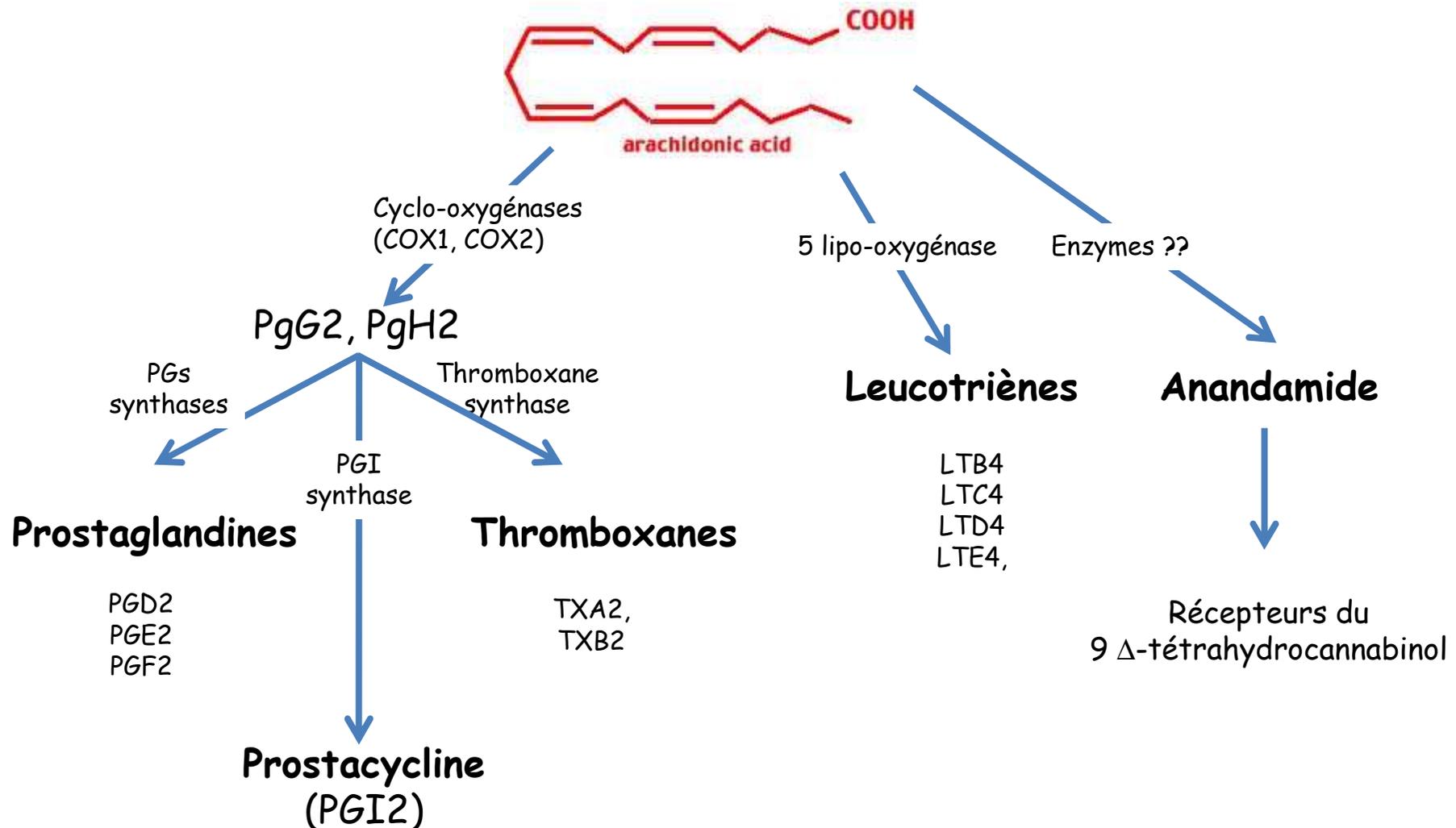


Cas clinique n° 1

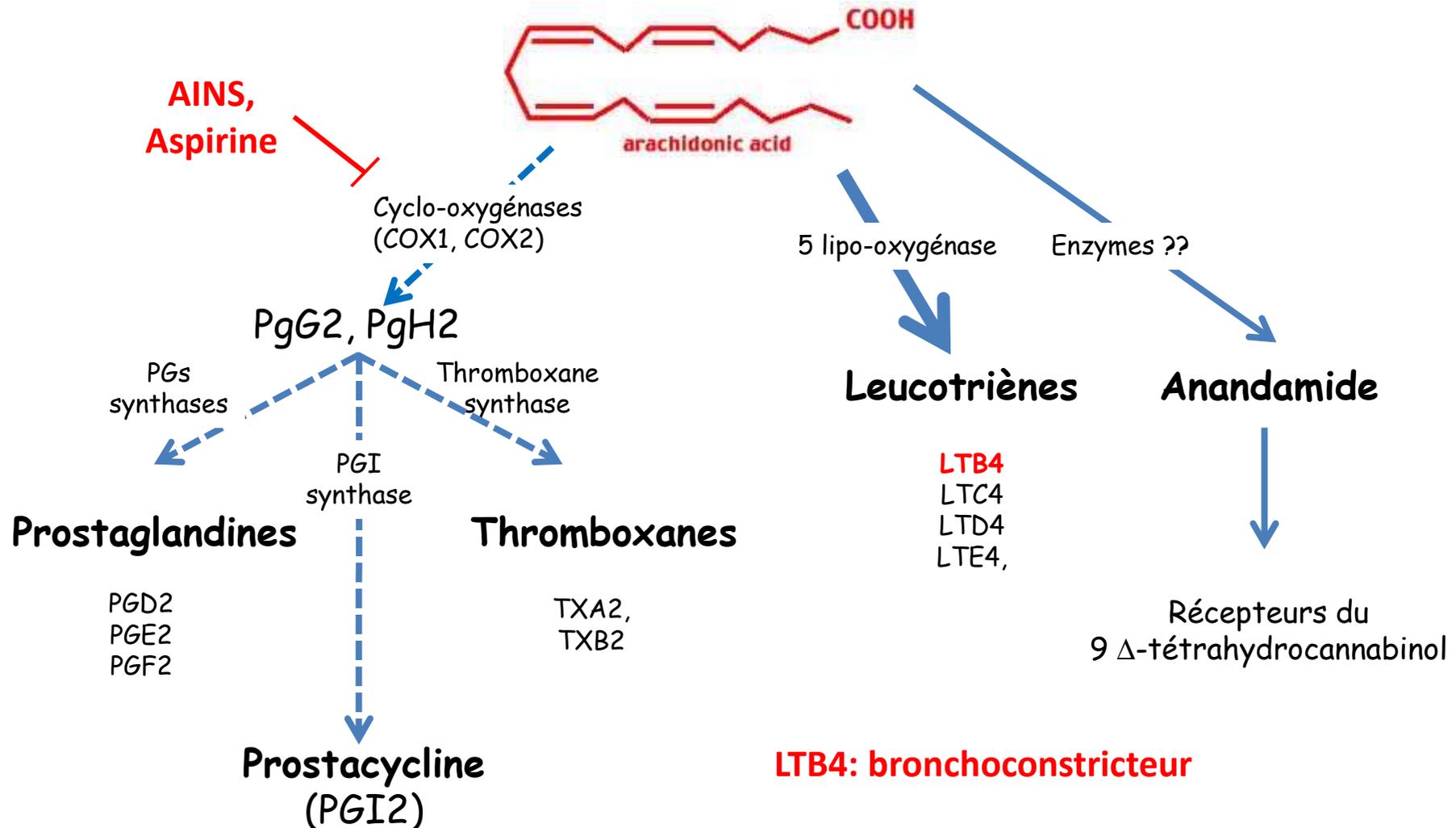
Mme Ygen..., âgée de 35 ans reçoit un traitement de fond comportant du Symbicort° (budésomide, formotérol) et un antihistaminique H1. Depuis quelques jours, dans un contexte de surcharge de travail, elle se plaint de céphalées vespérales diffuses, non pulsatiles, pour lesquelles son MT a évoqué une céphalée de tension sans proposer de traitement médicamenteux. Son état ne s'améliorant pas, elle achète à la pharmacie de l'ibuprofène (dosé à 200 mg). Le lendemain, elle ressent une difficulté respiratoire qu'elle met sur le compte de pollens (c'est la saison). L'utilisation de 3 doses de Ventoline° (salbutamol) ne la soulage pas. Dans la soirée elle finit par se rendre aux urgences où on diagnostique une décompensation de sa maladie asthmatique.

1. D'après vous, quelle est la cause de la décompensation asthmatique ?

1. d'après vous, quelle est la cause de la décompensation asthmatique ?



1. d'après vous, quelle est la cause de la décompensation asthmatique ?



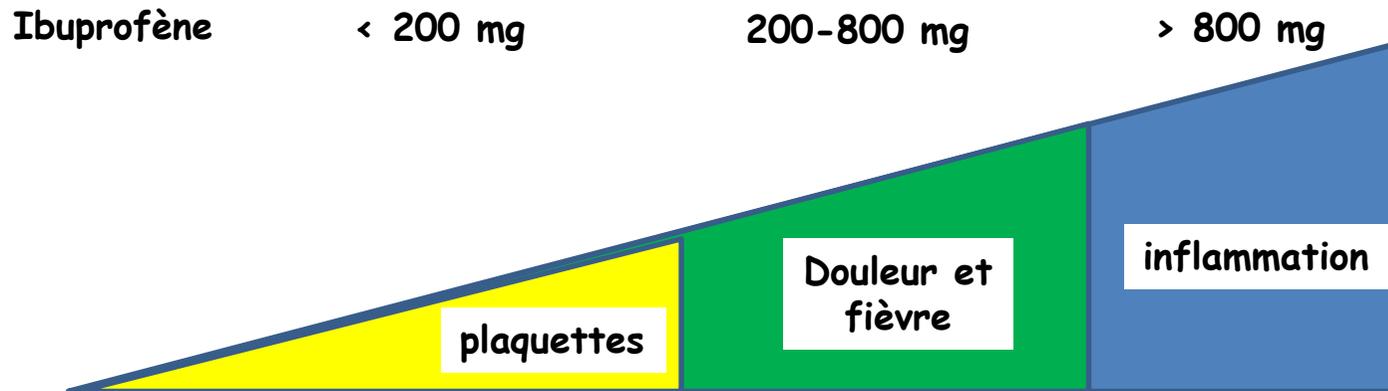
Cas clinique n° 1

Mme Ygen..., âgée de 35 ans reçoit un traitement de fond comportant du Symbicort° (budésomide, formotérol) et un antihistaminique H1. Depuis quelques jours, dans un contexte de surcharge de travail, elle se plaint de céphalées vespérales diffuses, non pulsatiles, pour lesquelles son MT a évoqué une céphalée de tension sans proposer de traitement médicamenteux. Son état ne s'améliorant pas, elle achète à la pharmacie de l'ibuprofène (dosé à 200 mg). Le lendemain, elle ressent une difficulté respiratoire qu'elle met sur le compte de pollens (c'est la saison). L'utilisation de 3 doses de Ventoline° (salbutamol) ne la soulage pas. Dans la soirée elle finit par se rendre aux urgences où on diagnostique une décompensation de sa maladie asthmatique.

2. Quelles propriétés de cette posologie faible d'ibuprofène vous semblent en relation avec la décompensation de l'asthme ?

2. Quelles propriétés de cette posologie faible d'ibuprofène vous semblent en relation avec la décompensation de l'asthme ?

AINS



Aspirine

50-100 mg	500-1000 mg	> 3000 mg
-----------	-------------	-----------

Cas clinique n° 2

Femme de 70 ans , 65 kg, 157 cm

Antécédents-Histoire médicale

-Goutte, déclarée il y a 10 ans, traitée par allopurinol (Zyloric®) 200 mg 2 fois par jour associé à un régime alimentaire. Sous ce traitement, elle a environ une crise de goutte par an, qu'elle traite par Colchimax®.

-Diabète de type 2 traité par glibenclamide 5 mg (Daonil) 1/j

-Macroangiopathie (sténose de l'artère rénale gauche)

-Antécédent d'infarctus du myocarde stenté en Mars 2013 + Kardegic 75 mg 1/j

- Hypertension artérielle traitée depuis 14 ans par :

- périndopril 10 mg (Coversyl) 1/j

- bisoprolol + hydrochlorothiazide 10/6.25 mg (Lodoz) 1/j

Cas clinique n° 2

Le 25/12/13, elle a une nouvelle crise de goutte très douloureuse mais sa boîte de Colchimax® est vide.

Comme c'est Noël un membre de sa famille lui donne de l'ADVIL 400mg qui s'avère assez efficace mais qu'elle doit prendre toutes les 4 à 6 heures car l'effet s'estompe assez vite.

Au troisième jour de traitement, elle est transportée aux urgences pour une altération de l'état général, des œdèmes avec une crise hypertensive (230/120 mmHg).

Les examens réalisés à l'hôpital permettent de faire le diagnostic d'insuffisance rénale aiguë avec créatininémie = 250 µmol/l. La clairance de la créatinine est **de 19 ml/min** (urémie=50,5 mmol/L).

Il n'existe aucun obstacle sur les voies urinaires et la bandelette urinaire est normale.

Cas clinique n° 2

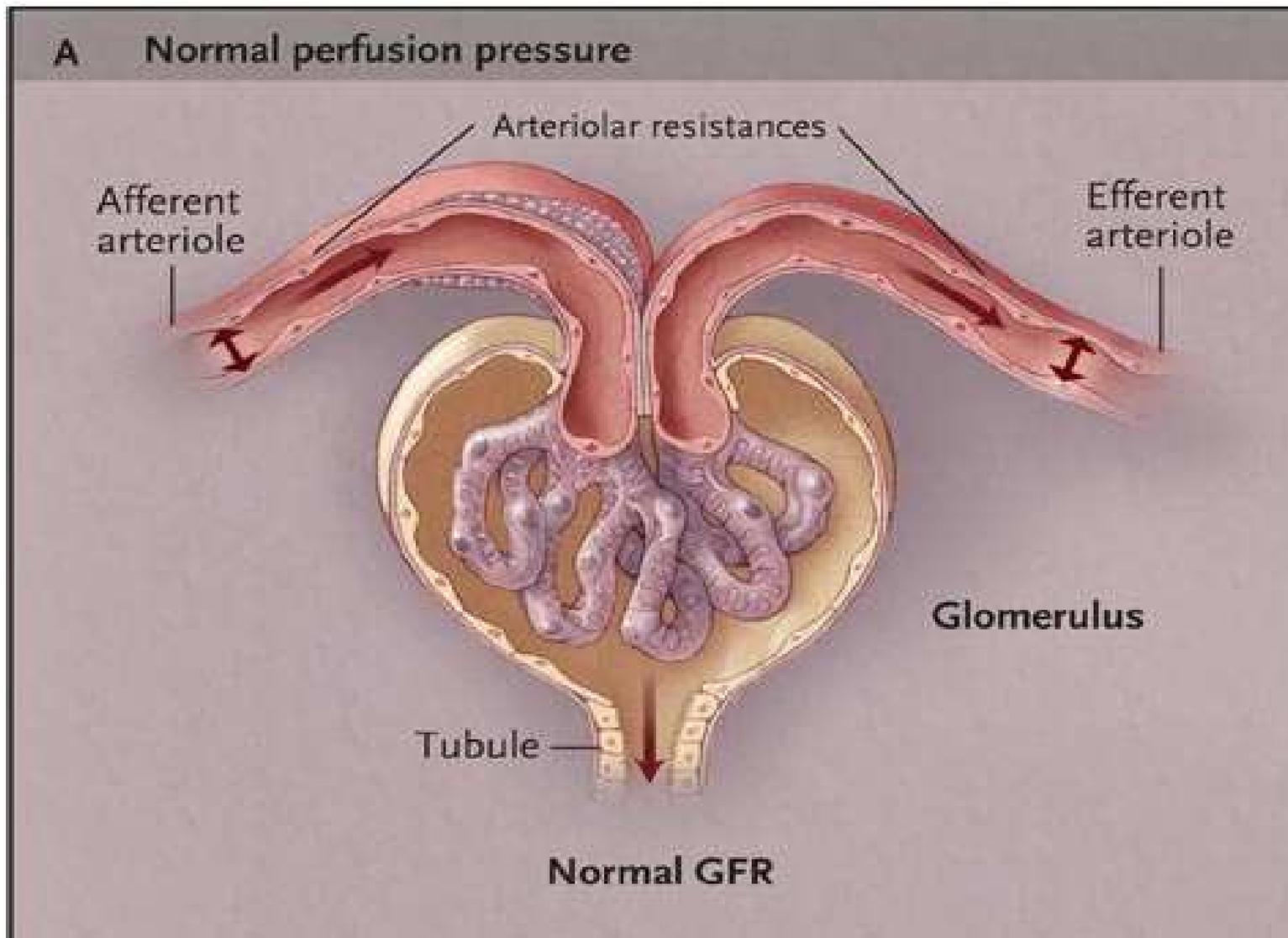
- **Question 1**

Quelle est la cause la plus probable de l'insuffisance rénale aiguë ?

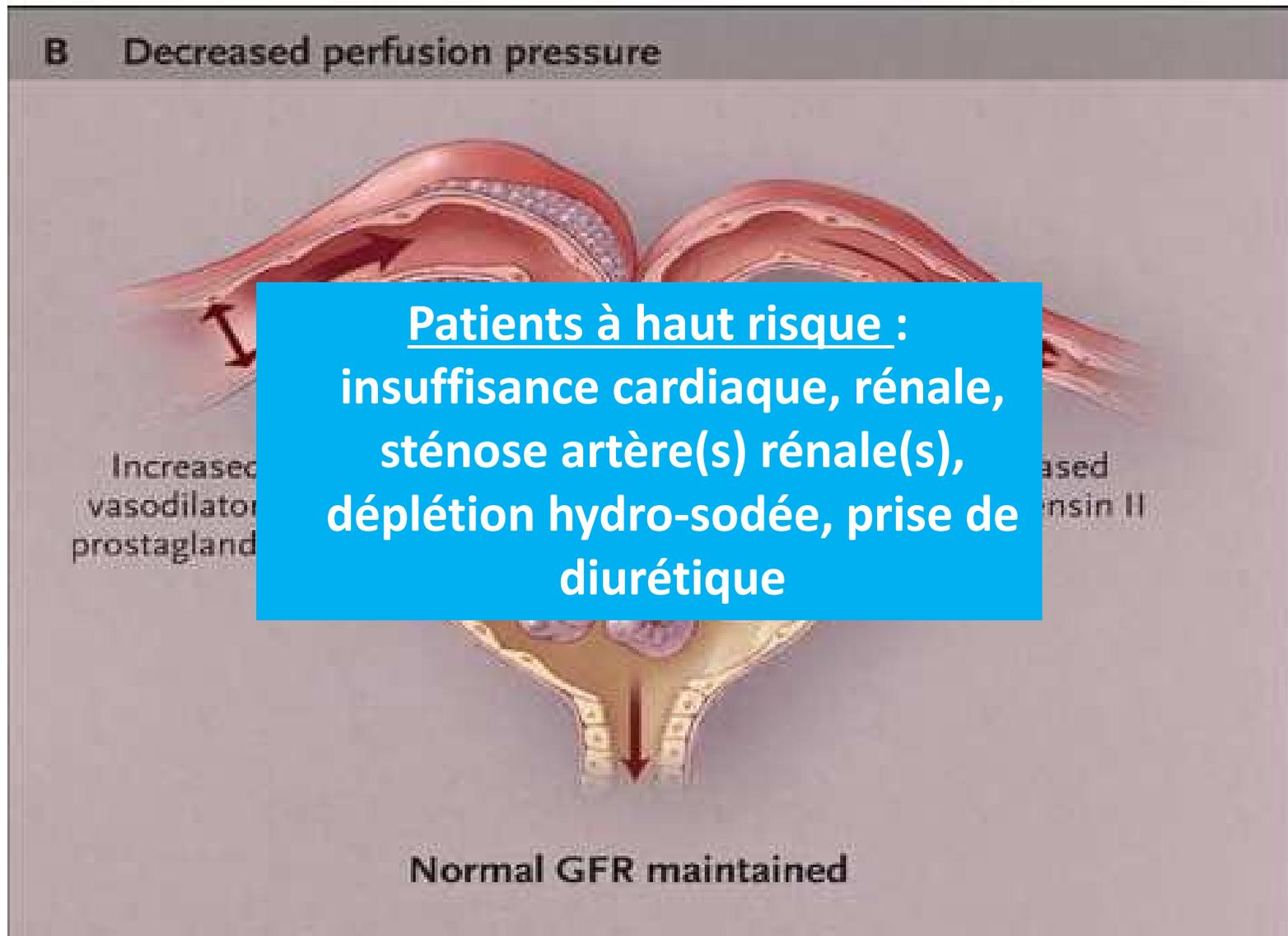
- **Question 2**

Quel est le mécanisme physiopathologique de l'apparition de cette IRA et quels en sont les principaux facteurs favorisants ?

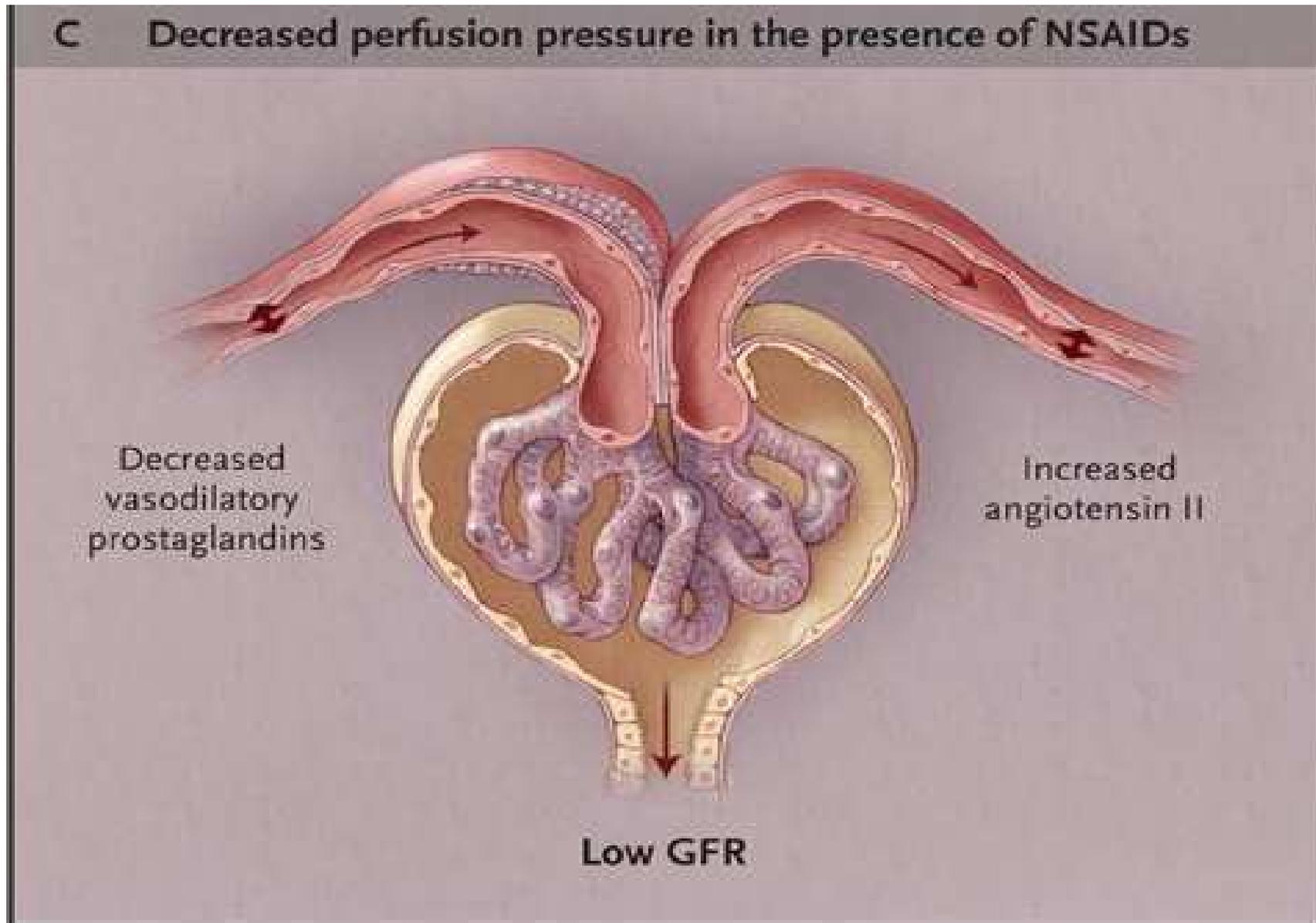
Mécanisme de l'insuffisance rénale



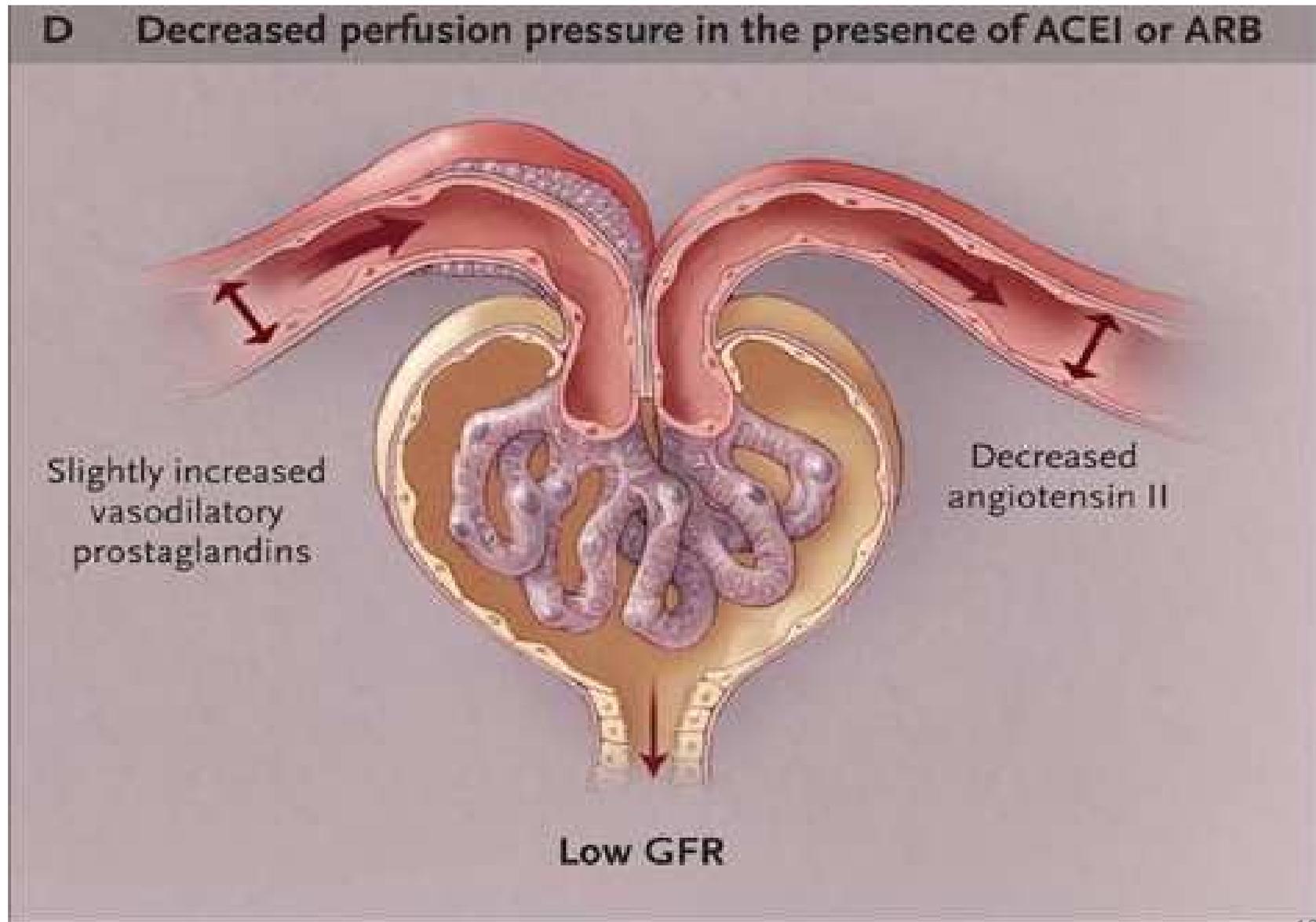
Mécanisme de l'insuffisance rénale



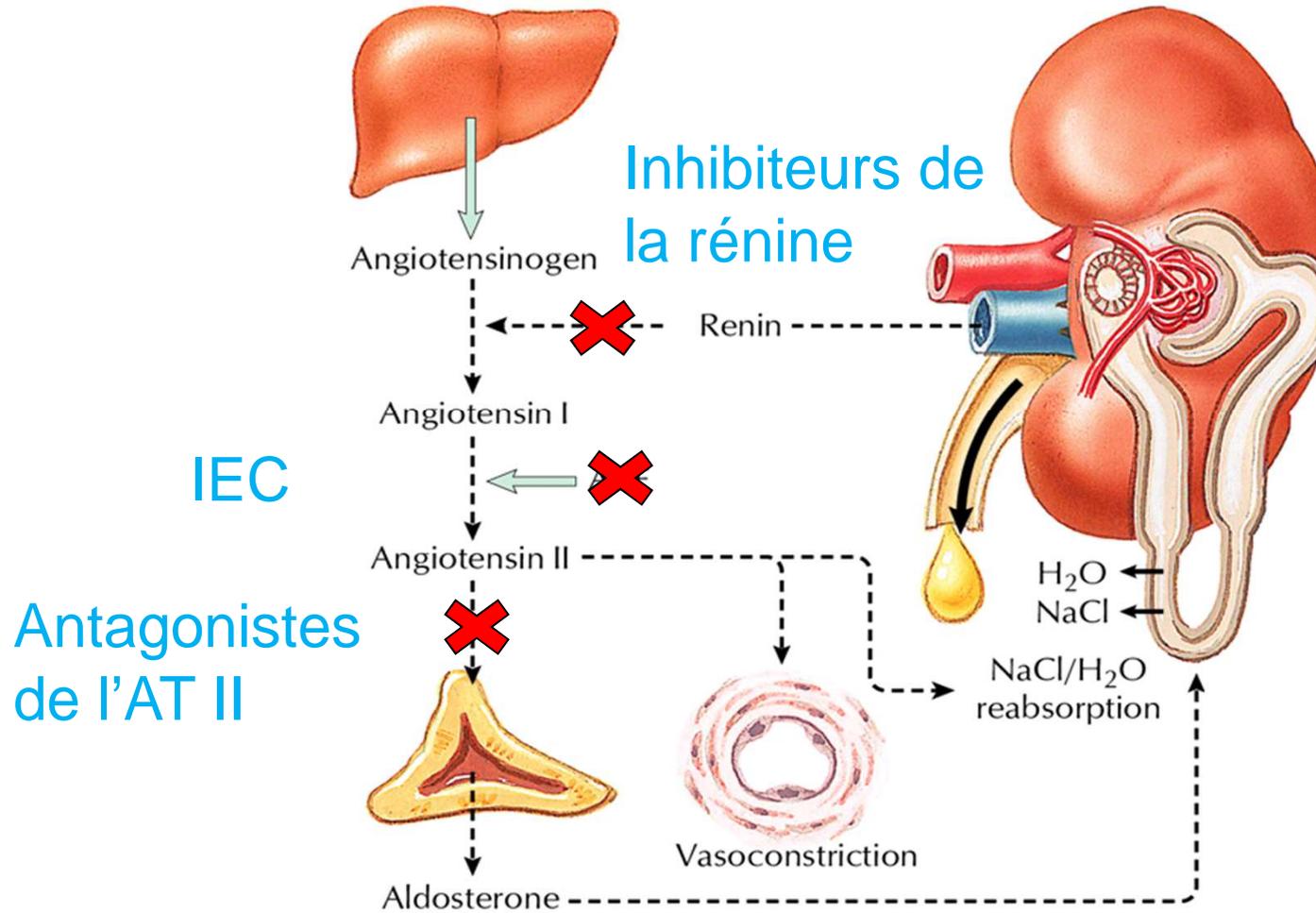
Mécanisme de l'insuffisance rénale



Mécanisme de l'insuffisance rénale



Systeme rénine angiotésine aldostérone



Etude britannique BMJ 2013

- Patients sous anti-HTA
- Etude cas/témoins (1/10)
- 2215 cas d'IRA recensés sur 6 ans
vs patients sans IR
- Traitement par AINS + diurétique + IEC ou sartan
 - Risque global= **1.3** (1.1-1.5)
 - Dans les 30 premiers jours d' utilisation :
Risque= **1.8** (1.4-2.5)

BMJ 2013 Jan 8;346:e8525. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. Lapi F et al.

N'oublions pas !!

- Les AINS peuvent aussi entraîner, de façon plus rare :
 - Néphrites interstitielles immuno-allergiques, glomérulonéphrites
 - Syndromes néphrotiques
- Diagnostic différentiel
- Attention aux autres médicaments néphrotoxiques

Cas clinique n° 3

- Patient de 55 ans, IMC=33kg/m²

Antécédents-Histoire médicale

- Diabète depuis 10 ans traité par metformine 500 mg 2 fois/j
- Hypercholestérolémie sous simvastatine (Lodalès®) 20 mg 1/jour
- Le patient a des lombalgies très invalidantes et il prend depuis octobre 2013 du kétoprofène 100 mg (Bi-profénid LP®) une fois par jour, par cures de 5 jours toutes les deux semaines environ. Il prend également un inhibiteur de la pompe à proton systématiquement pendant les cures : oméprazole Mopral® 20 mg 1/jour.

Cas clinique n° 3

Question n° 1

Que pensez-vous de la prescription de l'oméprazole chez ce patient?

IPP pas en systématique !!

- Indication chez les patients à risque :

AINS + :

- Plus de 65 ans
 - Antécédent d'ulcère GI
 - Antécédent d'hémorragie digestive
 - Traitement par antiagrégant plaquettaire, anticoagulant ou corticoïde
- Quel IPP ? → pas de différence (efficacité et risques)
 - Pharmaco-économie

Doses et coûts de traitement

IPP	Demi-dose	Coût de traitement journalier
Lansoprazole	15 mg	 0,36 €
Pantoprazole	20 mg	 0,41 €
Oméprazole	20 mg	 0,60 €
Ésoméprazole	20 mg	 0,78 €

HAS- Données correspondant aux plus faibles prix publics unitaires (et aux génériques s'il y a lieu) au 1^{er} janvier 2010

Cas clinique n° 3

Le 25 Novembre 2013 il a des céphalées violentes qui le poussent à consulter.

Le diagnostic d'HTA (200/105 mmHg) est posé.
Le médecin débute un traitement par aténolol
Tenormine®

Question n° 2

Que pensez-vous du choix du médecin?

HTA imputable aux AINS: quels mécanismes ?

	Normotendu (+4 mmHg)	Hypertendu (+14 mmHg)
Résistances périphériques	Vasoconstriction systémique et rénale	bêtabloquants
Volémie	↑ système RAA (rétention Hydrosodée) ↑ ADH	Diurétiques IEC Sartans Kirens

Cas clinique n° 4

Homme de 75 ans, obèse, diabétique traité par metformine 1g deux fois par jour + Byetta® (exénatide) depuis 7 ans.

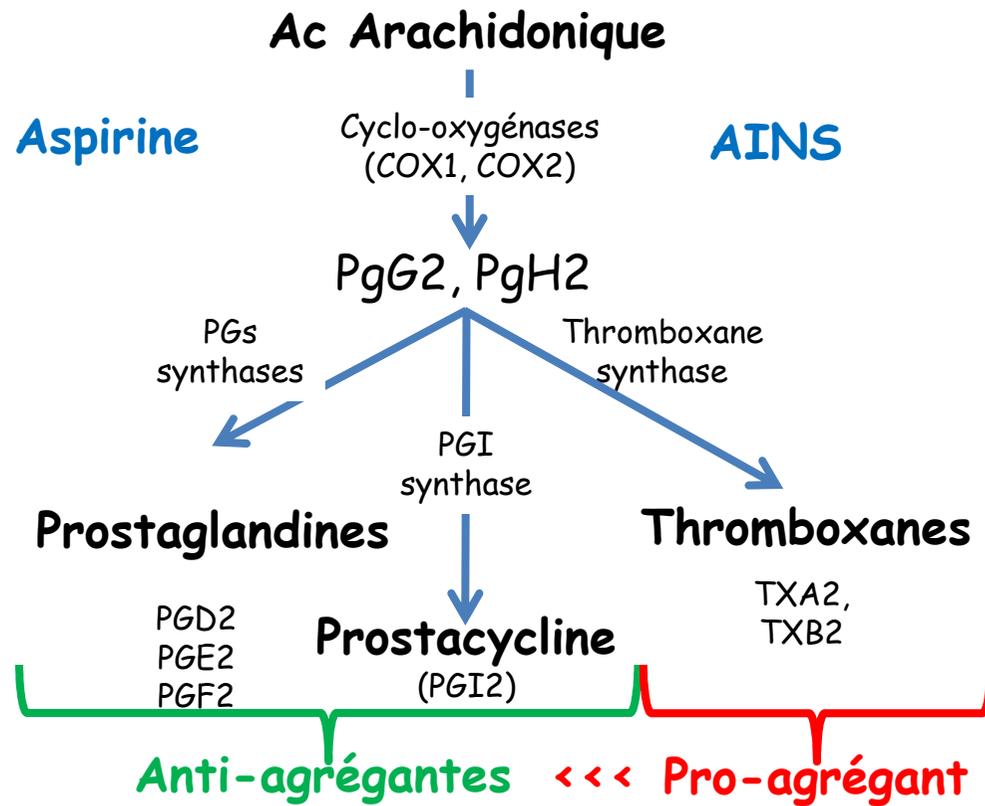
Pour ses douleurs chroniques articulaires, il prend du Voltarène LP 75 mg® (diclofénac) une fois par jour depuis 2 ans. Depuis 3 mois, ses douleurs étant très invalidantes, notamment au niveau des genoux, il s'applique 5 à 6 fois par jour, un gel de Geldène 0,5%® (piroxicam).

Il est hospitalisé le 10 Janvier 2014 pour une hémiparésie gauche. Le diagnostic est posé : il s'agit d'un accident vasculaire cérébral de nature ischémique.

•Question n° 3

Quel est le mécanisme de l'accident thrombotique chez ce patient ?

Question n° 1 : Risque thrombotique lié aux AINS: quel mécanisme ?



Plaquettes
 Prostaglandines
 =
 Prostacycline
 =
 Thromboxane

Endothélium
 Prostaglandines
 =
 prostacycline
 >>>
 thromboxane

Aspi: COX1plaq >>> COX1tissulaire → TXA2 - plaq / PGI2 + tissu

AINS: COX1plaq = COX1,2tissulaire → TXA2 - plaq / PGI2 - tissu

Coxib: COX1plaq <<< COX2tissulaire → TXA2 + plaq / PGI2 - tissu

Table 4. Selected pair-wise comparisons of individual drugs.

Drug Tested	Reference Drug in the Comparison			
	Rofecoxib	Diclofenac	Ibuprofen	Naproxen
Etoricoxib	1.29 (0.86, 1.93), <i>n</i> = 3 studies	1.36 (0.89, 2.09), <i>n</i> = 3 studies	1.68 (1.14, 2.49), <i>n</i> = 3 studies	1.75 (1.16, 2.64), <i>n</i> = 3 studies
Etodolac		0.95 (0.78, 1.16), <i>n</i> = 5 studies	1.04 (0.88, 1.24), <i>n</i> = 7 studies	1.10 (0.96, 1.26), <i>n</i> = 7 studies
Diclofenac	1.0 (0.89, 1.12), <i>n</i> = 18 studies		1.13 (1.03, 1.24), <i>n</i> = 27 studies	1.22 (1.11, 1.35), <i>n</i> = 25 studies
Naproxen			0.92 (0.87, 0.99), <i>n</i> = 32 studies	—
Meloxicam				1.11 (1.0, 1.23), <i>n</i> = 6 studies
Indomethacin				1.23 (1.10, 1.39), <i>n</i> = 15 studies

Values are pooled RRRs and 99% CIs. Bold indicates significant difference at $p < 0.0033$ (the Bonferroni-adjusted threshold p -value; doi:10.1371/journal.pmed.1001098.t004

PLoS Med. 2013;10(2):e1001388. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. McGettigan P, Henry D

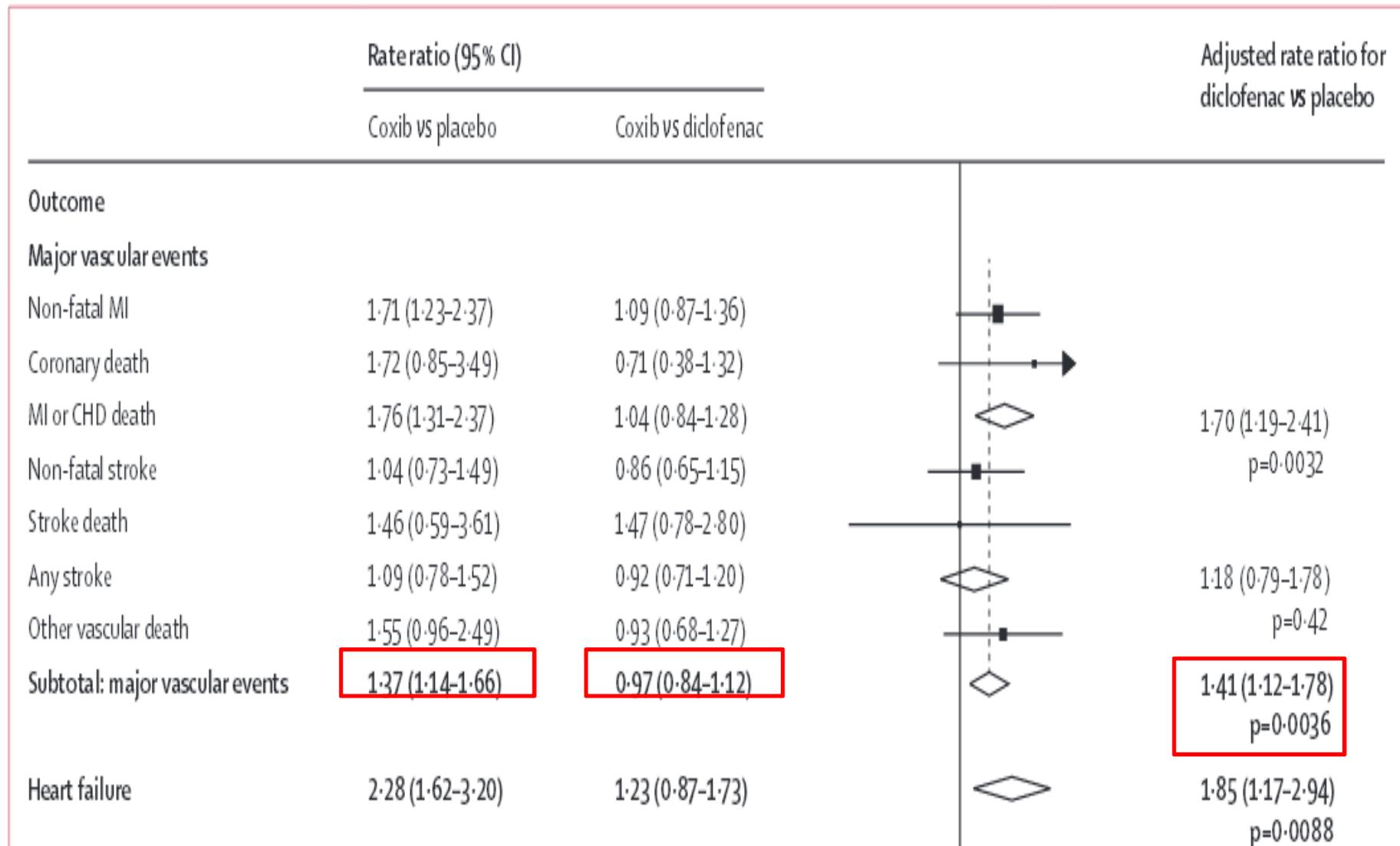


Figure 2: Effects of diclofenac on major vascular events, heart failure, cause-specific mortality, and upper gastrointestinal complications (indirect comparisons)

Lancet. 2013 Aug 31;382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9. Epub 2013 May 30.

Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration

Cas clinique n° 5

- Une femme de 45 ans décrit depuis deux mois des articulations douloureuses des poignets, genoux, coudes, doigts et orteils, épargnant les inter-phalangiennes distales. Elle fume un demi paquet par jour de cigarettes, est hypertendue chronique équilibrée par hydrochlorothiazide, et a une insuffisance rénale chronique modérée par néphro-angiosclérose.
- Les douleurs la réveillent en fin de nuit malgré la prise de tramadol et les articulations sont gonflées le matin, elle ne peut plus les bouger. Le reste de l'examen est normal. Le facteur rhumatoïde et les anticorps anti-CCP sont positifs. Vous posez le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde et débutez un traitement par méthotrexate.

Cas clinique n° 5



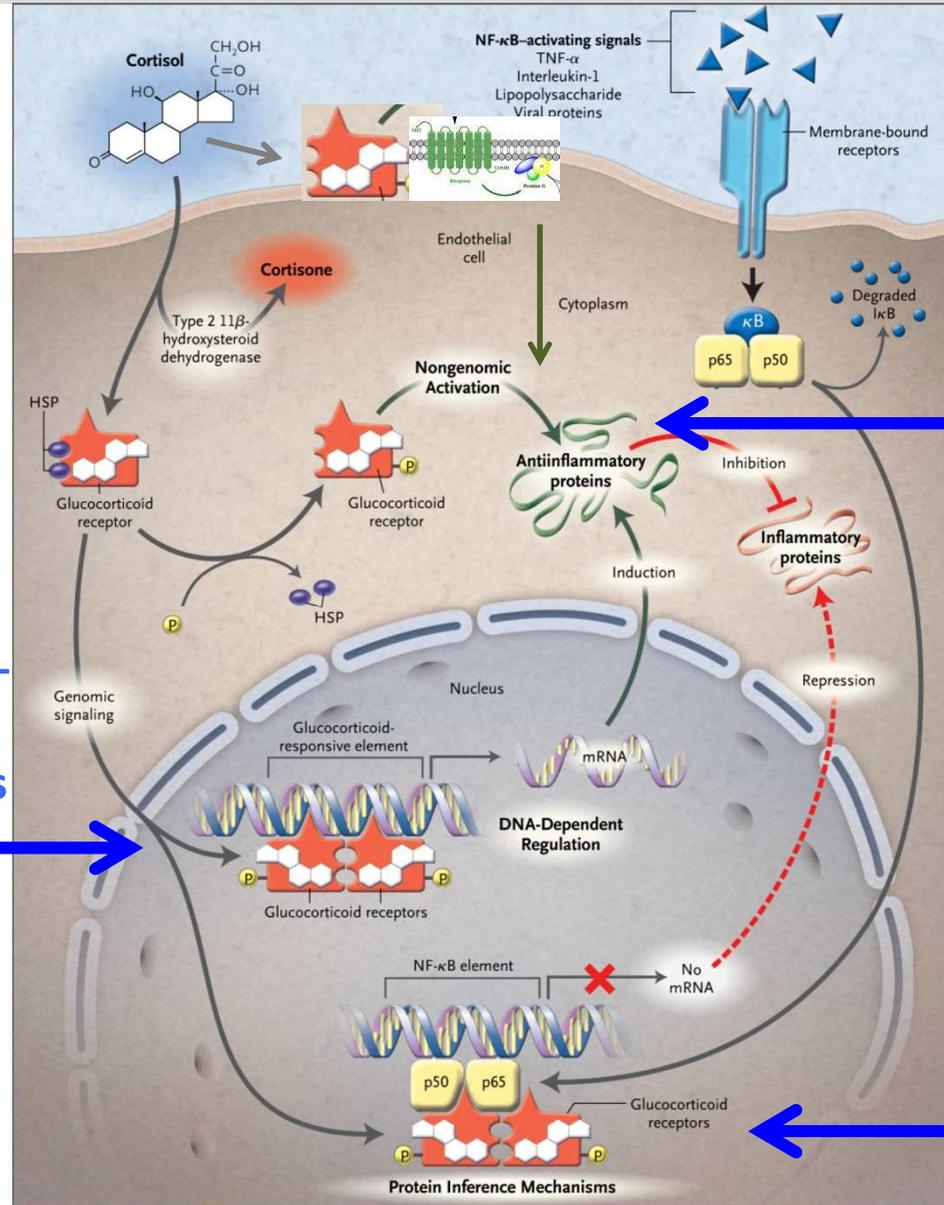
Cas clinique n° 5

- Quel traitement mettez-vous en place pour la soulager ?
 - A. ibuprofène
 - B. célécoxib
 - C. diclofénac
 - D. prednisone

AINS ou corticoïdes ?

	AINS	Glucocorticoïdes
Activité anti-inflammatoire	+	?
Hypersensibilité	Allergie vraie rare Intolérance +++	?
EI digestifs	Ulcère gastro-duodéal +++	?
EI cardiovasculaires	HTA + Thrombose ++	?
EI rénaux	IRA +++	?
EI infectieux	+ (pyogènes)	?
Autres EI	Rares	?

Mode d'action des glucocorticoïdes

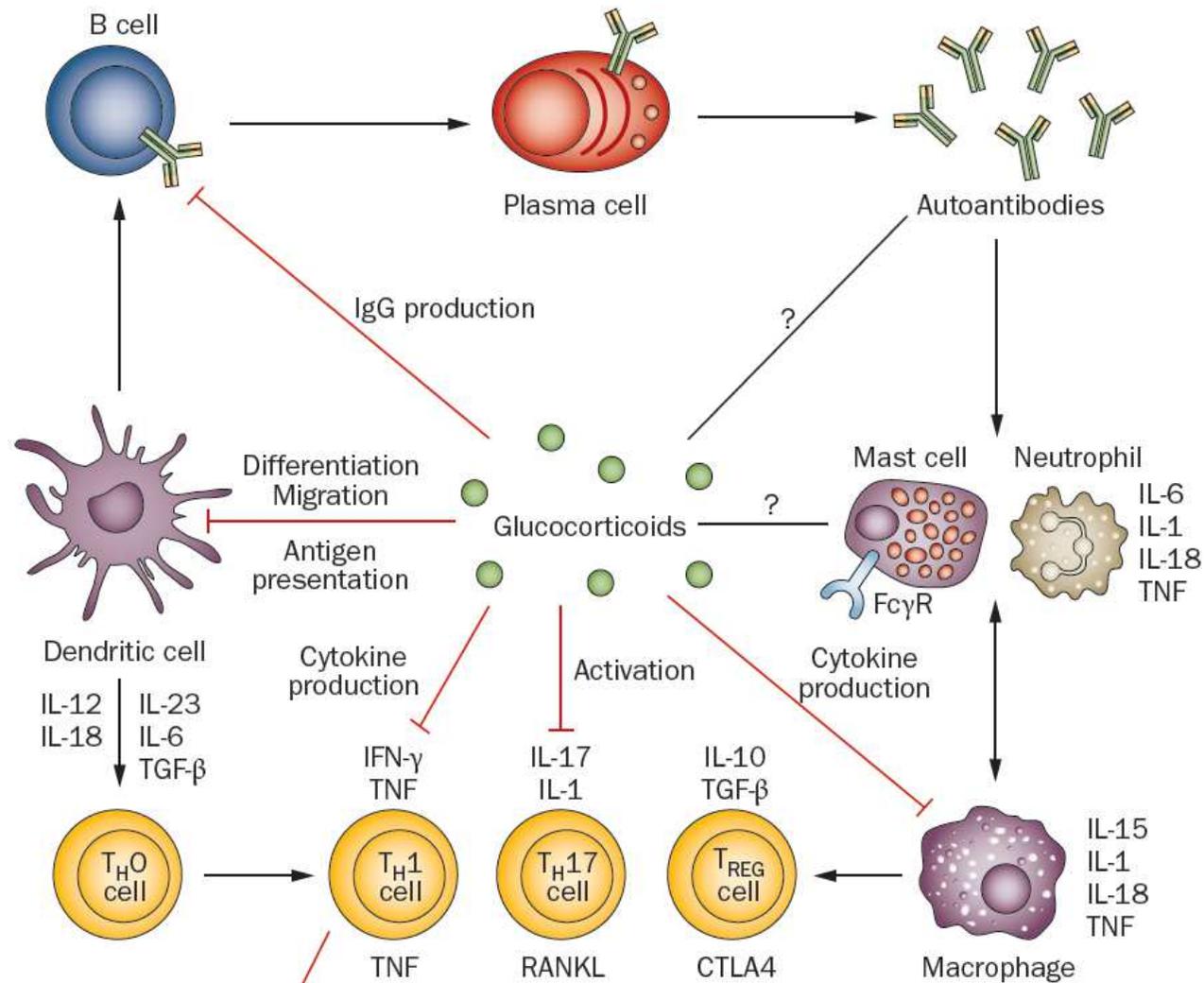


Activation de la
synthèse de protéines
anti-inflammatoires

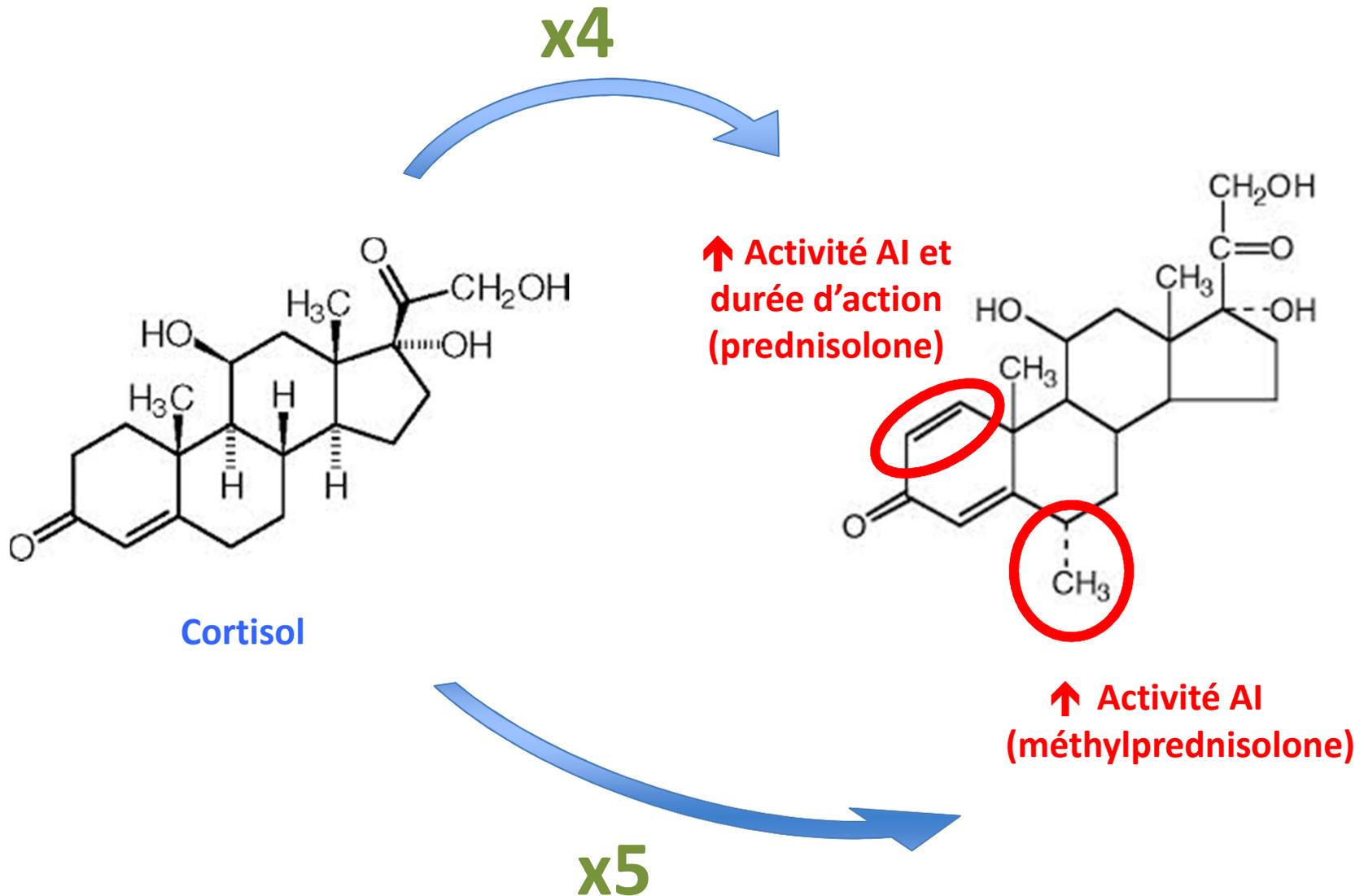
Induction de
nombreux gènes anti-
inflammatoires et
immunosuppresseurs

Inhibition de gènes
pro-inflammatoires
(dont Cox-2)

Action sur toutes les cellules du système immunitaire



Glucocorticoïdes de synthèse



AINS ou corticoïdes ?

	AINS	Glucocorticoïdes
Activité anti-inflammatoire	+	++++
Hypersensibilité	Allergie vraie rare Intolérance +++	?
EI digestifs	Ulcère gastro-duodéal +++	?
EI cardiovasculaires	HTA + Thrombose ++	?
EI rénaux	IRA +++	?
EI infectieux	+ (pyogènes)	?
Autres EI	Rares	?

AINS ou corticoïdes ?

	AINS	Glucocorticoïdes
Activité anti-inflammatoire	+	++++
Hypersensibilité	Allergie vraie rare Intolérance +++	Allergie vraie exceptionnelle Intolérance croisée avec AINS rare
EI digestifs	Ulcère gastro-duodéal +++	Pas de prévention de l'UGD
EI cardiovasculaires	HTA + Thrombose ++	?
EI rénaux	IRA +++	?
EI infectieux	+ (pyogènes)	?
Autres EI	Rares	?

Mécanisme de l'HTA sous corticoïdes

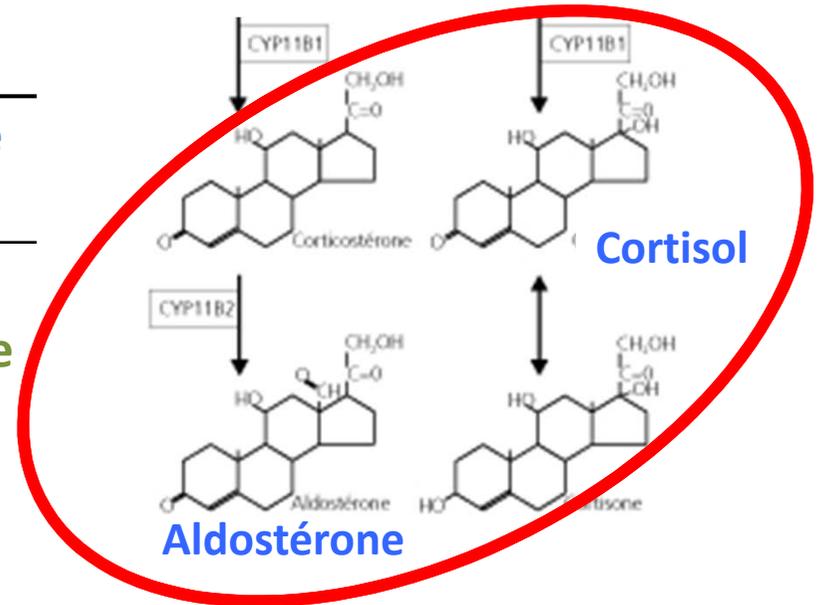
Mécanisme

- Fixation au récepteur aux minéralocorticoïdes
- ↑ Résistances vasculaires
 - ↑ du nombre de récepteurs à l'angiotensine
 - ↑ du signal des récepteurs $\alpha 1$ adrénergiques

Action correctrice

Régime désosé
Anti-aldostérone

IEC, sartan



Mécanisme du risque cardio-vasculaire sous corticoïdes

- Lié à :
 - l'HTA et les résistances vasculaires
 - aux modifications métaboliques
 - glucides
 - lipides
- Quel signe clinique doit vous faire craindre une majoration du risque cardiovasculaire induit par les corticoïdes ?

Risk of cardiovascular events in people prescribed glucocorticoids with iatrogenic Cushing's syndrome: cohort study

Fardet L et al

BMJ 2012;345:e4928 doi: 10.1136/bmj.e4928 (Published 30 July 2012)

Page 11 of 13

RESEARCH

Table 5| Adjusted hazard ratios (95% confidence intervals) of cardiovascular events in patients with iatrogenic Cushing's syndrome

Cardiovascular events	Compared with patients without iatrogenic Cushing's syndrome (n=3231)				Compared with patients not prescribed glucocorticoids (n=3282)			
	Crude hazard ratio (95% CI)	P value	Adjusted hazard ratio* (95% CI)	P value	Crude hazard ratio (95% CI)	P value	Adjusted hazard ratio† (95% CI)	P value
All (n=341)	2.33 (1.73 to 3.14)	<0.001	2.74 (2.06 to 3.62)	<0.001	3.70 (2.63 to 5.22)	<0.001	4.16 (2.98 to 5.82)	<0.001
Coronary heart disease (n=177)	1.96 (1.29 to 2.97)	0.002	2.27 (1.48 to 3.47)	<0.001	2.97 (1.91 to 4.64)	<0.001	2.68 (1.62 to 4.44)	<0.001
Cerebrovascular event (n=63)	2.26 (1.06 to 4.81)	0.02	2.23 (0.96 to 5.17)	0.07	1.79 (0.85 to 3.76)	0.12	2.14 (0.97 to 4.73)	0.06
Heart failure (n=101)	2.97 (1.82 to 4.84)	<0.001	3.77 (2.41 to 5.90)	<0.001	9.74 (4.98 to 19.06)	<0.001	13.31 (7.24 to 24.51)	<0.001

*Adjusted for age, sex, initial dosage of glucocorticoids and duration of use, underlying disease, smoking status, and use of aspirin, oral anticoagulants, diabetes drugs, antihypertensive drugs, and cholesterol lowering drugs.

†Adjusted for age, sex, underlying disease, smoking status, and use of aspirin, oral anticoagulants, diabetes drugs, antihypertensive drugs, and cholesterol lowering drugs.

AINS ou corticoïdes ?

	AINS	Glucocorticoïdes
Activité anti-inflammatoire	+	++++
Hypersensibilité	Allergie vraie rare Intolérance +++	Allergie vraie exceptionnelle Intolérance croisée avec AINS rare
EI digestifs	Ulcère gastro-duodéal +++	Pas de prévention de l'UGD
EI cardiovasculaires	HTA + Thrombose ++	HTA + Complications CV ±
EI rénaux	IRA +++	Non
EI infectieux	+ (pyogènes)	+++ (pyogènes et opportunistes)
Autres EI	Rares	?

Cas clinique n° 5

- Une femme de 45 ans décrit depuis deux mois des articulations douloureuses des poignets, genoux, coudes, doigts et orteils, épargnant les inter-phalangiennes distales. Elle fume un demi paquet par jour de cigarettes, est hypertendue chronique équilibrée par hydrochlorothiazide, et a une insuffisance rénale chronique modérée par néphro-angiosclérose.
- Les douleurs la réveillent en fin de nuit malgré la prise de tramadol et les articulations sont gonflées le matin, elle ne peut plus les bouger. Le reste de l'examen est normal. Le facteur rhumatoïde et les anticorps anti-CCP sont positifs. Vous posez le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde et débutez un traitement par méthotrexate.

Fréquence des complications à 3 mois

Fardet et al, British Journal of Dermatology 2007

Description des patients

	Patients (n = 80)
Sex	
Female, n (%)	61 (76)
Male, n (%)	19 (24)
Mean age, years ± SD	59.1 ± 18.7
Underlying disease	
Giant cell arteritis, n (%)	31 (39)
Connective tissue disease, n (%)	21 (26)
Vasculitis, n (%)	10 (13)
Neutrophilic dermatitis, n (%)	4 (5)
Systemic sarcoidosis, n (%)	3 (4)
Others, n (%)	11 (13)
Pulsed steroids, n (%)	9 (11)
Mean initial steroid dosage (range)	54 mg day ⁻¹ (25–90)
Other diseases	
Diabetes/glucose intolerance	5
Hypertension	23
Use of other drugs	
Gastroprotective drugs	23
Antihypertensive drugs	22
Other immunosuppressive therapy	0

Symptoms	Number of patients
Lipodystrophy (photographic evaluation)	50
Newly developed hypertension: 53 patients without past history of hypertension	5
Cutaneous disorders	37
Hirsutism	
Spontaneous bruising	
Altered wound healing	
Swollen ankles	8
Hand tremors	20
Muscle cramps	26
Hands	
Feet	
Legs	
Proximal muscle weakness	12
Insomnia	43
Neuropsychiatric disorders	42
Irritability	
Anxiety/depression	
Euphoria/hyperactivity	
Manic episode	
Epigastric pain	10
With gastroprotective drug (n = 23)	
Without gastroprotective drug (n = 57)	
Hyperphagia	38
Menstrual disorders: 23 premenopausal women	9
Other	
Ichthyosis	
Acneiform eruption	
Flush	
Dysphonia	

AINS ou corticoïdes ?

	AINS	Glucocorticoïdes
Activité anti-inflammatoire	+	++++
Hypersensibilité	Allergie vraie rare Intolérance +++	Allergie vraie exceptionnelle Intolérance croisée avec AINS rare
EI digestifs	Ulcère gastro-duodéal +++	Pas de prévention de l'UGD
EI cardiovasculaires	HTA + Thrombose ++	HTA + Complications CV ±
EI rénaux	IRA +++	Non
EI infectieux	+ (pyogènes)	+++ (pyogènes et opportunistes)
Autres EI	Rares	<u>Précoces</u> : -lipodystrophie, fragilité cutanée, crampes, neuropsychique, hyperphagie -diabète, HTA, hypokaliémie <u>Tardives</u> : Cardiovasculaires (±), ostéoporose, myopathie +++, insuffisance corticotrope