

INFLAMMATION

= réaction de défense contre les agressions :

- Externes : agent pathogène (infection), lésion tissulaire (coupure, brûlure, trauma), allergène...
- Interne : cellules cancéreuses...

But de la réaction inflammatoire :

- Se débarrasser de l'agent pathogène (si infection)
- **Réparer / cicatriser**

Fait intervenir l'immunité innée et acquise

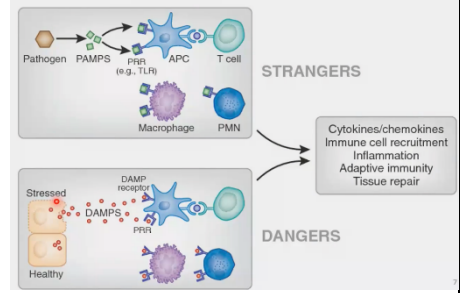
- 5 Signes cliniques de l'inflammation :** douleur (médiateurs qui diminuent le seuil de la douleur) rougeur (vasoD) chaleur (vasoD) gonflement/ œdème (médiateurs augmentent la perméabilité vasculaire) perte de fonction (surtout dans les pathologies chroniques)

Agression : **agent pathogène**, lésions, cellules cancéreuses => signaux

- Agents pathogènes (bactéries, champignons, parasites, virus) => **signaux pathogènes = PAMPs** (*pathogen-associated molecular patterns*)
- Cellules endommagées => **signaux de danger = DAMPs** (*damage associated molecular patterns*)

=> Activation de **récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaire (PRRs)** les plus connus = TLRs (*Toll like receptors*) situés sur macrophage, neutrophile, CPA

=> Activation des TLRs => **libération de médiateurs** => réponse inflammatoire



Phases de l'inflammation : Phase vasculaire (effet local) / Phase cellulaire (effet local) / Effet systémique (pas toujours présents) / Réparation et cicatrisation

1) Phase vasculaire : Effet sur la microcirculation :

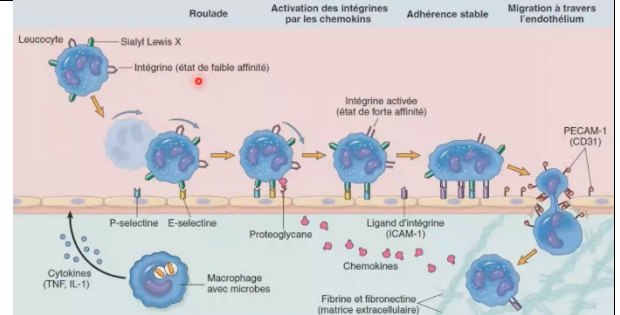
- **Artérioles et capillaires** => **vasoD** => augmentation débit sanguin => rougeur et chaleur
- **Capillaires et veinules** => Augmentation **perméabilité** de la paroi vasculaire => exsudation protéines plasmatiques + eau => œdème
- **Paroi des capillaires** = site de la **diapédèse leucocytaire** (phase cellulaire)

2) Phase cellulaire : rôle des facteurs chimiotactiques / **chémoattractants** (C3a, C5a, LTB4, PAF, IL-8, chimiokines...) et expression de **p° d'adhésion** (sélectines, intégrines, CAMs (*cell adhesion molecules*...)) par les **leucocytes** ou par **cellules endothéliales** puis rôle des cellules infiltrantes

Cellules infiltrantes : **PNN** puis **lymphocytes et monocytes/macrophages** => rôles de

- Synthèse et libération de médiateurs : cytokines, dérivés lipidiques...
- Synthèse d'ac par LB
- Cytotoxicité cellulaire par LT et NK
- Phagocytose (neutrophile, macrophage)
- Libération d'enzymes (protéases) et radicaux libres

=> Recrutement cellulaire (chimiotactisme) => élimination pathogène, cellules lésées



3) Effets systémiques : pas toujours présents => **dus à l'effet endocrine des cytokines pro inf.** : TNF α , IL6, IL1 => passage dans le sang, effet à distance sur 2 organes

- Foie : sécrétion de p° hépatiques de la phase aiguë : **anti inf** (CRP, fibrinogène, Sérum amyloïde A, alpha1 antitrypsine)
- SNC : fièvre et Activation axe hypothalamo- hypophysaire surrénalien

Fièvre = stimulation de l'**hypothalamus** => sécrétion de **PGE2** => **fièvre**

Activation axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien = stimulation hypothalamus => CRH qui stimule glande pituitaire/hypophyse => ACTH qui stimule glande surrénale => **GC Anti-inflammatoires et immunosuppresseurs**

4) Phase de réparation et cicatrisation : phase finale/ résolution de la RI : rôle essentiel des macrophages

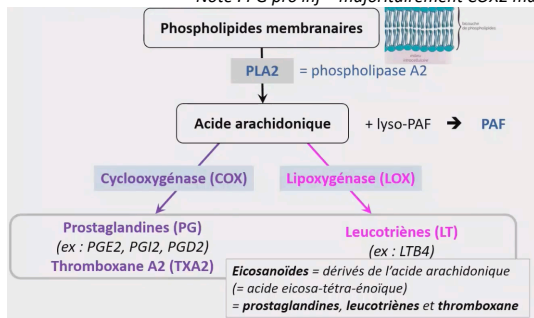
- **Efferocytose** = phagocytose des c apoptotiques
- Sécrétion de **cytokines anti inf** IL10, TGF β , **facteurs de croissance** (VEGF, IGF) -> arrêt de la réaction inflammatoire/ Prolifération **cellules endothéliales** : angiogenèse / prolifération et activation des **fibroblastes** (sécrétion de collagène) => formation d'un **nouveau tissu vascularisé**

Maladies inflammatoires chroniques : Réaction inflammatoire persistante/ Absence de phase de résolution

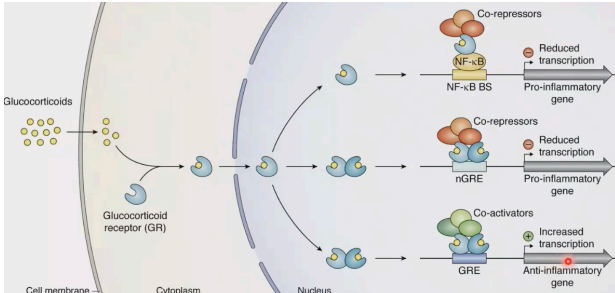
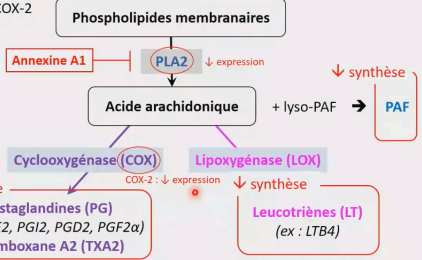
Médiateurs de l'inflammation : "soupe inflammatoire"

- Amines vasoactives : **histamine** (vasoD, $\nearrow$ perméabilité vasculaire, $\nearrow$ sécrétion de cytokines, $\nearrow$ expression des p° d'adhésion) et **sérotonine** (=> vasoD et augmentation de la perméabilité vasculaire)
- **NO** (=monoxyde d'azote) => vasoD et $\nearrow$ perméabilité vasculaire
- **Bradykinine** (vasoD, $\nearrow$ perméabilité vasculaire, douleur, stimulation synthèse eicosanoïdes et NO)
- Système du **complément** (**C3a**, **C5a** = anaphylatoxines : chimiotactisme (chémoattractants), stimulation des mastocytes : libération d'histamine, activation phagocytose)
- **Cytokines** (dont les chimiokines) : p° régulatrices qui coordonnent les réponses cellulaires, effets pléiotropes (= multiples actions)
- Effets locaux : Cytokines pro-inf = IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-17 : vasoD, libération médiateurs, $\nearrow$ perméabilité vasculaire, chimiotactisme, expression p° adhésion
- Cytokine anti-inf = IL-10, TGF β , IL-1ra : phase de résolution (réparation et cicatrisation)
- Effets systémiques des cytokines pro-inf : action endocrine à distance (foie et cerveau)
- Effets synergiques possible
- Médiateurs lipidiques : [**prostaglandines, leucotriènes**] = **eicosanoïdes**, **PAF**
- PAF = facteur d'activation plaquettaire : vasoD, $\nearrow$ perméabilité vasculaire, chimiotactique
- PGE2, PGI2 (prostacycline) = rôle physio (estomac, rein, vaisseaux) et PG pro-inf : vasoD, $\nearrow$ perméabilité vasculaire, $\nearrow$ infiltrat° leucocytaire, hyperalgésiantes, (diminue seuil douleur), fièvre pour PGE2
- PGD2 : produite par les mastocytes : inflammation liée aux réponses allergiques

Note : PG pro inf = majoritairement COX2 mais contribution COX1, PG physio = COX1 et COX2



- **COX-1**
- **constitutive** (estomac, thrombocytes, reins...)
- => synthèse des PG physio et pro-inflammatoires
- => synthèse de TXA2 (rôle physiologique)
- **COX-2**
- essentiellement **inductible** (/IL-1, TNF α ...) dans foyers inflammatoires
- => synthèse PG pro-inflammatoires
- également **constitutive** (endothélium, reins...)
- => synthèse PG physiologiques

ANTI INFLAMMATOIRES NON STERODIENS		
Mécanisme d'action : inhibent la cyclooxygénase (COX) - AINS conventionnels : inhibition COX-1 et 2 => diminution synth PG et TXA2 - Inhibiteurs sélectifs de COX 2 => diminution PG Classe hétérogène d'un point de vue chimique mais acides organiques faibles Forme orale ou injectables, gel ou crèmes : - Salicylés : aspirine = acide acétylsalicylique - Arylcarboxylique : ibuprofène/ kétoprofène/ flurbiprofène/ diclofénac - Oxicams : Piroxicam - Fénamates : Acide niflumique - Indolique : Indométacine - Coxibs : Célécoxib		3 Propriétés pharmacologiques : - Anti inflammatoire : ↓ synthèse de PG pro inf PGE2, PGI2, PGD2 => vasoC, ↓ perméabilité vasculaire, ↓ infiltration leucocytaire - Antalgique : ↓ synthèse PGE2, PGI2 hyperalgésies - Antipyrétique : ↓ synthèse de PGE2 par l'hypothalamus, responsable de la fièvre Aspirine : Anti thrombotique : inhibition irréversible de la COX par acétylation Prise d'aspirine : inhibition irréversible COX-1 plaquettaire qui synthétise le TXA2 pro agrégant plaquettaire Plaquette = cellules anucléées = pas de synthèse de COX-1 => inhibition synthèse TXA2 pour toute durée vie plaquette (7-10j) = effet anti-agrégant plaquettaire prolongé de => TTT préventif patients à risque cardiovasculaire (post infarctus du myocarde, post AVC)
Indications : TTT de l'inflammation, douleur, fièvre Inflammations aiguës ou chroniques : action uniquement symptomatique sans action sur l'étiologie de l'inflammation Classe très utilisée : mais peut être à l'origine de graves complications infectieuses car j'inhibe la réaction la lutte contre l'inflammation donc je peux la faire flamber		
Effets indésirables : Tractus gastro intestinal, peau, rein, système cardiovasculaire Effets physiologiques PGE2 et PGI2 : TGI Cytoprotectrices muqueuse gastrique (= mucoprotectrices) : ↓ sécrétion acide/ ↑ sécrétion mucus estomac Rein ↑ vasoD artériole afférente (=> ↑ débit sanguin rénal => ↑ fonction rénale et élimination Na+ H2O) Tractus gastro intestinal : (et AINS : acides faibles = localement irritants) brûlures estomac , irritation gastrique, (lésion muqueuse et ulcère beaucoup + rare) Peau : 2ème EI les + courants : rash (éruptions cutanées transitoires : plaque, boutons) / réaction de photosensibilisation Reins : Risque de néphropathie (IR) chez les sujets prédisposés (personnes âgées, insuffisants rénaux) Système cardiovasculaire : = ↓ élimination Na+ H2O => Rétention hydrosodée => ↑ PA = Si TTT prolongé à doses élevées : Augmentation des événements cardiovasculaires : IDM, AVC Réactions d'hypersensibilité : Intolérance à l'aspirine et autre AINS => rhinite, œdème, urticaire, asthme (<i>inhibition COX -> déviation vers LOX -> ↑ synthèse de leucotriène</i> (bronchoC))		
Inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (Coxibs) Célécoxib, Etoricoxib, Parécocixib- Développés à l'origine sur le principe : - COX-2 : synth des médiateurs pro-inflammatoires => inhibition COX-2 = effet anti inflammatoire - COX 1 : synth des médiateurs physiologiques => préservation de la COX-1 = pas d'EI gastriques MAIS - COX-1 : synth TXA2, action sur les plaquettes => pro thrombotique et vasoC - COX 2 : synth prostacycline PGI2, action sur les c endoth => antithrombotique et vasoD DONC inhib COX2 sélectifs = déséquilibre = risques CV +++ (et en + pas plus efficace que les non COX sélectifs)		
Principales CI pour tous les AINS : - Ulcère - IR sévère - Antécédents d'hypersensibilité - Insuffisance cardiaque sévère - Insuffisance hépatique sévère	CI supplémentaires pour Coxibs et diclofénac : Cardiopathie ischémique Antécédent d'AVC	CI Grossesse : les PG (PGE2 et PGI2) maintiennent le canal artériel ouvert (circulation entre cœur G et D et shunt de la circulation pulmonaire non utilisable) Si AINS : ↓ synthèse PG : risque de fermeture prématurée du canal artériel => risque CV pour le fœtus Tous les AINS sont CI dès le début du 6ème mois de grossesse Coxibs CI toute la grossesse
ANTI INFLAMMATOIRES STERODIENS		
= corticoïdes de synthèse sur le modèle des GC naturels : hormones synthétisées par la corticosurrénale (cortisol = hydrocortisone) Inconvénient majeur des GC naturels = effet MC (= effet de l'aldostérone) = rétention hydrosodée => œdèmes + augmentation PA Objectifs des AIS/ Corticoïdes de synthèse : Effets GC augmentés et effets MC diminués Action Anti inflammatoire et immunosuppresseur Molécules : Prednisolone, Triamcinolone, Bétaméthasone, Dexaméthasone...		
Mécanisme d'action : Les GC lipophiles traversent la mbe, et se fixent à leur rc le GR. Ils passent dans le noyau où il y a une homodimérisation. 2 effets : fixation sur - nGRE : inhibition de la transcription des gènes pro inflammatoires - GRE : induction transcription gène anti inflammatoires Si pas de dimérisation : fixation sur NFκB : inhibe la transcription des gènes pro inflammatoires		
 ↑ transcription gènes : - Annexine A1 = inhibiteur de PLA2 - IL-10, IL1ra : cytokines anti-inflammatoires - IκB : inhibiteur de NF-κB - Enzymes du métabolisme - ... ↓ transcription gènes : - TNFα, IL-1, IL-6 et autres cytokines pro-inflammatoires - Molécules d'adhésion - PLA2, COX-2, NOS2 - ... Effets des AIS sur la synthèse des dérivés lipidiques : Effets des AIS sur la synthèse des dérivés lipidiques • ↑ synthèse annexine A1 = inhibiteur PLA2 • ↓ expression PLA2 • ↓ expression COX-2  ⇒ Effets anti-inflammatoires multiples et puissants + effet immunosuppresseur		
3 Propriétés pharmaco des AIS - Anti inflammatoire - Immunosuppresseurs - Anti-allergiques Indications extrêmement nombreuses : - TTT Anti inflammatoire : Per os (polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn...), Voie intra-articulaire (=infiltration) (arthrites)/ inhalation(asthme)/ Pulvérisation (rhinites)/ Crèmes et pommades (dermocorticoïdes utilisés en dermatologie) / collyres (conjonctivites)/ Voie parentérale (urgence) - TTT immunosuppresseur : Maladie auto-immunes/ prévention du rejet de greffe - TTT anti-allergiques : asthme, rhinites allergiques, urticaire		

-	TTT de l'insuffisance surrénalienne = TTT substitutif/hydrocortisone
EI : multiples car effets sur expression de multiples gènes, essentiellement observés en cas de prescription à fortes doses et à long terme Effet métabolique : - Métabolisme glucidique : augmentation expression enzymes néoglucogénèse / hyperglycémie => diabète stéroïdien - Métabolisme protéine : augmentation protéolyse et diminution synthèse protéine => fonte musculaire - Métabolisme lipidique : redistribution faciotronculaire des graisses corporelles : visage (aspect bouffi), arrière du cou (bosse de bison), abdomen/ Hypercholestérolémie, Augmentation des TG Effets immunosuppresseurs : augmentent la susceptibilité aux infections (ex : corticoïdes inhalés = augmentation risque de candidoses et d'infections fongiques buccales) / défaut de cicatrisation / NB : seule CI absolue des AIS : infection active Ostéoporose : ↓ absorption intestinale et ↓ réabsorption rénale Ca ²⁺ / ↓ activité ostéoblastes et ↑ activité ostéoclastes Effets psychiques : à court terme : action excitante (euphorie, trouble sommeil, appétit) / en TTT chronique : état dépressif, troubles psychotiques Retard de croissance chez l'enfant : ↓ de la sécrétion de l'hormone de croissance (GH) Hypertension artérielle par rétention sodée : effet minéralocorticoïde / dépend du corticoïde utilisé Augmentation de l'incidence de la cataracte Dépendance physique : pour de fortes doses de corticoïdes sur une longue période -> perturbation de l'axe hypothalamo- hypophysaire surrénalien. Apport de corticoïdes exogènes (AIS) : Diminution du fonctionnement voire blocage de l'axe / diminution de la sécrétion de CRH, ACTH, glucocorticoïdes endogènes Arrêt brutal = risque d' insuffisance surrénalienne aiguë -> Diminuer progressivement les doses	

ANTI-ARTHRITIQUES

Pathologies inflammatoires chroniques auto-immunes provoquant des douleurs et destructions articulaires invalidantes

Polyarthrite rhumatoïde PR : poignets, mains, pieds, 40-60 ans, 80% F

Spondylarthrite ankylosante SA : rachis et articulations sacro-iliaques = frome axiale > déformation de la colonne, mais possibles atteintes articulaires périphériques, avant 40 ans 3H2F
Arthrite Juvenile Idiopathique **AJI**, Rhumatisme psoriasique **RP**, Lupus Erythémateux Disséminé

Traitement d'action immédiate : **AINS** (1^{ère} intention des poussées), **AIS** (injection intra-articulaire ou VO), **Antalgiques** (palier 1 non opioïdes ou palier 2 opioïdes faibles)

Traitement de fond : **DMARDs** : *disease-modifying antirheumatic drugs* conventionnels (cDMARDs) obtenus par synthèse chimique (csDMARDs)

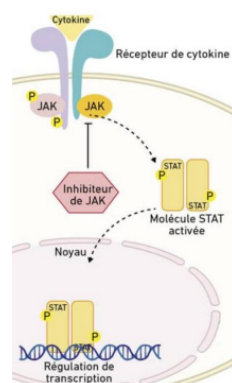
DMARDs Conventionnels par synthèse chimique = csDMARDs

Méthotrexate : Agent antimétabolite → antifolique : inhib DHF (↓ prolifération cellulaire) Anti-inf et immunosup à faible dose Antifolique : ↓ prolifération LT Adénosine : effet anti-inflammatoire PR 1 ^{ère} intention SA (forme périph) AJI (formes sévères) RP (tt de ref) Hépatotox, infectieux, pulmo hémato Téatogène IHS IRS Grossesse Pilule	Sulfasalazine : Clivage / bactéries côlon ⇒ acide 5-amino-salicylique (+ sulfapyridine) Inhib de la lipoxigénase et de la COX Libérat* IL-1, TNFα, IL-8 Piégeur de radicaux libres PR 1 ^{ère} intention si Metho CI SA (forme périph) x RP (peut être proposée) Nausées, dyspepsie Cutanéomuqueuses, hémato, hépatique, systémiques	Léflunomide : Agent antimétabolite (inhib synth bases pyrimidiques) Propriétés anti-prolif Inhib LT activés PR 1 ^{ère} intention si Metho CI x x RP (dans formes actives) Hépatotox, infectieux, pulmo hémato, neuropathies périph Téatogène IHS IRS Grossesse Pilule	Azathioprine : Agent antimétabolite (inhib synth bases puriques) ↓ prolifération LT Activation apoptose LT PR Hémato, hépato, infectieux Hydroxychloroquine Antipaludéen ↓ production INFα, TNFα et IL-6 PR avec Metho, Lupus Tbles dig, cutanées, Rétinopathie
---	---	--	---

DMARDs Ciblés d'origine biologique = bDMARDs

Anti-TNF : (cytokine pro inf role majeur arthrite) Liaison au TNF> blocage fixat* rc =>neutralisation activité Révolut* prise en charge PR SA AJI RP Seul ou asso avec csDMARDs Général + R cancéreux IC Infliximab (ac monoc chimérique) Certolizumab (ac monoc huménisé) Adalimumab (ac monoc humain) Golimumab (ac monoc humain) Etanercept (p* recombin humaine)	Anti-IL-6 : (cytokine pro inf) Liaison au rc de l'IL-6 > =>inhib transmission signal médié par les rc PR x AJI RP Seul ou asso avec Metho Sarilumab (ac monoc humain) Tocilizumab (ac monoc humain)	Abatacept : Liaison à CD80 CD86> inhib co-stimulat* nécessaire activat* LT =>inhib réponse LT PR x AJI RP Seul ou asso avec Metho Général + R cancéreux Rituximab ac monoc chimérique dvp en cancer liaison CD20 des LB > lyse LB PR si résistant csDMARDs et antiTNF Général + réaction à la perf	Anti IL-1 : Anakinra : antag d'IL-1R1 à l'IL1 Canakinumb : ac monoc humain à IL-1b Anakinra : PR Canakinumab : AJI Anti IL-17A Ixekizumab et Séculinumab ac monoc à IL-17A, bloc fixat* aux rc =>neutralisation activité IL-17A SA, AJI, PR
---	---	--	--

DMARDs Conventionnels par synthèse chimique = csDMARDs



Anti-JAK :
Janus Kinase : enzyme, rôle clé de signalisation de nbuses cytokines (IFN, IL)
Inhib JAK > inhib phospho STAT > inhib transcript* genes > inhib signalisat* cytokines

PR S AJI en derniers recours

Infectieux et Métabo Rcanéreux,
CV, mort ++

Baricitinib **Filgotinib**
Tofacitinib **Upadacitinib**

PARACETAMOL

Paracétamol = Acétaminophène = N-Acétyl-para-aminophenol

Mécanisme d'action non défini : inhibition de COX au niveau du SNC, action sur les voies sérotoninergiques, inhibition de la synthèse du NO dans la moelle épinière, action d'un métabolite actif AM404 sur les rc CB1 du système cannabinoïde (douleur et t° corporelle), action sur rc TRVP1 de la substance grise périaqueducule sur SNC) pour diminuer la douleur

Antalgique Antipyrétique !!! PAS d'effet antiinflammatoire ttt symptomatique de douleur et fièvre

Possible chez l'enfant, chez la FE, si AINS CI peu d'effets indésirables

Toxicité hépatique en cas de surdosage : formation d'un métabolite actif le NAPQI par le CYP2E1 et capacités de neutralisation par le glutathion dépassées => cytolysse hépatique centro-lobulaire retardée

CI : IHS, HyperS au paracétamol