

Anti inflammatoire et Anti Arthritiques

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 et acquise

5 Signes cliniques de l'inflammations :

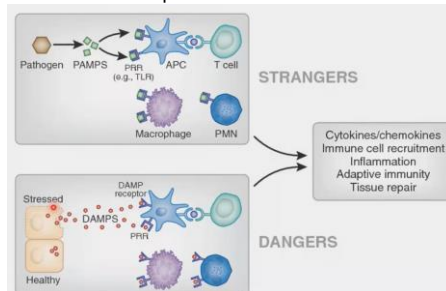
- Douleur (médiateurs qui diminuent le seuil de la douleur)
- Rougeur (car vasodilatation)
- Chaleur (vasodilatation)
- Gonflement/ œdème (médiateurs augmentent la perméabilité vasculaire)
- Perte de fonction (surtout dans les pathologies chroniques)

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, CPD

=> 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**

Phase vasculaire : Effet sur la microcirculation :

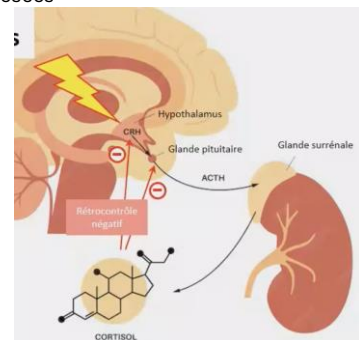
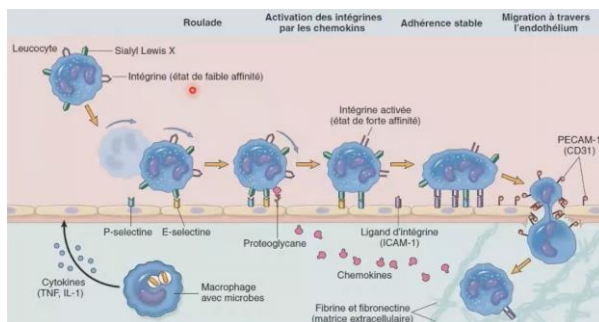
- **Artérioles et capillaires** => **vasodilatation** => augmentation débit sanguin => rougeur et chaleur
- **Capillaires et veinules** => Augmentation **perméabilité** de la paroi vasculaire => exsudation protéines plasmatiques + eau => œdème
- **Paroi des capillaires** = site de la **diapédèse leucocytaire**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

Phase cellulaire : rôle des facteurs chimiotactiques : **chémotactants** (C3a, C5a, LTB4, PAF, IL-8, chimiokines...) => expression de **protéines d'adhésion** (sélectines, intégrines, CAMs (*cell adhesion molecules*...)) par les **leucocytes** ou par **cellules endothéliales**

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

- Synthèse et libération de médiateurs : cytokines, dérivés lipidiques...
- Synthèse d'AC (Lymphocytes B)
- Cytotoxicité cellulaire (lymphocyte T et cellules NK)
- Phagocytose (neutrophile, macrophage)
- Libération d'enzymes (protéases) de raidcaux libres

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



Effets systémiques : ne sont pas toujours présents => **dus à l'effet endocrine des cytokines pro inflammatoires** : TNFalpha, IL6, IL1 => passage dans le sang, effet à distance

Effet sur 2 organes :

- **Foie** : sécrétion de protéines hépatiques de la phase aigüe
- **SNC** : fièvre / Activation axe hypothalamo- hypophysaire surrénalien

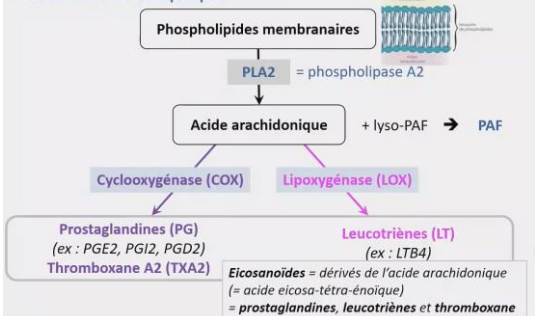
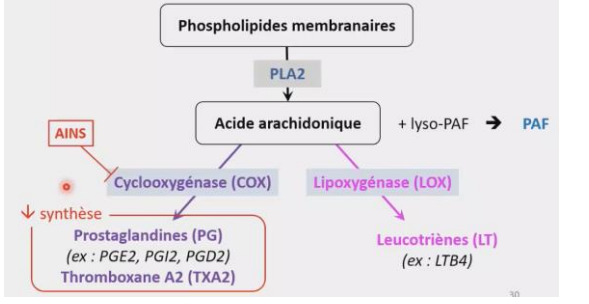
Sécrétion de protéines hépatiques de la phase aigüe :

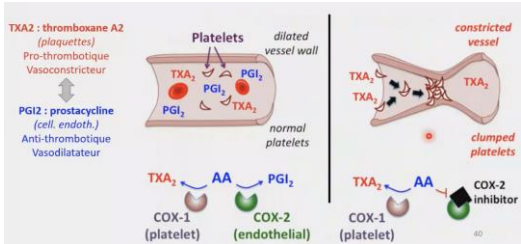
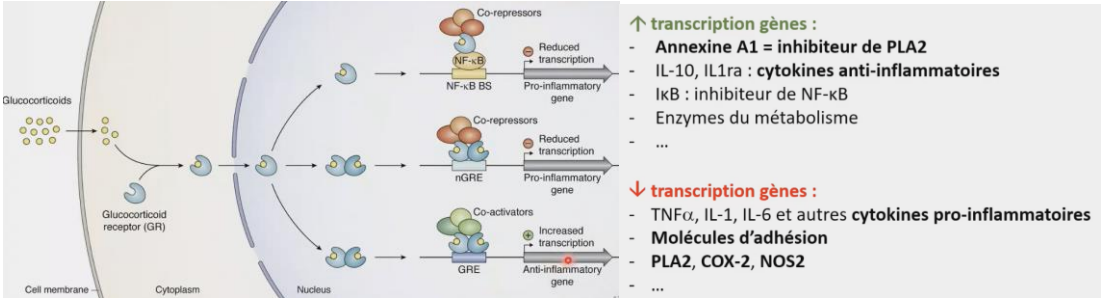
- Effet **endocrine** des **cytokines pro-inflammatoires** => stimulation du **foie** => libération de protéines **anti inflammatoires** (CRP, fibrinogène, Sérum amyloïde A, alpha1 antitrypsine)
- **Fièvre** : Effet **endocrine** des **cytokines pro inflammatoires** => stimulation de l'**hypothalamus** => sécrétion de **PGE2** (*prostaglandine E2*) => **fièvre**
- **Activation axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien** : effet **endocrine** des **cytokines pro-inflammatoires** => **glucocorticoïdes** => **Anti-inflammatoires immunosuppresseurs**

Réparation et cicatrisation :

- **Phase de résolution** = phase finale de la réponse inflammatoire
- Rôle essentiel des **macrophages** :

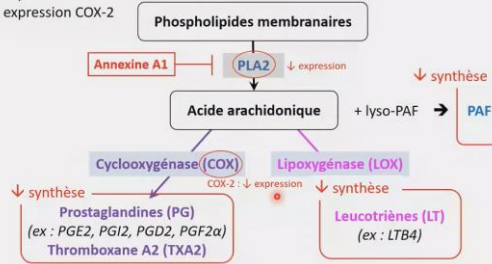
Efferocytose = phagocytose des cellules apoptotiques

	Sécrétion de cytokines anti-inflammatoires : IL10, TGFbeta de 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 <i>Maladies inflammatoires chroniques : Réaction inflammatoire persistante/ Absence de phase de résolution</i> - Libération continue de facteurs chémoattractants - Diapédèse continue - Destruction du tissu et absence de cicatrisation
	Médiateurs de l'inflammation : "soupe inflammatoire": - Amines vasoactives : histamine (vasodilations et augmentation de la perméabilité vasculaire, de la sécrétion de cytokines et de l'expression des protéines d'adhésion) et sérotonine (=> vasodilatation et augmentation de la perméabilité vasculaire) - NO (=monoxyde d'azote) => vasodilatation et augmentation de la perméabilité vasculaire - Bradykinine (vasodilatation, augmentation de la 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) - Protéines régulatrices qui <u>coordonnent</u> les réponses cellulaires - Effets pléiotropes (=pléiotropiques) = à actions multiples - Exemples de cytokines : - Interleukines : IL-1β, IL-6, IL-10, IL-17, IL-1ra (IL-1 receptor antagonist)... - TNFα (Tumor Necrosis Factor) - TGFβ (Transforming Growth Factor) - IFN (interférons) α, β, γ - Chimiokines : CCL1, CXCL3... (= chimiotactiques) - Effets pro- ou anti-inflammatoires Cytokines pro-inflammatoires : IL-1β, TNFα, IL-6, IL-17 Cytokines anti-inflammatoires : IL-10, TGFβ, IL-1ra - Effets locaux • Cytokines pro-inflammatoires : vasodilatation, libération médiateurs, ↑ perméabilité vasculaire, chimiotactisme, expression protéines adhésion, ... • Cytokines anti-inflammatoires : phase de résolution (réparation, cicatrisation) - Effets systémiques des cytokines pro-inflammatoires action endocrine => effet à distance (foie et cerveau) - Effets synergiques possibles - Médiateurs lipidiques : prostaglandines, leucotriènes, PAF  Phospholipides membranaires → PLA2 (= phospholipase A2) → Acide arachidonique Acide arachidonique + lyso-PAF → PAF Acide arachidonique → Cyclooxygénase (COX) → Prostaglandines (PG) (ex : PGE2, PGI2, PGD2, Thromboxane A2 (TXA2)) Acide arachidonique → Lipoxygénase (LOX) → Leucotriènes (LT) (ex : LTB4) Eicosanoïdes = dérivés de l'acide arachidonique (= acide eicosa-tétra-énoïque) = prostaglandines, leucotriènes et thromboxane - PAF (facteur d'activation plaquettaire) - Vasodilatateur - ↑ perméabilité vasculaire - Chimiotactique LTB4 : facteur chimiotactique • COX-1 - constitutive (estomac, thrombocytes, reins...) => synthèse des PG physio et pro-inflammatoires => synthèse de TXA2 (rôle physiologique) • COX-2 - essentiellement inductible (/IL-1, TNFα...) dans foyers inflammatoires => synthèse PG pro-inflammatoires - également constitutive (endothélium, reins...) => synthèse PG physiologiques - PGE2 et PGI2 (prostacycline) Principales prostaglandines pro-inflammatoires - Vasodilatatrices - ↑ perméabilité vasculaire - ↑ infiltration leucocytaire - Hyperalgésiantes : ↓ seuil douloureux - PGE2 : responsable de la fièvre si synthétisée / hypothalamus NB : exercent également un rôle physiologique (estomac, reins, vaisseaux, ...) - PGD2 Produite / mastocytes : inflammation liée aux réponses allergiques Prostaglandines pro-inflammatoires synthétisées majoritairement par COX-2, mais contribution de COX-1 Prostaglandines physiologiques (estomac, reins, vaisseaux...) synthétisées par COX-1 et COX-2
AINS	Mécanisme d'action : inhibent la cyclooxygénase (COX) - AINS conventionnels : inhibition COX-1 et 2 - Inhibiteurs sélectifs de COX 2 Exemple. : classe hétérogène d'un point de vue chimique Acides organiques faibles ; forme orale ou injectables, gel ou crèmes : - Salicylés : aspirine = acide acétylsalicylique - Arylcarboxylique : ibuprofène/ kétoprofène/ flurbiprofène/ diclofénac - Oxicams : Piroxicam - Fénamates : Acide niflumique - Infolique : Indométacine - Coxibs : Célécoxib Propriétés pharmacologiques : - Anti inflammatoire : diminuent synthèse de prostaglandines pro inflammatoires : PGE2, PGI2, PGD2... (vasodilatatrices, augmente perméabilité vasculaire, augmente infiltration leucocytaire) - Antalgique : diminuent synthèse PGE2, PGI2 hyperalgésiante (diminuent seuil douleur) - Antipyrétique : diminuent synthèse de PGE2 par l'hypothalamus, responsable de la fièvre Effet anti thrombotique : cas particulier de l'aspirine : inhibition réversible de la COX (/acétylation) différent des autres AINS : inhibition réversible de COX Prise d'aspirine : inhibition irréversible COX-1 plaquettaire qui synthétise le TXA2 (thromboxane A2) 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 l'aspirine / Effet observé dès les faibles doses (75/300mg/j) => TTT préventif patients à risque cardiovasculaire (post infarctus du myocarde, post AVC) NB : autres AINS = effet anti-agrégant peu marqué et très transitoire  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 : sur prescription ou en automédication Mais peut être à l'origine de graves complications infectieuses Recommandation ANSM : contexte douleur et/ou fièvre (angine, toux, douleur dentaire...) -> paracétamol (antalgique et antipyrétique) Effets indésirables : Principaux organes cibles des EI : Tractus gastro intestinal/ peau/ rein/ système cardiovasculaire En partie liés à la diminution de la synthèse des PGE2 ou PGI2 Effets physiologiques PGE2 et PGI2 : - Cryoprotectrices muqueuse gastrique (= mucoprotectrices) : dim sécrétion acide/ augm sécrétion mucus estomac - Augm. Vasodilatation artériole afférente (rein) => Augm débit sanguin rénal => augm fonction rénal et élimination Na+ H2O Tractus gastro intestinal AINS : acides faibles = localement irritants Inhibition COX gastrique : diminution synthèse PGE2 et PGI2 mucoprotectrices => 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 : AINS = diminution synthèse PGE2 et PGI2 = diminution débit sanguin rénal Risque de néphropathie (IR) chez les sujets prédisposés (personnes âgées, insuffisants rénaux) Système cardiovasculaire : AINS : dim synthèse PGE2 et PGI2 = élimination Na+ H2O => Rétention hydrosodée => Augm PA Si TTT prolongé à doses élevées : Augmentation des événements cardiovasculaires : IDM, AVC Réactions d'hypersensibilité : Intolérance à l'aspirine et autre AINS => rhinite, oedème, urticaire, asthme Mécanisme mal connu : Hypothèse : inhibition COX -> déviation vers LOX -> Augm synthèse de leucotriène (bronchoconstricteurs) Inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (Coxibs) (Célécoxib), (Etoricoxib), (Parécoxibs) -> AMM en 2000 Développés à l'origine sur le principe : - COX-2 : synthèse des médiateurs pro-inflammatoires => inhibition COX-2 = effet anti inflammatoire - COX 1 : synthèse des médiateurs physiologiques => préservation de la COX-1 = pas d'EI gastriques MAIS : Coxibs pas plus efficaces qu'AINS classiques / EI gastro intestinaux et cardiovasculaire très graves EI cardiovasculaires des coxibs : 		
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="288 1144 906 1303"> Principales CI pour tous les AINS : - Ulcère - IR sévère - Antécédents d'hypersensibilité - Insuffisance cardiaque sévère - Insuffisance hépatique sévère </td><td data-bbox="906 1144 1516 1303"> CI supplémentaires pour coxibs et diclofénac : - Cardiopathie ischémique - Antécédent d'AVC </td></tr> </table>	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
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		
	Grosses : les PG (PGE2 et PGI2) maintiennent le canal artériel ouvert Si AINS : diminution synthèse PG : risque de fermeture prématurée du canal artériel => risque cardiovasculaire pour le fœtus Tous les AINS sont CI dès le début du 6ème mois de grossesse Coxibs CI toute la grossesse		
AIS = corticoïdes	= corticoïdes de synthèse développés dès les années 1950 Modèle : glucocorticoïdes naturels : hormones synthétisées par la corticosurrénale = cortisol = hydrocortisone => Effet anti inflammatoire et immunosuppresseurs Inconvénient majeur des glucocorticoïdes naturels = effet minéralocorticoïde (= effet de l'aldostérone) = rétention hydrosodée => œdèmes + augmentation PA Corticoïdes de synthèse présentant des effets glucocorticoïdes augmentés et des effets minéralocorticoïdes diminués Mécanisme d'action : Récepteur aux glucocorticoïdes = GR (récepteurs nucléaires) (glucocorticoïde lipophile -> traverse mbn) 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 NRkB : inhibiteur la transcription des gènes pro inflammatoires  transcription gènes : ↑ 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

Exemples : Prednisolone, Triamcinolone, Bétaméthasone, Dexaméthasone...

Propriétés pharmacologiques et indications : 3 propriétés pharmacologiques 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

Effets indésirables : 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), sdbdomen/ Hypercholestérolémie,

Augmentation des triglycéride

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 : diminution absorption intestinale et diminution réabsorption rénale Ca²⁺/ diminution activité ostéoblastes et augmentation 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 : diminution de la sécrétion de l'hormone de croissance (GH)

Hypertension artérielle : 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

Si glucocorticoïdes à fortes doses et au long court
syndrome de Cushing iatrogène

