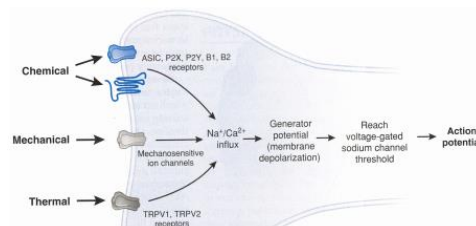


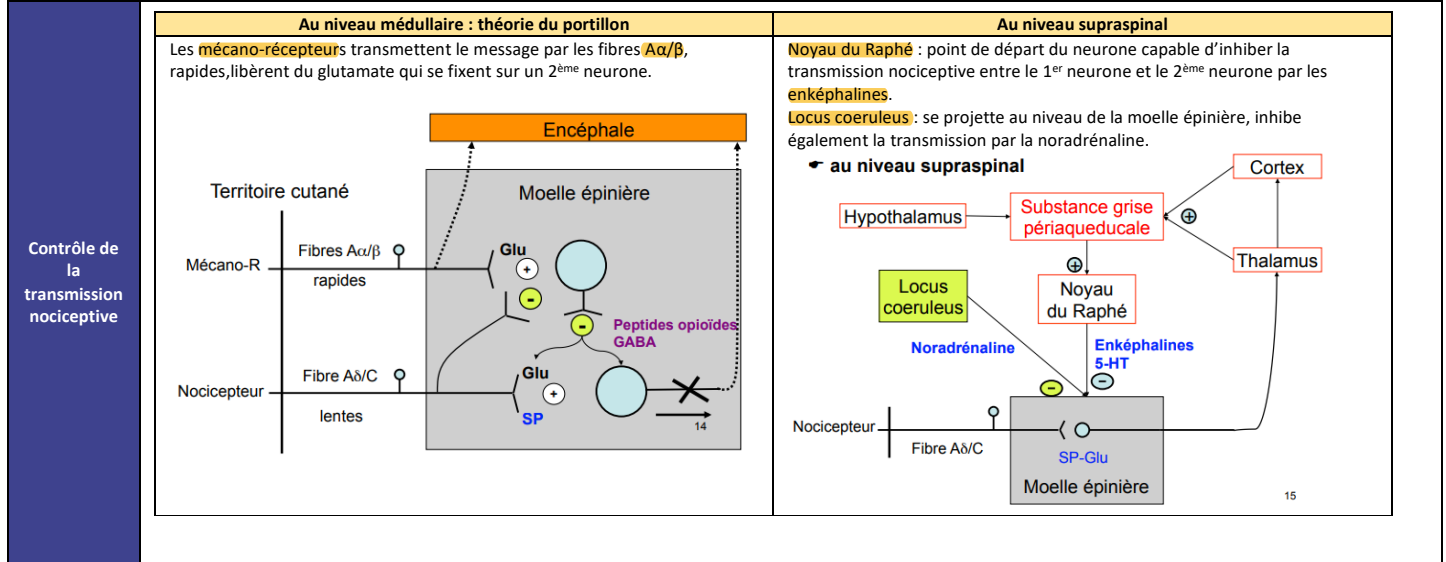
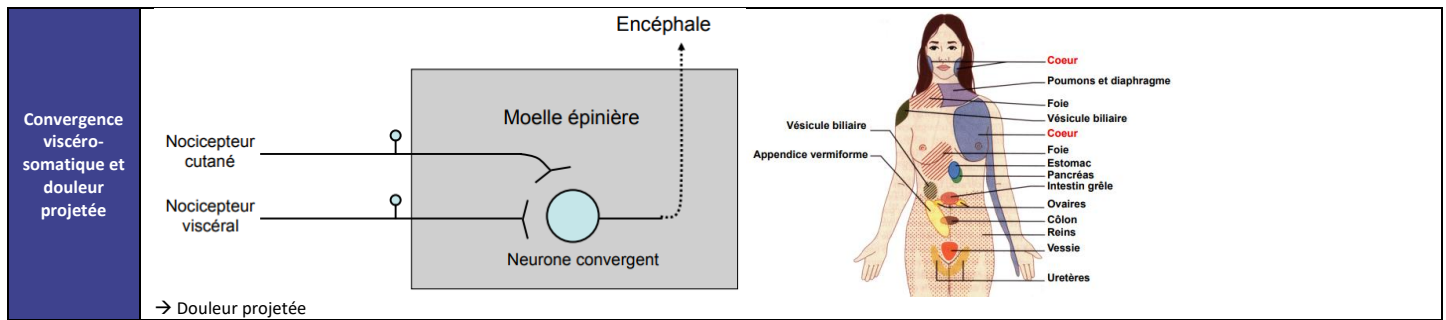
LA DOULEUR

DEFINITION DE LA DOULEUR

- **Définition de l'IASP** : Expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une **lésion tissulaire** existante ou potentielle ou décrite en termes d'une telle lésion
- **Composantes de la douleur** :
 - **Sensitive** : nature, localisation, durée, intensité
 - **Affective** : caractère désagréable
 - **Cognitive** : mémorisation d'un épisode douloureux
 - **Comportementale** : réflexes de retrait, comportements d'anticipation, comportements physiques (recroquillement)
- Douleur aiguë ou douleur chronique
- Synonyme = algie
- **Traitement** : **antalgiques ou analgésiques** :
- Action **sélective** sur la sensation douloureuse
- **Sans** perte de conscience
- Différent des anesthésiques : **supprime toute sensation**, peuvent être locaux ou généraux
- Différent des médicaments étiologiques

NOCICEPTION

Généralités	Nociception : voie permettant de détecter la douleur et de répondre à un stimulus douloureux														
	Périphérie : Nocicepteurs	Elaboration du message													
	Moelle épinière	Remontée du message à la moelle épinière : modulation du message douloureux et contrôle des centres supérieurs													
	Encéphale	Intégration des composantes sensitive et affective/cognitive													
Nocicepteurs	Localisation : peau, viscères, muscles et articulations. Se trouvent au niveau des dendrites des neurones sensitifs libres, essentiellement neurones pseudo-unipolaires (pas de nocicepteurs dans le SNC)														
	Stimuli : mécanique, thermique et chimique. Les nocicepteurs ont un seuil d'activation plus élevé que les récepteurs normaux.														
	Substances algogènes : molécules stimulant les nocicepteurs														
	- H⁺, K⁺ - Bradykinine : sur B1 et B2, produite par les cellules endothéliales des vaisseaux - Histamine : substance prurigineuse à faible dose, douloureuse à forte dose (agit sur les nocicepteurs), produite par les mastocytes - Sérotonine : libérée par les plaquettes - Substance P : extension de la douleur														
	Les nocicepteurs, via l'entrée de Na ⁺ /Ca ²⁺ , permettent le déclenchement d'un potentiel d'action dans la zone gachette et entrainer la sensation de douleur .														
	Hyperalgésie : sensation douloureuse exacerbée à un stimulus déjà douloureux. Ils existent des substances hyperalgésiantes qui se fixent sur des récepteurs, activant PKC ou PKA qui vont phosphoryler les nocicepteurs donc vont augmenter l'ouverture des canaux ioniques et augmenter la sensation douloureuse .														
	Substances hyperalgésiantes : - Prostaglandines - NGF (nerve growth factor)														
	Allodynie : sensation douloureuse pour un stimulus normalement non douloureux . Il n'y a pas d'activation des nocicepteurs. Les substances sensibilisantes vont activer PKA et phosphoryler d'autres canaux sodiques au niveau de la membrane, entrainant l'ouverture des canaux et permettre le déclenchement du potentiel d'action.														
	<table><tr><th>Nocicepteurs cutanés</th><th>Mécano-nocicepteurs</th><th>Nocicepteurs polymodaux</th></tr><tr><td>Stimuli</td><td>Mécanique</td><td>Mécanique, thermique, chimique</td></tr><tr><td>Fibres</td><td>Fines Aδ fines myélinisées</td><td>Fibres C fines non myélinisées</td></tr><tr><td>Conséquences</td><td>Douleur rapide, bien localisée type « piqûre »</td><td>Douleur retardée, diffuse type « brûlure »</td></tr></table>			Nocicepteurs cutanés	Mécano-nocicepteurs	Nocicepteurs polymodaux	Stimuli	Mécanique	Mécanique, thermique, chimique	Fibres	Fines Aδ fines myélinisées	Fibres C fines non myélinisées	Conséquences	Douleur rapide, bien localisée type « piqûre »	Douleur retardée, diffuse type « brûlure »
	Nocicepteurs cutanés	Mécano-nocicepteurs	Nocicepteurs polymodaux												
Stimuli	Mécanique	Mécanique, thermique, chimique													
Fibres	Fines Aδ fines myélinisées	Fibres C fines non myélinisées													
Conséquences	Douleur rapide, bien localisée type « piqûre »	Douleur retardée, diffuse type « brûlure »													
															
Transmission de la douleur	Afférences vers le SNC	- Nerfs et ganglions spinaux (rachidiens) → Moelle épinière → Encéphale - Douleurs de la face : nerf crânien V (nerf trijumeau) → Encéphale Possibilité de réflexe par la racine ventrale (motrice) via le nerf rachidien qui activent les neurones moteurs													
	Relais médullaire	1 ^{er} neurone : contient du glutamate 2 ^{ème} neurone : fixation du glutamate sur différents récepteurs : - AMPA : entrée de Na⁺ - NMDA : entrée de Na⁺ et Ca²⁺ - Autres récepteurs Des neuropeptides sont également libérés : Neuropeptides CGRP et la substance P . CGRP a un récepteur propre et la substance P se fixe sur le récepteur NK1 . L'entrée de cations permet la dépolarisation et la transmission du message													
	Projection vers l'encéphale	Le 2 ^{ème} neurone remonte l'information via le faisceau spinothalamique latéral . Il y a un croisement de l'information : une douleur à gauche remonte dans la partie droite de l'encéphale. Au niveau du thalamus, le 3 ^{ème} neurone se projette dans l'aire somesthésique primaire (cortex somesthésique) Composante sensorielle : nature, localisation, intensité et durée													
	Autres composantes de la douleur	L'information peut remonter via d'autres structures cérébrales pour avoir les autres composantes de la douleur :													
Système limbique		Amygdale : composante affective et émotionnelle Hippocampe : composante cognitive													
Formation réticulée et cortex cérébral		Vigilance et mise en éveil													
Hypothalamus		Composante végétative													



	Nociceptives	Neuropathiques	Psychogènes
3 types de douleurs	Hyperactivation des nocicepteurs Transmission par un système nerveux intact	Dysfonctionnement des voies nerveuses périphériques ou centrales de la douleur Sensations ressenties comme douloureuses, sans lésions tissulaires	Ni nociceptives, ni neuropathiques Liées à des facteurs psychologiques Douleur en absence de toute lésion

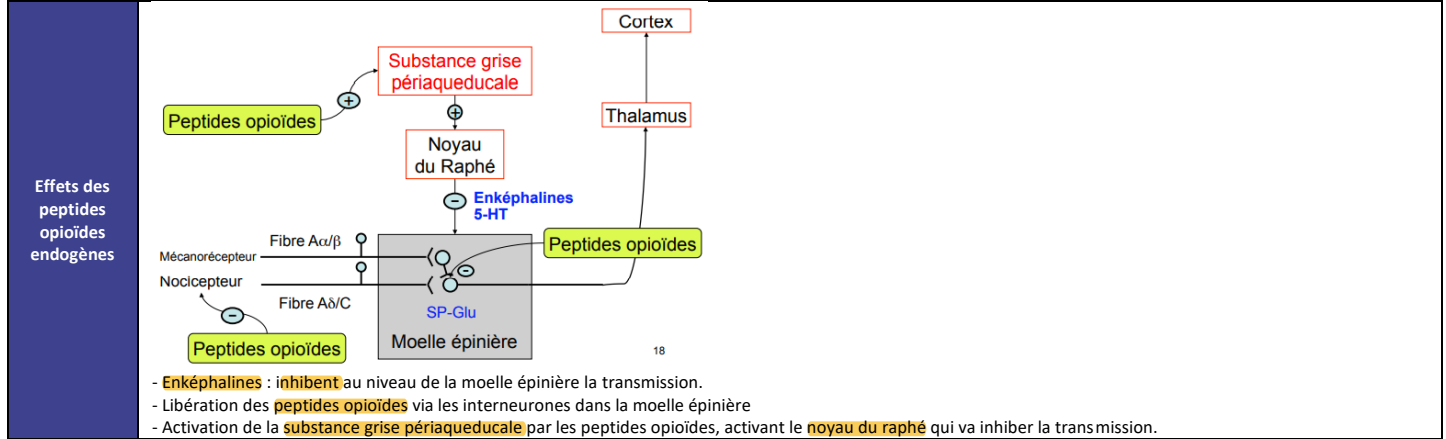
PEPTIDES OPIOÏDES

Peuvent **inhiber à la périphérie les nocicepteurs** : analgésiques endogènes

- **Enképhalines** : leu-enképhaline et Met-enképhaline
- **Endorphines** : β-endorphine (version allongée de la met-enképhaline)
- **Dynorphines** : dynorphine A, B (version allongée de la leu-enképhaline)
- **Endomorphines 1 et 2**

Trois types de récepteurs : **μ, δ et κ**, couplés aux **protéines Gi**

Dégradation par les **aminopeptidases** et **enképhalinase**



Modulation des peptides opioïdes endogènes

Par la **cholécyستوكينine** : famille des gastrines, 8 AA au niveau du système nerveux (CCK-8), récepteur CCK-2, localisation dans les ganglions rachidiens, la moelle épinière, le thalamus, le cortex et SGPA. C'est un **inhibiteur endogène** du système opioïde

→ **Antagonistes des récepteurs CCK-2** = analgésiques ?

Autres

Autre récepteur opioïde : récepteurs **ORL-1** (opiod receptor-like 1) :

- **Ligand endogène** : nociceptive = orphanine FQ (OFQ)
- La **prépronociceptine** produit la nociceptine et la nocistatine

Autre médiateur impliqué dans la douleur : **endocannabinoïdes**

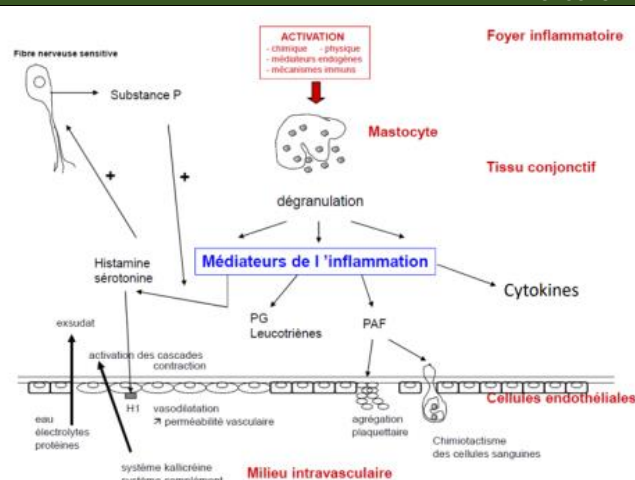
- Δ-9-tétrahydrocannabinol → Effet analgésique
- Analogues synthétiques

Sativex® : AMM en 2014 en France

MARQUEURS BIOCHIMIQUES DE L'INFLAMMATION

INTRODUCTION

Médiateurs de l'inflammation

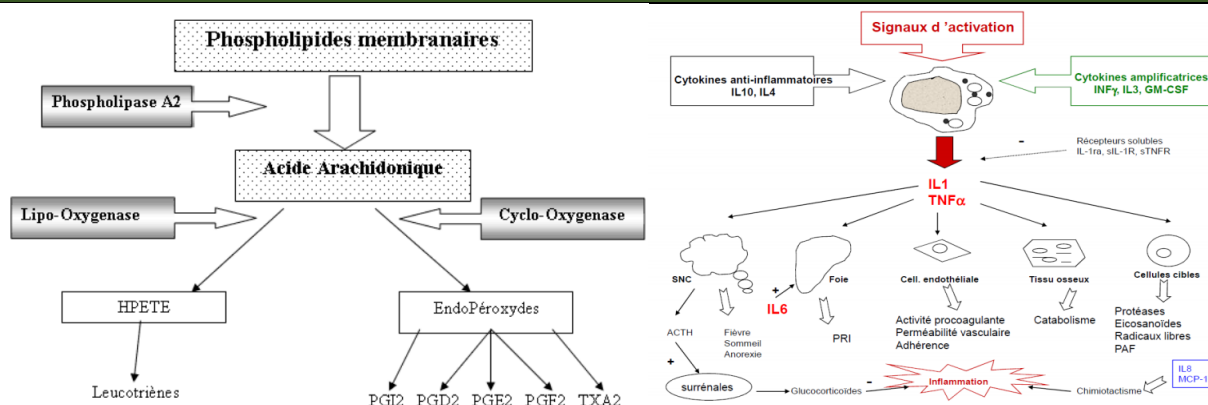


Les **phospholipides membranaires** sont transformés en **acide arachidonique** par la **phospholipase A2**.

Cytokines : permettent la balance entre les cytokines **anti-inflammatoires** (IL10, IL4 et IL13) et les cytokines **amplificatrices** dans le processus inflammatoire.

IL-1 et TNF α sont des **cytokines pléiotropiques**. Ils ont un effet local puis systémique par les vaisseaux : au niveau du **foie** (synthèse de protéines de l'inflammation) et au niveau du **SNC** (synthèse d'ACTH, activant les surrénales qui libèrent les glucocorticoides et inhibent l'inflammation)

CYTOKINES : ACTEURS DE L'INFLAMMATION



LES PROTEINES DE L'INFLAMMATION

Marqueurs de l'inflammation

Marqueur idéal défini par la SFBC

1. **Dépendance exclusive** de la réaction inflammatoire
2. **Indépendance de l'étiologie** clinique du processus inflammatoire
3. Cinétique **rapide**
4. **Augmentation significative** au cours d'un processus inflammatoire modéré → Pouvoir détecter facilement ce marqueur
5. Détermination **précise et rapide** → Automatisation sur des chaînes de dosage, réalisable 24h/24, urgence clinique

Cytokines

Ce sont des facteurs **solubles** (facilement mesurables dans le sang), sont des **gènes moléculaires de communication intercellulaire**
 - Activité de type **pléiotropique** (pas d'action spécifique sur un organe), **redondant**, **antagoniste** (compliqué car résultat d'une balance) et en **réseau**
 - Action sur le développement des réponses cellulaires et humorales immunes, sur l'initiation et maintien du processus inflammatoire, sur la régulation de l'hématopoïèse et dans l'induction du processus de cicatrisation
 → **Notion de cascade de réactions**

	Cytokines pro-inflammatoires	Cytokines anti-inflammatoires
Production par	Macrophages activés	Cellules T
Action	Régulation positive	Régulation négative
Cytokines	IL1, TNF α , IL6, IL8	IL4, IL10, IL13, TGF β
→ Inhibent la synthèse d'IL6 par les monocytes → Phase de résolution		

Cas de la cytokine IL-6 : effets puissants

- Synthétisée par la plupart des cellules, sous l'influence d'autres molécules inflammatoires (IL-1, TNF α), dont la sécrétion est médiée par des mécanismes de transduction intra-cellulaire
- Cytokine majeure de la réaction inflammatoire :
 - Marqueur pré-hépatique, témoin de l'activation des macrophages
 - Concentration plasmatique < 10pg/mL, >1000 en réaction inflammatoire
 - Cinétique plus rapide que la CRP : max en 3-4h après infection bactérienne, 20-24h après chirurgie
 - Demi-vie biologique brève (10min)
- Régulation des protéines de la phase aiguë (PRI) (acute phase protein), : effets sur l'induction de pratiquement tout le spectre de ces protéines et inhibition des PRI négatives (albumine)

Protéines de l'inflammation

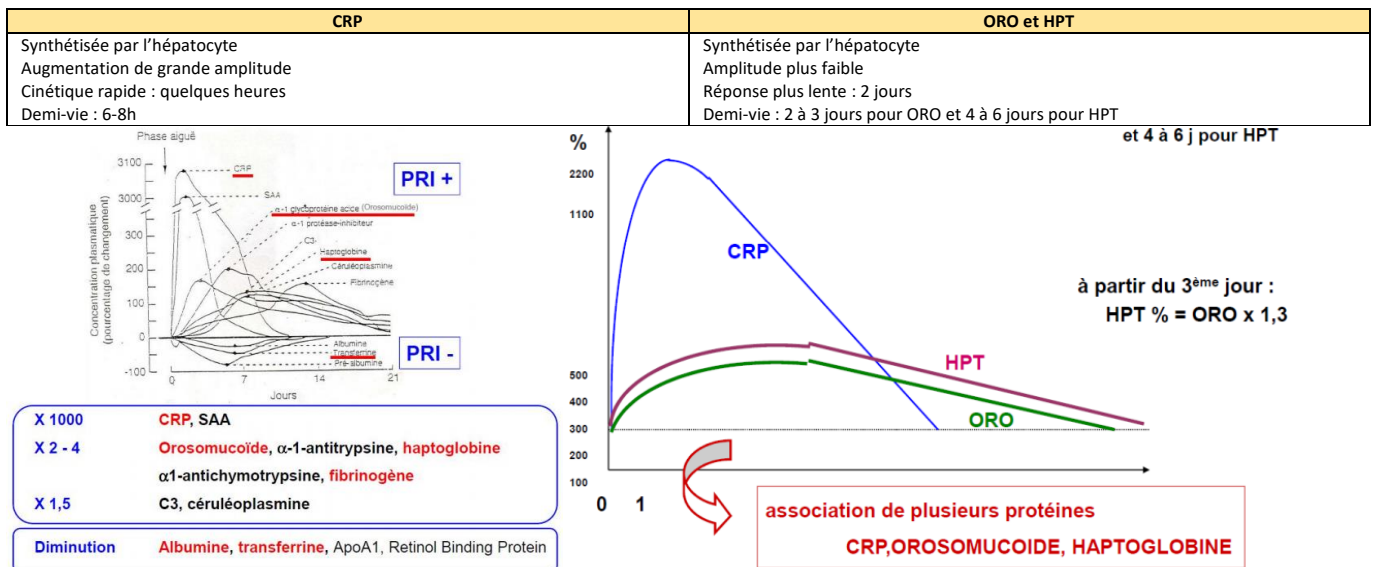
- Protéines de la phase aiguë de l'inflammation : plus de 30 protéines plasmatiques dont la concentration plasmatique augmente de plus de 25% après l'agression tissulaire
- La concentration d'une protéine plasmatique est la résultante du flux de production et du flux de catabolisme et/ou de transfert de la protéine dans l'espace extracellulaire

Augmentation des concentrations : 8 PRI positives	Diminution des concentrations : PRI négatives
Groupe 1 : CRP, protéine amyloïde A (SAA)	Albumine, pré-albumine : diminution de la synthèse
Groupe 2 : orosomucoïde, α 1 antichymotrypsine, haptoglobine, céruloplasmine	Transferrine : augmentation du catabolisme
Groupe 3 : fibrinogène, α 1 antitrypsine	
Flux de production > flux de catabolisme	Flux de production < flux de catabolisme

Propriétés et principales fonctions des PRI : 3 axes

- CRP – SAA : organisation conformationnelle (assemblages peptidiques pentagonaux ou d'éléments hélicoïdaux) directement en relation avec leur rôle = épurant sanguin, adhérence cellulaire
 - GP à finalité enzymatique (Haptoglobine, α 1 antichymotrypsine, α 1 macroglobuline) : consommation liée à la nécessité de limiter une activité enzymatique circulante d'origine étrangère (bactéries, parasites) ou cellulaire
 - Fibrinogène, transferrine, albumine : interviennent dans le maintien des grands équilibres de l'homéostasie.
- Si ces protéines dépassent leurs fonctions → états morbides avec souvent des dépôts de SAA → amyloïdoses IIaires

Cinétique d'évolution



EXPLORATION BIOCHIMIQUE DE LA PHASE AIGÜE D'UNE RÉACTION INFLAMMATOIRE

Diagnostic biologique d'une réaction inflammatoire	Hémogramme	- Anémie inflammatoire chronique normochrome arégénative à ferritine élevée et transferrine diminuée (à différencier de l'anémie par carence martiale) - Hyperleucocytose - Hyperplaquettose														
	Vitesse de sédimentation	Peu spécifique, peu sensible, long - VS = 50 mm/h environ : difficultés d'interprétation - VS > 100 mm/h : syndrome inflammatoire (Horton, cancers) De nombreux facteurs influencent la VS : augmente avec l'âge, sexe, estrogènes ; diminue avec hémolyse, anomalies du GR... Examen global : pas d'orientation étiologique et pas d'indication de gravité - VS augmentée : pas toujours une inflammation - VS normale : pas toujours absence d'inflammation → Augmentation tardive dans l'inflammation (rôle du fibrinogène) - Mauvais examen de suivi car le retour à la normale est très lent : 2 à 6 semaines (fréquente hypergamma-globulinémie associée) - Nécessite un tube de sang à elle seule Facteurs pouvant influencer la VS (ne pas apprendre, juste pour les fiches de biochimie) <table border="1"> <thead> <tr> <th>Facteurs</th><th>VS ↑</th><th>VS ↓</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Physiologiques</td><td>Age Sexe féminin Grossesse</td><td></td></tr> <tr> <td>Pathologiques</td><td>Inflammation Anémie Hypergamma-globulinémie (poly ou monoclonale)</td><td>Hyperviscosité Cryoglobulémie Polyglobulie Hyperleucocytose C.I.V.D</td></tr> <tr> <td>Thérapeutiques</td><td>Oestrogènes Héparine Perfusions de solutés macromoléculaires</td><td>Corticoides à fortes doses</td></tr> <tr> <td>Analytiques</td><td>Excès de citrate</td><td>Mesure retardée par rapport au prélèvement</td></tr> </tbody> </table>	Facteurs	VS ↑	VS ↓	Physiologiques	Age Sexe féminin Grossesse		Pathologiques	Inflammation Anémie Hypergamma-globulinémie (poly ou monoclonale)	Hyperviscosité Cryoglobulémie Polyglobulie Hyperleucocytose C.I.V.D	Thérapeutiques	Oestrogènes Héparine Perfusions de solutés macromoléculaires	Corticoides à fortes doses	Analytiques	Excès de citrate
Facteurs	VS ↑	VS ↓														
Physiologiques	Age Sexe féminin Grossesse															
Pathologiques	Inflammation Anémie Hypergamma-globulinémie (poly ou monoclonale)	Hyperviscosité Cryoglobulémie Polyglobulie Hyperleucocytose C.I.V.D														
Thérapeutiques	Oestrogènes Héparine Perfusions de solutés macromoléculaires	Corticoides à fortes doses														
Analytiques	Excès de citrate	Mesure retardée par rapport au prélèvement														

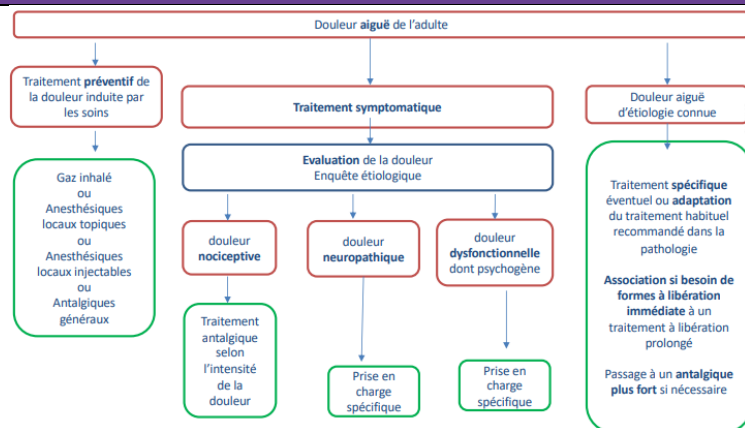
Diagnostic biochimique	Electrophorèse des protéines	Migration de protéines déposées sur une membrane grâce au tampon dans un champ électrique. ELECTROPHORESE DES PROTEINES Alb α₁ AT α₂ macroglobuline β TF : C3 γ CRP Gammaglobulines Limites techniques : examen semi-quantitatif - Manque de spécificité : chaque zone (α₁, α₂, β, γ) correspond à plusieurs protéines dont les taux peuvent varier en sens opposé. Le fibrinogène est exclu, la CRP est noyée dans la zone gamma - Manque de sensibilité : diagnostic tardif d'inflammation. De fortes variations des taux sont nécessaires pour être visibles au niveau des différentes fractions. Intérêt : détection d'un pic monoclonal
	Dosage spécifique de la CRP	- Méthodes immunologiques (anti-sérums spécifiques), néphélométrie, turbidimétrie - Valeurs usuelles < 1mg/L (indétectable) - Augmentation en cas de glomérulonéphrites aiguës, PR, spondylarthrite ankylosante, arthrite goutteuse, RAA, IDM, infections bactériennes (angines, scarlatine, érysipèle, pneumonies, septicémies)

Protéines de l'inflammation	CRP	Métabolisme	Poids moléculaire	125 000 → Pas de filtration glomérulaire, migration en zone de b2 à γ (si > 180 mg, peut simuler un aspect monoclonal) → Pas de filtration glomérulaire											
			Biosynthèse	- Hépatocytes : action de l'IL6 et IL1 - Stockage au niveau du RE avant sécrétion											
			Cinétique	Demi-vie de 20h environ, cinétique rapide. - Augmentation dès 6h - Pic à 24-36h - Normalisation de 5 à 6 jours											
			Fonctions	- Epuration de molécules par opsonisation (« scavenger ») : 1. Liaison cRP avec ligand à épurer : - Soit Ca ²⁺ dépendant : polyanions tels que l'ADN, ARN, PS phosphorylcholine bactériens ou parasitaires - Soit sans Ca ²⁺ : polucations et dérivés lipidiques 2. Les complexes formés activent le complément (voie classique) : diminution de C3 - Atténue la réponse Ac des Antigènes T-dépendants → Coopération entre LT et LB diminue											
		Variations	N < 5-6 mg/L - Excellente protéine de l'inflammation avec un cinétique très rapide (PRI +) et une amplitude très importante, distinction entre infections virales et bactériennes +/- difficile. Pic de CRP (sécrétion) possible dans une insuffisance hépatique - Faux négatifs possibles : antibiothérapie précoce, infection néonatale à Strepto. B, inflammation localisée (appendicite, ORL), CRP « normalisée » bien que SI existe : ↑ Orosomucoïde et haptoglobine												
	Orosomucoïde	Métabolisme	Poids moléculaire	41 000, glycoprotéine (α1-glycoprotéine acide/acide sialique +++) → Filtration glomérulaire +++											
			Origine	Hépatocytes et leucocytes (PN, monocytes, lymphocytes)											
			Demi-vie	3 jours											
			Catabolisme	- 1/3 filtration glomérulaire puis réabsorbée par TCP et détruite - 2/3 captée par hépatocytes (par récepteur des protéines désialylées), endocytée et détruite											
		Fonctions	- Immunosuppresseur non spécifique : inhibition surtout sur l'immunité cellulaire T (inhibition de la prolifération lymphocytaire, fixation sur leurs membranes lipidiques) - Cofacteur de la lipo-protéine lipase plasmatique : - Dans les conditions physiologiques : liaison avec l'Apo CII → Le complexe ApoCII+OROSO active la lipo-protéine lipase plasmatique - Lors des fuites urinaires (s. néphrotique), le passage de l'orosomucoïde dans les urines diminue l'activité de la lipo-lipase plasmatique, donc entraîne une dyslipidémie : TG ↑↑ - Liaison avec de nombreuses molécules basiques ou hydrophobes												
Variations	Augmentation - Inflammation aiguë ou chronique : amplitude x2-6 - Insuffisance rénale sévère : x1,5-2, corrélation entre créatinine et oroso - Androgènes : N x 1,5 (par stimulation du système sympathique) - Iatrogènes : barbiturique, rifampicine, carbamazépine Diminution - Insuffisance hépatique - Syndromes néphrotiques : excellent marqueur (petit PM) - Fuites digestives : dans les FEE, toutes les protéines subissent une fuite, mais la diminution de l'orosomucoïde peut être masquée par une réaction inflammatoire associée - Effets des oestrogènes : - Grossesse (fin) : - 30% - Oestrogénothérapie : - 20% - Tamoxifène : effet oestrogen-like propre sur certains tissus - Stades tardifs de K : cellules K → neuraminidase qui désialyle l'orosomucoïde → catabolisme augmentée par le foie														
Haptoglobine	Métabolisme	Structure	Glycoprotéine à plusieurs chaîne de type (α-β) _n avec n=2 <table><tr><td>Phénotype</td><td>Hp (1-1)</td><td>Hp (2-1)</td><td>Hp (2-2)</td></tr><tr><td>PM kDa</td><td>86</td><td>86-300</td><td>170-900</td></tr><tr><td>Prévalence Europe</td><td>16%</td><td>48%</td><td>36%</td></tr></table>	Phénotype	Hp (1-1)	Hp (2-1)	Hp (2-2)	PM kDa	86	86-300	170-900	Prévalence Europe	16%	48%	36%
		Phénotype	Hp (1-1)	Hp (2-1)	Hp (2-2)										
		PM kDa	86	86-300	170-900										
		Prévalence Europe	16%	48%	36%										
	Biosynthèse	Hépatocytes +++ : transcription stimulée par IL6 et potentialisée par IL1 et TNF													
Catabolisme	2 voies : - Hémolyse IV (complexe Hb/Hp), dans le foie, durant quelques minutes - Désialylation plasmatique (désialylase), Hp « libre », dans le foie (récepteur), durant 5,4 jours Lors d'une hémolyse IV ; 10 mL de sang hémolyse → hauto = 0														
Fonctions	- Liaison avec l'Hb : stockage du fer → Protection du stock de fer dans l'organisme - Protection contre les radicaux libres : capte l'Hb libre (donc le Fe ²⁺) freine la formation de OH•, très toxique pour les membranes lipidiques cellulaires (peroxydation) - Effet bactériostatique (Fe ²⁺ disponible diminué, prolifération diminué)														
Variations	Augmentation - Dans l'inflammation (x1,5-8), spécifique à 100%, en corrélation avec l'orosomucoïde en % Diminution - Insuffisance hépatique : 2 mécanismes : - Diminution de sympathique - Degré d'hémolyse : - HT portale et stase +++ (débit sanguin intra-hépatique diminué) - + fragilité des globules rouges liées aux carences (surtout si cirrhose) - Hémolyse : 3 types : - IV : ↓↓ Hp, ↑ LDH et ferritine - Tissulaires : phagocytose des GR sénescents par les mastocytes de la rate, du foie et de la moelle osseuse - Interstitielles : propres aux hématomes														
Albumine – pré-albumine	Variations : Diminution lors de l'inflammation - Inflammation aiguë : - Chute très précoce de la PAB (demi-vie : 48h) par diminution de la synthèse, précède largement la diminution de l'albumine - Il n'y a pas d'adaptation efficace du catabolisme (différent de l'albumine) → Chute brutale de la PAB - Inflammation chronique : - Taux de la PAB n'est pas toujours très diminuée - Taux de l'albumine s'abaisse fortement tardivement														

PHARMACIE CLINIQUE : DOULEUR

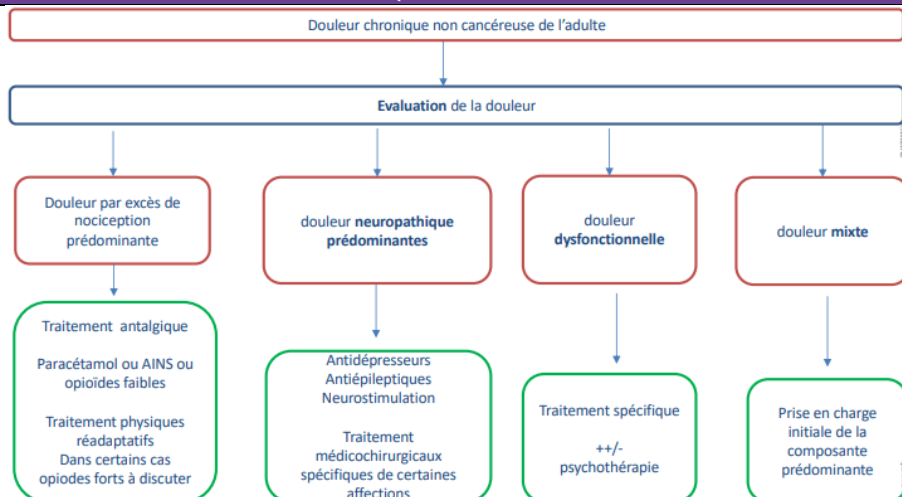
STRATEGIE THERAPEUTIQUE

DOULEUR AIGUË



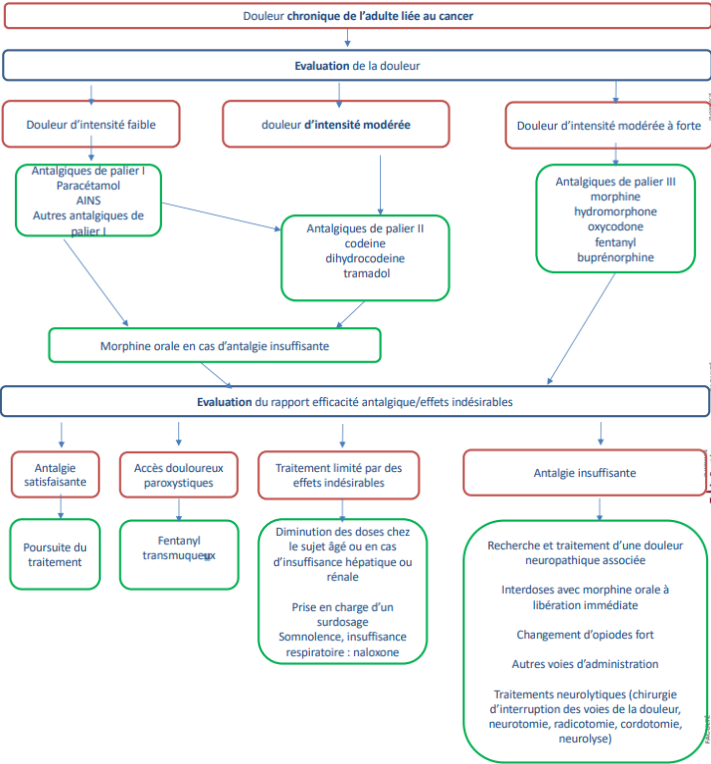
Prévention de la douleur induite par un soin	En cas de gestes douloureux, les traitements doivent être anticipés : - Gaz inhalé (MEOPA) - Antalgique par voie générale (per os, SC ou IV) - Antalgique par voie locale : association de prilocaïne + lidocaïne en topique ou injection d'anesthésiques locaux	
	Oxygène + Protoxyde d'azote : MEOPA	Antasol, Entonox, Kalinox, Oxynox Mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA), gaz d'inhalation : AMM dans l'analgésie de courte durée des actes douloureux ou en cas de douleur légère. Il induit un état de sédation consciente. Contre-indications : hypertension intracrânienne, pneumothorax, bulle d'emphysème, embolie gazeuse, distension gazeuse abdominale, altération de la conscience, traumatismes crâniens, traumatismes faciaux empêchant l'application du masque, insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation en oxygène pur. Effets indésirables : nausées et vomissements, euphorie, sensations vertigineuses, modification des perceptions sensorielles, paresthésies, hypersialorrhée et agitation, sont réversibles et disparaissent quelques minutes après l'arrêt de l'inhalation. Des vomissements peuvent survenir, mais la conservation du réflexe de déglutition limite le risque d'inhalation. Efficacité antalgique du mélange se manifeste pleinement après 3 minutes d'inhalation. Durée de l'inhalation du mélange liée à la durée de l'acte concerné et ne doit pas dépasser 30 ou 60 minutes en continu, selon le médicament. En cas de répétition, elle ne doit pas dépasser 15 jours.
Evaluation de la douleur	Interrogatoire (entretien semi-directif) et examen clinique : cause de la douleur, localisation(s), circonstances de sa survenue, caractéristiques (brûlure, etc...), durée, profil évolutif (horaire, rythme), les facteurs aggravants (et améliorants), contexte général et les signes associés. Evaluation de l'intensité d'une douleur par une échelle validée est impérative Si un bilan étiologique doit être fait, il ne doit en aucun cas retarder la mise en route du traitement antalgique	
Choix du traitement antalgique	Choix du traitement dépendant de l'intensité de la douleur, du mécanisme physiopathologique (nociceptif, neuropathique, dysfonctionnel), la localisation, du contexte et des facteurs associés et du patient (âge, comorbidités, etc...) En cas de douleurs nociceptive, un opioïde fort peut être prescrit d'emblée En revanche, les opioïdes forts ne doivent pas être utilisés pour le traitement des douleurs dysfonctionnelles	
	Douleurs dysfonctionnelles	Douleur liée à un dysfonctionnement des systèmes de contrôle de la douleur, sans lésion identifiée Absence de lésion identifiée Douleurs dysfonctionnelles les plus fréquentes : fibromyalgie, céphalée de tension colopathie fonctionnelle, cystite interstitielle
Traitements spécifiques	Accompagnent le traitement symptomatique quand la cause de la douleur est identifiée : colchicine, immobilisation, antimigraigneux, corticoïdes Peuvent parfois permettre d'arrêter les antalgiques ou d'améliorer leur efficacité	

DOULEUR CHRONIQUE NON CANCEREUSE DE L'ADULTE



Evluation et prise en charge des douleurs chroniques	Anamnèse Examen clinique Prise en charge doit être globale (multimodale) : traitement pharmacologique seul ne suffit pas, les moyens non médicamenteux doivent être associés. Douleurs chroniques complexes : - Doivent bénéficier d'une évaluation (et d'un suivi) pluridisciplinaire dans une structure spécialisée. - Existence de litiges directement impliqués dans la genèse de la plainte (non-reconnaissance d'accident de travail, par exemple) ou connexes (procédure de divorce conflictuelle) est un facteur très péjoratif pour le succès d'une prise en charge.	
Douleur par excès de nociception	Souvent associée à des maladies chroniques AINS : peuvent être utilisés au long cours dans certaines pathologies rhumatologiques mais le plus souvent ils doivent être prescrits pour des durées et des doses les plus brèves possibles (pour passer un cap difficile) Opioïdes forts au long cours : nécessitent un suivi rigoureux par un même praticien pour évaluer régulièrement leur efficacité et leur nécessité	
Douleur dysfonctionnelle	Parmi les douleurs dysfonctionnelles : les douleurs psychogènes doivent être prioritairement prises en charge par un psychiatre et/ou psychologue selon le diagnostic.	

DOULEUR CHRONIQUE DE L'ADULTE LIEE AU CANCER



Douleur chronique liée au cancer

- Anamnèse
- Examen clinique
- Prise en charge doit être globale et multimodale : le traitement pharmacologique seul ne suffit pas, es moyens nono médicamenteux doivent être associés

Douleur d'intensité modérée ou insuffisamment soulagée

Par les antalgiques de palier I

- Doit être traitée avec des opioïdes faibles (palier II)
- En cas d'antalgie insuffisante : passage au palier des opioïdes forts (palier III) (doit être effectué sans retard)

Par les antalgiques de palier II :

- Doit être traitée par des opioïdes forts (palier III)
- Paroxysme : intensité maximale atteinte en moins de 3 minutes, douleur durant généralement > 30 minutes
- Morphine orale : traitement de référence des douleurs cancéreuses. Posologie efficace utile doit être définie par titration. Le traitement ne doit jamais être arrêté brutale (risque de syndrome de sevrage)

Tableau des coefficients d'équianalgésie	analgésiques	Equivalents posologiques	Rapport d'analgesie
	codéine	60 mg = 10 mg de morphine orale	1/6
	tramadol	50 mg = 10 mg de morphine orale	1/5
	morphine orale	Référence étalon	1
	morphine intraveineuse	3.3 mg = 10 mg de morphine orale	3
	morphine sous cutanée	5mg = 10 mg de morphine orale	2
	hydromorphone	4mg = 30 mg	7.5
	buprénorphine		30
	nalbuphine (sous cutanée)		2
	fentanyl transdermique	25 mcg/h = 60 mg de morphine orale par jour	100 à 150
	oxycodone orale	10mg = 20 mg de morphine orale	2

Accès douloureux paroxystiques (ADP)

ADP transitoires et spontanés :

- Peuvent survenir malgré un traitement de fond par opioïdes à posologie stable pendant au moins une semaine
- Surviennent sans lien avec la dose ni avec le rythme d'administration, et doivent donc être diistingués des accès douloureux survenant en fin de dose
- Paroxysme : intensité maximale atteinte en moins de 3 minutes, douleur durant généralement > 30 minutes

Fentanyl par voie transmuqueuse est un traitement efficace des ADP

DOULEUR NEUROPATHIQUE

Analyse sémiologique

Douleur spontanée : parfois continue, superficielle ou profonde, à type de brûlure ou de sensation de froid douloureux, d'étau ou de compression. Parfois paroxystique avec élancement brefs et intenses, décharges électriques, coup de poignard

Douleur provoquée :

- Par une stimulation non douloureuse comme l'effleurement de la peau, la pression, le chaud ou le froid (allodynie)
- Par une stimulation douloureuse qui entraîne une réponse anormalement élevée (hyperalgésie)

Des paresthésies et dysesthésies (fourmillement, picotement, démangeaisons)

L'examen de la sensibilité met en évidence dans la région douloureuse une hypoesthésie au toucher, à la piqure, au chaud ou froid avec une systématisation neurologique périphérique ou centrale

Définition

Douleur induite par une lésion du système nerveux périphérique ou central

Soit dues aux traitements : chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie

Soit associées à une composante nociceptive par envahissement (ou compression) de structures nerveuses par la tumeur et les phénomènes inflammatoires

Diagnostic de la douleur neuropathique

Essentiellement clinique

Examens complémentaires inutiles en dehors de la recherche d'une étiologie non identifiée

Questionnaire DN4 : aide au diagnostic de la douleur neuropathique :

- 10 questions courtes
- Permet de suspecter la nature neuropathique de l'affection si le score est ≥ 4/10
- Sensibilité de 82,9% / Spécificité de 89,9%

Traitement médicamenteux des douleurs neuropathiques

Certains **antiépileptiques** :

- **Gabapentinoides** (gabapentine pour douleur neuropathique périphérique, prégabaline pour douleur neuropathique périphérique centrale)
- **Carbamazépine** réservée à la névralgie trigéminal
- **Clonazépam**, garde exceptionnellement une place dans certaines douleurs neuropathiques du cancer du fait de sa rapidité d'action dans des douleurs paroxystiques et de son administration possible par voie veineuse

Certains **antidépresseurs** :

- **Clomipramine**, imipramine et amitriptyline : ont faire preuve une efficacité antalgique propre en dehors de leur action antidépressive mais leurs effets indésirables les rendent difficiles à utiliser, notamment chez les personnes âgées
- **Duloxétine** (inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, IRSNA) : AMM pour les douleurs neuropathiques diabétiques périphériques.
- **Venlafaxine** utilisée, hors AMM en France

	Certains médicaments topiques peuvent être utilisés en cas de douleurs neuropathiques périphériques et localisées : en cas d'échec partiel ou total des traitements systémiques ou en cas d'impossibilité de ces traitements (intolérance, effets indésirables majeurs, contre-indications) Emplâtre médicamenteux à la lidocaïne à 5% d'une efficacité notable sur l'allodynie par effet protecteur mécanique associé à l'action de l'anesthésique local (l'AMM ne concerne que les douleurs postzostériennes) Patch de capsaïcine à 8% : réservé à l'usage hospitalier dans les structures de prise en charge des douleurs chroniques. La capsaïcine agit par désensibilisation réversible des petites fibres C. Dans le cas de douleurs neuropathiques liées au cancer, au lieu d'augmenter les doses d'opioïdes, il est nécessaire de leur associer le traitement des douleurs neuropathiques	
Autres traitements	Approches psychothérapeutiques : certains troubles psychologiques (anxiété, dépression) représentent en effet des facteurs de morbidité importants Approches psychocorporelles : relaxation, sophrologie, hypnose... Neurostimulation périphérique : réalisée par voie transcutanée (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation, ou TENS) à domicile Neurostimulation centrale : en l'absence de lésion médullaire, lorsque la TENS est efficace mais trop contraignante La neurochirurgie d'interruption des voies de la douleur : dans le cadre des douleurs neuropathiques, ne concerne que les douleurs en rapport avec les avulsions plexiques post-traumatiques. Elle consiste en une thermocoagulation par radiofréquence d'une partie de la corne postérieure de la moelle épinière (Dorsal Root Entry Zone DREZ)	
Fibromyalgie	Maladie de nosologie incertaine caractérisée par des douleurs chroniques diffuses. Symptômes associés les plus fréquents : fatigue, dépression, anxiété, troubles du sommeil, céphalées, douleurs abdominales Diagnostic ne peut être posé qu'en l'absence d'autre pathologie pouvant rendre compte des troubles, et en présence de bilans normaux. Il se repose sur des critères du Widespread Pain Index (WPI) ≥ 7 et un index de sévérité (Symptom Severity Scale) ≥ 5 Aucun traitement médicamenteux n'a aujourd'hui d'indication spécifique dans la fibromyalgie. Toutefois, l'utilisation des antalgiques (paracétamol, opioïdes faibles), des antidépresseurs, de la prégabaline, ainsi que d'approches non pharmacologiques (kinesithérapie, thérapie cognitive, ou comportementale, relaxation, hypnose, acupuncture) est conseillée. Traitements non médicamenteux, pour certains experts, comprennent les bains chauds, l'exercice, la thérapie cognitive et la relaxation	
Douleur chez un sujet âgé	AINS exposent à un risque élevé d'insuffisance rénale et d'hémorragie digestive Antalgiques opioïdes exposent à un risque de somnolence ou de confusion - Titration recommandée : la dose initiale sera faible et les doses suivantes sont augmentées progressivement sous surveillance des fonctions psychiques - Dose optimale définie en quelques jours, par voie orale. Ce n'est que secondairement, après cette détermination, qu'un passage à la présentation « patch » pourra être discuté Premiers jours de traitement demandant une vigilance particulière : c'est dans les 8 premiers jours de traitement que des accidents surviennent	
Utilisation des morphiniques dans les douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC)	Parmi les opioïdes forts, la morphine et le fentanyl peuvent être utilisés dans les DCNC. Leur utilisation doit obéir à une procédure de prescription et de suivi très stricte. La décision de prescrire un morphinique en cas de douleur chronique non cancéreuse persistante et rebelle aux antalgiques de niveau plus faible doit être pesée avec soin en raison du risque d'entraîner une dépendance physique et/ou psychique. Il est nécessaire de garder à l'esprit les points suivants : - Prise en charge globale, parallèlement la plainte du patient est évaluée en tenant compte de facteurs somatiques, psychologiques et socioprofessionnels - Une douleur dont le mécanisme physiopathologique est mal défini ne doit pas être traitée par un morphinique - Une évaluation et une prise en charge par un centre de la douleur sont souhaitables au moindre doute En pratique, toute instauration de traitement doit être précédée d'un « contrat thérapeutique » le prescripteur et le patient. Il doit être admis que le but du traitement est d'apporter un soulagement significatif et de permettre une reprise des activités sociales, ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie. Les doses prescrites doivent être respectées et une tolérance ou un manque d'efficacité doivent entraîner une réévaluation de l'intérêt du traitement. Il est donc impératif que le suivi du traitement soit effectué par un seul prescripteur. Toute déviation de l'objectif de départ ou une augmentation rapide des doses, ou encore le développement d'effets dysphoriques doivent conduire à l'arrêt progressif du traitement (risque de syndrome de sevrage), en expliquant au patient les raisons de cet arrêt	
Analgésie auto-contrôlée par le patient (ACP)	Un système d'administration d'opioïdes forts permettant d'une part la délivrance d'un débit continu programmé, en particulier grâce à une pompe de perfusion, et, d'autre part, l'auto-administration de doses supplémentaires, dans le respect de la dose quotidienne maximale. Voie d'administration peut être sous-cutanée, sublinguale ou intraveineuse (directe ou par cathéter central). Différents opioïdes forts utilisés : la morphine (l'opioïde de référence pour l'ACP par voie IV), mais aussi l'oxycodone, le fentanyl, le sufentanil et l'hydromorphone. ACP utile lorsque les morphiniques sont nécessaires dans le cas de douleurs chroniques cancéreuses et, en postopératoire, lorsque le geste chirurgical rend prédictible une douleur modérée à sévère	
OPTIMISATION DU TRAITEMENT		
Evaluation de la douleur	Echelle numérique (EN)	A l'oral, il est demandé au patient de quantifier sa douleur, au moment présent, sur une échelle virtuelle allant de 0 à 10 A l'écrit, on présente au patient une ligne sur laquelle sont alignés 11 chiffres, compris entre 0 et 10, verticalement ou horizontalement. Le patient entoure ou désigne le chiffre correspondant à l'intensité de sa douleur. 0 étant pour « douleur absente » et 10 pour « douleur maximale imaginable »
	Echelle verbale simple (EVS)	Il est demandé au patient d'estimer le niveau de sa douleur de 0 à 4, au moment présent 0 : pas de douleur à 4 : douleur extrêmement intense
	Echelle visuelle analogique	Sur une ligne représentant le « thermomètre » de la douleur, graduée à l'extrémité gauche par « Pas de douleur » et à l'extrémité droite par « Douleur maximale imaginable », il est demandé au patient de tracer un trait correspondant au niveau de sa douleur au moment présent.
	Echelle DN4, spécifique des douleurs neuropathiques	Question 1 (interrogatoire) : la douleur présente-elle une ou plusieurs caractéristiques suivantes ? Brûlure, sensation de froid douloureux, décharges électriques Question 2 (interrogatoire) : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ? Fourmillements, picotements, engourdissement, démangeaisons Question 3 (examen) : la douleur est-elle localisée dans le territoire où l'examen met en évidence : une hypoesthésie au toucher, une hypoesthésie à la piqure Question 4 (examen) : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par le frottement ? La valeur seuil pour le diagnostic de douleur neuropathique est de 4/10.
Modalités de prescription dans les douleurs chroniques	Dans les douleurs chroniques, les traitements antalgiques doivent être administrés à heures fixes (en fonction de l'horaire des douleurs et de la durée de l'effet antalgique), de manière à éviter l'anxiété de la reprise douloureuse, facteur de mauvaise adaptation posologique et de passage à la chronicité. La prescription doit être ajustée à la douleur fond et, dans ce cadre, des galéniques à libération prolongée peuvent être utiles. Les accès douloureux ou une augmentation prévisible de la douleur (marche, par exemple), peuvent bénéficier de prises d'antalgiques à libération « immédiate » de façon anticipée. Le schéma et les horaires seront définis tous les 2 ou 3 jours à la suite d'une réévaluation de l'efficacité.	
Conseils aux patients	Quelle que soit sa cause et qu'elle débouche ou non sur une plainte, la douleur est une expérience intime et subjective qui doit être prise en compte et soulagée. Tout patient confronté à la douleur et toute personne confrontée à la douleur d'un proche doit être entendu et pouvoir bénéficier d'une évaluation préthérapeutique précise de cette douleur (siège, nature, rythme, facteurs favorisants, retentissement sur la qualité de vie, efficacité des traitements, etc...). Différentes échelles adaptées à la situation du patient (dont la plus fréquemment utilisée est l'échelle visuelle analogique) peuvent aider à caractériser la douleur et guider sa prise en charge. L'enquête sur les causes de la douleur ne doit en aucun cas retarder la mise en route du traitement antalgique, le traitement de la cause pouvant si nécessaire être mis en route ultérieurement. Qu'elles soient d'ordre social, culturel ou religieux, les éventuelles réticences du patient ou de ses proches à la prise en charge de la douleur doivent être entendues et, dans la mesure du possible, dépassées grâce à des explications adaptées. La douleur, qui peut être un symptôme utile au diagnostic d'une maladie, n'est en aucun cas un marqueur d'évolutivité pertinent de cette maladie et rien ne justifie médicalement de la « respecter ». Une prise en charge de la douleur trop tardive ou insuffisante favorise la survenue et l'installation de douleurs chroniques, il peut être utile de rappeler aux patients qu'il doit signaler sans délai l'apparition ou l'aggravation de la douleur. La prise en charge de la douleur représente un aspect primordial de la qualité de vie pour les patients atteints de cancer, particulièrement. Bien en expliquer les mécanismes, l'absence de lien entre son intensité et la gravité de la maladie, etc..., est d'une aide précieuse pour les patients Les possibles effets indésirables d'un traitement antalgique doivent être signalés au patient lors de sa prescription (troubles digestifs, troubles de l'équilibre, somnolence, constipation, etc...) et faire l'objet si nécessaire de prescriptions préventives (coprescription de dérivés opiacés et de laxatifs). Les douleurs induites par les examens médicaux et les soins doivent faire l'objet d'une prévention.	

ANALGESIQUES																														
Paracétamol	Antalgique de référence à prescrire en 1^{ère} intention en raison de son rapport efficacité/risque favorable. Il peut être utilisé pendant la grossesse en cas de nécessité, mais à la dose efficace la plus faible et pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (ANSM, janvier 2017) Aux doses thérapeutiques, le paracétamol a une excellente tolérance, en particulier digestive : rares manifestations cutanées allergiques, exceptionnelles thrombopénies, contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique. Il convient de sensibiliser le patient au respect de la posologie maximale prescrite, en l'informant du risque de toxicité hépatique en cas de surdosage. Les intoxications iatrogènes s'expliquent par la multiplicité des conditionnements qui favorise l'utilisation simultanée de plusieurs médicaments contenant du paracétamol. Le patient doit en être informé. En cas de traitement associé par les antivitamines K, si la dose de paracétamol est maximale (4g/jour), une augmentation du risque hémorragique justifie un contrôle plus rapproché de l'INR et une éventuelle adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt. Le paracétamol peut également s'administrer en perfusion intraveineuse (15 minutes). La rapidité d'action de la forme IV en fait un traitement antalgique de 1^{ère} intention dans les douleurs aiguës, notamment périopératoires Posologie : - Dose de paracétamol par voie orale ou par voie IV : 1g/prise, 3 fois/jour (maximum 4 fois) - Un intervalle de 4 heures minimum doit être respecté entre 2 prises successives - Il est recommandé de réduire la posologie en cas de poids < 50 kg, de dénutrition, de lésions hépatiques préexistantes ou d'insuffisance rénale - Chez l'enfant : 15mg/kg/prise et 60mg/kg/jour																													
AINS	Certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont une AMM dans le traitement symptomatique de la douleur : ils sont utilisés plutôt dans les douleurs aiguës, nociceptives, et en cure courte. Tous les AINS sont formellement contre-indiqués, même en prise ponctuelle, au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5^{ème} mois de grossesse), en raison du risque d'atteintes rénales et cardio-pulmonaires (constriction du canal artériel) qui peuvent être irréversibles voire mortelles pour le fœtus et/ou le nouveau-né. Compte-tenu des indications larges des AINS et de l'automédication fréquente, il convient d'en informer les femmes enceintes. La prise pendant le 2^{ème} trimestre (entre 12 et 14 semaines d'aménorrhée), en particulier si elle est prolongée, est fortement déconseillée car elle peut entraîner une atteinte fonctionnelle rénale. Si tous les AINS exposent aux mêmes types d'effets indésirables, l'incidence de ces effets dépend également du patient (niveau de risque accru avec l'âge, certaines coprescriptions, certaines pathologies en particulier l'insuffisance rénale et les pathologies artérielles chroniques dont l'insuffisance coronarienne), ainsi que de l'AINS (nature, posologie, durée d'emploi). Leur utilisation doit être prudente en cas d'antécédents d'ulcère, d'insuffisance rénale Le choix d'un AINS repose donc sur la prise en considération des facteurs de risque individuels du patient, du profil de sécurité d'emploi propre à chaque AINS, et des préférences personnelles du patient. Il est recommandé d'utiliser les AINS à la dose minimale efficace et pendant la durée la plus courte possible. En cas de douleur chronique, il convient de réévaluer régulièrement la nécessité et l'efficacité du traitement par AINS, qui n'est que symptomatique (ANSM, juillet 2013). Leur posologie doit être réduite chez les sujets > 70 ans, ils ne doivent pas être associés à un autre AINS (dont l'acide acétylsalicylique), à un traitement anticoagulant, à un corticoïde, aux sels de lithium, au méthotrexate, au cisplatine.	<table><tr><th>AMM dans la douleur</th><th></th><th>Antalgique sans effet antiinflammatoire</th></tr><tr><td>acide méfénamique</td><td>Ponstyl</td><td>< 1500 mg/jour</td></tr><tr><td>acide niflumique</td><td>Nifluril gélule</td><td></td></tr><tr><td>acide tiaprofénique</td><td>Surgam + génériques</td><td></td></tr><tr><td>dexkétoprofène</td><td>ENANTYUM, KETESSE</td><td></td></tr><tr><td>ibuprofène</td><td>génériques</td><td>< 1200 mg/jour</td></tr><tr><td>kétoprofène</td><td>génériques</td><td>< 300 mg/jour</td></tr><tr><td>morniflumate</td><td>Nifluril suppo</td><td></td></tr><tr><td>naproxène</td><td>Apranax + génériques</td><td>< 660 mg/jour</td></tr></table>	AMM dans la douleur		Antalgique sans effet antiinflammatoire	acide méfénamique	Ponstyl	< 1500 mg/jour	acide niflumique	Nifluril gélule		acide tiaprofénique	Surgam + génériques		dexkétoprofène	ENANTYUM, KETESSE		ibuprofène	génériques	< 1200 mg/jour	kétoprofène	génériques	< 300 mg/jour	morniflumate	Nifluril suppo		naproxène	Apranax + génériques	< 660 mg/jour	
AMM dans la douleur		Antalgique sans effet antiinflammatoire																												
acide méfénamique	Ponstyl	< 1500 mg/jour																												
acide niflumique	Nifluril gélule																													
acide tiaprofénique	Surgam + génériques																													
dexkétoprofène	ENANTYUM, KETESSE																													
ibuprofène	génériques	< 1200 mg/jour																												
kétoprofène	génériques	< 300 mg/jour																												
morniflumate	Nifluril suppo																													
naproxène	Apranax + génériques	< 660 mg/jour																												
Néfopam	Antalgique à action centrale : AMM dans le traitement symptomatique des affections douloureuses aiguës, notamment postopératoires. Commercialisé que sous forme injectable (IM ou IV), mais est parfois administré par voie orale (hors AMM), par exemple une ampoule sur un morceau de sucre. Effets indésirables, de nature atropinique, contre-indiquent son utilisation en cas de comitialité, de glaucome, de troubles urétroréprostatiques et d'insuffisance coronarienne. Épargne morphinique, AINS Additions possible, apparenté aux amphétamines, syndrome de sevrage décrit : Acupan sol injectable Nefopam 20mg/2mL sol inj.																													
Opioides faibles	Opioides faibles (antalgiques de palier II) commercialisés seuls ou, plus souvent, en association avec un autre antalgique, notamment le paracétamol. Composition des différents médicaments variable et il y a toujours lieu de se reporter aux doses de chaque principe actif pour prévoir l'effet antalgique. Propriétés antalgiques de la codéine et de la dihydrocodéine sont liées à leur biotransformation en morphine par le foie. Codéine de durée d'action 5 heures. Dihydrocodéine commercialisée sous forme LP, non associée au paracétamol, de durée d'action 12 heures.	<table><tr><td>dexkétoprofène + tramadol</td><td>SKUDEXUM</td><td>codéine + acide acétylsalicylique + caféine</td><td>SEDASPIR cp</td></tr><tr><td>dihydrocodéine</td><td>DICODIN LP</td><td>codéine + acide acétylsalicylique + paracétamol</td><td>NOVACETOL cp</td></tr><tr><td>ibuprofène + codéine</td><td>ANTARENE CODEINE</td><td>codéine + paracétamol</td><td></td></tr><tr><td>opium + paracétamol</td><td>IZALGI</td><td>tramadol</td><td>Formes LP en 2 prises quotidiennes ou une prise quotidienne (Monoalgic, Monocrixo)</td></tr><tr><td>opium + paracétamol + caféine</td><td>LAMALINE</td><td></td><td></td></tr><tr><td>codéine + paracétamol + caféine</td><td>MIGRALGINE PRONTALGINE cp</td><td></td><td></td></tr></table>	dexkétoprofène + tramadol	SKUDEXUM	codéine + acide acétylsalicylique + caféine	SEDASPIR cp	dihydrocodéine	DICODIN LP	codéine + acide acétylsalicylique + paracétamol	NOVACETOL cp	ibuprofène + codéine	ANTARENE CODEINE	codéine + paracétamol		opium + paracétamol	IZALGI	tramadol	Formes LP en 2 prises quotidiennes ou une prise quotidienne (Monoalgic, Monocrixo)	opium + paracétamol + caféine	LAMALINE			codéine + paracétamol + caféine	MIGRALGINE PRONTALGINE cp						
dexkétoprofène + tramadol	SKUDEXUM	codéine + acide acétylsalicylique + caféine	SEDASPIR cp																											
dihydrocodéine	DICODIN LP	codéine + acide acétylsalicylique + paracétamol	NOVACETOL cp																											
ibuprofène + codéine	ANTARENE CODEINE	codéine + paracétamol																												
opium + paracétamol	IZALGI	tramadol	Formes LP en 2 prises quotidiennes ou une prise quotidienne (Monoalgic, Monocrixo)																											
opium + paracétamol + caféine	LAMALINE																													
codéine + paracétamol + caféine	MIGRALGINE PRONTALGINE cp																													
	En juillet 2017, toutes les spécialités contenant de la codéine, du dextromorphone, de l'éthylmorphine ou de la noscapipe sont désormais soumises à prescription médicale obligatoire (relistage en liste I ou II selon les cas), quelle que soit la dose délivrée et quelque soit l'âge du demandeur. Celles qui étaient disponibles en automédication ne le sont donc plus, et elles ne peuvent plus être vendues en ligne sur les sites des pharmacies depuis juillet 2017.																													
	Antalgique central à double action : une action opioïde et un effet monoaminergique par inhibition de la recapture neuronale de la sérotonine et de la noradrénaline Par la voie orale, il existe des formes à libération immédiate et des formes à libération prolongée. La voie IV lente est utilisée en milieu hospitalier ou en situation d'urgence, surtout dans le traitement des douleurs aiguës postopératoires. Les formes injectables sont soumises à une prescription initiale hospitalière semestrielle (renouvellement non restreint), mais peuvent être administrées par tout médecin en situation d'urgence. Effets indésirables les plus fréquents et communs aux opioïdes faibles : nausées, sédation, vertiges et constipation, réduits par une augmentation progressive de la posologie, constipation devant être prévenue systématiquement Effets indésirables spécifiques : - Convulsions dose-dépendantes, qui conduisent à ne pas le prescrire aux patients épileptiques sauf en cas de nécessité absolue - Troubles neuropsychiques (confusion, hallucination, délire), principalement chez les personnes âgées - Des cas d'hypoglycémies pouvant se compliquer de convulsions ou de coma sont décrits. Il est nécessaire d'en informer les patients, en particulier les diabétiques. - Hyponatrémie, syndrome sérotoninergique, allongement de l'espace QT.	Tramadol																												
Opioides forts	Opioides forts (antalgiques de palier III) classés en 2 groupes : - Agonistes purs : morphine, oxycodone, hydromorphone, fentanyl, sufentanil, péthidine - Agonistes partiels dits aussi agonistes-antagonistes (buprénorphine, nalbuphine). Ces derniers ne doivent jamais être utilisés en association avec les agonistes purs dont ils diminuent l'effet antalgique. Opioides forts indiqués, en 1^{ère} intention, dans les douleurs très intenses et dans les échecs de traitement par opioïdes faibles. En cas de chirurgie à douleur modérée à sévère, lorsque les morphiniques sont nécessaires, l'analgesie contrôlée par le patient (ACP) est recommandée et les opioïdes forts pouvant être utilisés sont la morphine, l'oxycodone, le fentanyl, le sufentanil et l'hydromorphone. Morphine reste l'opioïde de référence pour l'ACP par voie IV (synthèse d'avis de la commission de la transparence, HAS, février 2016) Parmi les effets indésirables, la constipation est inévitable et doit être systématiquement prévenue (mesures hygiénodietétiques, laxatifs), nausées, vomissements, somnolence, dysurie, sueurs et prurit survenant au début du traitement et sont souvent transitoires. Surdosage se manifestant par de la somnolence, signe d'appel précoce d'une dépression respiratoire, et une baisse de la fréquence respiratoire. Myosis extrême, hypotension, hypothermie, coma également observés. Le surdosage nécessite l'interruption d'un traitement opioïde, une oxygénothérapie, voire l'injection IV de naloxone. En utilisation prolongée, une dépendance est possible ainsi qu'un syndrome de sevrage, qui doit être prévenu par une interruption par paliers dégressifs.																													

	Parmi les agonistes purs, la morphine est la molécule de référence. Voie orale à privilégier, voie parentérales réservées aux situations où l’administration orale n’est pas possible. Par voie orale, il est nécessaire de déterminer la posologie individuelle (titration) pour obtenir un effet analgésique optimal avec le minimum d’effets indésirables. Titration réalisée de préférence avec la forme à libération immédiate, avec une : - Dose de départ de 10mg toutes les 4 heures - Dose augmentée par paliers progressifs jusqu’au soulagement de la douleur - Prévoir l’interdose (1/10 dose quotidienne) - Après obtention d’un état stable pendant 2 à 3 jours, le recours à la morphine orale à libération progressive est préconisé (en maintenant des interdoses en morphine à libération immédiate). Par voie sous-cutanée, la dose de morphine par 24 heures est égale à la moitié de la dose orale. L’utilisation d’une perduction continue avec une pompe permet une administration autocontrôlée par le patient. Par voie IV, la dose de morphine par 24 heures est égale au tiers de la dose orale. En raison du risque de dépression respiratoire, cette voie est déconseillée chez les sujets n’ayant pas reçu préalablement de la morphine orale. <table><tr><th>morphine</th><th>Nom commerciaux, DCI</th><th></th></tr><tr><td>morphine injectable</td><td>sulfate de morphine chlorhydrate de morphine</td><td></td></tr><tr><td>morphine orale (libération immédiate)</td><td>Actiskénan Oramorph unidose Sévrédol</td><td>5 à 30 mg 2 mg/mL à 20 mg/mL 10 ou 20 mg</td></tr><tr><td>morphine orale (libération prolongée)</td><td>Moscontin Skenan LP</td><td>10 à 200 mg 10 à 200 mg</td></tr></table> EI : constipation -> laxatif Myosis : signe d'imprégnation de la morphine Surdosage : somnolence, signe d'appel précoce d'une dépression respiratoire	morphine	Nom commerciaux, DCI		morphine injectable	sulfate de morphine chlorhydrate de morphine		morphine orale (libération immédiate)	Actiskénan Oramorph unidose Sévrédol	5 à 30 mg 2 mg/mL à 20 mg/mL 10 ou 20 mg	morphine orale (libération prolongée)	Moscontin Skenan LP	10 à 200 mg 10 à 200 mg																																																			
morphine	Nom commerciaux, DCI																																																															
morphine injectable	sulfate de morphine chlorhydrate de morphine																																																															
morphine orale (libération immédiate)	Actiskénan Oramorph unidose Sévrédol	5 à 30 mg 2 mg/mL à 20 mg/mL 10 ou 20 mg																																																														
morphine orale (libération prolongée)	Moscontin Skenan LP	10 à 200 mg 10 à 200 mg																																																														
Fentanyl par voie injectable et par voie transdermique	Agonistes morphiniques Traitement des douleurs chroniques sévères Dispositifs transdermiques : - Permettent une libération du principe actif pendant 72 heures - A la pose, le plateau thérapeutique est atteint en 12 à 24 heures - A la dépose : action persistant pendant 8 à 12 heures - Contre-indication : sujet âgé, transpiration, hyperthermie - UNIQUEMENT si douleur STABLE Fentanyl injectable : s’administre par voie IV ou péridurale. <table><tr><th></th><th></th><th></th></tr><tr><td>fentanyl injectable</td><td>100 µg/2 mL ou 50µg/mL</td><td></td></tr><tr><td>fentanyl transdermique</td><td>Durogésic Fentanyl</td><td>12 µg/h, 25 µg/h 50 µg/h 75 µg/h 100 µg/h</td></tr></table> Fentanyl transdermique Délivrance fractionnée de 14 jours maximum sauf mention explicite du prescripteur.				fentanyl injectable	100 µg/2 mL ou 50µg/mL		fentanyl transdermique	Durogésic Fentanyl	12 µg/h, 25 µg/h 50 µg/h 75 µg/h 100 µg/h																																																						
fentanyl injectable	100 µg/2 mL ou 50µg/mL																																																															
fentanyl transdermique	Durogésic Fentanyl	12 µg/h, 25 µg/h 50 µg/h 75 µg/h 100 µg/h																																																														
Rotation des opioïdes	Changer de palier pour un autre. But : - Améliorer un analgésie insuffisante malgré l’augmentation des doses = TOLERANCE - Lutter contre les effets indésirables trop présents																																																															
Oxycodone	L’oxycodone a une AMM dans le traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts, en particulier les douleurs d’origine cancéreuse. Formes orales à libération prolongée (LP) : durée d’action de 12 heures → 5 à 120 mg LP (permet de couvrir le nycthémère) Formes orales à libération immédiate (LI) : s’administrent toutes les 4 à 6 heures → 5 à 20mg (en cas de douleur intense, agit rapidement)																																																															
Hydromorphone	L’hydromorphone a une durée d’action de 12 heures et a une AMM dans le traitement des douleurs intenses d’origine cancéreuse en cas de résistance ou intolérance aux opioïdes forts dont la morphine. SOPHIDONE LP 4 à 24 mg																																																															
Fentanyl par voie transmuqueuse	L’augmentation des doses de traitement de fond entraîne une augmentation des effets indésirables. La douleur est un puissant antidote contre les effets sédatifs et déprimeurs respiratoires des opioïdes. La titration du fentanyl se fait sous étroite surveillance cardio-respiratoire. Comme tous les morphiniques, le fentanyl expose notamment à un risque de dépression respiratoire grave. Une prudence particulière est recommandée lors de la titration chez les patients présentant une affection favorisant une dépression respiratoire ou chez ceux prenant des médicaments ayant ce type d’effet (benzodiazépine, par exemple). La substitution d’un de ces produits à un autre ne doit pas être effectuée dans un rapport de 1/1, car les profils d’absorption diffèrent. Toute substitution doit donner lieu à une nouvelle titration. <table><tr><th>Fentanyl</th><th>transmuqueux</th><th></th></tr><tr><td>Abstral</td><td>cp sublingual</td><td>100 µg à 800 µg</td></tr><tr><td>Actiq</td><td>cp avec applicateur buccal</td><td>200 µg à 1600 µg</td></tr><tr><td>Breakyl</td><td>film orodispersible</td><td>200 et 400 µg</td></tr><tr><td>Effentora</td><td>cp gingival</td><td>100 µg à 800 µg</td></tr><tr><td>Instanyl</td><td>sol p pulvérisation nasale en récipient unidose ou multidose</td><td>50 µg à 200 µg</td></tr><tr><td>Pecfent</td><td>sol p pulvérisation nasale</td><td>100 µg et 400 µg</td></tr><tr><td>Recivit</td><td>cp sublingual</td><td>133 µg 800 µg</td></tr></table>	Fentanyl	transmuqueux		Abstral	cp sublingual	100 µg à 800 µg	Actiq	cp avec applicateur buccal	200 µg à 1600 µg	Breakyl	film orodispersible	200 et 400 µg	Effentora	cp gingival	100 µg à 800 µg	Instanyl	sol p pulvérisation nasale en récipient unidose ou multidose	50 µg à 200 µg	Pecfent	sol p pulvérisation nasale	100 µg et 400 µg	Recivit	cp sublingual	133 µg 800 µg																																							
Fentanyl	transmuqueux																																																															
Abstral	cp sublingual	100 µg à 800 µg																																																														
Actiq	cp avec applicateur buccal	200 µg à 1600 µg																																																														
Breakyl	film orodispersible	200 et 400 µg																																																														
Effentora	cp gingival	100 µg à 800 µg																																																														
Instanyl	sol p pulvérisation nasale en récipient unidose ou multidose	50 µg à 200 µg																																																														
Pecfent	sol p pulvérisation nasale	100 µg et 400 µg																																																														
Recivit	cp sublingual	133 µg 800 µg																																																														
Sufentanil par voie transmuqueuse	Le sufentanil par voie transmuqueuse a une AMM chez l’adulte dans les douleurs aiguës post-opératoires modérées à sévères prédictibles. Il se présente sous forme de comprimé sublingual administré à la demande du patient à l’aide d’un dispositif d’administration sécurisé. Sa prescription est limitée à 3 jours. Il est, selon la HAS, une alternative à la morphine IV qui reste l’opioïde de référence pour l’ACP par voie IV ZALVISO 15µg cp sublingual																																																															
Adulte	<table><tr><th>DCI</th><th>voie</th><th colspan="2">Dose usuelle</th><th colspan="2">Doses maximales</th><th></th></tr><tr><td></td><td></td><td>Pour une dose</td><td>Pour 24h</td><td>Pour 1 dose</td><td>Pour 24 h</td><td></td></tr><tr><td>Acide acétyl salicylique</td><td>orale</td><td>100 mg à 1g</td><td>1 à 3 g</td><td>1g 2g si rhumatisme inflammatoire</td><td>1g 2g si rhumatisme inflammatoire</td><td>Minimum 4 h entre les prises Posologie réduite chez le sujet âgé</td></tr><tr><td>codéine</td><td>orale</td><td>20 à 60 mg</td><td>60 à 120 mg</td><td>100mg</td><td>300mg</td><td>Ces doses max peuvent être dépassées tant que les effets indésirables sont contrôlés</td></tr><tr><td>gabapentine</td><td>orale</td><td>300 mg</td><td>900 à 3.6g</td><td>1.6 g</td><td>4.8g</td><td>Posologie d’installation progressive</td></tr><tr><td>ibuprofène</td><td>orale</td><td>200 à 400 mg</td><td>400mg à 1.2 g</td><td>800mg</td><td>2.4 g</td><td></td></tr><tr><td>morphine</td><td>orale</td><td>10 mg</td><td>60 mg</td><td></td><td></td><td>pas de posologie maximale tant que les effets indésirables sont contrôlés</td></tr><tr><td>paracétamol</td><td>orale</td><td>500mg à 1g</td><td>2 à 3g</td><td>1g</td><td>4g</td><td>Intervalle minimum de 4 heures entre les prises</td></tr><tr><td>tramadol</td><td>orale</td><td>50 à 100 mg</td><td>200 à 400 mg</td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	DCI	voie	Dose usuelle		Doses maximales					Pour une dose	Pour 24h	Pour 1 dose	Pour 24 h		Acide acétyl salicylique	orale	100 mg à 1g	1 à 3 g	1g 2g si rhumatisme inflammatoire	1g 2g si rhumatisme inflammatoire	Minimum 4 h entre les prises Posologie réduite chez le sujet âgé	codéine	orale	20 à 60 mg	60 à 120 mg	100mg	300mg	Ces doses max peuvent être dépassées tant que les effets indésirables sont contrôlés	gabapentine	orale	300 mg	900 à 3.6g	1.6 g	4.8g	Posologie d’installation progressive	ibuprofène	orale	200 à 400 mg	400mg à 1.2 g	800mg	2.4 g		morphine	orale	10 mg	60 mg			pas de posologie maximale tant que les effets indésirables sont contrôlés	paracétamol	orale	500mg à 1g	2 à 3g	1g	4g	Intervalle minimum de 4 heures entre les prises	tramadol	orale	50 à 100 mg	200 à 400 mg			
DCI	voie	Dose usuelle		Doses maximales																																																												
		Pour une dose	Pour 24h	Pour 1 dose	Pour 24 h																																																											
Acide acétyl salicylique	orale	100 mg à 1g	1 à 3 g	1g 2g si rhumatisme inflammatoire	1g 2g si rhumatisme inflammatoire	Minimum 4 h entre les prises Posologie réduite chez le sujet âgé																																																										
codéine	orale	20 à 60 mg	60 à 120 mg	100mg	300mg	Ces doses max peuvent être dépassées tant que les effets indésirables sont contrôlés																																																										
gabapentine	orale	300 mg	900 à 3.6g	1.6 g	4.8g	Posologie d’installation progressive																																																										
ibuprofène	orale	200 à 400 mg	400mg à 1.2 g	800mg	2.4 g																																																											
morphine	orale	10 mg	60 mg			pas de posologie maximale tant que les effets indésirables sont contrôlés																																																										
paracétamol	orale	500mg à 1g	2 à 3g	1g	4g	Intervalle minimum de 4 heures entre les prises																																																										
tramadol	orale	50 à 100 mg	200 à 400 mg																																																													
Pédiatrie	Des syndromes de Reye (maladie rare mais très grave associant principalement des troubles neurologiques et une atteinte du foie) ont été observés chez des enfants présentant des maladies virales et recevant de l’aspirine. « En conséquence : en cas de maladie virale, comme la varicelle ou un épisode d’allure grippal : ne pas administrer d’aspirine à un enfant sans l’avis d’un médecin. En cas d’apparition de trouble de la conscience ou du comportement et de vomissements chez un enfant prenant de l’aspirine, prévenez immédiatement un médecin) <table><tr><th>DCI</th><th>voie</th><th colspan="2">Dose à répartir sur 24h</th><th></th></tr><tr><td></td><td></td><td>De 1 à 30 mois</td><td>De 30 mois à 15 ans</td><td></td></tr><tr><td>Acide acétyl salicylique</td><td>orale</td><td>25 à 50mg/kg jusque 80 mg/kg</td><td>25 à 50 mg/kg jusque 100 mg/kg</td><td>En 4 à 6 prises par 24h</td></tr><tr><td>codéine</td><td>orale</td><td colspan="2">Enfant de 12 à 15 ans (40 à 50 kg) : 1 mg/kg</td><td>CI avant 12 ans Les prises devront être espacées de 6 heures au minimum</td></tr><tr><td>ibuprofène</td><td>orale</td><td>De 3 à 30 mois 20 à 30mg/kg</td><td>20 à 30 mg/kg *</td><td>En 3 à 4 prises *Plafonné à 1200mg (pipette/kg)</td></tr><tr><td>paracétamol</td><td>Orale rectale</td><td>60mg/kg</td><td>60mgkg</td><td>15 mg/kg/prise toutes les 6 heures</td></tr></table>	DCI	voie	Dose à répartir sur 24h					De 1 à 30 mois	De 30 mois à 15 ans		Acide acétyl salicylique	orale	25 à 50mg/kg jusque 80 mg/kg	25 à 50 mg/kg jusque 100 mg/kg	En 4 à 6 prises par 24h	codéine	orale	Enfant de 12 à 15 ans (40 à 50 kg) : 1 mg/kg		CI avant 12 ans Les prises devront être espacées de 6 heures au minimum	ibuprofène	orale	De 3 à 30 mois 20 à 30mg/kg	20 à 30 mg/kg *	En 3 à 4 prises *Plafonné à 1200mg (pipette/kg)	paracétamol	Orale rectale	60mg/kg	60mgkg	15 mg/kg/prise toutes les 6 heures																																	
DCI	voie	Dose à répartir sur 24h																																																														
		De 1 à 30 mois	De 30 mois à 15 ans																																																													
Acide acétyl salicylique	orale	25 à 50mg/kg jusque 80 mg/kg	25 à 50 mg/kg jusque 100 mg/kg	En 4 à 6 prises par 24h																																																												
codéine	orale	Enfant de 12 à 15 ans (40 à 50 kg) : 1 mg/kg		CI avant 12 ans Les prises devront être espacées de 6 heures au minimum																																																												
ibuprofène	orale	De 3 à 30 mois 20 à 30mg/kg	20 à 30 mg/kg *	En 3 à 4 prises *Plafonné à 1200mg (pipette/kg)																																																												
paracétamol	Orale rectale	60mg/kg	60mgkg	15 mg/kg/prise toutes les 6 heures																																																												

DOULEUR NEUROPATHIQUE		
Antidépresseurs tricycliques	Action + sur le fond douloureux (brûlures) Amitriptyline (Laroxyl®), Clomipramine (Anafranil®) - Commencer à faibles doses (penser aux gouttes), Augmenter progressivement - Prise unique le soir - Doses efficaces : 25-75 mg - Effets indésirables +++ : sédation, confusion, sécheresse buccale, vertiges, prise de poids - A éviter chez la personne âgée - Efficace dans l'anxiété, les troubles du sommeil	
Antidépresseurs IRSNA	Duloxétine (Cymbalta®) : 30 à 120 mg, AMM DN diabétiques pour les polyneuropathies Effets indésirables : nausées, somnolence, vertiges, prise de poids Venlafaxine (Effexor®) : 37,5 à 150 mg 2 ^{ème} intention	
Antiépileptiques	Prégabaline (Lyrica®) : 150 à 600mg/jour en 2 prises (parfois 3) en gélules ou suspension buvable Gabapentine (Neurontin®) : 1200 à 3600 mg/jour en 3 prises. Début à très faibles doses puis augmentation progressive car effets indésirables fréquents : vertiges, somnolence, confusion, nausées, prise de poids, hépatiques	
Règles	D'abord monothérapie jusqu'à dose maximale si bien supporté → Associations possibles Mais parfois peu efficace, action en au moins 15 jours – 1 mois, per os uniquement (sauf ATD tricycliques)	
Abus et dépendance à la prégabaline	Être attentif aux demandes exagérées Y penser pour pouvoir aider le patient en cas de dépendance	
Opiacées en 2 ^{ème} intention	Pour les douleurs mixtes Tramadol : double action (opiacé et monoaminergique), surtout dans les polyneuropathies, forme LP Morphine : attention aux douleurs chroniques bénignes, escalade thérapeutique...	
Topiques	Douleurs localisées : - Douleur post-zostérienne, cicatrices, moignons, polyneuropathies - Uniquement si la zone est bien délimitée. - Efficacité sur l'allodynie +++ - Contre-indications : infection locale, brûlure, plaie... - Intérêts : action rapide, pas de passage systémique, pas de comorbidité, association facile.	Emplâtres de lidocaïne (Versatis®) : - Peu d'effets indésirables (irritation, allergie) - 1 à 3 patches, à découper - Application pendant 12 heures la journée - Délivrance ambulatoire
SUIVI DU PATIENT		
Prescription, dispensation et administration de médicaments stupéfiants	La prescription des opioïdes forts doit être rédigée en toutes lettres sur ordonnance sécurisée mentionnant : posologie par prise, nombre de prises quotidiennes et durée du traitement, fixée légèrement à une période maximale de 28 jours pour les formes orales et de 7 jours pour les formes injectables, sauf en cas d'utilisation d'un système actif de perfusion (28 jours). Inscription à l'ordonnancier des stupéfiants, vérification des antécédents de délivrance du patient (chevauchement) Délivrance autorisée de la totalité de la prescription si l'ordonnance date de < 3 jours, sinon soustraire le nombre de comprimés par rapport à la date de l'ordonnance. Définir la molécule, la concentration, la valeur du débit continu, la dose des bolus, la période réfractaire entre les bolus, le nombre maximum de bolus par heure, la voie d'administration Signer et horodater. Protocole de surdosage au dos : en cas de surdosage aux opioïdes : - Signes d'alerte : somnolence et FR ≤ 10/min - Conduite à tenir : surveillance immédiate : - Stimuler + O ₂ - Constantes (FR, saturation en O ₂ , pouls, TA) - Voie veineuse +/- bilan sanguin - Suspendre tout traitement antalgique → PCA et PSE : arrêt du taux de base → TTS (Durogésic®) : ablation du patch	
	Si FR ≤ 10/min Appeler la réanimation et le médecin de la salle + protocole Naloxone : - Diluer 1 ampoule de Naloxone (0,4 mg/mL) avec 9mL de sérum physiologique - Si possible aspirer 10 mL de sang et brancher la seringue au robinet proximal - Injecter 1 mL toutes les 1 à 2 min jusqu'à FR = 12/min	Si FR > 10/min Appeler le médecin Réadaptation du traitement antalgique
	Ensuite, vérifier à nouveau la programmation de la pompe, jusqu'à la concentration de la cassette. Attention aux infections invasives à pneumocoques.	
	Analgésiques morphiniques	
Analgésiques morphiniques agonistes	alléfantanil Rapifen (H), codéine, dihydrocodéine Dioslin, fentanyl Actiq Durogésic Fentanyl (H), hydromorphone Sophidone, méthadone, morphine Actiskenan Kapanol Moscontin Oramorph Sévredol Skenan, oxycodone Oxycontin Oxynorm, péthidine, rémifentanyl Ultiva (H), sufentanil Sufenta (H), tramadol Biodalgic Contramal Monalgic Moscontin Monomonal Takadol Topalgic Zomadol Zomalgic Iperon Zaldiar... CI → Morphiniques agonistes partiel naltrexone Nalorex Revia pour Palier III AD → Morphiniques agonistes partiel naltrexone Nalorex Revia pour Palier II AD → alcool ...ATD... autres analgésiques morphiniques agonistes antinociceptifs morphine-like desomorphine morphine ou morphiniques vrais codéine codéine codéine ...ATD... barbituriques benzodiazépines et apparentés ...ATD... autres déprimeurs du SNC Diminution de l'effet antalgique Majoration de l'effet sédatif Altération de la vigilance Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage Majoration de la dépression centrale • analgésiques morphiniques agonistes purs palier III + méthadone (substitution) - alléfantanil Rapifen (H) - fentanyl Actiq Durogésic Fentanyl (H) - hydromorphone Sophidone - méthadone - morphine Actiskenan Kapanol Moscontin Oramorph Sévredol Skenan - oxycodone Oxycontin Oxynorm - péthidine - rémifentanyl Ultiva (H) - sulfentanil Sufenta (H) • agonistes-antagonistes - nalbuphine - buprénorphine Suboxone Subutex Temgésic Diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage	
Fentanyl	En plus des interactions médicamenteuses communes aux morphiniques et analgésiques morphiniques de palier III AD → rifampicine Rifadine Rimactan Rifater Rifinah Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques PE → Inhibiteurs puissants du CYP 3A4 itraconazole Sporanox, kétoconazole Nizoral (ATU), voriconazole Vfend (H), posaconazole Noxafil (H) PE → érythromycine, clarithromycine, tétracycline PE → ritonavir, nelfinavir / bopéprévir télaprévir Diminution des concentrations plasmatiques du fentanyl par augmentation de son métabolisme hépatique Préférer un autre morphinique Augmentation de l'effet déprimeur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique	
Morphine	morphine Actiskenan Kapanol Moscontin Oramorph Sévredol Skenan PE → rifampicine Rifadine Rimactan Rifater Rifinah Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la morphine et de son métabolite actif	
Péthidine	CI → IMAO non sélectifs iproniazide Marsilid CI → IMAO A sélectifs moclobémide Moclamine CI → IMAO B sélectifs rasagiline Azilect CI → sélégiline Déprénil Otrasele linézolide Zyvoxid (H) Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique diarrhée, tachycardie, sueurs, troubles mentaux, confusion voire coma	

Tramadol	CI IMAO non sélectifs iproniazide Marsilid CI IMAO A sélectifs moclobémide Moclamine CI linézolide Zyvoxid (H) AD carbamazépine Tégretol PE antivitamines K ...APEC antidépresseurs ISRS + venlafaxine Effexor ...APEC bupropion ...APEC IMAO B sélectifs rasagiline Azilect séléline Deprenyl (Orasol) ...APEC antidépresseurs tricycliques médicaments abaissant le seuil ...APEC antidépresseurs ondansétron Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique diarrhée, tachycardie, nausée, tremblements, confusion voire coma Risque de diminution des concentrations plasmatiques de tramadol Risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique Risque d'apparition de convulsions et/ou syndrome sérotoninergique Augmentation des concentrations plasmatiques de tramadol par diminution son métabolisme hépatique par le bupropion. De plus, risque de cumul avec par addition des effets des deux médicaments Risque d'apparition de convulsions et/ou syndrome sérotoninergique Risque accru de convulsions Risque de diminution de l'efficacité des deux traitements	
Buprénorphine	buprénorphine Suboxone Subutex Temgésic, nalbuphine Tous les agonistes-antagonistes buprénorphine, nalbuphine CI Morphiniques agonistes partiel naltrexone Nalorex Revia CI analgésiques morphiniques de palier III + méthadone AD analgésiques morphiniques de palier II AD antitussifs morphiniques vrais PE buprénorphine Suboxone Subutex Temgésic (en plus) itraconazole Sporanox, kétoconazole Nizoral (ATU) APEC inhibiteurs de protéases : amprénavir Agénérase, fosampénavir Telzir, atazanavir Réyataz, nelfinavir Viracept, ritonavir Norvir Kaletra APEC benzodiazépines et apparentés Risque de diminution de l'effet et/ou apparition d'un syndrome de sevrage Diminution de l'effet analgésique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage Augmentation des concentrations plasmatiques de buprénorphine par diminution de son métabolisme hépatique Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale Évaluer le rapport bénéfice/risque Informez le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites	« juste pour votre information »
Morphiniques agonistes partiel (Naltrexone, Nalmégène)	CI analgésiques morphiniques agonistes palier III CI morphiniques agonistes-antagonistes buprénorphine Subutex Temgésic nalbuphine CI morphiniques en traitement de substitution méthadone, buprénorphine Subutex AD antitussif analgésiques morphiniques Agonistes palier II (codéine tramadol) Risque de diminution de l'effet analgésique Risque de diminution de l'effet analgésique et/ou apparition d'un syndrome de sevrage Risque d'apparition d'un syndrome de sevrage Risque de diminution de l'effet analgésique	
Bon usage du paracétamol et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	Ces médicaments ne peuvent plus être présentés en libre accès. A compter du 15 janvier 2020, les médicaments contenant du paracétamol et certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (ibuprofène et aspirine) doivent tous être placés derrière le comptoir du pharmacien. Cette mesure vise à favoriser le bon usage de ces médicaments d'utilisation courante. Ces médicaments seront toujours disponibles sans ordonnance. Le paracétamol et les AINS sont les médicaments les plus utilisés en automédication comme antalgiques (anti-douleurs) ou antipyrétiques (anti-fièvre) chez les adultes et les enfants. Actuellement, certains de ces médicaments peuvent être placés en libre accès dans la pharmacie. Ces médicaments sont sûrs et efficaces lorsqu'ils sont correctement utilisés, mais présentent des risques lors d'une utilisation inadéquate. Afin de favoriser le bon usage de ces médicaments d'utilisation courante, l'ANSM a décidé qu'à compter du 15 janvier 2020, ces médicaments ne pourront plus être présentés en libre accès dans les pharmacies, renforçant ainsi le rôle de conseil du pharmacien auprès des patients qui souhaitent en disposer sans ordonnance. Cette mesure s'inscrit dans la continuité des actions menées par l'Agence pour sécuriser l'utilisation de ces médicaments, notamment l'arrivée dans les prochains mois d'un message sur les boîtes des médicaments contenant du paracétamol afin d'alerter sur le risque pour le foie en cas de surdosage En cas de douleur et/ou fièvre, notamment dans un contexte d'infection courante comme une angine ou une toux, l'ANSM rappelle aux patients et aux professionnels de santé de privilégier l'utilisation du paracétamol en respectant les règles de bon usage. - Prendre la dose la plus faible, le moins longtemps possible - Respecter la dose maximale par prise, la dose maximale quotidienne, l'intervalle minimum entre les prises et la durée maximale de traitement recommandée (3 jours en cas de fièvre, 5 jours en cas de douleur, en l'absence d'ordonnance) - Vérifier la présence de paracétamol dans les autres médicaments (utilisés pour douleurs, fièvre, allergies, symptômes du rhume ou état grippal) - Alerter les populations particulières (-50 kg, insuffisance hépatique légère à modérée, insuffisance rénale sévère, alcoolisme chronique...) En cas d'utilisation d'un AINS : - Utiliser les AINS à la dose minimale efficace, pendant la durée la plus courte - Arrêter le traitement dès la disparition des symptômes - Éviter les AINS en cas de varicelle - Ne pas prolonger le traitement au-delà de 3 jours en cas de fièvre - Ne pas prolonger le traitement au-delà de 5 jours en cas de douleur - Ne pas prendre deux médicaments AINS en même temps - L'ANSM rappelle que tous les AINS sont contre-indiqués à partir du début du 6^{ème} mois de grossesse.	

PHARMACIE CLINIQUE : RHUMATISME INFLAMMATOIRE CHRONIQUE

INTRODUCTION

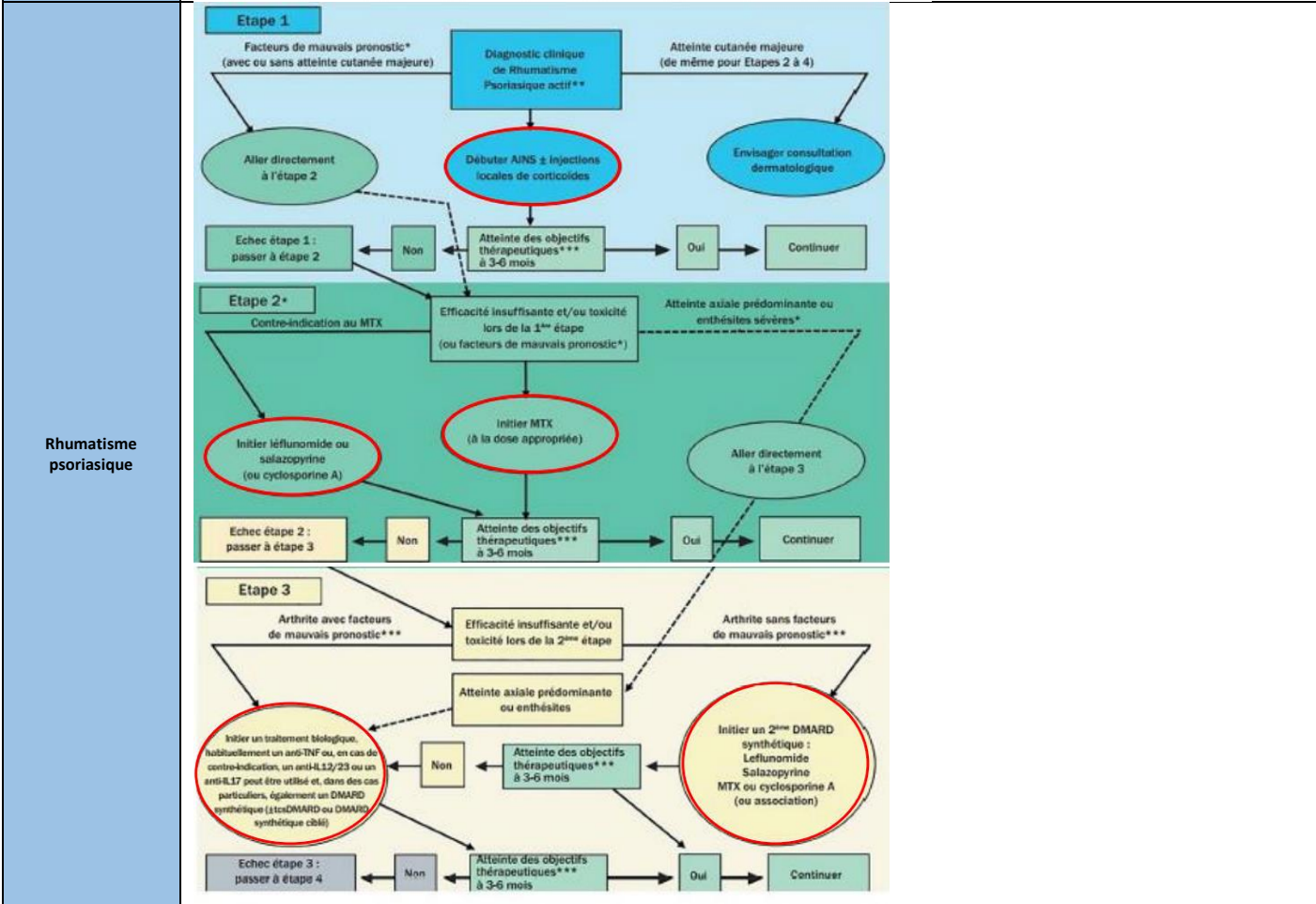
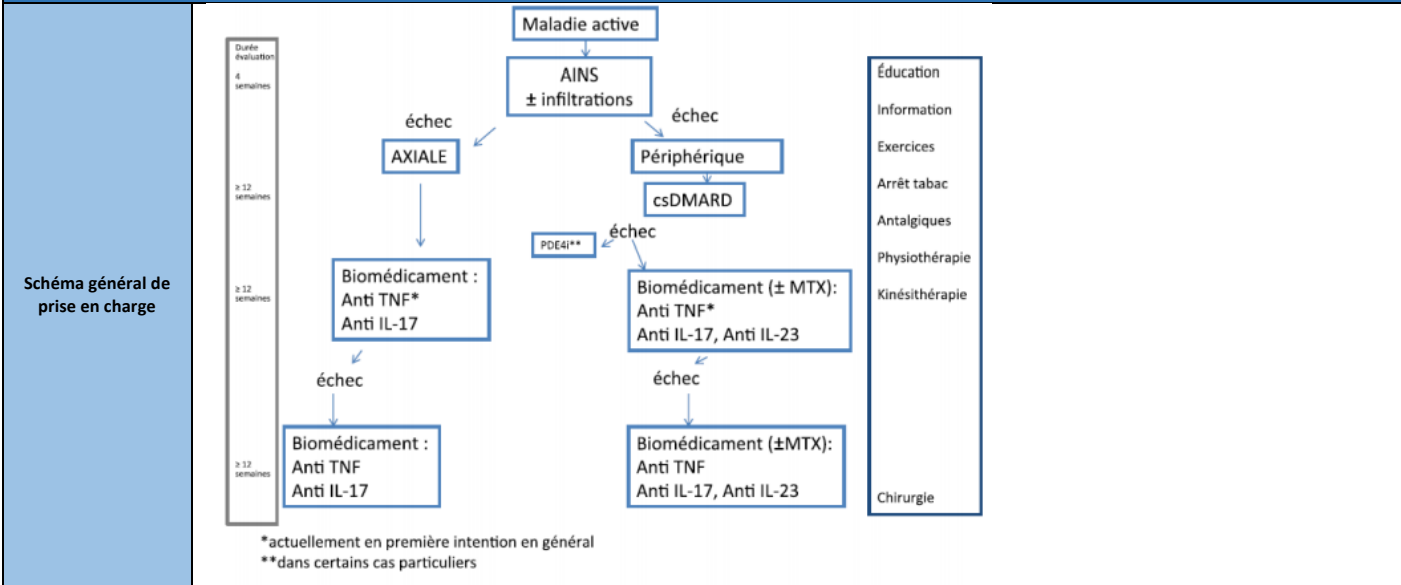
Définition	Les rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) sont des maladies des articulations caractérisées par des douleurs qui réveillent la nuit et qui sont plus importantes le matin que le soir. Ces douleurs articulaires s'accompagnent de gonflements articulaires (arthrite) et de raideurs articulaires plus importantes le matin. Evolution par poussées Les principaux rhumatismes inflammatoires chroniques sont : - La polyarthrite rhumatoïde (PR) - Les spondyloarthrites dont la spondylarthrite ankylosante (SA ou SpA) - Le rhumatisme psoriasique (Rhum Pso) La PR est le plus fréquent des RIC (0,8% de la population). Elle touche plus particulièrement les femmes (3 malades sur 4 sont des femmes). L'âge moyen au moment du diagnostic se situe entre 40 et 50 ans. La SA entraîne une inflammation essentiellement de la colonne vertébrale et des articulations du bassin. Elle touche les adultes jeunes, le plus souvent avant 40 ans, plus fréquent chez l'homme. 0,3% de la population. Evolution vers l'enraidissement → « ankylose » Le RhumPso est caractérisé par son association à un psoriasis cutané. Il touche indifféremment les hommes et les femmes et débute le plus souvent entre 30 et 50 ans. Il existe de nombreuses formes cliniques, certaines très proches de la PR, d'autres très proches de la SPA et enfin d'autres mixtes																				
Localisations anatomo-pathologiques différentes	PR : la membrane synoviale s'épaissit et produit en quantité anormale du liquide synovial aboutissant à la formation de ce que l'on appelle le pannus qui peut détruire progressivement le cartilage et l'os. SPA : Atteinte des enthèses, c'est à dire les zones d'insertion sur l'os des tendons, des ligaments ou de la capsule articulaire																				
Objectifs de l'enseignement	- Positionner le traitement d'un patient dans la stratégie thérapeutique - Proposer des modalités d'optimisation du traitement - Connaître le suivi du patient																				
STRATEGIE THERAPEUTIQUE, OPTIMISATION DU TRAITEMENT ET SUIVI DU PATIENT																					
POLYARTHRITE RHUMATOÏDE																					
Traitement de fond																					
Cas clinique	Femme de 35 ans qui consulte un rhumatologue pour des douleurs des poignets et des mains mal calmées par la prise journalière de 3 g de paracétamol. Elle se plaint aussi de douleurs des épaules et des genoux avec une raideur articulaire, le matin, qui ne régresse qu'au bout d'une heure. Elle se dit incapable de couper sa viande, d'ouvrir un pot de confiture et de réaliser les gestes fins et précis Après un bilan complet le diagnostic de PR est porté. Quels sont les différents traitements de fond disponibles dans la PEC de la PR ? Quels sont leurs objectifs thérapeutiques ?																				
Objectifs thérapeutiques	Objectifs thérapeutiques : - Contrôler l'activité de la maladie (limiter les poussées) - Réduire la douleur - Limiter les destructions articulaires - Limiter les pertes de fonctionnalité - Optimiser la qualité de vie des patients Réponse au TTT généralement observée après 4 à 8 semaines Privilégier la voie orale Une seule prise hebdomadaire (éventuellement répartie en 3 prises sur 24h) Instauration dans la PR : - soit d'emblée la dose cible (15mg/sem en général) - soit 2 semaines à 10mg/sem puis 15mg /sem Posologie max : 0,3mg/kg/sema Adaptation selon la créat <pre> graph TD A[Traitement de fond] --> B[Conventionnels synthétiques (csDMARD)] A --> C[Ciblés (tDMARD)] B --> B1[Méthotrexate] B --> B2[Léflunomide] B --> B3[Sulfasalazine] B --> B4[Hydroxychloroquine] C --> D[Biologiques (bDMARD)] C --> E[Synthétiques ciblés (tsDMARD)] D --> D1[Anti-TNF-α] D --> D2[Anti-IL6] D --> D3[Anti-IL1] D --> D4[Abatacept] D --> D5[Rituximab] E --> E1[Inhibiteurs JAK] </pre>																				
Traitement en 1^{ère} intention	Instauration d'un traitement de fond : « urgence thérapeutique », « fenêtre d'opportunité thérapeutique » Chef de file : cDMARD en 1^{ère} intention <table border="1"> <thead> <tr> <th>Spécialité</th><th>Présentation/dosage</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Imeth®</td><td>Comprimés à 10mg</td></tr> <tr> <td>Novatrex®</td><td>Comprimés à 2,5mg</td></tr> <tr> <td>Methotrexate Bellon®</td><td>Seringues pré-remplies</td></tr> <tr> <td>Imeth®</td><td>Comprimés à 10mg, 20mg, 100mg</td></tr> <tr> <td>Arava® & génériques</td><td>Comprimés à 10mg, 20mg, 100mg</td></tr> <tr> <td>Salazopyrine®</td><td>Comprimés enrobés gastro-résistants à 500mg</td></tr> </tbody> </table>	Spécialité	Présentation/dosage	Imeth®	Comprimés à 10mg	Novatrex®	Comprimés à 2,5mg	Methotrexate Bellon®	Seringues pré-remplies	Imeth®	Comprimés à 10mg, 20mg, 100mg	Arava® & génériques	Comprimés à 10mg, 20mg, 100mg	Salazopyrine®	Comprimés enrobés gastro-résistants à 500mg						
Spécialité	Présentation/dosage																				
Imeth®	Comprimés à 10mg																				
Novatrex®	Comprimés à 2,5mg																				
Methotrexate Bellon®	Seringues pré-remplies																				
Imeth®	Comprimés à 10mg, 20mg, 100mg																				
Arava® & génériques	Comprimés à 10mg, 20mg, 100mg																				
Salazopyrine®	Comprimés enrobés gastro-résistants à 500mg																				
Place des corticoïdes dans la PR	En association aux traitements de fond, en attendant leur efficacité ou lors d'une poussée expliquée par un événement intercurrent En cas de manifestations extra-articulaires systémiques Plus rarement à visée palliative, en cas de contre-indication aux traitements de fond classiques et aux biothérapies, aux AINS ou en cas d'échec de la plupart de ces traitements																				
Contre-indications de l'utilisation du MTX	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Contre-indications</th><th>Bilan pré-thérapeutique</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Insuffisance hépatique sévère</td><td>Bilan hépatique : ASAT/ALAT, bilirubine, albumine</td></tr> <tr> <td>Insuffisance rénale sévère</td><td>Bilan rénal : créatinémie, DFG</td></tr> <tr> <td>Leucopénie, thrombopénie ou anémie sévère.</td><td>NFS, plaquettes</td></tr> <tr> <td>Infections aiguës ou chroniques sévères et syndrome d'immunodéficience</td><td>Sérologies Hépatites B et C, VIH</td></tr> <tr> <td>Grossesse (tératogène) et allaitement</td><td>Radiographie pulmonaire</td></tr> <tr> <td>Stomatite, ulcères de la cavité buccale et maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive diagnostiquée</td><td>Test de grossesse</td></tr> <tr> <td>Alcoolisme</td><td></td></tr> <tr> <td>Hypersensibilité au méthotrexate ou à l'un des excipients mentionnés</td><td></td></tr> <tr> <td>Administration de vaccins vivants</td><td></td></tr> </tbody> </table>	Contre-indications	Bilan pré-thérapeutique	Insuffisance hépatique sévère	Bilan hépatique : ASAT/ALAT, bilirubine, albumine	Insuffisance rénale sévère	Bilan rénal : créatinémie, DFG	Leucopénie, thrombopénie ou anémie sévère.	NFS, plaquettes	Infections aiguës ou chroniques sévères et syndrome d'immunodéficience	Sérologies Hépatites B et C, VIH	Grossesse (tératogène) et allaitement	Radiographie pulmonaire	Stomatite, ulcères de la cavité buccale et maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive diagnostiquée	Test de grossesse	Alcoolisme		Hypersensibilité au méthotrexate ou à l'un des excipients mentionnés		Administration de vaccins vivants	
Contre-indications	Bilan pré-thérapeutique																				
Insuffisance hépatique sévère	Bilan hépatique : ASAT/ALAT, bilirubine, albumine																				
Insuffisance rénale sévère	Bilan rénal : créatinémie, DFG																				
Leucopénie, thrombopénie ou anémie sévère.	NFS, plaquettes																				
Infections aiguës ou chroniques sévères et syndrome d'immunodéficience	Sérologies Hépatites B et C, VIH																				
Grossesse (tératogène) et allaitement	Radiographie pulmonaire																				
Stomatite, ulcères de la cavité buccale et maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive diagnostiquée	Test de grossesse																				
Alcoolisme																					
Hypersensibilité au méthotrexate ou à l'un des excipients mentionnés																					
Administration de vaccins vivants																					

Posologie habituelles et modalités de prise du MTX	<table><tr><th>Spécialité</th><th>Présentation/dosage</th><th>Posologie</th></tr><tr><td>Imeth® Novatrex® Methotrexate Bellon®</td><td>Comprimés à 10 mg Comprimés à 2,5 mg</td><td>7,5 mg à 15 mg 1 prise/sem</td></tr><tr><td>Imeth® Metoject®</td><td>Seringues pré-remplies</td><td rowspan="2">7,5 mg à 25 mg 1 injection SC ou IM/sem</td></tr><tr><td>Metoject® Nordimet®</td><td>Stylos pré-remplis</td></tr></table>	Spécialité	Présentation/dosage	Posologie	Imeth® Novatrex® Methotrexate Bellon®	Comprimés à 10 mg Comprimés à 2,5 mg	7,5 mg à 15 mg 1 prise/sem	Imeth® Metoject®	Seringues pré-remplies	7,5 mg à 25 mg 1 injection SC ou IM/sem	Metoject® Nordimet®	Stylos pré-remplis
	Spécialité	Présentation/dosage	Posologie									
Imeth® Novatrex® Methotrexate Bellon®	Comprimés à 10 mg Comprimés à 2,5 mg	7,5 mg à 15 mg 1 prise/sem										
Imeth® Metoject®	Seringues pré-remplies	7,5 mg à 25 mg 1 injection SC ou IM/sem										
Metoject® Nordimet®	Stylos pré-remplis											
	Privilégier la voie orale Une seule prise hebdomadaire, éventuellement répartie en trois prises sur 24 heures. Instauration à posologie progressive : - Posologie d'initiation entre 7,5mg et 15mg/semaine - Augmentation par paliers de 2,5 à 5mg/semaine toutes les 2 à 4 semaines selon la tolérance et l'efficacité - Posologie maximale de 20mg/semaine per os et 25mg/semaine par voie SC → Réponse au traitement généralement observée après 4 à 8 semaines Adaptation posologique selon la clairance de la créatine Aussi l'ANSM demande : - Aux médecins de mentionner systématiquement sur l'ordonnance et de manière bien visible le jour de la semaine où le médicament doit être pris. Ce dernier doit être déterminé avec le patient afin d'éviter toute confusion - Aux pharmaciens d'officine de s'assurer que le patient comprend les modalités de prise du méthotrexate, et notamment sa fréquence et d'indiquer sur le feuillet destiné au patient et sur la boîte le jour de prise et lui remettre le feuillet à chaque délivrance.											
En cas d'oubli de prise	Si une dose est oubliée, elle peut être prise le lendemain. Le traitement sera recommencé la semaine suivante, au jour habituel de prise. Si la dose n'est pas prise au bout de 48h, il est préférable d'attendre la semaine suivante et le jour habituel de prise pour prendre le traitement. La dose ne doit jamais être doublée.											
Effets indésirables	Troubles digestifs (20%) : diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales, perte d'appétit Stomatites, ulcères buccaux, gingivites Elévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT), de la bilirubine, de la PAL Leucopénie, thrombopénie, anémie Infections Néphrotoxicité à fortes doses Pneumopathie interstitielle (!\Toux) → Co-prescription d'acide folique : 5mg/semaine, 24 ou 48h après la prise de MTX (car l'acide folique antagonise les effets du MTX s'il est donné oncomitamment). Fractionner la prise pour 7 la tolérance Suivi biologique : bilans hématologique, rénal et hépatique régulier Les réactions indésirables les plus graves du méthotrexate sont une dépression médullaire, une toxicité pulmonaire, une hépatotoxicité, une toxicité rénale, une neurotoxicité, des événements thrombo-emboliques, un choc anaphylactique, un syndrome de Stevens-Johnson											
Interactions médicamenteuses	Madame B souhaite se rendre au Gabon pour un voyage organisé de 15 jours. Son médecin généraliste lui conseille de se faire vacciner contre la fièvre jaune. Qu'en pensez-vous ? Contre-indications : - Vaccins vivants atténués - Acide acétylsalicylique utilisé à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires (MTX ≥20mg/sem) - Acitrétine - Probenécide - Triméthoprime Thésaurus des interaction médicamenteuses : - AINS - Ciprofloxacine - Pénicillines											
Désir de grossesse et risque tératogène	Si Me B s'était récemment fait retirer son dispositif intra-utérin dans un contexte de désir de grossesse quel traitement de 1^{ère} intention lui aurait alors été prescrit ? Centre de Référence sur les Agents Tératogènes C R A T LEF : Tératogène Procédure d'élimination accélérée MTX : Tératogène/mutagène : Une contraception efficace est requise pendant toute la durée du traitement. La contraception doit être maintenue pendant 3 mois chez l'homme après l'arrêt du traitement											
Sulfasalazine	<table><tr><th>Spécialité</th><th>Présentation/dosage</th><th>Posologie</th></tr><tr><td>Salazopyrine®</td><td>Comprimés enrobés gastro-résistants à 500mg</td><td>2 g/jour, soit 4 comprimés par jour. Cette posologie sera atteinte au bout de 4 semaines par paliers hebdomadaires de 0,5 g (1 comprimé).</td></tr></table> Pas de modalités particulières de prescription ou de dispensation Indication en PR, RCH, maladie de Crohn colique (SMR faible aujourd'hui). 1^{ère} en ligne en PR en cas de CI au MTX Contre-indications : - Hypersensibilité à la substance active, ses métabolites, à l'un des excipients, aux sulfamides, aux salicylés - Déficit en G6PD : risque de déclenchement d'hémolyse - Porphyrisme Effets indésirables : troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, diarrhées, vomissements, nausées), céphalées, étourdissements, acouphènes, leucopénie, protéinurie, purpura, prurit, coloration en jaune de la peau et des liquides biologiques, toux Interactions médicamenteuses : - Digoxine : précaution d'emploi - Ponatinib : précaution d'emploi - Tédizolide : association déconseillée	Spécialité	Présentation/dosage	Posologie	Salazopyrine®	Comprimés enrobés gastro-résistants à 500mg	2 g/jour, soit 4 comprimés par jour. Cette posologie sera atteinte au bout de 4 semaines par paliers hebdomadaires de 0,5 g (1 comprimé).					
Spécialité	Présentation/dosage	Posologie										
Salazopyrine®	Comprimés enrobés gastro-résistants à 500mg	2 g/jour, soit 4 comprimés par jour. Cette posologie sera atteinte au bout de 4 semaines par paliers hebdomadaires de 0,5 g (1 comprimé).										

	Malgré un traitement à dose optimale depuis 3 mois, le tableau clinique s'aggrave avec plusieurs articulations gonflées et un score DAS28 à 4,0. - Quel est l'intérêt du score DAS28 ? - Quelle prise en charge peut être proposée ? Score composite (clinique + biologique) mesurant l'activité de la polyarthrite rhumatoïde Score composite (clinique et biologique) mesurant l'activité de la PR Prend en compte : - l'évaluation de la douleur et des synovites sur les 28 sites articulaires par mobilisation ou pression - la valeur de la vitesse de sédimentation globulaire - l'appréciation globale du patient sur une échelle visuelle analogique de 100 millimètres $DAS = 0,55 \times (\text{indice articulaire} : 28) + 0,284 \times (\text{synovites} : 28) + 0,33 \times \log VS + 0,0142 \times \text{appréciation globale du patient}$ Résultats : - $DAS \leq 2,6 \rightarrow$ PR en rémission - $2,6 < DAS \leq 3,2 \rightarrow$ PR faiblement active - $3,2 < DAS \leq 5,1 \rightarrow$ PR modérément active - $DAS > 5,1 \rightarrow$ PR très active																		
Score DAS 28																			
2 ^{ème} ligne de traitement	1^{re} ligne (reco 6-8) Diagnostic de polyarthrite rhumatoïde MÉTOTHREXATE (MTX) : posologie optimale (15-30 mg/Si) en 4-8 S Corticoides : dose cumulée faible, 6 mois max Amélioration significative à 3 mois et atteinte de l'objectif à 6 mois ? NON 2^{ème} ligne et plus (reco 9-11) FACTEURS DE MAUVAIS PRONOSTIC : Erosions, RF / ACPA, activité modérée à forte, échec de ≥ 2 csDMARDs OUI Image of Fig. 3 Si contre-indication au MTX Léflunomide (LEF) 20 mg/j ou Sulfasalazine (SSZ) jusqu'à 2-3 g/j Corticoides : dose cumulée faible, 6 mois max OUI : poursuivre le traitement puis, si rémission prolongée sans corticoïde, discuter la décroissance du csDMARD Objectif : - Rémission ($DAS28 < 2,6$) - Faible activité $2,6 \leq DAS28 \leq 3,2$ Evaluation de l'observance ++, mauvaise observance = cause fréquente d'échec thérapeutique																		
	Thérapies ciblées (tDMARD) Biologiques (bDMARD) Anti-TNFα Anti-IL6 Anti-IL1 Abatacept Rituximab Synthétiques ciblés (tsDMARD) Inhibiteurs JAK																		
	En 2^{ème} ligne dans le traitement de la PR active, modérée à sévère en association avec le méthotrexate en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs), y compris le MTX En 1^{ère} ligne, le traitement de la PR sévère, active et évolutive de l'adulte, en association avec le méthotrexate, chez les adultes non précédemment traités par le MTX ou autre DMARDs <table><tr><th>DCI</th><th>Spécialités</th><th>En monothérapie</th></tr><tr><td>Infliximab</td><td>REMICADE® Inflectra® - Flixabi® - Remsima® - Zessly®</td><td>NON</td></tr><tr><td>Etanercept</td><td>ENBREL® 25mg, 50mg Bénépali® - Erelzi®</td><td>OUI en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du MTX est inadaptée</td></tr><tr><td>Adalimumab</td><td>HUMIRA® AMGEVITA - SOLYMBIC - HALIMATOZ - HULIO - HYRIMOZ - HEFIYA - IMRALDI</td><td></td></tr><tr><td>Certolizumab</td><td>CIMZIA®</td><td></td></tr><tr><td>Golimumab</td><td>SIMPONI®</td><td>NON</td></tr></table> Il n'y a pas de hiérarchie des molécules anti-TNFα fondée sur l'efficacité.	DCI	Spécialités	En monothérapie	Infliximab	REMICADE® Inflectra® - Flixabi® - Remsima® - Zessly®	NON	Etanercept	ENBREL® 25mg, 50mg Bénépali® - Erelzi®	OUI en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du MTX est inadaptée	Adalimumab	HUMIRA® AMGEVITA - SOLYMBIC - HALIMATOZ - HULIO - HYRIMOZ - HEFIYA - IMRALDI		Certolizumab	CIMZIA®		Golimumab	SIMPONI®	NON
DCI	Spécialités	En monothérapie																	
Infliximab	REMICADE® Inflectra® - Flixabi® - Remsima® - Zessly®	NON																	
Etanercept	ENBREL® 25mg, 50mg Bénépali® - Erelzi®	OUI en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du MTX est inadaptée																	
Adalimumab	HUMIRA® AMGEVITA - SOLYMBIC - HALIMATOZ - HULIO - HYRIMOZ - HEFIYA - IMRALDI																		
Certolizumab	CIMZIA®																		
Golimumab	SIMPONI®	NON																	
Thérapies ciblées dans la PR	CI absolues (RCP) : > Tuberculose active ou latente non traitée > Infections sévères > Insuffisance cardiaque modérée à sévère > Hypersensibilité CI absolues (AP) : > Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs > Infections non contrôlées (dont VIH et Hépatite B) CI relatives (AP) : > Lésions précancéreuses connues > Infections (hépatite C) > Maladie démyélinisante du SNC Interrogatoire et examen clinique > ATCD ou comorbidités : infections, néoplasies, contag tuberculeux Examens complémentaires : > Rx Thorax F + P > IDR Tuberculine 5U > Bandelette urinaire > NFS, EPS > Transaminases, > Sérologies hépatites B et C, VIH > AAN > Test de grossesse Réalisation de : > vaccins vivants si nécessaire																		
Conditions de prescription	Le rhumatologue prescrit l'Humira® 40mg (adalimumab) à raison d'une injection par semaine à Me B en ajout au MTX. Quelles sont les conditions de prescription de l'Humira® ? Médicament d'exception à prescription initiale hospitalière réservée : aux spécialistes et services DERMATOLOGIE, aux spécialistes et services HEPATO/GASTRO-ENTEROLOGIE, aux spécialistes et services MÉDECINE INTERNE, aux spécialistes et services OPHTALMOLOGIE, aux spécialistes et services PÉDIATRIE et aux spécialistes et services RHUMATOLOGIE Sauf Infliximab : réservé à l'usage hospitalier																		
Conseils en cas de traitement par anti-TNF	Conseils relatifs aux modalités d'administration, de conservation, d'élimination : - Conservation 2-8°C et respect de la chaîne du froid (sacoches isothermes) - Apprentissage du geste, rotation des sites d'injection - Sortir le produit 15 à 30 min avant l'injection - Filière DASRI Remplir le carnet de suivi : renseigner les dates d'injection et sites d'injection /!\ Exposition au soleil : protection solaire et exposition modérée (risque de cancers cutanés) Risque infectieux : consultation en cas de fièvre/frissons, blessure ou plaie → Ne pas réaliser l'infection et contacter le médecin Bonne hygiène corporelle et bucco-dentaire Attention à l'automédication Prévenir tous prescripteurs, dentiste, chirurgien...																		

En cas d'échec de cette 2 ^e ligne de traitement, quel(s) traitement(s) pourra/pourront être proposé(s) à Me B ?													
	Objectif : - rémission (DAS28 <2,6) - Faible activité 2,6 ≤ DAS28 ≤ 3,2 Evaluation de l'observance +++ Une mauvaise observance est une cause fréquente d'échec thérapeutique												
Autres traitements en cas d'échec de la 2 ^{ème} ligne de traitement	Autres traitements biologiques ciblés dans la PR <table><tr><td>Anakinra (Kineret®)</td><td>Ce médicament est indiqué dans le traitement des signes et symptômes de la PR en association avec le méthotrexate, chez les adultes dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante.</td></tr><tr><td>Abatacept (Orencia®)</td><td>Ce médicament, en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) incluant le méthotrexate (MTX) ou un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF)</td></tr><tr><td>Rituximab (Mabthera®)</td><td>Ce médicament, en association au méthotrexate, est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF).</td></tr><tr><td>Tocilizumab (Roactemra®)</td><td>Ce médicament, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF).</td></tr></table> Anakinra : peu utilisé, efficacité médiocre Abatacept, Rituximab, Tocilizumab : en cas d'échec ou d'intolérance aux anti-TNFα	Anakinra (Kineret®)	Ce médicament est indiqué dans le traitement des signes et symptômes de la PR en association avec le méthotrexate, chez les adultes dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante.	Abatacept (Orencia®)	Ce médicament, en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) incluant le méthotrexate (MTX) ou un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF)	Rituximab (Mabthera®)	Ce médicament, en association au méthotrexate, est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF).	Tocilizumab (Roactemra®)	Ce médicament, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF).				
	Anakinra (Kineret®)	Ce médicament est indiqué dans le traitement des signes et symptômes de la PR en association avec le méthotrexate, chez les adultes dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante.											
Abatacept (Orencia®)	Ce médicament, en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) incluant le méthotrexate (MTX) ou un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF)												
Rituximab (Mabthera®)	Ce médicament, en association au méthotrexate, est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF).												
Tocilizumab (Roactemra®)	Ce médicament, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF).												
Inhibiteurs de Janus kinases (JAKi)	<table><tr><td>Baricitinib</td><td>OLUMIANT® 2mg, 4mg cp</td><td>Traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs : Disease-Modifying Antirheumatic Drugs).</td><td>4mg 1 fois/jr 2mg 1 fois/jr (<i>patients > 75 ans, patients ayant ATCD d'infections chroniques ou récurrentes</i>)</td></tr><tr><td>Tofacitinib</td><td>XELJANZ® 5 et 10mg</td><td></td><td>5mg 2 fois/jr</td></tr><tr><td>Upadacitinib</td><td>RINVOQ® 15mg LP</td><td>En association au MTX ou en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadéquat</td><td>15 mg 1 fois/jr</td></tr></table> Baricitinib, Tofacitinib, Upadacitinib Médicament d'exception à prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en rhumatologie Effets indésirables : infections des voies aériennes supérieures, nausées, toux, hypercholestérolémies, élévation des enzymes hépatiques, lymphopénie, neutropénie, anémie Contre-indications : - Hypersensibilité à la molécule active ou aux excipients - Tuberculose active, infections graves, infections opportunistes - Insuffisance hépatique sévère - Grossesse et allaitement Suivi : bilan pré-thérapeutique + surveillance en cours de traitement : signes et symptômes d'infections, NFS et transaminases	Baricitinib	OLUMIANT® 2mg, 4mg cp	Traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs : Disease-Modifying Antirheumatic Drugs).	4mg 1 fois/jr 2mg 1 fois/jr (<i>patients > 75 ans, patients ayant ATCD d'infections chroniques ou récurrentes</i>)	Tofacitinib	XELJANZ® 5 et 10mg		5mg 2 fois/jr	Upadacitinib	RINVOQ® 15mg LP	En association au MTX ou en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadéquat	15 mg 1 fois/jr
	Baricitinib	OLUMIANT® 2mg, 4mg cp	Traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs : Disease-Modifying Antirheumatic Drugs).	4mg 1 fois/jr 2mg 1 fois/jr (<i>patients > 75 ans, patients ayant ATCD d'infections chroniques ou récurrentes</i>)									
Tofacitinib	XELJANZ® 5 et 10mg		5mg 2 fois/jr										
Upadacitinib	RINVOQ® 15mg LP	En association au MTX ou en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadéquat	15 mg 1 fois/jr										
NB : les patients atteints de PR ont un risque cardiovasculaire élevé comparable à celui des patients DT du fait de l'inflammation chronique et de l'utilisation de certains traitements comme les corticoïdes ou les AINS													

SPONDYLARTHRITE ET RHUMATISME PSORIASIQUE



Traitements	Sécukinumab (Cosentyx®) : anti-IL17A	Ce médicament, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs) antérieurs a été inadéquate Ce médicament est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.
	Ixékizumab (Taltz®) : anti-IL17A	Ce médicament, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs) antérieurs a été inadéquate
	Ustékinumab (Stelara®) : anti-IL12/IL23	Ustekinumab, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatisme non-biologique (DMARD) a été inadéquate

PHARMACIE CLINIQUE : MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN

STRATEGIE THERAPEUTIQUE

STRATEGIE THERAPEUTIQUE											
Objectifs thérapeutiques	Pas de schéma thérapeutique unique consensuel du fait de la diversité des localisations Plusieurs algorithmes de PEC établis en fonction des profils type des patients (degré de sévérité/activité de la maladie/localisation/extension) Escalade thérapeutique progressive selon évaluation initiale et réponse aux divers traitements → Induire une rémission et la maintenir, obtenir une cicatrisation de la muqueuse intestinale, maintenir un bon état nutritionnel, améliorer la qualité de vie										
Schéma thérapeutique	Maladie de Crohn Utilisation de corticoïdes On utilise d'abord le traitement pharmacologique : corticoïdes, anti-inflammatoires locaux, immunosuppresseurs et biothérapies (anti-TNFα, anti-IL-12/IL-23 et anti-α4-β7) Si complications ou réponse insuffisante, on passe au traitement chirurgical (ablation des zones atteintes) : proctocolectomie avec iléostomie Rectocolite hémorragique (RCH) Utilisation des anti-inflammatoires aminosalicylés On utilise d'abord le traitement pharmacologique : corticoïdes, anti-inflammatoires locaux, immunosuppresseurs et biothérapies (anti-TNFα, anti-IL-12/IL-23 et anti-α4-β7) Si complications ou réponse insuffisante, on passe au traitement chirurgical (ablation des zones atteintes) : proctocolectomie avec iléostomie										
Corticoïdes	Traitement d'induction et de maintien de la rémission : plusieurs semaines voire plusieurs mois de traitement. Arrêt progressif une fois la rémission atteinte Différentes formes galéniques disponibles : poussées d'intensité faible à modérée par voie orale/rectale, poussées d'intensité sévère par voie parentérale Contre-indications : - Etats infectieux ou mycoses non contrôlés - Ulcère gastroduodénal évolutif - Etats psychotiques non contrôlés par un traitement - Vaccins vivants atténués Interactions médicamenteuses : - Acide acétylsalicylique - Anti-inflammatoires non stéroïdiens - Vaccins vivants atténués Les principaux corticoïdes utilisés : bétaméthasone, méthyprednisolone, prednisolone, prednison, hydrocortisone, budesonide Rôle du pharmacien +++ Effets indésirables : attention à l'hypercorticisme (ou syndrome de Cushing iatrogène) - Troubles hydroélectrolytiques : hypokaliémie (crampes), rétention hydrosodée (oedèmes) - Troubles du métabolisme phosphocalcique conduisant souvent à de l'ostéoporose - Etat d'immunosuppression favorisant la survenue de complications infectieuses - Troubles digestifs : gastralgies, ulcères gastroduodéaux, hémorragies ulcéreuses, perforations d'ulcères - Troubles endocriniens : effet diabétogène, irrégularité menstruelle, hyperlipidémie - Troubles neuropsychiques : excitation, nervosité, insomnie, accès d'allure maniaque, états confusionnels - Troubles oculaires : cataracte, glaucome - Troubles cutanés : fragilité de la peau, vergetures, acné → Surveillance clinico-biologique, optimisation										
Anti-inflammatoires aminosalicylés	Traitement d'attaque des poussées et traitement d'entretien. Action anti-inflammatoire locale directe Différentes formes galéniques disponibles : Mésalazine, Sulfasalazine → Traitement de 1^{ère} intention dans la RH, efficacité remise en cause dans la maladie de Crohn.	<table><tr><th>DCI</th><th>Formes galéniques</th><th>Posologies usuelles (RCH)</th></tr><tr><td>Mésalazine (Fivasa®, Pentasa®, Rowasa®)</td><td>Cp à 250/400/500/800/1000mg Suppositoires 500 ou 1000mg Susp rectale 1g/100ml</td><td>Per os : 4 g/jour en 2 ou 4 prises après le repas Suppo : 2 à 3/jr pdt 4 sem Susp rectale : 1/jr le soir pdt 3-4 sem</td></tr><tr><td>Sulfasalazine (Salazopyrine®)</td><td>Cp à 500 mg</td><td>4 à 6 g/jour en 3 ou 6 prises après le repas</td></tr></table>	DCI	Formes galéniques	Posologies usuelles (RCH)	Mésalazine (Fivasa®, Pentasa®, Rowasa®)	Cp à 250/400/500/800/1000mg Suppositoires 500 ou 1000mg Susp rectale 1g/100ml	Per os : 4 g/jour en 2 ou 4 prises après le repas Suppo : 2 à 3/jr pdt 4 sem Susp rectale : 1/jr le soir pdt 3-4 sem	Sulfasalazine (Salazopyrine®)	Cp à 500 mg	4 à 6 g/jour en 3 ou 6 prises après le repas
	DCI	Formes galéniques	Posologies usuelles (RCH)								
Mésalazine (Fivasa®, Pentasa®, Rowasa®)	Cp à 250/400/500/800/1000mg Suppositoires 500 ou 1000mg Susp rectale 1g/100ml	Per os : 4 g/jour en 2 ou 4 prises après le repas Suppo : 2 à 3/jr pdt 4 sem Susp rectale : 1/jr le soir pdt 3-4 sem									
Sulfasalazine (Salazopyrine®)	Cp à 500 mg	4 à 6 g/jour en 3 ou 6 prises après le repas									
Immunosuppresseurs	Effets indésirables : - Diarrhées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, flatulences - Urticaire, rash érythémateux - Distension abdominale, inconfort anal, irritation au niveau du site d'application, prurit anal, ténésme rectal - Photosensibilité Interactions médicamenteuses : antipurines à prendre en compte Contre-indications : - Hypersensibilité connue aux salicylés. - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients - Insuffisance rénale sévère et/ou insuffisance hépatique sévère										
	Azathioprine (Imurel®) : AMM dans le traitement des formes modérées à sévères RCH et MC chez les patients pour lesquels une corticothérapie est nécessaire (corticodépendance) Méthotrexate : AMM en monothérapie ou en association aux corticoïdes dans les formes légères à modérées de la maladie de Crohn, chez les adultes réfractaires ou intolérants à l'azathioprine.										
Biothérapies	Dans la MC Anti-TNFα PUIS Ustékinumab ou Védolizumab	Dans la RCH Anti-TNF : infliximab, adalimumab, golimumab Védolizumab (Entyvio®, anti-α4β7)									
Traitement symptomatique associé	Antispasmodiques : phloroglucinol, trimébutine. Antalgiques palier 1 ou 2 Traitements correcteurs des troubles hydroélectrolytiques (cf diarrhées +++) Traitements des carences nutritionnelles : supplémentation en oligoéléments et vitamines (B12, B9, K, C)										

OPTIMISATION DU TRAITEMENT

Conseils généraux	Observance +++ Hygiène de vie : sevrage tabagique, adaptation du régime alimentaire lors des poussées - Aliments à privilégier : bouillon clair sans légume, pain blanc, pâte/riz blanc/semoule... - Aliments à proscrire : légumes crus/cuits/secs (petits poids, lentilles, haricots blancs...), fruits crus, produits à base de céréales complètes Modalités d'administration des traitements : - Administration des formes rectales : formes prêtes à l'emploi vs à préparer, au coucher, patient allongé sur le côté 5 à 10 minutes - Suppositoires : après la défécation - Formes injectables : apprentissage du geste, containers DASRI						
Optimisation de la corticothérapie	Prise le matin vers 8h et au cours du repas (pour respecter la chronophysiologie du cortisol et éviter les troubles du sommeil et gastralgies). Conseils diététiques : régime pauvre en sel, glucides, lipides et riche en protéines, calcium, potassium Prévention de l'ostéoporose : - Rechercher et traiter la carence en vitamine D/calcium - Supplémentation en vitamine D/calcium - Co-prescription biphosphonates pour des doses $\geq 7,5$ mg de prednisone/jour de > 3 mois Attention à l'automédication (AINS notamment), prévenir tous les prescripteurs Risques infectieux : consulter en cas de fièvre/signes infectieux Co-prescription IPP en cas d'ulcères avérés						
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="268 712 459 831">Pentasa®</td><td data-bbox="459 712 1474 831"> 1 lavement par jour le soir au coucher Pour administrer la suspension rectale, allongez-vous sur le côté gauche avec la jambe gauche étendue et la jambe droite repliée vers l'avant pour garder l'équilibre. Introduisez doucement l'applicateur dans l'anus. Maintenez une pression suffisante et constante de la main pour expulser le contenu du flacon. Il doit être administré en maximum 30 à 40 secondes. Dès que le flacon est vide, enlevez l'embout de l'anus en maintenant la pression sur le flacon. La suspension doit rester dans l'intestin. Restez détendu dans la même position que durant l'administration, pendant 5 à 10 minutes ou jusqu'à ce que l'envie d'éliminer la suspension ait disparu. </td></tr> <tr> <td data-bbox="268 831 459 831">Optimisation des autres traitements</td><td data-bbox="459 831 1474 831">Traitement pharmacologique : pour les immunosuppresseurs et biothérapies → Voir cours RIC et cours greffe</td></tr> </table>	Pentasa®	1 lavement par jour le soir au coucher Pour administrer la suspension rectale, allongez-vous sur le côté gauche avec la jambe gauche étendue et la jambe droite repliée vers l'avant pour garder l'équilibre. Introduisez doucement l'applicateur dans l'anus. Maintenez une pression suffisante et constante de la main pour expulser le contenu du flacon. Il doit être administré en maximum 30 à 40 secondes. Dès que le flacon est vide, enlevez l'embout de l'anus en maintenant la pression sur le flacon. La suspension doit rester dans l'intestin. Restez détendu dans la même position que durant l'administration, pendant 5 à 10 minutes ou jusqu'à ce que l'envie d'éliminer la suspension ait disparu.	Optimisation des autres traitements	Traitement pharmacologique : pour les immunosuppresseurs et biothérapies → Voir cours RIC et cours greffe		
Pentasa®	1 lavement par jour le soir au coucher Pour administrer la suspension rectale, allongez-vous sur le côté gauche avec la jambe gauche étendue et la jambe droite repliée vers l'avant pour garder l'équilibre. Introduisez doucement l'applicateur dans l'anus. Maintenez une pression suffisante et constante de la main pour expulser le contenu du flacon. Il doit être administré en maximum 30 à 40 secondes. Dès que le flacon est vide, enlevez l'embout de l'anus en maintenant la pression sur le flacon. La suspension doit rester dans l'intestin. Restez détendu dans la même position que durant l'administration, pendant 5 à 10 minutes ou jusqu'à ce que l'envie d'éliminer la suspension ait disparu.						
Optimisation des autres traitements	Traitement pharmacologique : pour les immunosuppresseurs et biothérapies → Voir cours RIC et cours greffe						
Education thérapeutique du patient souffrant de MICI	Rendre le patient autonome : acquisition de compétences d'auto-soin et d'adaptation face à sa maladie Malade chronique Processus continu et intégré dans la prise en charge du patient Pluriprofessionnelle et pluridisciplinaire Implication active du patient						
MICI et désir de grossesse	Fertilité normale chez les patientes souffrants de MICI Pas d'augmentation du risque de poussées lors de la grossesse Programmation d'une grossesse en période de rémission = situation idéale En cas de découverte d'une grossesse : consulter son médecin pour une éventuelle adaptation du traitement Modalités d'accouchement à discuter entre obstétricien et gastroentérologue						
SUIVI DU PATIENT							
Prise en charge globale	Suivi multidisciplinaire : - Médecin généraliste, gastroentérologue, chirurgien - En fonction des comorbidités/complications/EI : rhumatologue, dermatologue, psychiatre... - Diététicienne, psychologue, stomathérapeute, kinésithérapeute ALD ouvrant droit à une prise en charge à 100%						
Suivi de l'activité de la maladie et de l'efficacité des traitements	Fréquence des poussées. Score clinico-biologiques : <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="268 1196 718 1240">CDAI pour la maladie de Crohn</th><th data-bbox="718 1196 1474 1240">Score de MAYO pour la RCH</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="268 1240 718 1384"> - < 150 : rémission - 150-450 : maladie sévère - > 450 : maladie sévère - Réponse au traitement $\leftrightarrow$ Baisse de 100 points </td><td data-bbox="718 1240 1474 1384"> Fréquence des selles : 0 (normal) à 3 (5 ou plus au-delà du nombre habituel) Saignement rectal : 0 (absent) à 3 (évacuation de sang pur) Rectosigmoidoscopie : 0 (normal) à 3 (anomalies sévères) Appréciation globale par le médecin : 0 (normal) à 3 (maladie sévère) → Score total de 0 à 12 - ≤ 2 points (pas de sous-score > 1) : inactive - 3-5 points : activité faible - 6-10 points : activité modérée - 11-12 points : activité sévère Réponse au traitement $\leftrightarrow$ Baisse ≥ 3 points </td></tr> </tbody> </table>	CDAI pour la maladie de Crohn	Score de MAYO pour la RCH	- < 150 : rémission - 150-450 : maladie sévère - > 450 : maladie sévère - Réponse au traitement $\leftrightarrow$ Baisse de 100 points	Fréquence des selles : 0 (normal) à 3 (5 ou plus au-delà du nombre habituel) Saignement rectal : 0 (absent) à 3 (évacuation de sang pur) Rectosigmoidoscopie : 0 (normal) à 3 (anomalies sévères) Appréciation globale par le médecin : 0 (normal) à 3 (maladie sévère) → Score total de 0 à 12 - ≤ 2 points (pas de sous-score > 1) : inactive - 3-5 points : activité faible - 6-10 points : activité modérée - 11-12 points : activité sévère Réponse au traitement $\leftrightarrow$ Baisse ≥ 3 points		
CDAI pour la maladie de Crohn	Score de MAYO pour la RCH						
- < 150 : rémission - 150-450 : maladie sévère - > 450 : maladie sévère - Réponse au traitement $\leftrightarrow$ Baisse de 100 points	Fréquence des selles : 0 (normal) à 3 (5 ou plus au-delà du nombre habituel) Saignement rectal : 0 (absent) à 3 (évacuation de sang pur) Rectosigmoidoscopie : 0 (normal) à 3 (anomalies sévères) Appréciation globale par le médecin : 0 (normal) à 3 (maladie sévère) → Score total de 0 à 12 - ≤ 2 points (pas de sous-score > 1) : inactive - 3-5 points : activité faible - 6-10 points : activité modérée - 11-12 points : activité sévère Réponse au traitement $\leftrightarrow$ Baisse ≥ 3 points						
Suivi de la corticothérapie	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="268 1384 459 1720">Surveillance d'un patient sous corticothérapie</td><td data-bbox="459 1384 1474 1720"> <pre> graph TD A[Surveillance clinique 1 x/mois • Poids • TA • Psychisme • Etat cutané • Force musculaire] --> B[1 x/6 mois • Fond d'œil • Pression intraoculaire] C[Surveillance biologique 1 x/mois • Glycémie • Kaliémie • Natrémie • Formule sanguine complète] --> B B --> D[Selon clinique • RX thorax • RX rachis • Gastroscopie/coloscopie] </pre> </td></tr> <tr> <td data-bbox="268 1720 459 1832">Corticorésistance et corticodépendance</td><td data-bbox="459 1720 1474 1832"> Corticorésistance : maladie toujours active malgré une corticothérapie systémique à 0,75mg/kg/j pendant 4 semaines Corticodépendance (30% des cas) : impossibilité de diminuer la corticothérapie en dessous de 10mg/j de prednisolone/prednisone (ou de 3mg/jour de budésonide) dans les 3 mois suivant l'instauration de la corticothérapie OU patient présentant une rechute dans les 3 mois suivant l'arrêt de la corticothérapie → Modification du traitement : Azathioprine ou Méthotrexate ou anti-TNFα </td></tr> <tr> <td data-bbox="268 1832 459 2130">Modalités d'arrêt de la corticothérapie</td><td data-bbox="459 1832 1474 2130"> Une corticothérapie prolongée doit être arrêtée progressivement afin d'éviter : - L'effet rebond : reprise évolutive de la maladie - L'insuffisance surrénalienne (IS) : déficit de production d'hormones par les glandes surrénales - Le syndrome de sevrage aux corticoïdes : sentiment de tristesse, de fatigue et d'anorexie Risques +++ : - Dose $> 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 3 semaines - > 6 mois de traitement - Lors de la baisse de la corticothérapie à partir de la dose de 5mg/jour de prednisone - Lors d'un arrêt brutal Pas de risque d'ISA si corticothérapie de < 10 jours quelle que soit la dose utilisée Pas de schéma de décroissance consensuel défini Exemple de stratégie de décroissance posologique (en équivalent prednisone) : - Jusqu'à la dose de 30mg/jour : réduction de 10mg toutes les 2 semaines </td></tr> </table>	Surveillance d'un patient sous corticothérapie	<pre> graph TD A[Surveillance clinique 1 x/mois • Poids • TA • Psychisme • Etat cutané • Force musculaire] --> B[1 x/6 mois • Fond d'œil • Pression intraoculaire] C[Surveillance biologique 1 x/mois • Glycémie • Kaliémie • Natrémie • Formule sanguine complète] --> B B --> D[Selon clinique • RX thorax • RX rachis • Gastroscopie/coloscopie] </pre>	Corticorésistance et corticodépendance	Corticorésistance : maladie toujours active malgré une corticothérapie systémique à 0,75mg/kg/j pendant 4 semaines Corticodépendance (30% des cas) : impossibilité de diminuer la corticothérapie en dessous de 10mg/j de prednisolone/prednisone (ou de 3mg/jour de budésonide) dans les 3 mois suivant l'instauration de la corticothérapie OU patient présentant une rechute dans les 3 mois suivant l'arrêt de la corticothérapie → Modification du traitement : Azathioprine ou Méthotrexate ou anti-TNFα	Modalités d'arrêt de la corticothérapie	Une corticothérapie prolongée doit être arrêtée progressivement afin d'éviter : - L'effet rebond : reprise évolutive de la maladie - L'insuffisance surrénalienne (IS) : déficit de production d'hormones par les glandes surrénales - Le syndrome de sevrage aux corticoïdes : sentiment de tristesse, de fatigue et d'anorexie Risques +++ : - Dose $> 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 3 semaines - > 6 mois de traitement - Lors de la baisse de la corticothérapie à partir de la dose de 5mg/jour de prednisone - Lors d'un arrêt brutal Pas de risque d'ISA si corticothérapie de < 10 jours quelle que soit la dose utilisée Pas de schéma de décroissance consensuel défini Exemple de stratégie de décroissance posologique (en équivalent prednisone) : - Jusqu'à la dose de 30mg/jour : réduction de 10mg toutes les 2 semaines
Surveillance d'un patient sous corticothérapie	<pre> graph TD A[Surveillance clinique 1 x/mois • Poids • TA • Psychisme • Etat cutané • Force musculaire] --> B[1 x/6 mois • Fond d'œil • Pression intraoculaire] C[Surveillance biologique 1 x/mois • Glycémie • Kaliémie • Natrémie • Formule sanguine complète] --> B B --> D[Selon clinique • RX thorax • RX rachis • Gastroscopie/coloscopie] </pre>						
Corticorésistance et corticodépendance	Corticorésistance : maladie toujours active malgré une corticothérapie systémique à 0,75mg/kg/j pendant 4 semaines Corticodépendance (30% des cas) : impossibilité de diminuer la corticothérapie en dessous de 10mg/j de prednisolone/prednisone (ou de 3mg/jour de budésonide) dans les 3 mois suivant l'instauration de la corticothérapie OU patient présentant une rechute dans les 3 mois suivant l'arrêt de la corticothérapie → Modification du traitement : Azathioprine ou Méthotrexate ou anti-TNFα						
Modalités d'arrêt de la corticothérapie	Une corticothérapie prolongée doit être arrêtée progressivement afin d'éviter : - L'effet rebond : reprise évolutive de la maladie - L'insuffisance surrénalienne (IS) : déficit de production d'hormones par les glandes surrénales - Le syndrome de sevrage aux corticoïdes : sentiment de tristesse, de fatigue et d'anorexie Risques +++ : - Dose $> 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 3 semaines - > 6 mois de traitement - Lors de la baisse de la corticothérapie à partir de la dose de 5mg/jour de prednisone - Lors d'un arrêt brutal Pas de risque d'ISA si corticothérapie de < 10 jours quelle que soit la dose utilisée Pas de schéma de décroissance consensuel défini Exemple de stratégie de décroissance posologique (en équivalent prednisone) : - Jusqu'à la dose de 30mg/jour : réduction de 10mg toutes les 2 semaines						

	- De 30 à 15mg/jour : réduction de 5mg toutes les 2 semaines - De 15 à 7,5 mg/jour : réduction de 2,5 mg toutes les 2 semaines - De 7,5 à 5mg/jour, décroissance encore plus lente, de l'ordre de 1mg toutes les 2 à 3 semaines - A partir de 5mg/jour : - Diminution lente de la dose journalière de 1mg chaque mois jusqu'à l'arrêt complet - Ou switch par 20mg d'hydrocortisone (corticoïde physiologique) jusqu'à la reprise de la fonction corticotrope (test ACTH/Synactène®) Plus que le schéma strict de décroissance posologique, c'est la surveillance clinique qui est importante pour dépister un rebond de la maladie ou une insuffisance surrénalienne. Informez +++ le patient sur les signes d'insuffisance surrénalienne Signes et symptômes d'une insuffisance surrénalienne : asthénie, anorexie, perte pondérale, douleurs abdominales, hyponatrémie, hyperkaliémie, tendance à l'hypoglycémie.																				
	<table><tr><th>Prednisone</th><th>5 mg</th></tr><tr><td>Cortisone</td><td>25 mg</td></tr><tr><td>Hydrocortisone</td><td>20 mg</td></tr><tr><td>Prednisolone</td><td>5 mg</td></tr><tr><td>Méthylprednisolone</td><td>4 mg</td></tr><tr><td>Triamcinolone</td><td>4 mg</td></tr><tr><td>Paraméthasone</td><td>2 mg</td></tr><tr><td>Bétaméthasone</td><td>0,75 mg</td></tr><tr><td>Dexaméthasone</td><td>0,75 mg</td></tr><tr><td>Cortivazol</td><td>0,3 mg</td></tr></table>	Prednisone	5 mg	Cortisone	25 mg	Hydrocortisone	20 mg	Prednisolone	5 mg	Méthylprednisolone	4 mg	Triamcinolone	4 mg	Paraméthasone	2 mg	Bétaméthasone	0,75 mg	Dexaméthasone	0,75 mg	Cortivazol	0,3 mg
Prednisone	5 mg																				
Cortisone	25 mg																				
Hydrocortisone	20 mg																				
Prednisolone	5 mg																				
Méthylprednisolone	4 mg																				
Triamcinolone	4 mg																				
Paraméthasone	2 mg																				
Bétaméthasone	0,75 mg																				
Dexaméthasone	0,75 mg																				
Cortivazol	0,3 mg																				

Suivi biologique régulier : RCH et MC	<table><tr><th>Examens</th><th>Situations particulières</th></tr><tr><td>Ionogramme sanguin</td><td> • Bilan initial </td></tr><tr><td>NFS, plaquettes</td><td> • Bilan initial et suivi de la maladie • Surveillance des traitements </td></tr><tr><td>CRP</td><td> • Bilan initial et suivi de la maladie et/ou de ses traitements </td></tr><tr><td>ALAT, gamma-GT, Phosphatases alcalines</td><td> • Bilan initial et suivi de la maladie ou de ses traitements </td></tr><tr><td>Albuminémie</td><td> • Suivi de la maladie et/ou de ses traitements </td></tr><tr><td>Ferritinémie Coefficient de saturation en fer de la transferrine</td><td> • Bilan initial, et selon contexte si suspicion d'anémie par carence martiale • Ferritinémie en première intention • Coefficient de saturation en fer de la transferrine en deuxième intention • Il n'y a pas d'indication au dosage des récepteurs solubles de la transferrine en pratique courante Cf. fiche BUTs : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/fiche_buts_bilan_martial_carence_2011-11-09_17-07-51_399.pdf </td></tr><tr><td>Créatininémie avec estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) avec l'équation CKD-EPI</td><td> • Bilan initial et suivi </td></tr></table> <table><tr><th colspan="2">Non systématiques</th></tr><tr><td>Mesure de la protéinurie</td><td> • Surveillance des traitements par dérivés 5-amino-salicylés </td></tr><tr><td>Ionogramme sanguin</td><td> • Suspicion de colite aiguë grave + traitement par corticoïdes </td></tr><tr><td>Analyse bactériologique et parasitologique des selles, incluant une recherche d'infection à <i>Clostridium difficile</i></td><td> • Bilan initial et toute acutisation soudaine de la maladie </td></tr><tr><td>Hémocultures</td><td> • Si fièvre et suspicion de colite aiguë grave </td></tr><tr><td>Sérologies VIH, VHB, VHC</td><td> • Selon contexte, avant mise sous immunosuppresseurs </td></tr><tr><td>Test de détection de la production d'interféron gamma (IGRA)</td><td> • Avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF </td></tr><tr><td>Glycémie</td><td> • Traitement par corticoïde </td></tr><tr><td>Phosphatases alcalines</td><td> • Suspicion de cholangite sclérosante </td></tr><tr><td>Ionogramme sanguin</td><td> • Surveillance d'une stomie </td></tr><tr><td>Vitamine B12, folates</td><td> • Si suspicion d'anémie </td></tr></table>	Examens	Situations particulières	Ionogramme sanguin	• Bilan initial	NFS, plaquettes	• Bilan initial et suivi de la maladie • Surveillance des traitements	CRP	• Bilan initial et suivi de la maladie et/ou de ses traitements	ALAT, gamma-GT, Phosphatases alcalines	• Bilan initial et suivi de la maladie ou de ses traitements	Albuminémie	• Suivi de la maladie et/ou de ses traitements	Ferritinémie Coefficient de saturation en fer de la transferrine	• Bilan initial, et selon contexte si suspicion d'anémie par carence martiale • Ferritinémie en première intention • Coefficient de saturation en fer de la transferrine en deuxième intention • Il n'y a pas d'indication au dosage des récepteurs solubles de la transferrine en pratique courante Cf. fiche BUTs : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/fiche_buts_bilan_martial_carence_2011-11-09_17-07-51_399.pdf	Créatininémie avec estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) avec l'équation CKD-EPI	• Bilan initial et suivi	Non systématiques		Mesure de la protéinurie	• Surveillance des traitements par dérivés 5-amino-salicylés	Ionogramme sanguin	• Suspicion de colite aiguë grave + traitement par corticoïdes	Analyse bactériologique et parasitologique des selles, incluant une recherche d'infection à <i>Clostridium difficile</i>	• Bilan initial et toute acutisation soudaine de la maladie	Hémocultures	• Si fièvre et suspicion de colite aiguë grave	Sérologies VIH, VHB, VHC	• Selon contexte, avant mise sous immunosuppresseurs	Test de détection de la production d'interféron gamma (IGRA)	• Avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF	Glycémie	• Traitement par corticoïde	Phosphatases alcalines	• Suspicion de cholangite sclérosante	Ionogramme sanguin	• Surveillance d'une stomie	Vitamine B12, folates	• Si suspicion d'anémie	RCH MC
Examens	Situations particulières																																							
Ionogramme sanguin	• Bilan initial																																							
NFS, plaquettes	• Bilan initial et suivi de la maladie • Surveillance des traitements																																							
CRP	• Bilan initial et suivi de la maladie et/ou de ses traitements																																							
ALAT, gamma-GT, Phosphatases alcalines	• Bilan initial et suivi de la maladie ou de ses traitements																																							
Albuminémie	• Suivi de la maladie et/ou de ses traitements																																							
Ferritinémie Coefficient de saturation en fer de la transferrine	• Bilan initial, et selon contexte si suspicion d'anémie par carence martiale • Ferritinémie en première intention • Coefficient de saturation en fer de la transferrine en deuxième intention • Il n'y a pas d'indication au dosage des récepteurs solubles de la transferrine en pratique courante Cf. fiche BUTs : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/fiche_buts_bilan_martial_carence_2011-11-09_17-07-51_399.pdf																																							
Créatininémie avec estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) avec l'équation CKD-EPI	• Bilan initial et suivi																																							
Non systématiques																																								
Mesure de la protéinurie	• Surveillance des traitements par dérivés 5-amino-salicylés																																							
Ionogramme sanguin	• Suspicion de colite aiguë grave + traitement par corticoïdes																																							
Analyse bactériologique et parasitologique des selles, incluant une recherche d'infection à <i>Clostridium difficile</i>	• Bilan initial et toute acutisation soudaine de la maladie																																							
Hémocultures	• Si fièvre et suspicion de colite aiguë grave																																							
Sérologies VIH, VHB, VHC	• Selon contexte, avant mise sous immunosuppresseurs																																							
Test de détection de la production d'interféron gamma (IGRA)	• Avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF																																							
Glycémie	• Traitement par corticoïde																																							
Phosphatases alcalines	• Suspicion de cholangite sclérosante																																							
Ionogramme sanguin	• Surveillance d'une stomie																																							
Vitamine B12, folates	• Si suspicion d'anémie																																							

ANESTHESIQUES LOCAUX

INTRODUCTION

LES DIFFERENTS TYPES D'ANESTHESIES LOCALES

Anesthésie locale : perte transitoire de la sensibilité au niveau du lieu d'administration (conduction nerveuse : ouverture canaux Na⁺ voltage dep)-> interruption de la conduction nerveuse

MECANISME D'ACTION DES ANESTHESIQUES LOCAUX

BLOQUEURS DE CANAUX Na⁺ = stabilisants de membrane (lipophiles pour rentrer dans les cellules + partie hydrophiles => amphiphiles)

STRUCTURE CHIMIQUE GENERALE DES ANESTHESIQUES LOCAUX

Groupement lipophile / chaîne carbonée intermédiaire/ groupement ionisable hydrophile (amine tertiaire) Fonction ester => peut être soumis aux estérases => inactivation

PRINCIPAUX REPRESENTANTS DES ANESTHESIQUES LOCAUX

Amide : famille des amino-amides	Ester : famille des amino-ester	Ether : famille des amino-éther
Lidocaïne, Prilocaine, Mèpivacaïne, Bupivacaïne, Ropivacaïne	Procaine, Chloroprocaine, Benzocaïne, Tétracaïne (suffixe caïne et même mécanisme d'action)	Pramocaïne

Les amino-amides et les amino-esters sont les plus utilisés. La lidocaïne est un anesthésique et également un anti-arythmique de la classe Ib

Le choix de l'anesthésique local dépend de la **technique** et de la **durée** nécessaire de l'anesthésie.

Selon l'anesthésie local choisi, la **concentration sera différente** et on aura recours ou non à une **adjonction d'adrénaline**

INFLUENCE DES PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES

Propriétés physicochimiques → Activité, Puissance et Toxicité

Influence de la liposolubilité	Bonne pénétration tissulaire et cellulaire : latence d'activité courte et puissance Affinité pour les membranes : durée d'action longue								
Influence de l'ionisation	Fonction amine → Base faible → 7,6 < pKa < 8,9, Exemple : Lidocaïne = 7,6 Importance du pH extra- et intracellulaire. Ionisation sera plus importante en milieu acide Plus le pKa est élevé, moindre sera la F non ionisée. → Délai d'action long. Pour rappel : - Fraction non ionisée : franchit les membranes - Fraction ionisée : se fixe sur les récepteurs intracellulaires <table border="1"> <tr> <td>pH plasmatique (7,4)</td><td>La fraction non ionisée (diffusible) est plus importante → Favorise la diffusion</td></tr> <tr> <td>pH intracellulaire (6,9)</td><td>La fraction ionisée est plus importante → Favorise la fixation sur le récepteur intracellulaire et freine la rediffusion vers l'extérieur</td></tr> </table> <table border="1"> <tr> <td>Anesthésique local dont pKa < 8 (ex : lidocaïne)</td><td>**</td></tr> <tr> <td></td><td>**</td></tr> </table> L'augmentation de la fraction ionisée à l'intérieur de la cellulaire favorisation l'action anesthésique L'augmentation de la fraction ionisée à l'intérieur de la cellulaire s'oppose à sa rediffusion vers l'extérieur En cas d'infection : - pH tissulaire abaissé (acidifié) - Augmentation F. ionisée - AL peu actif car diffuse mal vers le milieu intracellulaire	pH plasmatique (7,4)	La fraction non ionisée (diffusible) est plus importante → Favorise la diffusion	pH intracellulaire (6,9)	La fraction ionisée est plus importante → Favorise la fixation sur le récepteur intracellulaire et freine la rediffusion vers l'extérieur	Anesthésique local dont pKa < 8 (ex : lidocaïne)	**		**
pH plasmatique (7,4)	La fraction non ionisée (diffusible) est plus importante → Favorise la diffusion								
pH intracellulaire (6,9)	La fraction ionisée est plus importante → Favorise la fixation sur le récepteur intracellulaire et freine la rediffusion vers l'extérieur								
Anesthésique local dont pKa < 8 (ex : lidocaïne)	**								
	**								

INFLUENCE DE LA NATURE DES FIBRES NERVEUSES

La sensibilité des fibres dépend du diamètre et du degré de myélinisation : **plus elles sont fines et non myélinisées, plus elles sont sensibles.**

Les **anesthésiques locaux** permettent le **blocage de la transmission sodique** :

- Fibres neurovégétatives
- Fibres sensorielles : fibres sensibilité douloureuse, fibres sensibilité thermique, fibres sensibilité tactile
- Fibre motrices

PHARMACOCINETIQUE

Anesthésiques locaux ont une action au site d'injection. La concentration locale permet l'effet observé.

Objectifs :

- Anesthésie locale
- Eviter le passage du produit dans la circulation générale (effets toxiques)

La résorption	Dépend : - Propriétés physicochimiques (liposolubilité, fixation aux protéines, pKa) - Vascularisation du lieu d'administration - Quantité administrée - De la présence ou non d'adjuvant (agent vasoconstricteur : ex : adrénaline) → Augmente la durée d'action Diminuer les doses, réduction des EI				
La distribution	Dépend : - Vascularisation des tissus - Amides → Bonne diffusion aux poumons, rate et reins Attention au passage de la barrière placentaire Plus la fraction libre (l) non liée aux protéines plasmatiques est importantes, plus les concentrations sont importantes.				
Le métabolisme	<table border="1"> <tr> <td>Amino-ester</td><td> Sont soumis à l'hydrolyse par les pseudocholinestérases → Métabolite commun = acide para-aminobenzoïque → Responsable d'allergie Demi-vie plasmatique courte Demi-vie plasmatique plus longue : - Si déficit congénital en pseudocholinestérase - Compétition avec composés ayant la même métabolisation (ex : suxaméthonium) </td></tr> <tr> <td>Amino-amide</td><td> Métabolisé par CYP450 → Métabolite inactif Demi-vie plasmatique plus longue : - Si insuffisance hépatique - Si administration conjointe de médicaments : diminution du débit sanguin hépatique. Ex : propranolol - Situations hémodynamiques : diminution du débit sanguin hépatique (ex : insuffisance cardiaque) </td></tr> </table>	Amino-ester	Sont soumis à l'hydrolyse par les pseudocholinestérases → Métabolite commun = acide para-aminobenzoïque → Responsable d'allergie Demi-vie plasmatique courte Demi-vie plasmatique plus longue : - Si déficit congénital en pseudocholinestérase - Compétition avec composés ayant la même métabolisation (ex : suxaméthonium)	Amino-amide	Métabolisé par CYP450 → Métabolite inactif Demi-vie plasmatique plus longue : - Si insuffisance hépatique - Si administration conjointe de médicaments : diminution du débit sanguin hépatique. Ex : propranolol - Situations hémodynamiques : diminution du débit sanguin hépatique (ex : insuffisance cardiaque)
Amino-ester	Sont soumis à l'hydrolyse par les pseudocholinestérases → Métabolite commun = acide para-aminobenzoïque → Responsable d'allergie Demi-vie plasmatique courte Demi-vie plasmatique plus longue : - Si déficit congénital en pseudocholinestérase - Compétition avec composés ayant la même métabolisation (ex : suxaméthonium)				
Amino-amide	Métabolisé par CYP450 → Métabolite inactif Demi-vie plasmatique plus longue : - Si insuffisance hépatique - Si administration conjointe de médicaments : diminution du débit sanguin hépatique. Ex : propranolol - Situations hémodynamiques : diminution du débit sanguin hépatique (ex : insuffisance cardiaque)				
L'élimination	Élimination urinaire				

EFFETS INDESIRABLES

Effets cardiaques	Les anesthésiques locaux sont des stabilisants de membranes → Anti-arythmique → EFFETS CARDIAQUES [AL] plasmatique appropriée : propriété anti-arythmiant [AL] plasmatiques fortes : - Vasodilatation → Diminution de PA (→ collapsus) - Dépression cardiaque - Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire (→ Arrêt cardiaque) LE plus cardiotoxique : Bupivacaïne
Effets	Convulsions favorisées par hypercapnie (acidose respiratoire diminuant le seuil convulsif)[AL] plasmatiques très fortes : perte de conscience et dépression

neurologiques	respiratoires
Allergies	Collapsus, bronchospasme, éruption cutanée Due au métabolite allergisant : acide para-aminobenzoïque
CONCLUSION	
	Nombreux anesthésiques locaux Structure moléculaire commune Mécanisme d'action commun Choix en fonction des propriétés physicochimiques et du type d'anesthésie à induire

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

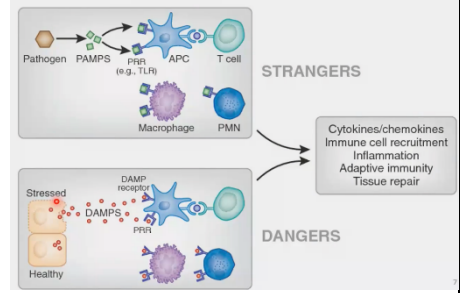
- 5 Signes cliniques de l'inflammation :** douleur (médiateurs qui diminuent le seuil de la douleur) rougeur (vasoD) chaleur (vasoD) gonflement/ œdème (médiateurs augmentent la perméabilité vasculaire) perte de fonction (surtout dans les pathologies chroniques)

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 :

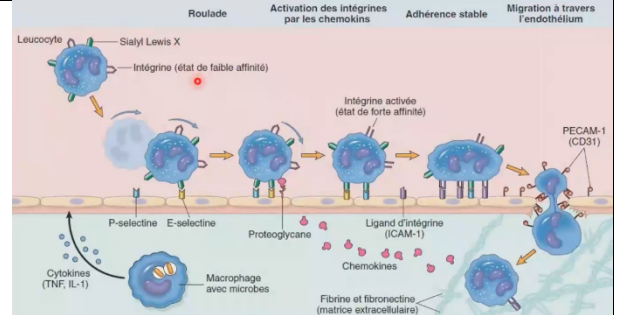
- **Artérioles et capillaires** => **vasoD** => augmentation débit sanguin => rougeur et chaleur
- **Capillaires et veinules** => Augmentation **perméabilité** de la paroi vasculaire => exsudation protéines plasmatiques + eau => œdème
- **Paroi des capillaires** = site de la **diapédèse leucocytaire**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

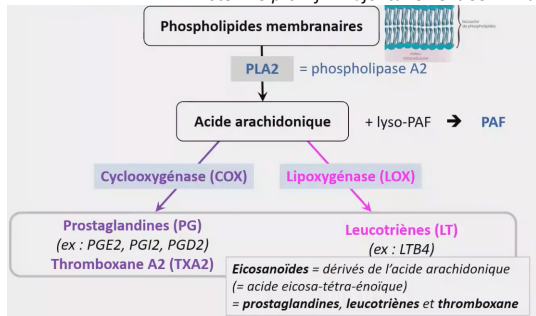
- **Efferocytose** = phagocytose des c apoptotiques
- Sécrétion de **cytokines anti inf** IL10, TGFβ, **facteurs de croissance** (VEGF, IGF) -> arrêt de la réaction inflammatoire/ Prolifération **cellules endothéliales** : angiogenèse / prolifération et activation des **fibroblastes** (sécrétion de collagène)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

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

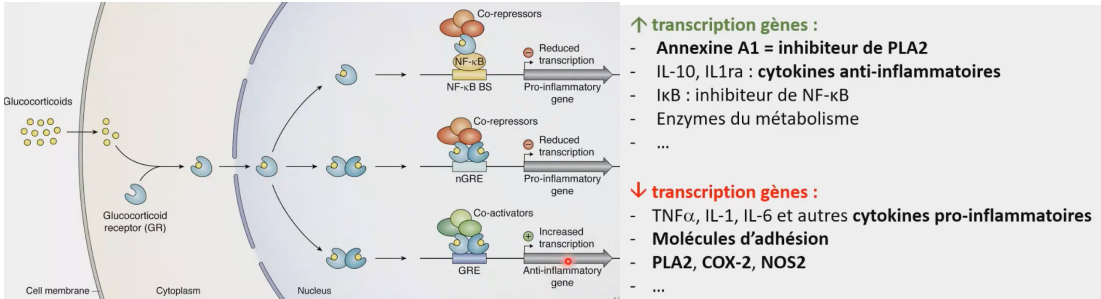
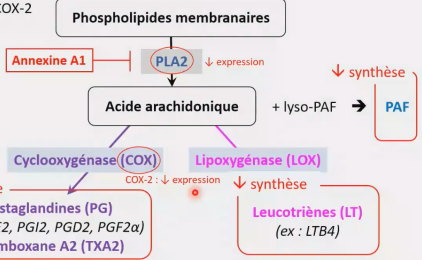
Médiateurs de l'inflammation : "soupe inflammatoire"

- Amines vasoactives : **histamine** (vasoD, ↑ perméabilité vasculaire, ↑ sécrétion de cytokines, ↑ expression des p° d'adhésion) et **sérotonine** (=> vasoD et augmentation de la perméabilité vasculaire)
- **NO** (=monoxyde d'azote) => vasoD et ↑ perméabilité vasculaire
- **Bradykinine** (vasoD, ↑ 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-1β, TNFα, IL-6, IL-17 : vasoD, libération médiateurs, ↑ perméabilité vasculaire, chimiotactisme, expression p° adhésion
- Cytokine anti-inf = IL-10, TGFβ, 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, ↑ perméabilité vasculaire, chimiotactique
- PGE2, PGI2 (prostacycline) = rôle physio (estomac, rein, vaisseaux) et PG pro-inf : vasoD, ↑ perméabilité vasculaire, ↑ 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, TNFα...) 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 chronique : 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  Phospholipides membranaires ↓ expression PLA2 Acide arachidonique + lyso-PAF → PAF (↓ synthèse) ↓ expression COX-2 Cyclooxygénase (COX) → Prostaglandines (PG) (ex : PGE2, PGI2, PGD2, PGF2α, Thromboxane A2 (TXA2)) (↓ synthèse) Lipoxygénase (LOX) → Leucotriènes (LT) (ex : LT B4) (↓ synthèse) ⇒ 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)

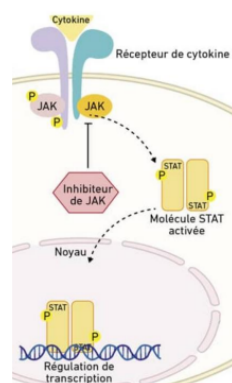
DMARDs Conventionnels par synthèse chimique = csDMARDs

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 Tératogène 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 Tératogène 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 monocl chimérique) Certolizumab (ac monocl huménisé) Adalimumab (ac monocl humain) Golimumab (ac monocl 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 monocl humain) Tocilizumab (ac monocl 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 monocl 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 monocl humain à IL-1b Anakinra : PR Canakinumab : AJI Anti IL-17A Ixekizumab et Séculinumab ac monocl 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°C 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