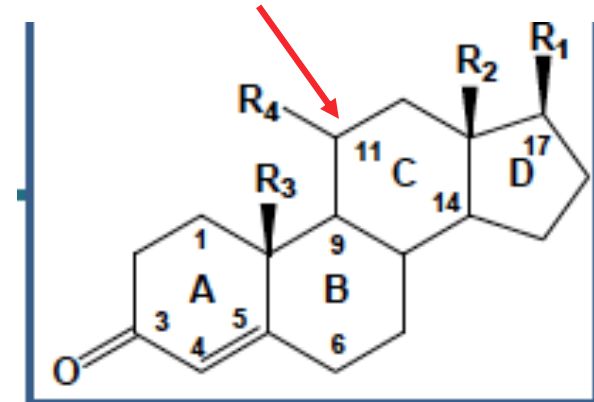
1938-1950



1960

* isolé par Reichstein & Kendall, Prix Nobel de Physiologie et de Médecine en 1950

Les corticoïdes: Relation structure - *activité pharmacologique*



cortisone $\xrightarrow{\text{foie}}$ R4 en position **11**-hydroxy-**cortisol**, puis

Diverses modifications chimiques pour:

- ➔ activité anti-inflammatoire
- ➔ t1/2 vie d' élimination plasmatique
- ➔ pouvoir de rétention d' ions Na⁺
(*effet minéralo-corticoïde*)

II. Mécanisme(s) d' action et récepteurs des Glucocorticoïdes

II.1- Structure et Synthèse des PROSTAGLANDINES

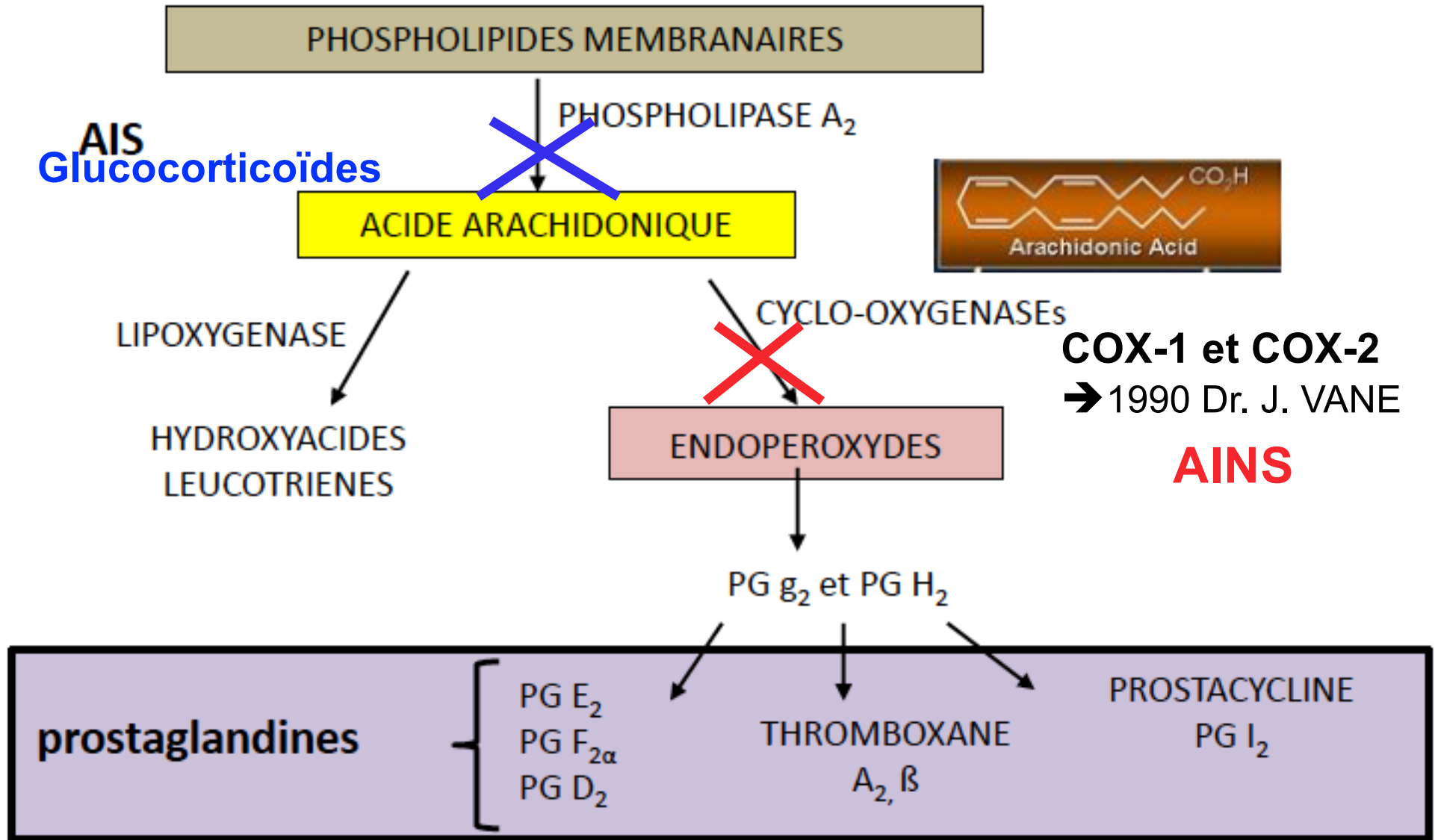
et inhibition de la phospholipase A2 (PLA2)
par les Glucocorticoïdes

II.2- Les Récepteurs *nucléaires* des Glucocorticoïdes (GR)
qui sont des facteurs de transcription !

- Effet anti-inflammatoire
- Effet immunosuppresseur des Glucocorticoïdes



Synthèse et métabolisme des *PROSTAGLANDINES*



Métabolisme de l'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires: toutes les cellules de l'organisme sont concernées.



Mécanisme d' action des Glucocorticoïdes

⇒ effets anti-inflammatoires

Tous les effets des glucocorticoïdes (Glcs) = **S** hormones circulantes liées à la CBG = *transcortine*) ont un mécanisme cellulaire commun :

. **passage des Glcs de synthèse (S) lipophiles dans le cytosol**

. liaison à un **récepteur intracytoplasmique (GR 1 ou 2)**, puis translocation du complexe

S-GR hormone-récepteur dans le noyau
(GR = facteur de transcription)

Quax et al.,

[Nat Rev Endocrinol.](#)

2013;9(11):670-686.

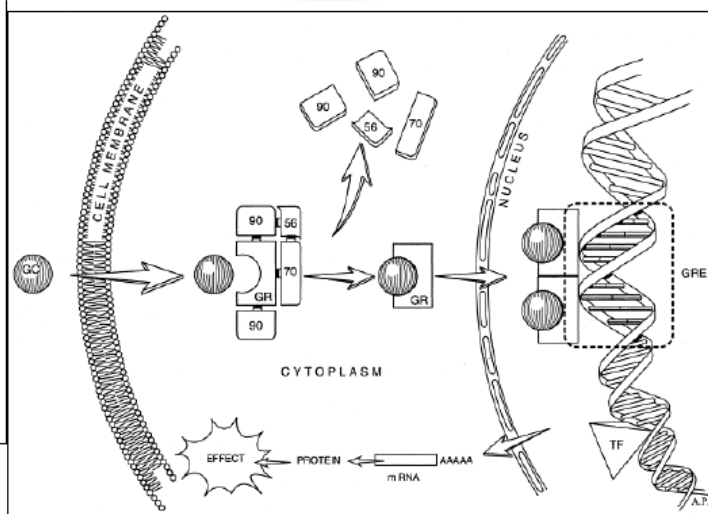
. le complexe **S-GR** se fixe sur une séquence consensus nucléotidique spécifique de l'ADN (= GRE *glucocorticoid responsive element*) située dans la région promotrices des **gènes cibles**

CONSEQUENCES : → induction d'un gène cible codant pour la synthèse de protéines particulières (Ex : lipocortine ou annexine 1)

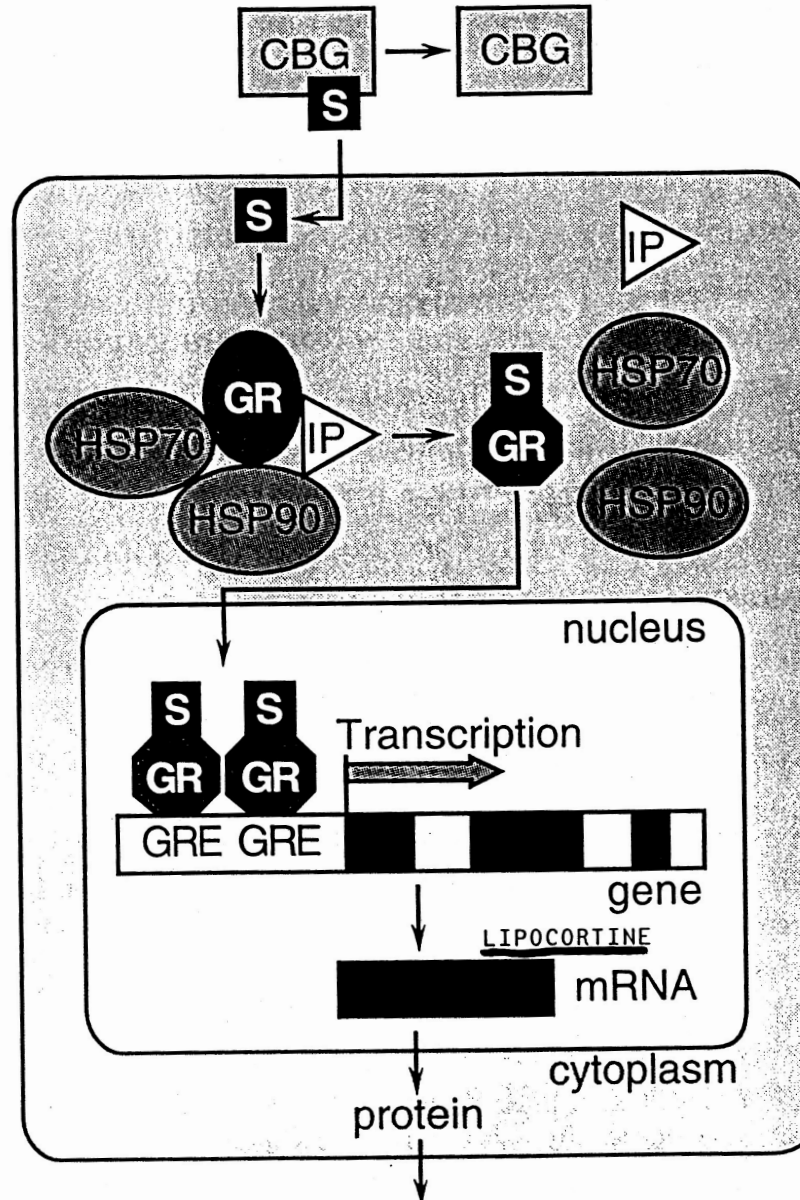
Ex: **lipocortine** induite par les Glcs **inhibe l'activité de la phospholopase A₂ (PLA₂)** activée lors de l'inflammation



lipocortine et inhibition de la *phospholipase A2* (PLA2)



Le complexe S-GR
intra-nucléaire:
un *facteur de transcription*



S: stéroïde

GR: récepteur

HSP: protéines du choc thermique

↗ expression du gène codant pour la **lipocortine**,
↗ synthèse
⇒ **PLA2 inhibée**
⇒ **effet anti-inflammatoire**

Altered cellular function



Ex 1: Médiateurs impliqués dans l'effet anti-inflammatoire des glucocorticoïdes

- **Lipocortine-1**:

Glucocorticoïdes activent la synthèse de **lipocortine-1** (*membre de la superfamille des annexines*) qui **inhibe la phospholipase A2 (PLA2)** et donc inhibe la production des médiateurs lipidiques (*leucotriènes, prostaglandines*) ⇒ **effet anti-inflammatoire !**

La **lipocortine-1** intervient aussi dans:

- la migration des **leucocytes**,
- la différenciation et la croissance cellulaire,
- la thermorégulation,
- les réactions de défense du **cerveau** contre des agressions (*apoptose, ischémie, stress, sclérose en plaques, etc...*).

Oppong et al., *Mol Cell Endocrinol.* 2013;380(1-2):119-126: "Glucocorticoids exerts *anti-inflammatory effects* through **activation of distinct genes.**"



Ex 2: Médiateurs impliqués dans l'effet immunosuppresseur des glucocorticoïdes

- Les cytokines:

Les glucocorticoïdes sont des *inhibiteurs*:

✓ de la transcription de ≠ gènes codant pour certaines cytokines (interaction des GR activés avec «AP-1, NFkB », etc..).

Ex: gène de l'interleukine-6 (IL-6).

✓ de la synthèse d'autres cytokines et de leurs récepteurs (ex : interleukine-2 ,IL-2)

Ex: gènes cibles de l' IL-2 et du récepteur IL-2
⇒ prolifération cellulaire

⇒ ***effet immunosuppresseur***

II.2. Mécanisme(s) d' action: récepteurs des Glucocorticoïdes (GR)

GR = récepteurs intra-cytoplasmiques,
facteurs de transcription !

- 2 types de **récepteurs** des *GR*:
 - le type I (GR1) = contrôle le **rythme circadien** basal de la sécrétion de corticostéroïde par les glandes surrénales;
 - le type II (GR2) = impliqué dans la réponse au **stress** et à l' **inflammation**.
- Remarque: les minéralocorticoïdes (*aldostérone, conc. 1000 fois inférieure aux glucocorticoïdes*) se lie aussi à GR1 (affinité = celle des glucocorticoïdes)

La localisation des récepteurs: **GR1** et **GR2** présents dans tous les tissus (dont **le tissu cérébral**) sur les cellules intervenant dans l' inflammation (**macrophages**). Régulent ainsi la transcription de très nombreux gènes.

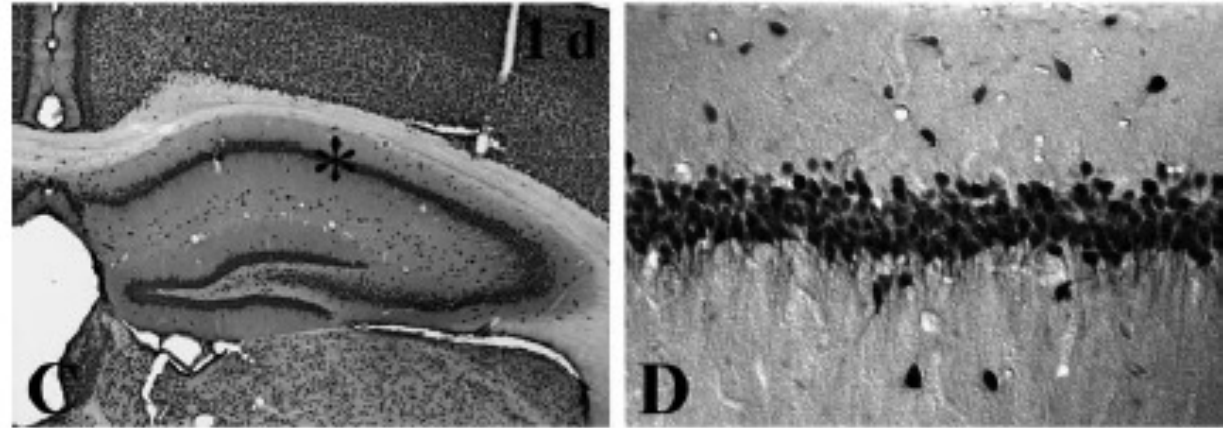
En l'absence d'hormone, GR est associé à une *protéine du choc thermique* (HSP90)

Ex: Distribution des GR dans le cerveau de Rongeurs ou de Primates: *anticorps Anti-GR/MR* sur des coupes de cerveaux

Localisation intracellulaire du GR (*cytoplasmique* ou *nucléaire*):

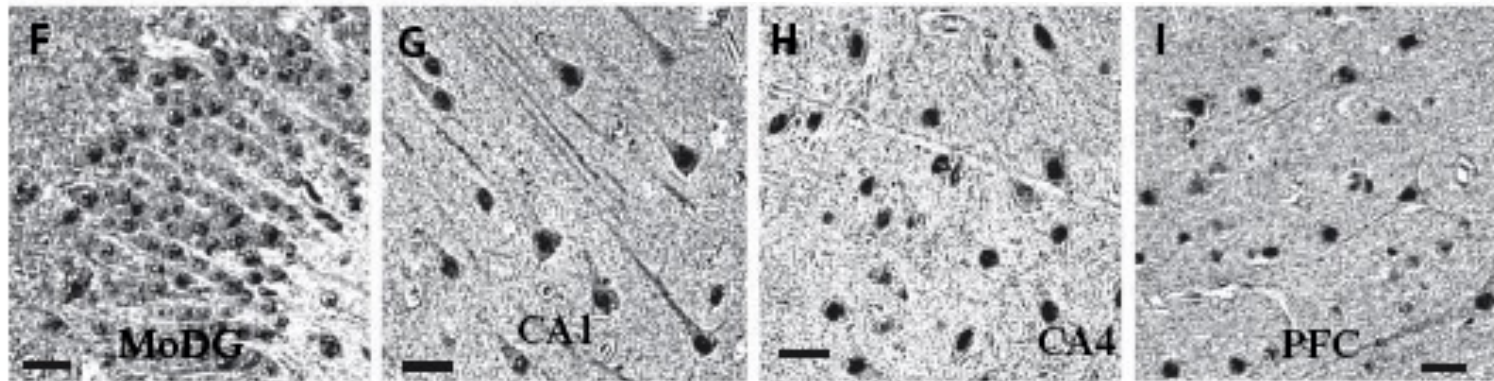
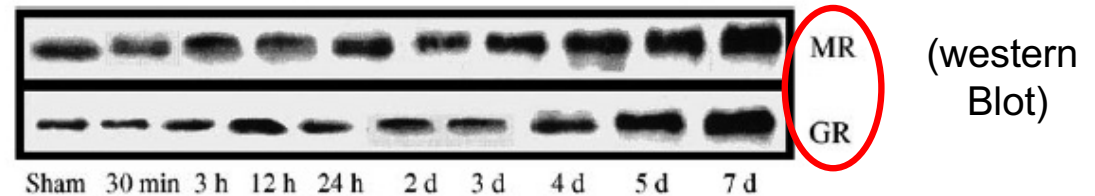
-Hwang et al. (2006) *Neuroscience Res.* 54: 319-327.

-Khan et coll. (2006) *Neuroendocrinology.* 84(5): 317-329.



hippocampe

CA1



(immuno-histologie)

Gyrus dentelé de l'hippocampe

Cortex frontal

III.1- Éléments de Pharmacocinétique des AIS

voie générale: per os, IM, IV

voie locale: percutanée (**pommade**),
 ophtalmique (**collyre**)
 aérosol (dans l'asthme)

***Attention: se retrouve dans la circulation générale**

- résorption: rapide et complète

- diffusion: lipophiles donc passage de la barrière hémato-encéphalique (BHE) ⇒ troubles neurologiques

- liaison aux protéines plasmatiques 90%

. CBG transcortine 90%

. albumine 10%

- métabolisme hépatique 70%

prednisolone **active** → métabolites conjugués **inactifs**

17 cétostéroïdes → urines

- élimination rénale

20% prednisolone inchangée

80% métabolites glycuconjugués

♥ **III.2- Effets métaboliques.....indésirables d'une corticothérapie!**

- MÉTABOLISME GLUCIDIQUE:
. diabétogène

. activent les enzymes de la néoglucogénèse , ↘ sécrétion d'insuline

Centre Georges-Pompidou à Paris

- MÉTABOLISME PROTIDIQUE:

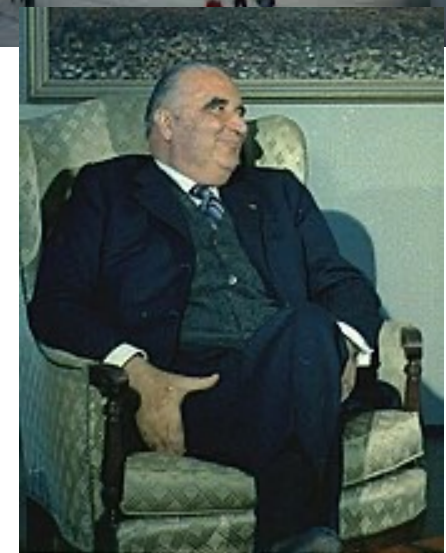
. fonte musculaire, rupture tendineuse

- MÉTABOLISME LIPIDIQUE:

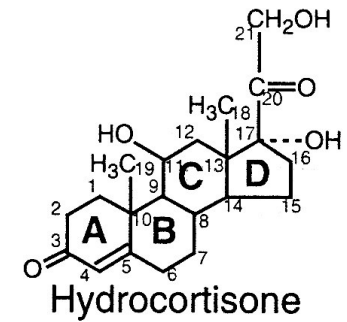
. redistribution du tissu adipeux (face, cou)

Georges Pompidou
Président de la République
1969-1974

Hôpital Georges-Pompidou à Paris



Usage « détourné » de glucocorticoïdes



cortisol = hydrocortisone
(hormone naturelle)

DCI	nom commercial®
triamcinolone	KENACORT®
dexamethasone	DECTANCYL®
prednisone	CORTANCYL®
betamethasone	CELESTENE®, BETNESOL®
tétracosactide	SYNACTENE®
cortivazol	ALTIM®
= un des + puissants	
<i>(injection intra- ou péri-articulaire)</i>	

Oct 2016



Glucocorticoïdes et dopage *(suite)*

- Effets des corticoïdes recherchés par les sportifs:
 - pendant l'effort, les corticoïdes aident à fournir le **glucose** nécessaire à la poursuite de l'effort
 - anti-inflammatoires: permettent de limiter l'inflammation tissulaire
 - effets sur le système nerveux central: ↘ **sensation de fatigue** et ↗ sensation d'euphorie donc **potentialisant l'effort physique**
 - à l'issue de l'effort, les corticoïdes permettent de reconstituer les stocks de glycogène consommés au cours de l'exercice
- Problèmes: consommation prolongée de corticoïdes = *lésions musculaires et tendineuses* (**blessures à répétition**)



Corticothérapie et ...

- MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE:

- . ⚡ □ résorption intestinale du Ca^{2+}
- . ↗ □ □ excrétion urinaire du Ca^{2+}

⇒ bilan $\text{Ca}^{2+} < 0$ ⇒ ⚡ matrice osseuse
→ □ ↘ □ croissance de l'enfant

- . ⚡ □ réabsorption tubulaire du phosphore

Conséquences : ⚡ □ croissance de l'enfant, #
et **ostéoporose** de la personne âgée *

chez l'enfant, **prescrire plutôt un AINS (ex:**

ibuprofène = bien toléré;

troubles gastriques peu

fréquents (effets

indésirables les + courants

chez l'adulte)

- AUTRES ÉLECTROLYTES et H_2O :

- . ↗ réabsorption tubulaire de Na^+
rétention Na^+ donc **œdème et hypertension**

- . ↗ excrétion urinaire du K^+ et H^+
= risque d'alcalose hypokaliémique



* Prévention de l'ostéoporose (vieillesse normal de l'Homme) **liée à une corticothérapie prolongée** chez l'adulte:

* Qd **corticothérapie** > 3 mois par voie générale et à dose > 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone:

1999 → **acide étidronique (DIDRONEL®)**

. = médicament de la famille des *biphosphonates*

. effet sur la résorption osseuse

± vitamine D

± apport de calcium

2015 → **dénosumab (PROLIA®)**

anticorps monoclonal IgG2 anti-cytokine stimulant

l'activité des ostéoclastes

± vitamine D et calcium

MAIS nombreux effets indésirables (*infections, endocardites...liées à l'immunosuppression, douleurs musculaires et osseuses*)

♥ Corticothérapie et ...

- ACTION SUR LE TUBE DIGESTIF: *

. faible risque hémorragique des AIS
(comparé aux AINS)

* avantages
des glucocorticoïdes

- ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL: (franchit la barrière hémato- encéphalique- BHE)

. euphorie, troubles du sommeil
. convulsions

- ACTION SUR L'AXE HYPOTHALAMO- HYPOPHYSAIRE:

. ↘ synthèse de pro-
opiomélanocortine (POMC)

↘ ACTH

β-endorphines ↘

↓
atrophie des
glandes surrénales

* donc pas d'effet
antalgique
des glucocorticoïdes

♥ Corticothérapie et ...

- - **EFFET IMMUNOSUPPRESSEUR:**
- . ↘ réponse à médiation cellulaire
 - . ↘ prolifération des lymphocytes T

MAIS....

L'effet anti-inflammatoire des glucocorticoïdes
-affaiblit le système immunitaire et
-peut augmenter le risque de contracter d'autres infections.

Ex: septicémie ⇒ DC de Georges Pompidou



IV. 1- Aspects particuliers d'une corticothérapie

modes d'utilisation: *Comment débuter le traitement ?*

- au début du traitement, **augmenter progressivement les doses**

- **administration unique, le matin** (taux de cortisol endogène élevé, puis **↘** en début d'après-midi), au cours du premier repas, 1x /jour ou 1 x/2 jours ⇒ éviter l'inhibition brutale de l'axe hypothalamus/hypophyse/surrénales

→ - **adapter le régime alimentaire:**

- . pauvre en glucides, en lipides, en Na⁺
- . riche en protides et en K⁺
(effet minéralocorticoïde)

→ - **surveiller**

la tension artérielle,
le poids,
la glycémie
le ionogramme sanguin

- à l'arrêt du traitement, **diminuer progressivement les doses** ⇒ diminue le risque de sevrage brutale et permettre aux surrénales de reprendre la production de cortisol progressivement.

Ex : **↘** 1 mg/mois ≈ 10% de la dose/semaine



ARRET DU TRAITEMENT: ↘ progressive des doses
pour ↘ **les risques de sevrage aux glucocorticoïdes !**

• Effets du sevrage
(= arrêt brutal de prise de corticoïdes, prise prolongée de Fortes doses)

- qd stress intense (intervention chirurgicale)
→ défaillance surrénalienne pouvant être fatale

→ **pseudo-rhumatisme cortisonique =
syndrome de sevrage aux corticoïdes:
arrêt brutal du traitement**

- . anorexie
- . nausée, *vertiges*
- . faiblesse musculaire
- . douleurs articulaires
- . desquamation de la peau
- . signes neurologiques:
(hypertension intra-crânienne,
céphalées, vomissements, troubles visuels,)

- risque de rechute de l'atteinte sous-jacente



IV.2- Principales indications des corticoïdes (AIS)

1- Traitement **anti-inflammatoire**:

- . Polyarthrite rhumatoïde
- . Rhumatisme Articulaire Aigu (RAA)

2- Greffes d'organe:

- . avec la cyclosporine A: **immunosuppresseur**

3- Maladies allergiques sévères: **anti-allergique**

- . État de mal asthmatique

Ex: corticoïdes inhalés: béclométasone BECLOJET® ;

budésonide PULMICORT®

- . Oedème de Quincke

Ex : acétonide de triamcinolone NASACORT® (Liste I)

4- **Les corticoïdes ne sont pas “antalgiques”**

(non inscrits dans les paliers d'intensité de la douleur de l'OMS)



IV.3- Principales Contre-indications

ABSOLUES:

- . Infections
 - bactériennes
 - virales
 - fongiques
 - parasitaires
- . Vaccinations par des virus vivants atténués (variole)
- . Troubles neurologiques: psychoses, convulsions
- . Glaucome par fermeture de l' angle

-RELATIVES: = *Associations déconseillées **

- . Diabète acido-cétosique
- . Hypertension artérielle
- . Insuffisance rénale (car élimination rénale (ex: 20% prednisolone inchangée, *active* et 80% métabolites glycuconjugués *inactifs*)
- . Hyperlipémie, athérome
- . Grossesse ?

*** car on sait les contrôler !** 68



IV.4- Principaux Effets Indésirables des AIS

*Les corticostéroïdes sont généralement bien tolérés (rapport bénéfice/risque)
MAIS Attention si AIS utilisé > 2 semaines !*

1.Troubles métaboliques: **diabétoène**, rétention hydrosodée, hypokaliémie, alcalose métabolique, ***ostéoporose** (par augmentation du métabolisme protéique dans les os), fractures, retard de croissance chez l'enfant, etc...

2.Risques infectieux de la corticothérapie même à faible dose
5 mg/j: favorisent la survenue de complications infectieuses: bactéries, virus (varicelle-zona; herpès; hépatite), fongiques, parasites (toxoplasmose).

Réactivation d'une tuberculose latente (Pr Xavier Mariette, Rhumato à KB).

3.Troubles psychiques: euphorie, excitation, confusion, ...

4.Troubles ophtalmiques: Glaucome = ↗ pression intraoculaire

5.Troubles endocriniens:

- dérégulation de la synthèse des glucocorticoïdes naturels ⇒ troubles du cycle menstruel (règles irrégulières), acné, pilosité excessive ou hypertrichose.

-***Troubles d'hypocorticisme* : Arrêt brutal du traitement ⇒ **syndrome de sevrage** aux corticoïdes (stress@collapsus) ⇒ ↘ progressive des doses !

♥ V. CONCLUSIONS: Comparaison AIS *versus* AINS

	AIS (gluco-corticoïdes)	AINS (salicylés, ibuprofène, etc...)
Structure chimique	Homogène (stéroïde)	Hétérogène
Mécanisme d'action (synthèse des prostaglandines)	Inhibition de la synthèse des prostaglandines par inhibition de la <i>PLA2</i> (rôle des Récepteurs GR1,2 = facteurs de transcription)	Inhibition de la synthèse des prostaglandines par inhibition des <i>cyclo-oxygénases</i> COX1,2
Propriétés pharmacologiques	<ul style="list-style-type: none"> - anti-inflammatoire - immunosuppresseur - (pas qd fièvre) - anti-allergique (Indication : asthme) - effets centraux 	En augmentant la dose: <ul style="list-style-type: none"> - anti-agrégant plaquettaire (+) - antalgique, anti-pyrétique (++) qd fièvre) - anti-inflammatoire (+++)
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - cortico-dépendance; cortico-résistance - troubles métaboliques (diabétogène, fonte musculaire, redistribution lipidique, ostéoporose) 	<ul style="list-style-type: none"> - TOUS: troubles digestifs, diarrhées, nausées - bronchoconstriction (Cl: asthme) 70



Avantages/Inconvénients des AIS vs AINS

- traitement de l'**inflammation** associée à ***douleur et fièvre*** (**AINS = pas immunosuppresseur**)
- **AIS**: pas antalgique !
- **AIS/glucocorticoïdes**: Traitement de l'asthme !

- Co-administration ?

-**AIS** vs **AINS**: 2 mécanismes d'action aboutissant à une ↘ dose-dépendante de la synthèse des prostaglandines, donc pas de synergie attendue: **Il est déconseillé de les co-administrer !**

-**AINS** vs morphine & dérivés, agonistes des récepteurs μ des opiacés: deux mécanismes d'action antalgiques différents: **synergie possible lors d'une co-administration !**

Toxicité: AINS - ibuprofène toxicité cardiovasculaire à forte dose (> 2g/jour)
- phenylbutazone: agranulocytose mortelle (*grave & fréquent*)
- tous les AINS: toxicité gastro-intestinale !

AIS/glucocorticoïdes: diabétogène, ostéoporose,
cortico-dépendance !