

Les anti-inflammatoires

Pr Jean-Luc FAILLIE

Pharmacologie Médicale et Toxicologie Université de Montpellier

La réaction inflammatoire

- Réaction de défense immunovasculaire de l'organisme à une agression tissulaire : lésion, infection, brûlure, allergie...
- « -ite » : appendicite, gingivite... (≠infection)
- Phase vasculaire (initiation) :
 - vasodilatation et
 ¬ perméabilité vasculaire (œdème)
 - libération de médiateurs : prostaglandines, leucotriènes, complément, bradykinine
 - coagulation/fibrinolyse
- Phase cellulaire (amplification): recrutement et activation des cellules immunitaires
 - extravasation des lymphocytes
 - phagocytose
 - libération de médiateurs cellulaires : cytokines

La réaction inflammatoire

- Signes cliniques :
 - Locaux :
 - rougeur (érythème)
 - sensation de chaleur
 - Œdème
 - douleur (pulsatile)
 - impotence fonctionnelle (ex : articulation)
 - Généraux : fièvre, altération état général si chronique
- Signes biologiques : VS, CRP, ...
- Pour lutter contre l'inflammation :
 - froid (vasoconstriction)
 - médicaments anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

En introduction....

Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens = AINS

« non stéroïdiens » pour les distinguer des glucocorticoïdes (AIS)

Objectif : supprimer ou réduire les conséquences de la réaction inflammatoire

Famille chimiquement hétérogène

- Mécanisme d'action
- Propriétés pharmacologiques
- Effets indésirables

communs

AINS: familles chimiques

- 1) Les salicylés : aspirine
- 2) Les dérivés aryl-propioniques : ibuprofène
- 3) Les dérivés aryl-acétiques : diclofénac
- 4) Les pyrazolés : phénylbutazone (retiré)
- 5) Les indoliques : indométacine
- 6) Les fénamates : acide niflumique
- 7) Les oxicams : piroxicam
- 8) Inhibiteurs sélectifs de la COX2 (COXIBs) : célécoxib
- 9) Autres : nimésulide



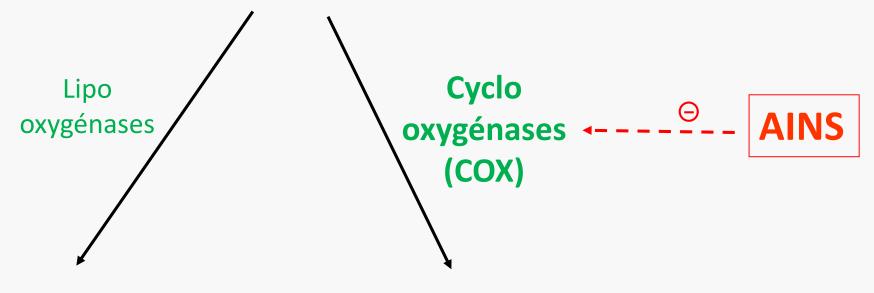
Mécanisme d'action

Inhibition de la synthèse de prostaglandines par inhibition des cyclo-oxygénases

Phospholipides membranaires

Phospholipase A2 ← - - - - AIS

Acide arachidonique



Leucotriènes

Prostaglandines (PG)
Thromboxanes A2

<u>Prostaglandines</u> = hormones locales, ne sont biologiquement actives qu'à l'endroit de leur formation

Effets «inflammatoires »:

- Vasodilatation

 rougeur, chaleur, œdème, douleur
- ↑ sensibilité aux stimuli douloureux → douleur
- ↑ seuil de thermorégulation de l'hypothalamus → fièvre

Autres effets:

- Estomac : ↑ mucus, ↓ sécrétion acide HCl
- Utérus : nécrose ischémique de l'endomètre (PGF2 α) menstruations, contractions utérines
- Bronches: bronchodilatation (PGE2)
- Rein : 1 flux sanguin rénal

Thromboxane A (et prostacycline) jouent un rôle dans l'agrégabilité des plaquettes sanguines

→explique les effets anti-agrégant des AINS

Leucotriènes augmentent la perméabilité des vaisseaux et constituent des substances chimiotactiques pour les polynucléaires neutrophiles (ne sera pas affecté par les AINS mais par les AIS)

→ explique l'effet immunodépresseur des AIS

COX-1 et COX-2

COX-1

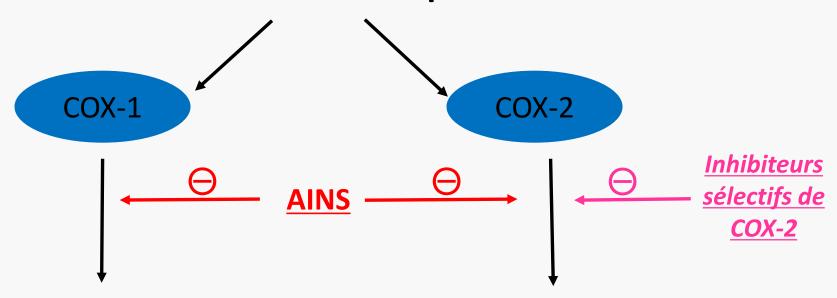
- constitutive
- prostaglandines physiologiques protectrices muqueuse gastrique et rénale

COX-2

- inductible lors de l'inflammation
- prostaglandines délétères
- Inhibiteurs « sélectifs » de COX-2 : attention, pas de sélectivité absolue...

Blocage de la synthèse de prostaglandines par inhibition des cyclo-oxygénases

Acide Arachidonique



PG constitutives (estomac, rein, plaquettes):

- → Effets antithrombotiques
- → Effets secondaires gastriques, rénaux

PG inductibles (sites inflammatoires):

- → <u>Effet Anti-inflammatoire</u>
- → <u>Effet Antalgique</u>
- → <u>Effet Anti-pyrétique</u>

Particularités pharmacologiques de l'apsirine

• Inhibe de façon irréversible les COX 1 ET COX 2

(les autres AINS l'inhibent de façon réversible)

- \rightarrow Son effet dure plus longtemps que ne persiste la molécule dans le plasma ($T_{1/2}$ d'environ 20 minutes)
- Effet antalgique, antipyrétique : 3-4h
- Effet anti-aggrégant (inhibition thromboxane) plus long : 8
 à 10 jours (durée de vie de la plaquette)

Effets pharmacologiques

Effets des PG et des AINS

Cibles	Effet des prostaglandines	Effet des AINS	
SNC	Seuil auquel les régulations hypothermisantes s'activent	Antipyrétiques	
Douleur	+	Antalgique	
Plaquettes	Via prostacycline : anti- agrégant Via thromboxane : pro-agrégant	Anti- agrégant (que COX-1)	
Estomac	■ S écr étion acide + ■ s écr étion mucus	Ulcérigène	
Rein	Vasodilatation préglomérulaire	Ins. rénale fonctionnelle	
Bronches	Dilatation	Bronchoconstriction	
Inflammation	Douleur, rougeur, chaleur	Anti-inflammatoire	
Réparation tissulaire	Cicatrisation	Perforation, saignement	
Utérus	Contraction	Contractions, dur ée du travail et gestation	
Canal artériel	CA reste ouvert	Fermeture in utero	

AINS utilisés en thérapeutique pour leurs propriétés

- anti-inflammatoires
- anti-pyrétiques
- analgésiques
- anti-agrégantes plaquettaires (aspirine)

Pharmacocinétique

- Principalement *per os* (mais voie locale, IM, IV, rectale, ...)
- Fixation aux protéines plasmatiques (albumine) ⇒ interactions
- Métabolisme hépatique

- médicamenteuses
- Élimination essentiellement rénale (cycle entéro-hépatique variable selon les AINS)
- Demi-vie variable :
 - Courte : aspirine, ibuprofène, kétoprofène, acide tiaprofénique, indométacine
 - Longue : sulindac (métabolite actif), piroxicam +++

Effets indésirables

Liés ou non à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines

Effets gastriques

- Mécanisme :
 - PG = protection du mucus digestif
 - Accumulation des AINS (acides) dans la muqueuse
 - Effet antiagrégant plaquettaire
 - Effets dose-dépendants
 - Favorisés par l'existence de lésions
- Bénins : gastrite, nausée, dyspepsie
- Sévères : ulcère, hémorragie digestive, perforation
- Au niveau intestinal : le degré d'irritation intestinale est corrélé à l'importance du cycle entéro-hépatique

Effets gastriques

- Facteurs de risque :
 - Âge
 - Antécédents d'ulcère
 - Poly-médication
 - prise associée de corticoïdes, d'un autre AINS

Effets Rénaux

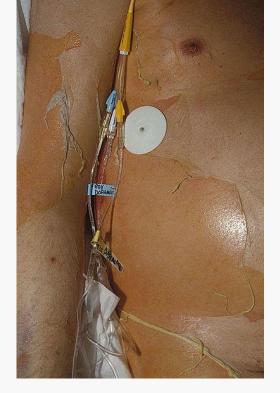
- <u>Insuffisance rénale fonctionnelle : inhibition de l'effet</u> vasodilatateur des PG sur les artérioles afférentes rénales
- Mais aussi néphrites interstitielles
- Même en traitement de court terme
- Surtout chez les sujets à risque :

Âge, déshydratation Insuffisance cardiaque Cirrhose hépatique Diabète

Traitement par diurétiques, IEC

Réactions d'hypersensibilité

- Prurit, rash cutané, urticaire
- Œdème de Quincke, choc anaphylactique
- Dermatoses bulleuses (oxicams +++) :
 Syndrome de Lyell, Stevens-Johnson
- Cytopénie isolée : leucopénie, aplasie, agranulocytose (pyrazolés +++)
- Bronchospasme / asthme
- Arrêt du traitement
- Éviter, devant un effet indésirable de nature allergique de réintroduire un AINS de structure semblable



Photosensibilité

Troubles neurosensoriels

Céphalées, vertiges, acouphènes

Effets hépatiques

7 Transaminases, Hépatites

Troubles cardiovasculaires

- Hypertension artérielle (inhibition des PG vasodilatatrices, effets rénaux)
- Augmentation du risque d'infarctus du myocarde, d'AVC ischémiques (surtout COX2 et sauf aspirine)

Syndrome de Reye

- Pathologie rare et grave (mortalité de 30%)
- Chez l'enfant +++
- Encéphalopathie + atteinte hépatique
- Cause inconnue mais lien entre prise <u>d'aspirine</u> + affection virale type <u>varicelle</u> et syndrome de <u>Reye</u>

⇒ Enfant : préférer le paracétamol





Cliquez ici pour effectuer une recherche....

Q

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves - Point d'Information actualisé le 20/05/2020

18/04/2019

Risque de complication d'infections bact.



→ Eviter AINS sans antibiothérapie en cas d'infection bactérienne

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves – actualisation du 20/05/2020

A la demande de l'ANSM, le Comité européen en charge de l'évaluation des risques et de la pharmacovigilance (PRAC) a analysé l'ensemble des données disponibles sur le risque de complications infectieuses et la prise d'AINS (ibuprofène et kétoprofène).

Suite à cette analyse, le PRAC a conclu en avril 2020 que la prise d'ibuprofène ou de kétoprofène (par voies orale, rectale ou injectable) peut entrainer, lors de certaines infections, un masquage des symptômes comme la fièvre ou la douleur, conduisant à un retard de prise en charge du patient avec pour conséquence un risque de complications de l'infection. Le PRAC a également conclu que ce risque a été observé pour des infections bactériennes dans un contexte de varicelle et de pneumonie.

Afin de réduire ce risque, le PRAC a recommandé que l'ensemble des documents d'information (notices pour les patients et/ou résumé des caractéristiques du produit) de toutes les spécialités contenant de l'ibuprofène ou du kétoprofène soient modifiées pour mentionner :

- · le risque de masquer les symptômes d'une infection bactérienne en prenant ces AINS ;
- une recommandation aux médecins de suivre l'évolution de l'infection en cas d'utilisation de ces médicaments dans un tel contexte;
- une consigne pour les patients de consulter leur médecin si les symptômes de fièvre et/ou de douleur persistent ou s'aggravent, et d'utiliser l'ibuprofène et du kétoprofène à la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement de ces symptômes.

Contre-indications

- Hypersensibilité à la famille de l'AINS
- Ulcère gastro-duodénal (évolutif ou ancien)
- Syndromes hémorragiques
- ATCD d'asthme aux AINS
- Insuffisance hépatique sévère
- Insuffisance rénale sévère
- Insuffisance cardiaque sévère
- Grossesse (surtout après 24 SA)

Contre-indication des AINS et grossesse

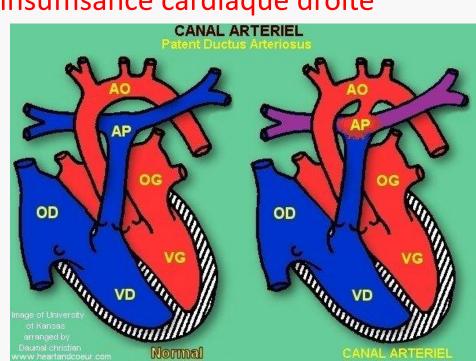
- Surtout à partir du début du 6ème mois
- Même en prise ponctuelle
- Concerne TOUS les AINS
- → Atteinte fonctionnelle rénale
- → Allongement du temps de saignement

→ Constriction du canal artériel : insuffisance cardiaque droite

foetale

→ MORT FOETALE POSSIBLE

Rem : ibuprofène indiqué chez le prématuré pour fermer le canal artériel



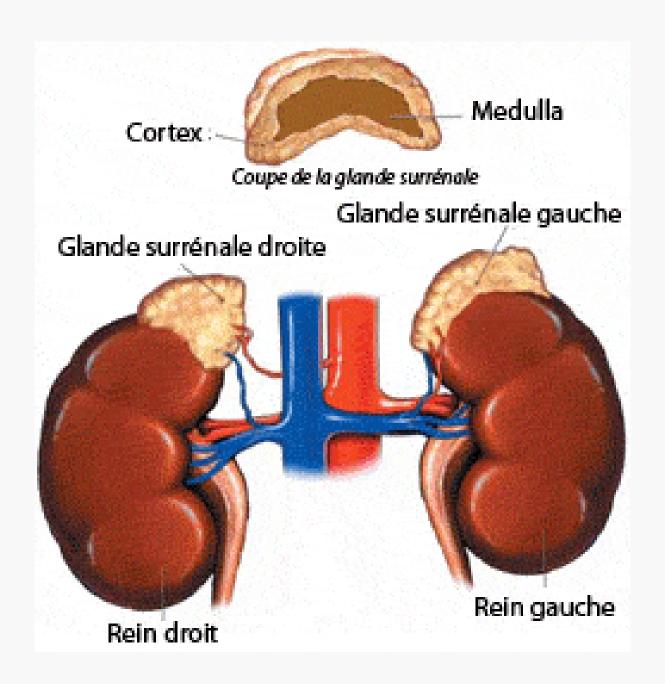
Interactions médicamenteuses

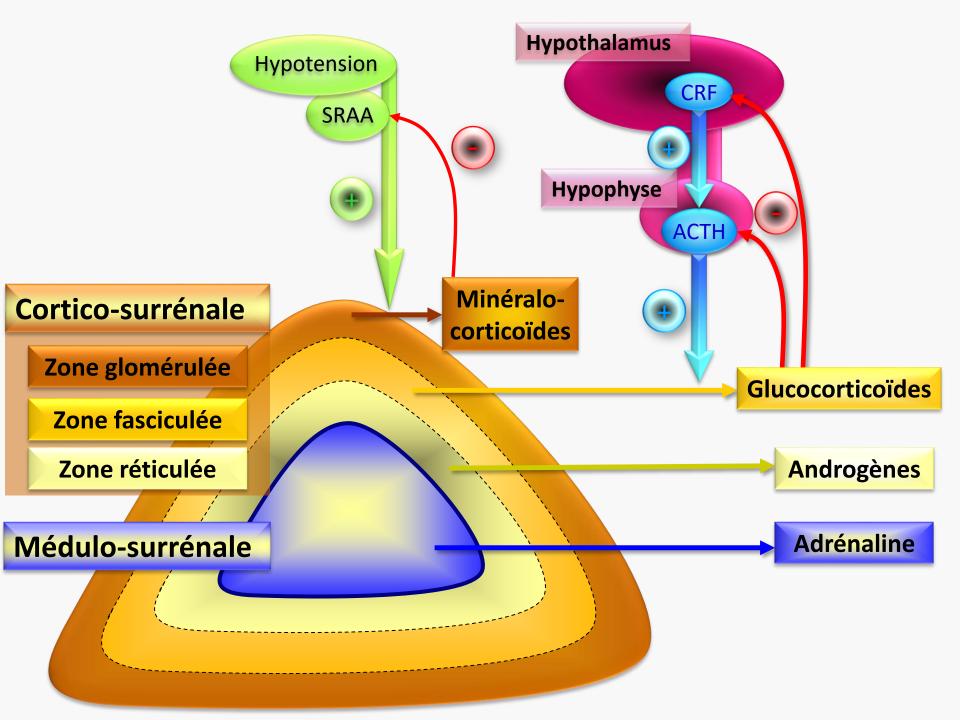
- D'ordre pharmacocinétique
 - Forte fixation aux protéines plasmatiques : augmentation de la fraction plasmatique libre de certains médicaments (AVK, méthotrexate, phénytoine, sulfonylurées)
 - IR fonctionnelle : diminution de l'élimination urinaire de certains médicaments (lithium)
- D'ordre pharmacodynamique
 - Insuffisance rénale avec les IEC et les diurétiques
 - Diminution de l'effet antiHTA des antihypertenseurs
 - Antiagrégants plaquettaires et anticoagulants : augmentation du risque hémorragique digestif

Bonnes pratiques de prescription

- À la plus petite dose efficace et pour une durée la plus courte possible
- Ne pas associer 2 AINS, 1 AINS + corticoïde
- Attention à l'automédication (Ex. ibuprofène en vente libre)
- Privilégier paracétamol si possible
- Éviter la prescription chez patients âgés et si facteur de risque (antécédents d'ulcère, IR IH IC, HTA déséquilibrée, traitements par anti-coagulants oraux, aspirine, héparine, diurétiques, IEC)
- Associer un protecteur gastrique si atcd d'ulcère

Les anti-inflammatoires stéroïdiens





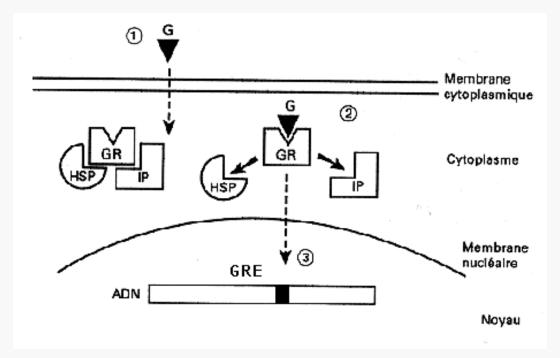
En introduction....

- AIS = glucocorticoïdes
- 1948 : première utilisation en thérapeutique
- corticostéroïdes naturels
 - minéralocorticoïdes (aldostérone)
 - glucocorticoïdes (cortisol)
- glucocorticoïdes de synthèse
 - activité anti-inflammatoire + importante
 - propriétés minéralocorticoïdes moindres
 - durée d'action plus longue

Les principaux glucocorticoïdes

DCI	spécialité	activité Al	activité MC	équivalence (mg)
hydrocortisone	hydrocortisone	1	1	20
cortisone		0,8	1	25
prednisone prednisolone	cortancyl® solupred®	4	0,8	5
méthylprednisolone	medrol®	5	0,5	4
bétamethasone dexamethasone	Betnesol® décadron®	25-30	0	0,75
cortivazol	altim®	60	0	0,3

Mécanisme d'action



G: glucocorticoide

GR : récepteur aux glucocorticoides

HSP: Heat shock protein

IP: immunophiline

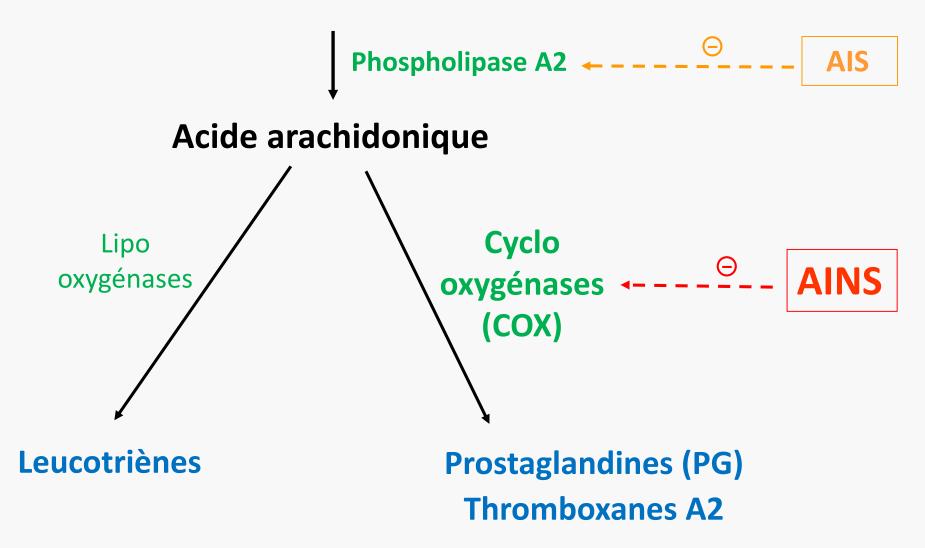
GRE: glucocorticoids responsive elements



Action sur la transcription des gènes

Nombreux effets +++ incluant des effets anti-inflammatoires et immunodépresseurs par action sur la fonction des leucocytes et l'inhibition des cytokines inflammatoires

Phospholipides membranaires



⇒ <u>></u> production prostaglandines et leucotriènes

Effets pharmacologiques

Effet anti-inflammatoire

- efficace sur tous les stades de l'inflammation
- ⇒ **>** symptômes cliniques et biologiques

Effet anti-allergique

Effet immuno-suppresseur

- 🔰 nombre de lymphocytes circulants (T)
- s'opposent à la formation d'anticorps
 - ⇒ aggravent les maladies infectieuses
 - ⇒ ¥ réactions de rejet de greffe
 - ⇒ > symptômes des maladies à composante immunologique (auto-immunes++)

Action métabolique

à l'origine des effets indésirables

- métabolisme protidique
 - \Rightarrow 7 catabolisme protidique (muscle, peau, os...)
- métabolisme glucidique
 - ⇒ 7 néoglucogenèse : hyperglycémie, hyperinsulinémie
- métabolisme lipidique
 - ⇒ 7 lipolyse, redistribution des masses graisseuses
- métabolisme hydro-minéral

effet moins marqué (minéralo-corticoïde)

rétention hydro-sodée

excrétion accrue de potassium

modification métabolisme phospho-calcique (ostéoporose ++)

Suppression de l'axe hypothalamo- hypophyso-surrénalien

Activité stimulante du SNC

Effet ulcérogène

conséquence activité anti-inflammatoire

Pharmacocinétique

- Administration voie générale (PO, IV) ou locale (dermocorticoïdes)
- Résorption digestive rapide
- Formes retard
- Fixation aux protéines plasmatiques
 - albumine
 - cortisol binding globulin (CBG)
- Métabolisme hépatique
 - 6β hydroxylation (CYP 3A4)
 - prednisolone, métabolite actif de la prednisone
- Élimination rénale

Durée d'action

- plusieurs classes selon leur durée d'action
- 8 à 12 heures
 - cortisone, hydrocortisone
- 12 à 36 heures
 - prednisolone, méthyl-prednisolone
- 36 à 54 heures
 - betamethasone, dexamethasone
- > 60 heures
 - cortivazol

Effets indésirables

Conséquence des propriétés anti-inflammatoires :

- Tendance à l'infection, "Réveil" des infections "latentes"
 - tuberculose, ...
 - herpes, varicelle-zona, ...
 - toxoplasmose, aspergillose, ...
- Altération/retard des processus de cicatrisation

Effets glucido-lipidiques

- Diabète
- Hyperlipidémie
- Obésité facio tronculaire
 dépôt adipeux facio-tronculaire : visage lunaire, épaississement
 du tronc, «cou de buffle» → Facies "cushingoide"

Catabolisme protidique

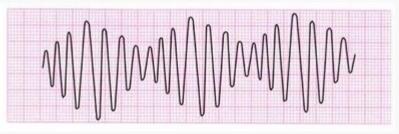
- Amyotrophie, rupture tendineuse
- Ostéoporose, osteonécrose, fractures
- Troubles de croissance chez l'enfant,
- Atrophie cutanée

Activité minéralocorticoïde du cortisol

- Hypertension, œdèmes
- Hypokaliémie : risque de torsades de pointes

Troubles endocriniens

- Irrégularité menstruelle
- Atrophie cortico-surrénalienne secondaire



Troubles digestifs

- Risque d'ulcère gastro-duodénal
- Perforations et hémorragies digestives
- Nausées, vomissements
- Pancréatites aigues

Effets cutanés

Acné, psoriasis, vergetures, retard cicatrisation

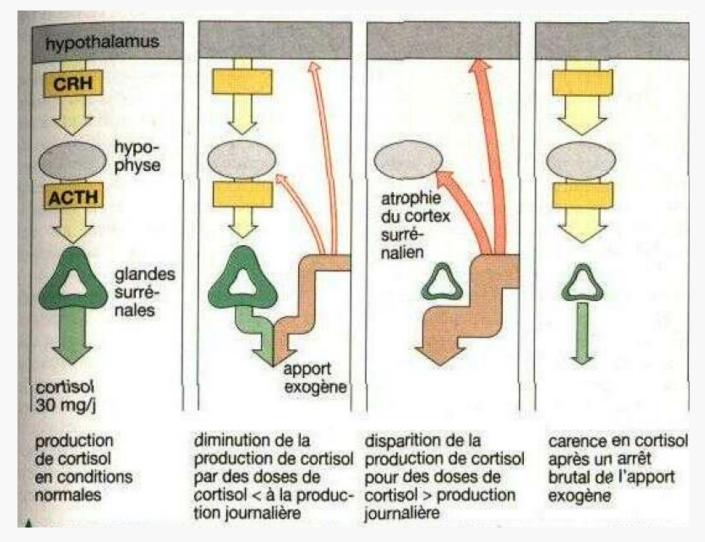
Réactions d'hypersensibilité !!!

Effets neuropsy

Insomnie, agitation, confusion (PA)

Insuffisance surrénalienne

Si arrêt brutal : asthénie, pâleur, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, hypotension



Interactions

- Diurétiques hypokaliémiants
- Médicaments à l'origine de torsade de pointe (amiodarone, halofantrine, macrolides, cisapride, anti-fongiques)
- Antidiabétiques (diminution de l'efficacité)
- Anticoagulants, aspirine et AINS
- Inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne)

Précautions d'emploi

- Attention au terrain à risque: femme ménopausée
 (ostéoporotique), antécédents ulcéreux, épileptiques, patients
 psychiatriques, enfant, femme enceinte
- Traiter en parallèle toute infection
- Mesures adjudantes
 - régime normocalorique (sans sucres rapides), sans sel, hyperprotidique (fortes doses)
 - apport potassium, calcium et vit D
 - protection gastrique
- Réduction de l'inertie hypothalamo-hypophyso-surrénalienne
 - 1 prise/jour, le matin
 - réduire la posologie <u>par palier</u> lors du sevrage
- <u>Préférer les AIS avec activité minéralocorticoïde faible</u> (prednisolone)

Déclaration des effets indésirables médicamenteux



Déclaration des effets indésirables médicamenteux

Obligation légale

Les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, pharmaciens doivent déclarer immédiatement

au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent tout effet indésirable susceptible d'être du à un médicament, en particulier les effets graves ou inattendus,

que cette susceptibilité soit forte ou faible

qu'ils en soient le prescripteur ou non

On parle aussi de « notification spontanée » d'EIM et de « notificateurs »

Déclaration des effets indésirables médicamenteux

Comment déclarer?

Les notificateurs d'Occitanie-Est déclare au CRPV de Montpellier :

- Directement par téléphone, e-mail, fax, courrier (<u>www.chu-montpellier.fr/fr/crpv/</u>)
- En ligne : via le portail national de signalement qui transmet ensuite au CRPV concerné: https://signalement.social-sante.gouv.fr/

Vidéo de présentation de la déclaration de pharmacovigilance au CRPV de Montpellier (<3 min) : https://youtu.be/kEEYBQT2zFw



