

**Fiche cours n°18 – UE11 Bases pharmacologiques des médicaments :
AINS, corticoïdes et pharmacovigilance**

I. La réaction inflammatoire

Les **signes cliniques** de la réaction inflammatoire sont locaux (rougeur, chaleur, douleur gonflement) ou généraux (fièvre, asthénie, amaigrissement).

A) Les phases de la réaction inflammatoire

• **Phase d'initiation : phase vasculaire**

Elle est immédiate et locale, et correspond à l'activation des **plaquettes**, du système **de coagulation**, du système **contact**, et du système **complément**. Ces systèmes permettent la **production de médiateurs vasoactifs** (sérotonine) et **nociceptifs** (càd qui permettent la sensation de douleur, ce sont la bradykinine et l'anaphylatoxine) à l'origine des signes cliniques locaux.

• **Phase d'amplification : phase cellulaire**

La libération de **molécules chimiotactiques** (médiateurs lipidiques, cytokines, chimiokines, anaphylatoxines) permet un **recrutement** d'effecteurs de l'inflammation.

Une fois activée, la cellule inflammatoire subit : Une **dégranulation** des médiateurs **préformés** (amines vaso-actives, sérotonine, histamine) responsables de l'effet **vasoactif**, puis une **libération** de médiateurs **néoformés** (médiateurs lipidiques, PAF, prostaglandines, etc.) responsables de l'effet **vasoactif** et **chimiotactique**.

• **Phase de résolution/réparation : permet la restauration de l'intégralité du tissu agressé**

Un **système de contrôle** (cytokines anti-inflammatoires, anti-protéases, anti-radicaux libres, anti-médiateurs lipidiques) permet un **remodelage du tissu** : macrophages et fibroblastes (dégradation de débris), facteurs de croissance, néovascularisation permettent un **équilibre entre synthèse et dégradation de protéines matricielles**.

B) Les traitements anti-inflammatoires

- **Anti-histaminique** : inhibition de la vasodilatation, réponse locale et immédiate
- **Anti-inflammatoires et immunosuppresseurs** (corticoïdes de synthèse – activité majorée par rapport aux glucocorticoïdes naturels) :
- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** : inhibition de la COX
- **action sur les cytokines pro-inflammatoires** : antagonistes des cytokines, récepteurs solubles, Ac anti-cytokine.

C) Marqueurs de l'inflammation

- Synthèse excessive des protéines de l'inflammation par le foie (**CRP**, haptoglobine, fibrinogène), par les macrophages (ferritine) ou lymphocytaire (γ -globulines).
- Augmentation de la **vitesse de sédimentation (VS) globulaire** (car \uparrow des protéines de l'inflammation)
- Donc, deux outils cliniques principaux pour l'évaluation de l'inflammation :
 - Le **taux sanguin de CRP**, protéine avec cinétique rapide et demi-vie très courte (< 1 jr), permet d'évaluer l'efficacité d'un traitement (diminution rapide si traitement efficace)
 - La **VS**, avec cinétique lente, qui permet de voir la réponse à long terme d'une maladie.

II - Les AINS

Ils regroupent un ensemble de médicaments symptomatiques inhibiteurs de la synthèse des PG. La diminution de la synthèse des PG par les AINS est consécutive à l'inhibition plus ou moins sélective des iso-enzymes de la cyclooxygenase (COX).

A) Propriétés thérapeutiques et pharmacologiques (+++)

Action antipyrétique : les AINS diminuent la fièvre quelle qu'en soit l'origine.

Action antalgique : les AINS sont efficaces sur un large éventail de syndromes douloureux aigus ou chronique par excès de nociception.

Action anti-inflammatoire : Cette action porte principalement sur la phase vasculaire de la réaction inflammatoire (responsable des signes cliniques locaux à l'origine de l'impotence fonctionnelle).

Action antiagrégante : Le paracétamol est de même un traitement symptomatique de premier palier, inhibant les COX au niveau central, mais il faut savoir que celui-ci n'a qu'une action antipyrétique et antalgique (PAS d'action anti-inflammatoire!!). Ce n'est donc pas un AINS.

B) Mécanismes d'action

Le mécanisme d'action est quasiment similaire pour tous les AINS : inhibition de façon **réversible** et **compétitive** (avec l'acide arachidonique) des **COX** sur leur site actif.

- **COX 1** : **Ubiquitaires**, exprimées constitutivement dans toutes les cellules de l'organisme. Sous l'effet d'un **stimulus physiologique** elles produisent des PG indispensables au maintien de la **muqueuse gastrique**, à la **fonction rénale** et aux **plaquettes**.
Inhibition : effet **antithrombotique** (anti-agrégant plaquettaire) et effets indésirables (toxicité gastrique...)
- **COX 2** : Inductibles, exprimées par les cellules inflammatoires (macrophages) sous l'effet d'un **stimulus pathologique**. Elles permettent la fabrication de **médiateurs inflammatoires**, des **protéases**
Inhibition : effet **anti-inflammatoire**, **antalgique** et **antipyrétique** = effet recherché

Cas particulier :- l'**aspirine**, elle inhibe de façon **irréversible** les COX par une **acétylation**. De ce fait,, les plaquettes sont irréversiblement abîmées, il faut donc attendre une nouvelle génération de plaquettes pour pouvoir coaguler.

- La **sélectivité** des AINS **dépend de la dose**. (l'Aspirine à faible dose aura un effet anti-COX 1 sélectif, alors qu'à des doses plus élevées, on retrouve un effet anti-COX 1 préférentiel)
- Il existe des **inhibiteurs sélectifs de la COX 2**, les **coxibs** (célécoxib, étoricoxib), utilisés par voie orale. Ils agissent à dose minimale et à période la plus courte possible. Cependant, ils ne sont quasiment pas utilisés car trop dangereux.

C) Effets indésirables :

Tous les AINS exposent virtuellement aux mêmes complications. L'incidence d'un effet indésirable donné dépend de la **nature** de l'AINS et souvent de sa **posologie** ainsi que du **terrain** du malade et des **médicaments associés**.

Digestifs (même pour les Coxibs) : **Dyspepsie**, **douleurs**, **brûlures épigastriques**, **nausées hémorragies digestives** par inhibition de la fonction plaquettaire

Hépatiques : Elévation des transaminases, hépatite cytolytique, syndrome de Reye

Toxicité Rénale : par diminution du débit sanguin rénal (commune à TOUS les AINS): néphrite interstitielle immuno-allergique, insuffisance rénale oligo-anurique (fréquemment liée à l'indométacine), néphropathie aux AINS (après utilisation prolongée à fortes doses)

Cutanés : érythème, urticaire, toxidermie (décollement de la peau)

Accidents thrombotiques : (Infarctus Aigu du Myocarde, AVC) par ↑ de la PAS (surtout pour les coxibs)

Hématologiques : effet antiagrégant plaquettaire, pancytopénie, anémie

Bronchopulmonaires : contre indication en cas d'asthme car favorise bronchospasme . (aspirine)

Neurosensoriels : bourdonnements d'oreille et céphalées, vertiges, baisse de l'acuité auditive, atteinte cornéenne, troubles psychiques.

D) Principes d'utilisation en rhumatologie

Ils constituent une **alternative aux autres analgésiques** lorsque ceux-ci sont inefficaces, contre-indiqués ou mal tolérés. Le **paracétamol** reste à cet égard l'**antalgique de première intention** dans la plupart des syndromes douloureux d'intensité modérée.

La décision thérapeutique doit tenir compte de la **variabilité individuelle**.

E) Interactions médicamenteuses

INTERACTIONS PHARMACOCINETIQUES

- diminution de la perfusion rénale → diminution de l'excrétion du Lithium et de la Metformine
- potentialise le Méthotrexate en modifiant sa liaison aux protéines plasmatiques
- interactions avec les médicaments dont la métabolisation dépend du CYP3A4

INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES

- augmentation du risque hémorragique si prise d'anticoagulants oraux
- Diurétiques, IEC et AATII : les AINS peuvent ↓ effet AHT
- Ciclosporine et tacrolimus : les AINS peuvent augmenter leur effet néphrotoxique
- Interaction avec les sulfamides hypoglycémiantes

F) Précautions particulières (+++)

Grossesse allaitement : Potentiel tératogène (coxibs) + En inhibant Cox-2, les AINS exercent une activité tocolytique (diminution des contractions utérines) et exposent le fœtus à une fermeture prématurée du canal artériel et à une insuffisance rénale à partir du 6ème mois

Enfants : Syndrome de Reye + Maladie de Widal (triade asthme, intolérance à l'aspirine et polyposé nasale, avec en général sinusite hyperplasique, étroitement liée à des anomalies du métabolisme de l'acide arachidonique, en partie génétiques, probablement aussi liées à l'âge et faisant intervenir le système immunitaire)

Sujet âgé : HTA, risque de perforation diverticulose colique, nécessité d'associer l'AINS à un inhibiteur de la pompe à protons (lansoprazole, oméprazole)

Les AINS sont à éviter chez les asthmatiques, les patients présentant des entéropathies inflammatoires, les patients sous anticoagulants et avec antécédents d'ulcère gastroduodéal.

III - Les Glucocorticoïdes

Il existe deux sortes de corticoïdes au niveau de la surrénale : Les **minéralocorticoïdes** (MC) (rôle dans la rétention hydrosodée), et les **glucocorticoïdes** (GC) (propriétés anti-inflammatoires, anti-allergiques, immunosuppressives). Les GC de synthèse ont une activité anti-inflammatoire plus puissante et une activité minéralocorticoïde moindre. Ils sont administrés par vo en général mais par IV aussi en cas d'urgence.

Les GC exercent un **rétro-contrôle négatif** sur la sécrétion de l'axe corticotrope. Ce mécanisme est à prendre en compte en thérapeutique : les molécules de synthèse sont plus puissantes et exercent donc ce feedback de manière plus intense. Il est donc nécessaire de réaliser une **décroissance** à l'arrêt du traitement car un arrêt brutal provoque la mort en moins de 24h par absence de sécrétion de cortisol.

A) Cortisol : Effets physiologiques et pharmacologiques

Métaboliques : **Anabolique** (Foie) et **Catabolique** (Muscle, Adipocyte, Os, Tissu Conjunctif)

Anti-inflammatoires : ↘ Perméabilité capillaire ↘ Adhésion (macrophages et granulocytes)

↘ Phagocytose ↘ Bradykinine ↘ Protéases

Immunosuppresseurs

B) Mécanisme d'action

Récepteurs présents dans le cytoplasme sous forme monomérique liés protéines inhibitrices.

Liaison du ligand → dimérisation → translocation vers le noyau → transcription des gènes cibles.

/!\ Certains corticoïdes agissent sur des récepteurs membranaires.

-Mécanismes directs concernent les effets sur la transcription des gènes (↑ synthèse de protéines anti-inflammatoires, ↓ synthèse de protéines pro-inflammatoires tel que COX2, activation de la synthèse de lipocortine qui inhibe la phospholipase A2).

-Mécanismes indirects dits non génomiques, indépendants de la liaison aux récepteurs cytoplasmiques

C) Relation structure-activité

GC caractérisés par

–demi-vie plasmatique (temps pour que la concentration plasmatique soit divisée par 2)

–demi-vie biologique (qui correspond au temps de rétro-contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire)

RSA vise à augmenter l'activité anti-inflammatoire et diminuer l'activité MC → système de doses équivalentes entre les différentes molécules de synthèse (économie de dose et d'effets indésirables)

D) La corticothérapie

Elle est indiquée pour les affections rhumatismales, les collagénoses, les affections digestives (moins de risques hémorragiques qu'avec les AINS) les affections hématologiques, oculaires, dermatologiques, rénales, asthme, allergies, sarcoïdose., la maturation pulmonaire (nouveau-né prématuré), comme immunosuppresseur (rejet de greffe)

E) Effets indésirables et interactions médicamenteuses

Les effets indésirables varient en fonction de la **durée** et de la **dose d'administration**.

• Ils dépendent du **type de corticoïdes** :

- Pour un effet anti-inflammatoire **puissant, de courte durée** : on n'observera pas d'effet sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, principalement des EI au niveau **gastro-intestinal**
- Pour un effet anti-inflammatoire **moins puissant mais prolongé** (plus de 3 semaines) : On observera une **freination de l'axe hypothalamo-hypophysaire** (1^{ere} cause d'insuffisance surrénalienne secondaire), un **ralentissement de la croissance, un retard pubertaire, un retard de la maturation osseuse**

On a des **effets indésirables précoces** qui nécessitent l'arrêt immédiat du traitement : **Métaboliques** (diabète induit, hypokaliémie, rétention hydro sodée, prise de poids), décompensation psychiatrique, **intolérance digestive**

Et des **effets indésirables tardifs**, plus importants, liés à l'utilisation chronique des GC : **Ostéoporose, ralentissement de la croissance, infection opportuniste, fragilité de la peau/des muscles, complications ophtalmologiques, complications cardio-vasculaires**

Pour éviter les EI :

- **Attention au terrain** (Diabétique, hypertendu, ulcéreux, Femme enceinte, enfant)
- **Protection gastrique (non systématique)**
- **Régime alimentaire spécifique (hyperprotidique, désodé..)**

De plus il existe des contre indications à la corticothérapie (absolues ou relatives)

J) Arrêt du traitement et sevrage

Il est toujours recommandé de n'administrer que la **dose minimale efficace** et de **ne pas répéter ou prolonger inutilement les traitements**.

• Il existe **trois indications** au sevrage des glucocorticoïdes :

- L'effet thérapeutique maximum désiré a été atteint
- Le bénéfice thérapeutique est insuffisant
- Des effets indésirables qu'on ne parvient pas à maîtriser sont apparus.

• **Deux complications** de la corticothérapie impliquent l'arrêt immédiat (sans sevrage) :

- La **psychose aiguë** (ne répond généralement pas aux neuroleptiques)
- L'**ulcération** de la cornée due au virus herpétique (risque de cécité).

• **Schéma de sevrage rapide** (pas de risque de nouvelle flambée de la maladie de base) :

- Chez un patient en bon état général, un traitement glucocorticoïde instauré **depuis moins de trois semaines** peut être arrêté **abruptement**.
- on diminue fortement la dose chez le sujet s'il ne présente pas d'insuffisance surrénalienne

• **Schéma de sevrage lent** :

- Pour tout **traitement prolongé**, pour les **sujets âgés** ou dans le cas de **soins palliatifs**.
- On diminue toutes les une à deux semaines la dose journalière
- Et enfin remplacer par **Hydrocortisone** lorsqu'on arrive à l'équivalent posologique.

→ L'arrêt des GC doit être progressif peu importe le schéma suivi. Il faut juste retenir que pour le schéma lent lors de traitements prolongés, l'arrêt des GC se fait par paliers étroits car **risque d'insuffisance surrénalienne accrue**.