

# UNITE D'ENSEIGNEMENT:

## « PHARMACOLOGIE ET THERAPEUTIQUES »

IFSI Roubaix - Octobre 2011

Antoine LEFEBVRE

Interne CHRU Lille

# PLAN

## Thème 1:

LES ANTIBIOTIQUES

## Thème 2:

LES ANTI-INFLAMMATOIRES

## Thème 3:

LES ANTALGIQUES

## Thème 4:

LES ANTICOAGULANTS

## Thème 5:

LA CHIMIOOTHERAPIE ANTICANCEREUSE

## Thème 6:

LES ANESTHESIQUES

## Thème 7:

LES PSYCHOTROPES

## Thème 2:

# LES ANTI-INFLAMMATOIRES

# PLAN

---

Première partie:

PHYSIOLOGIE DE L'INFLAMMATION

Deuxième partie:

LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS = AINS

Troisième partie:

LES ANTI-INFLAMMATOIRES STEROÏDIENS = AIS

---

Première partie:

# PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFLAMMATION

# PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFLAMMATION

---

## a) Définition

INFLAMMATION = Ensemble des réactions locales et générales de l'organisme face à toute agression tissulaire

- ✓ Mécanisme réparateur: lyse des tissus altérés et cicatrisation
- ✓ Mécanisme pathologique: passage à la chronicité et dégénérescence des tissus

# PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFLAMMATION

---

## b) Etapes de l'inflammation

- ✓ Phase vasculaire:  
Vasodilatation avec augmentation de la perméabilité vasculaire  
Libération de substances pro-inflammatoires et chimiotactiques
- ✓ Phase cellulaire:  
Afflux de cellules de défenses pro-inflammatoires et activation  
(libération d'enzymes, phagocytose)
- ✓ Phase de régénération et de cicatrisation


# PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFLAMMATION

## c) Symptomatologie clinique

Œdème - Rougeur - Douleur - Chaleur

## d) Médiateurs de l'inflammation

- ✓ Cellules pro-inflammatoires: leucocytes (lymphocytes, PNN, macrophages), fibroblastes
- ✓ Substances pro-inflammatoires: **prostaglandines**, sérotonine, histamine, radicaux libres

 Les anti-inflammatoires vont limiter l'activation des cellules de l'inflammation et la production de substances pro-inflammatoires

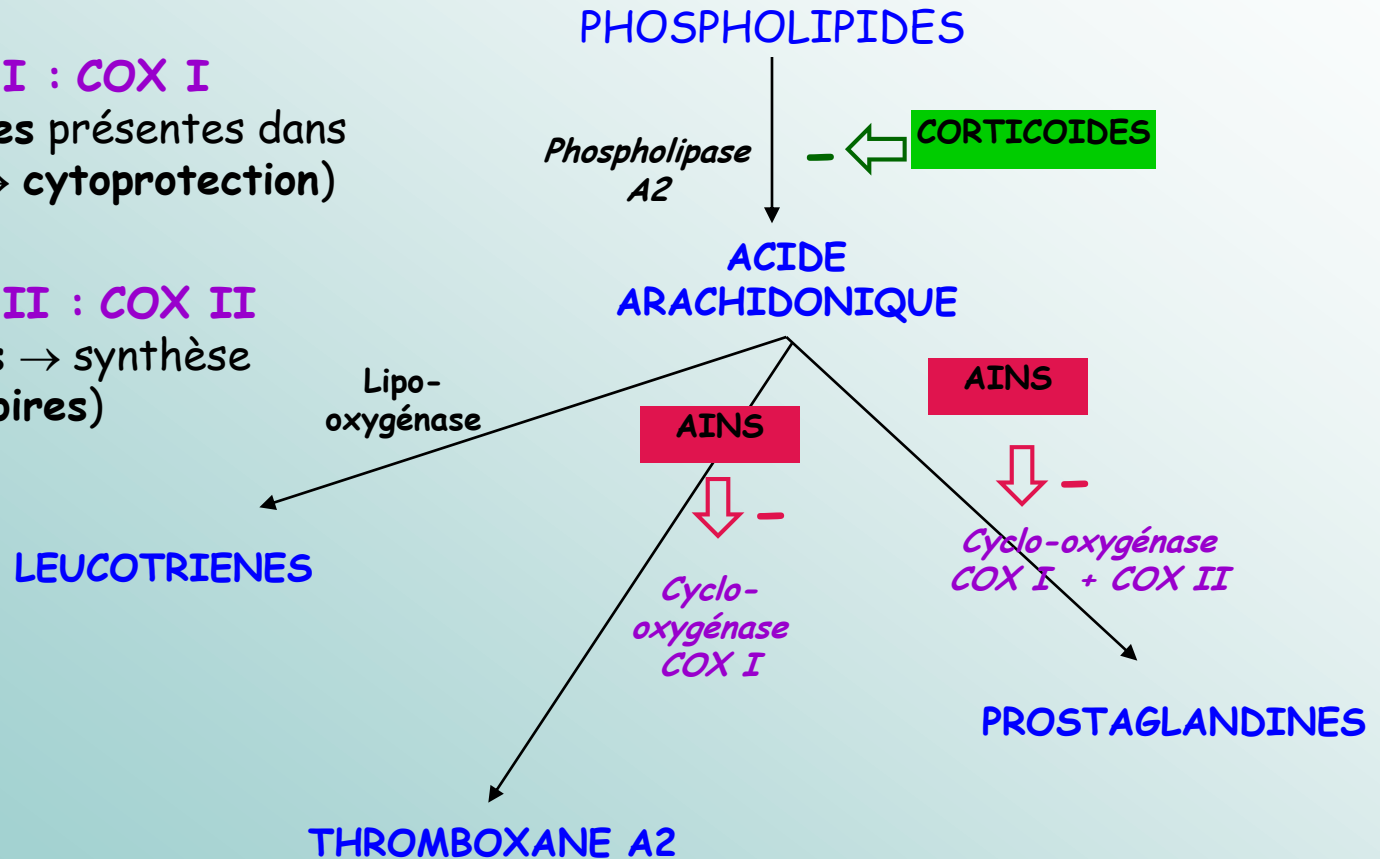


# PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFLAMMATION

## e) Les voies de l'inflammation

**Cyclo-oxygénases I : COX I**  
(= COX **constitutives** présentes dans l'estomac, le rein → **cytoprotection**)

**Cyclo-oxygénases II : COX II**  
(= COX **inductibles** → synthèse des PG inflammatoires)



# PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFLAMMATION

## f) Propriétés des médiateurs

### ✓ Prostaglandines:

- Substance **algogène** et **inflammatoire** (douleur, chaleur, rougeur) + rôle dans l'hyperthermie
- Estomac: rôle **gastroprotecteur** (inhibition sécrétions acides, augmentation de la sécrétion de mucus)
- Rein: rôle **néphroprotecteur**
- Utérus: Contraction

# PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFLAMMATION

---

- ✓ Thromboxanes:
  - Plaquettes: **agrégation plaquettaire**
- ✓ Leucotriènes:
  - Bronches: bronchoconstriction

Deuxième partie:

ANTI-INFLAMMATOIRES NON  
STEROIDIENS = AINS

# AINS

## I. Principales molécules

### ✓ Dérivés acides

- Acide niflumique NIFLURIL®
- Diclofénac VOLTARENE®
- Ibuprofène ADVIL®,
- Kétoprofène KETUM®, PROFENID®
- Acide tiaprofénique SURGAM®
- Naproxène APRANAX®

### ✓ Oxicams

- Piroxicam FELDENE®, BREXIN®, CYCLADOL®
- Ténoxicam TILCOTIL®

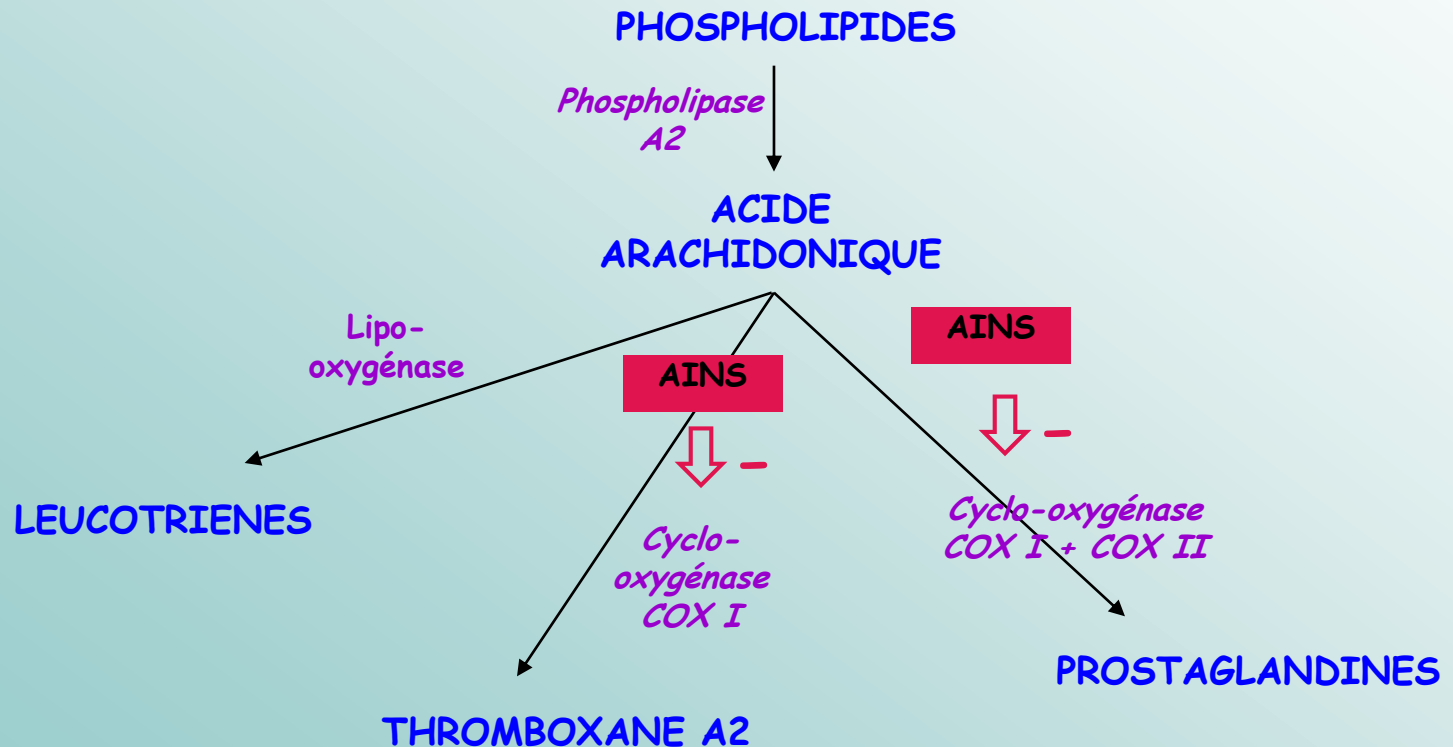
# AINS

- ✓ Salicylés
  - Acide acétylsalicylique ASPIRINE ®
  - Acétylsalicylate de lysine ASPEGIC ®
  
- ✓ Inhibiteurs sélectifs de la COX 2 ou « COXIBS »
  - Célécoxib CELEBREX®
  - Parécoxib DYNASTAT® (inj)

# AINS

## II. Action pharmacologique

**AINS = Inhibiteurs des cyclo-oxygénases**



# AINS

## ✓ Inhibition COX I

- Effet anti-agrégant plaquettaire
- Effets indésirables gastriques

## ✓ Inhibition COX II

- Effet analgésique et anti-inflammatoire



Intérêt des COXIBS

Intérêt de l'aspirine à faible dose KARDEGIC ®



Cibles	Effet des prostaglandines	Effet des AINS
SNC	↗ seuil de déclenchement des réactions hypothermisantes	Antipyrétique
Douleur	Algogène	Antalgique
Plaquettes	<u>Thromboxanes A2</u> : effet pro-agrégant	Antiagrégant plaquettaire
Estomac	↘ sécrétion acide + ↗ sécrétion mucus (effet gastroprotecteur)	Ulcérigène
Rein	Néphroprotection	Néphrotoxicité par accumulation
Bronches	Dilatation	Bronchoconstriction (Lt)
Inflammation	Douleur, rougeur, chaleur	Anti-inflammatoire
Réparation tissulaire	Cicatrisation(ulcère, colite)	Favorise la survenue de perforations et de saignements digestifs
Utérus	Ocytocique: contraction	Diminue contractions douloureuses des règles, retard accouchement
Canal artériel	Maintien de l'ouverture du canal artériel	Fermeture in utero du canal artériel

# AINS

## III. Indications

- ✓ Traitement de courte durée
  - Arthrose
  - Lombalgies
  - Traumatologie
  - Dysménorrhées
  - Angine, otite ...
- ✓ Traitement au long cours
  - Maladies inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde)
  - Arthroses douloureuses et invalidantes

Cas particulier du CELEBREX® : AMM limitée au soulagement des symptômes de l'arthrose ou de la PAR

# AINS

## IV. Effets indésirables principaux

- ✓ Troubles gastro-duodénaux +++
  - Gastralgies, N, V
  - Ulcères gastro-duodénaux → hémorragies digestives (rares)
- ✓ Hypersensibilité - Réactions cutanées
  - Rash, urticaire, eczéma
  - Bronchospasme, réaction anaphylactique
  - Syndrome de Reye



NE PAS UTILISER D'AINS CHEZ L'ENFANT LORS D'INFECTION VIRALE (Exemple: varicelle)

Idem chez l'adulte et quel que soit l'âge en cas de maladie virale = nouvelle recommandation

# AINS

- ✓ Toxicité rénale (surtout lors de traitements prolongés):  
aggravation d'une IR pré-existante
- ✓ Troubles hématologiques
  - Risque hémorragique
  - Aplasie médullaire (phénylbutazone)
- ✓ Troubles respiratoires: asthme provoqué après prise d'AINS
- ✓ Diminution de l'efficacité des DIU

# AINS

## V. Contre-indications

- ✓ Ulcère gastro-duodéal en évolution
- ✓ IR sévère (Clairance Créatinine)
- ✓ Grossesse (Tératogène, fermeture prématurée du canal artériel, retard d'accouchement)
- ✓ Hypersensibilité

# AINS

## VI. Principales interactions médicamenteuses

### *Contre-indications :*

Phénylbutazone + MTX → hématotoxicité

Phénylbutazone + AVK → risque hémorragique

### *Associations déconseillées:*

- ✓ AINS + AVK ou Héparine → ⚠ risque hémorragique
- ✓ AINS associés → ⚠ des EI et pas ⚠ efficacité
- ✓ AINS + MTX si dose > 15 mg/semaine → ⚠ hématotoxicité
- ✓ AINS + salicylés > 3 g/jour → risque hémorragique

# AINS

## VII. Conduite du traitement

### ✓ *Modalités d'administration:*

- Prise **au cours du repas** avec un grand verre d'eau
  - Association de **protecteurs gastriques** si nécessaire (exemple: oméprazole MOPRAL®)
  - Molécules **photosensibilisantes** (kétoprofène KETUM gel®, acide niflumique NIFLUGEL®) → Ne pas s'exposer au soleil
- + Se laver soigneusement et de façon prolongée les mains après utilisation

### ✓ *Administration prudente et sous surveillance:*

- ATCD digestifs (ulcères, hémorragies,...)
- Déshydratation, IR (surveillance de la diurèse, Cl Créat)
- Troubles de la coagulation
- Grossesse

Troisième partie:

ANTI-INFLAMMATOIRES  
STEROIDIENS = AIS



## I. Principales molécules

### ✓ Formes orales

- Prednisone CORTANCYL®
- Prednisolone SOLUPRED®
- Bétaméthasone CELESTENE®

### ✓ Formes injectables

- Méthylprednisolone SOLUMEDROL® IM, IV
  - Bétaméthasone CELESTENE® IM, IV
  - Méthylprednisolone DEPO-MEDROL® IM
  - Bétaméthasone CELESTENE CHRONO DOSE® IM, DIPROSTENE® IM
- ↑ Action rapide
- ↑ Effet retard

# AIS

## II. AIS = Corticoïdes de synthèse

### 1. Les corticostéroïdes naturels

- Glandes de synthèse: **glandes surrénales**
- Activité **glucocorticoïde** prédominante: **cortisol**
- Activité **minéralocorticoïde** prédominante: **aldostérone**
- Synthèse des glucocorticoïdes (AIS) à partir du **cortisol**

2. Propriétés des corticostéroïdes de synthèse
  - a) Propriétés **anti-inflammatoires** et **immuno-suppressives**  
(= Propriétés recherchées)
    - Diminution de la synthèse d'acide arachidonique par la production d'une protéine à activité anti-phospholipase A2
    - Inhibition de l'activité des cellules de l'immunité jouant un rôle dans les mécanismes inflammatoires (macrophages, lymphocytes,...)

# AIS

## b) Propriétés métaboliques (= Effets indésirables)

### ➤ Propriétés liées à *l'effet glucocorticoïde*

- ✓ Hyperglycémie
- ✓ Hyperlipidémie
- ✓ Diminution des réserves en calcium
- ✓ Augmentation du catabolisme protéique (perte musculaire)
- ✓ Effets sur le SNC: euphorie, excitation, insomnie

### ➤ Propriétés liées à *l'effet minéralocorticoïde*

- ✓ Rétention hydrosodée
- ✓ Hypokaliémie

## III. Action pharmacologique

Fixation sur un récepteur spécifique

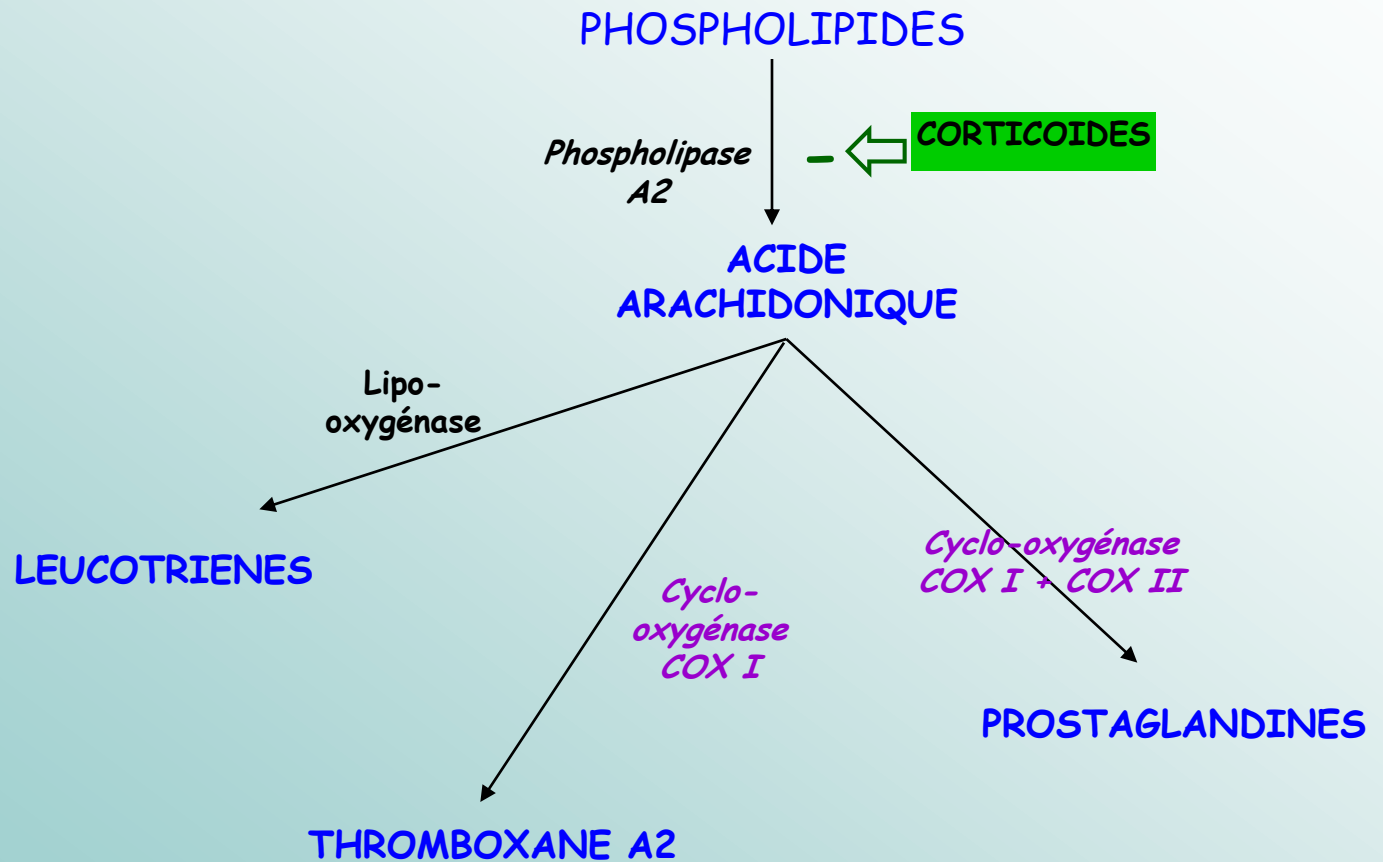


Formation d'un complexe qui réagit avec l'ADN



**Diminution de la synthèse des protéines inflammatoires  
+  
Production d'une protéine à activité anti-phospholipase A2**

# AIS



## IV. Principales indications

- ✓ Réactions inflammatoires sévères (œdème laryngé,...)
- ✓ Maladies inflammatoires chroniques (PAR, asthme,...)
- ✓ Réactions allergiques sévères
- ✓ Insuffisance surrénalienne
- ✓ Prévention et traitement du rejet de greffe

## V. Effets indésirables principaux

### 1. Facteurs favorisants

- Le terrain ( âge, ATCD, maladie)
- **Posologie, dose totale, durée de traitement**
- Nature du corticoïde
- Voie et mode d'administration



## 2. Effets liés aux propriétés pharmacologiques

- a) Hypercorticisme iatrogène → Syndrome de Cushing
- Obésité facio-tronculaire
  - Diabète, altération des fonctions sexuelles
  - Hyperlipidémie
  - Hypercatabolisme protéique (troubles musculaires)
  - HTA, hypokaliémie
  - Ostéoporose, ostéonécrose, retard de croissance
  - Troubles cutanés
  - Inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire

# AIS

- b) Accidents de « sevrage » → hypocorticisme par arrêt brutal
  - Insuffisance surrénale aiguë (sauf cure courte < 10 jours)
  - Reprise évolutive de l'infection initiale = **Effet rebond**
- c) Troubles digestifs (ulcères gastro-duodénaux <<< **AINS**)
- d) Risque infectieux  
Diminution de l'activité des cellules de l'immunité

# AIS

## 3. Autres effets moins fréquents

### a) Troubles neuro-psychiques

- Effet stimulant, excitation, insomnie
- Effet de dépendance à l'arrêt du traitement

### b) Réactions d'hypersensibilité

### c) Troubles oculaires (cataracte, glaucome)

## VI. Contre-indications

**Aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie brève ou d'indication vitale**

Attention:

- ✓ Infections virales, bactériennes, mycosiques **non contrôlées**
- ✓ Ulcère gastro-duodéal en évolution

## VII. Principales interactions médicamenteuses

### *Associations déconseillées:*

- ✓ Médicaments hypokaliémiants: diurétiques hypokaliémiants, amphotéricine B en IV (FUNGIZONE ®), laxatifs stimulants, ...  
→ Risque de troubles cardiaques
- ✓ AINS et salicylés
- ✓ Anticoagulants
- ✓ Vaccin vivant atténué (ROR)

## VIII. Conduite du traitement

### ■ *Modalités d'administration:*

#### 1. Voie injectable:

- Solutions aqueuses: IV lente ou perfusion
- Solutions lipidiques: IM **stricte** (action prolongée)
- Suspensions: intra-articulaire (infiltration)

#### 2. Voie orale:

- **1 seule prise le matin** (respect pic cortisol naturel à 8h) au cours du repas
- Traitement de **courte durée** à privilégier
- Si traitement prolongé (> 10 jours) : **pas d'arrêt brutal** du traitement et ➤ **progressive posologie** (10% tous les 7 à 15 jours)

■ *Surveillance lors d'un traitement au long cours:*

Surveillance état général : état psychique, appétit, signe cutané, observance du traitement et du régime, trouble sommeil, signe rechute de la maladie traitée

Tableau effets indésirables : traitement au long cours

Action	EI	CI	Surveillance	Régime, médicaments adjuvants
Sur métabolisme hydro-minéral				
Rétention eau, sodium	oedème, prise de poids	IR, HTA, maladies CV	Poids, prise de la TA, diurèse, ionogramme	- Régime hyposodé, éviter les formes effervescentes, régime riche en calcium (laitages, eau minérale Hépar®, Contrex®) - Apport de sels de potassium : Diffu K®
Fuite de potassium	Troubles cardiaques, myasthénies			
Baisse calcium	Décalcifications, fracture, ostéoporose			
Sur métabolisme des protéines				
↑ catabolisme muscles	Fonte musculaire, ostéoporose, retard de croissance (enfant), retard cicatrisation		Fonction rénale, protéinémie, courbe de croissance (enfant), signe musculaire et ostéoarticulaire	Hyperprotidique
Sur métabolisme des glucides				
Hyperglycémie	Diabète	Diabète pré-existant	Glucosurie et glycémie à jeun	Pauvre en glucides
Sur métabolisme des lipides				
Hyperlipidémie + mauvaise répartition tissulaire	Obésité facio-tronculaire, hypercholestérolémie		TGL, cholestérol	Pauvre en graisses

<b>Sur système immunitaire</b>				
Baisse de l'activité des cellules de l'inflammation	Augmentation du risque infectieux	Infections en évolution	Température NFS	- Soins hygiène stricts (brossage dents, toilette intime) - Consulter quand fièvre, brulures urinaires, toux
<b>Sur les glandes endocrines</b>				
Inhibition axe hypothalamo-hypophysaire	Aplasie des surrénales			Administration le matin à (8h)= respect sécrétion de cortisol naturel
<b>Sur estomac</b>				
Hypersécrétion gastrique	Gastralgies, hémorragies	ATCD ulcères	Surveillance signes digestifs	Prescription possible de protecteurs gastriques en association : oméprazole MOPRAL®
<b>Sur le SNC</b>				
Excitation	Euphorie, insomnie, agitation	ATCD psychiques	Altération du caractère	Prescription possible d'hypnotiques ou tranquillisants
<b>Sur œil</b>				
Hypertension intra-oculaire, rétention hydro-sodée Opacification du cristallin	Glaucome  Cataracte	Utilisation prolongée de collyres	Examen ophtalmologique (fond d'œil, mesure P intra-oculaire)	



## IX. Autres voies d'administration

### 1. Les corticoïdes inhalés

Exemples: Béclométasone BECOTIDE®, Budésonide PULMICORT®,  
Fluticasone FLIXOTIDE®

- Action anti-inflammatoire locale puissante sur l'inflammation bronchique (Peu ou pas d'effets systémiques)  
→ Traitement de fond de l'asthme persistant
- Effets indésirables ++ : **Candidose oro-pharyngée**  
→ **Se rincer la bouche et avaler un verre d'eau après utilisation, utiliser la chambre d'inhalation**
- Technique d'inhalation: aérosol-doseur, chambre d'inhalation, inhalateur de poudre, nébuliseurs
- **Attention chez le jeune enfant en cours de croissance**

## 2. Les dermocorticoïdes

- **Classement en fonction de l'activité**  
Classe 1 (=très forte) à classe 4 (=faible)

### Exemples

Classe 1: Dermoval®, Diprolène®

Classe 2: Betneval®, Diprosone®, Locoïd®

Classe 3: Locapred®, Tridésone®

Classe 4: Hydracort®

- *Indications*: psoriasis, eczéma, dermatite atopique, ...
- *Effets indésirables locaux*: infection cutanée, acné, ...

# AIS

- *Modalités de traitement :*
  - ✓ Niveau 1 CI chez les nourrissons
  - ✓ Début du traitement par niveau 1 (utilisation brève), relais par classe de puissance inférieure
  - ✓ Ne pas utiliser sur une peau lésée ni sur une grande surface corporelle, **durée courte, pas de pansement occlusif**
  - ✓ Si traitement supérieur à 1 semaine: **interruption progressive**
  - ✓ Après administration: se laver les mains

## 3. Autres

➤ Collyres (seul ou en association)

*Exemple:* fluorométhalone FLUCON®

CI glaucome

➤ Intra-nasal (spray)

*Exemple:* naphazoline (vasoconstricteur) + prednisolone DERINOX®

Indication: rhinites allergiques

➤ Intra-auriculaire

*Exemple:* néomycine et polymyxine B(antibiotiques) + dexaméthasone  
POLYDEXA ®

Indication: otites aiguës à tympan fermé en association avec un antibiotique

➤ Intrathécale

*Exemple:* dexaméthasone

Indication: chimiothérapies