

11/2/22

ED D + I

I Physio path

- **Inflammation**: Réact° physio de défense suite à lésion pr réparer. Se réalise stnt ds tissus vasculairés
 - Douleur: PG hyperalgésiantes
 - Rougeur: Dû à VD au niveau de microcirculat°
 - Chaleur
 - Oedème: Gonflement dû à ↑ perméabilité des micro vaisseaux
 - Perte de fonction ds les maladies chroniques inflammatoires: Crohn, Polyarthrite rhumatoïde, asthme.

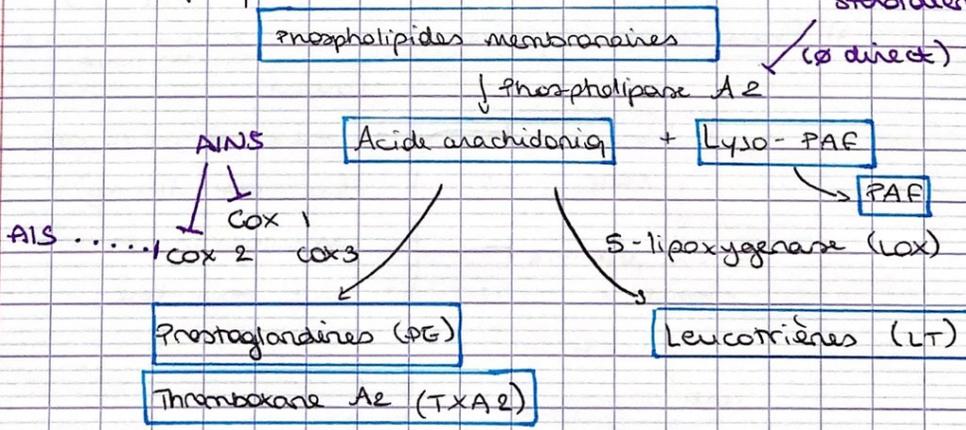
- **Les médiateurs**:
 - Amines (histamine, serotonin)
 - Bradykinine
 - Neuropeptides (ex substance P, neurokinine A)
 - Monoxyde d'azote NO, ou NOX 2 qui est inductible = attirent & vers site inflam
 - Cytokines: interleukines, interférons, TNF, chimiokines
 - Dérivés lipidiques: facteur d'activat° plaquet Prostaglandines, Leucotriènes

Synergie / Locaux (paracrine, exocrine) / Systémique (endocrine)
 IL1 et 6 pro Inflammatoire et IL10 anti Inflammatoire
 TNa
 TGb

→ Dérivés lipidiques

Anti-inflammatoire stéroïdiens

Eicosanoïdes =
 dérivé de l'acide
 arachidonique
 (PAF n'est pas
 un eicosanoïde)



PG I 2 = Prostacycline

PAF est vasodilatateur → rougeur + chaleur
chimiotactiq: recrute ϵ
 \uparrow perm vasculaire → œdème

PGI₂ et **PGE₂**: vaso D + hyperalgesiantes

PGE₂ est impliqué ds fièvre

LTB₄ est chimiotactique

- Phases :
1. vasculaire
 2. ϵ
 3. systémq (Ø très présent)
 4. Réparat° + cicatrisat°

1) **Vasculaire** : effets sur microcirculat° :

V D des artérioles, \uparrow perméabilité vasculaire
au niveau des capillaires + veinules

2) **ϵ** au sein des capillaires : Diapedese = passage du sang
vers les tissus car il y a des prot d'adhésion (sélectines,
intégrines) sur leucocytes + ϵ endothéliales. 1 fois
que les ϵ restent elles peuvent : libérer des enzymes
pr nettoyer, ou phagocyter, ou sécréter d'autres chimiockines
ds m. inf il n'y a Ø de fin de diapedese, ça se répète
↳ douleur + perte fonct°.

1^{er} ϵ qui arrivent TNF puis lymphocytes + monocytes.

3) **Phase d'effets systémiques** - Fièvre dû aux cytokines → Hypothalamus
qui va sécréter PGE₂.

- Cortisol

Hypothalamus

↓ CRH

Glande pituitaire
Epiphyse

↓ ACTH

corticosurrénale

↓
cortisol = Hydrocortisone

- synthèse de prot hépatiq de la ph. précoce
(ex : CRP, fibrinogène, α_1 -antitrypsine)
car cytokines passent ds sang et
vont vers foie.

effets : anti-inf
immunosup.
métaboliques.

4) Réparat° + cicatrisat° : activat° fibroblastes → nœuds tissus
& endothéliales → vaisseaux

AINS modifient
expression des
cytokines.

Ds M. inf cette phrase ne se met pas en place.

III AINS

ex: Ibuprofène, Ac. acetylsalicyliq, Indometacine, Piroxicam, Ac
Tiaprofenaq, Sulindac, Célécoxib

- ce sont des acides → irritant GI
- IIS → COX1 + 2, COXIBS st spé à COX2
- 3 principales propriétés :
 - anti-inflammatoires car ↓ PG pro-inflammatoires
 - antalgiques car ↓ PGI2 et PGE2 qui st hyperalgésiantes
 - antipyrétiques car ↓ PGE2 au niveau de l'hypothalamus

• Pq l'aspirine a l'effet anti-thrombotiq?

Acétylat° de COX-1 pert He la vie de la plaquette ^{8-10j} ce qui
→ synthèse TXA-2 (qui est pro-thrombotiq). La plaquette ne peut pas
regagner la COX1 car il n'y a pas de noyau, dès la
première dose → prévient° pr infarctus du myocarde
avec Kardégic (pas grave si on oublie 1j car dure 8-10j).

• À dose \odot faible ~~forte~~? forte quel est l'effet de l'aspirine?

Acétylat° COX-2 ds l'endothéliale → secret° ISR-HETE
→ leucocyte → Aspirin triggered IS-epi-Lipoxin (antiinflam).

• EI

- ↓ PGI₂ et PGE₂ (qui st ~~protecteurs~~ protecteurs de la muq
gastriq en ↑ secret° mucus et ↓ secret° acide) donc
troubles GI
- PGE₂ et PGI₂ (vasodilatent artériole afferente,
↑ débit sanguin urinaire, favorise fct. renal) donc EI
reux
- PGF (decréhant de l'accouchement) donc difficulté
accouchement (+ maintient ouvert canal artériel in utero)

- Leucotriènes (sont bronchoconstricteurs)
 $COX \rightarrow COX$, on favorise voie COX donc \uparrow leucotriènes
 et bcp bronchoconstrict^o, pourrait expliquer
 l'hypersensibilité dû aux AINS.

3 principaux organes cibles de la toxicité des AINS

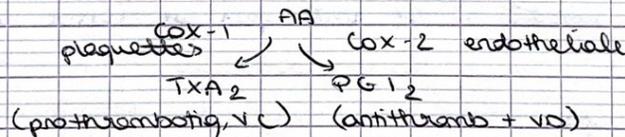
- Tractus gastro-intestinal: irritat^o gastriques, brûlures estomac
 peut aller jusqu'à ulcères. $COX \rightarrow PG$, $PGI_2 + E_2 \uparrow$ mucus
 et \downarrow acide donc on perd propriétés cytoprotectrices.
- Peau: on ne sait \otimes pp. Rash cutané, ex urticaire
 + photosensibilisat^o
- Reins unique chez patients prédisposés: \downarrow synthèse de
 $PGE_2 + I_2 \rightarrow$ on \downarrow débit rénal \rightarrow néphropathie, IR

CI

- ulcère - IR - Grossesse, formellement au 3^e trimestre
 Possible pait 1^e + 2^e si \otimes d'autre
 alternatif à dose + durée \otimes coût
- Hypersensibilité, la personne
 ne devrait \otimes en reprendre.

Les coxibs

\rightarrow sélectifs $COX-2$ Av. théoriques: \downarrow EI des AINS classiques
 mais en réalité EI dig, renaux et cardio vase

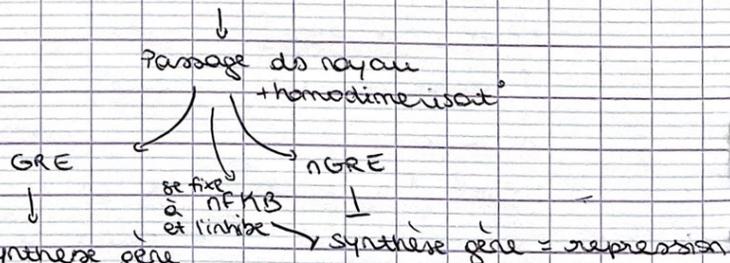


Ad on \rightarrow $COX-2 \Rightarrow$ favorisat^o de voie $TXA_2 \Rightarrow$ thrombose

III AIs = corticoïdes = glucocorticoïdes

Ils agissent sur des R nucléaires

Cortisone \rightarrow GR ds cytoplasme avec immunophiline \rightarrow HSP 70 + HSP 90



- Annexine A1 = Lipocaline qui \rightarrow PLA2
- IL-10, IL1ra (R soluble de IL-1), I κ B (\rightarrow NF κ B)
- Enzymes métabo
- PLA-2
- COX-2
- IL-1, TNF α
- NOS 2

11/2/22

ED D+I (suite)

AIS: Dexaméthasone, Hydrocortisone, Prednisolone, Betaméthasone, Triamcinolone, Budesonide

On n'administre \emptyset hydrocortison directement car effets minéralocorticoïdes.

Indicat^o: Immunosuppresseur, anti-inflammatoire, trmt allergiq
Hydrocortisone utilisée ds l'insuffisance surrénalienne

EI: - métabolique: - hyperglycémie car \uparrow enzymes néoglucogènes
 \hookrightarrow diabète stéroïdien

- hypercatabolisme protéiq, - fonte musculaire

- redistribut graisse: cou, visage, abdomen

- hypercholestérolémie

- \uparrow Triglycérides

- Dépendance physique: mise au repos de l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien. Rétrocontrôle \ominus ACTH et CRH par corticoïdes exogènes. Si arrêt brutal: risque insuf surrénalienne + effet rebond de la maladie

- Dépendance psychiq car ce st des substances euphorisantes
Il peut y avoir l'état dépressif à l'arrêt

- Retard de croissance chez enfant: \rightarrow secret^o hormone de croissance à long terme

- Effets immunsup: défaut cicatrisat^o, susceptibilité aux infect^o

- Ostéoporose: \downarrow absorpt^o Ca^{2+} + reabsorpt^o rénale
 \downarrow activité ostéoblastes + \uparrow ostéoclast: activité \Rightarrow \uparrow ostéolyse

- Toxicité gastriq comme AINS par \downarrow PGE_2 et PGI_2
mais AIS ne st \emptyset acides \Rightarrow au long cours ulcérogènes

- Reproduct^o: \downarrow secret^o gonadotrophines (LH et FSH)
= hypogonadisme \rightarrow dysfonct^o testicules + ovaires
défaut de product^o de ξ \rightarrow infertilité + cycles menstruelles

Syndrôme de Cushing : excès de product° d'ACTH ou de cortisone
= ensemble des symptômes = EI