

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Plan :

- 1-Propriétés
- 2-Classification
- 3-mécanisme d'action
- 3-Effets pharmacologiques
- 4-Pharmacocinétique
- 5-Indications
- 7-Effets indésirables
- 8-Interactions médicamenteuses

Les anti-inflammatoires sont prescrits pour prévenir ou contenir les manifestations inflammatoires. Ils agissent sur la physiopathologie de l'inflammation et atténuent ou suppriment les symptômes sans agir sur leur étiologie. Leur prescription est fréquente. Ils sont très utilisés en automédication ainsi qu'en prescription dans les syndromes aigus ou les affections chroniques particulièrement rhumatismales. Ils sont responsables de nombreux effets indésirables souvent graves.

1-Propriétés :

- Classe hétérogène.
- médicaments possédants les effets suivants:
 - inhibition de la synthèse des prostaglandines : principal mécanisme d'action
 - action anti-inflammatoire
 - action antipyrétique
 - effet antalgique.
 - effet antiagrégant plaquettaire

2-Classification :

- Plusieurs classes:
 - Salicylés : acide acétylasicylique (aspirine*, aspégic*)
 - dérivés arylcarboxyliques (propioniques) : diclofénac (voltarène*), ibuprofène (advil*)...
 - dérivés indoliques : indometacine (indod*), sulindac (arthrocine*)
 - Dérivés pyrazolés : phenylbutazone (butazolidine*)
 - Oxicams : piroxicam (feldène*)
 - Fénamates : acide niflumique (nifluril*)....
 - naphtyl-alkalones : nabumétone (nabucox*)
 - coxibs (plus récents) : célécoxib (célébrex*)...

GROUPE	EXEMPLE
Dérivés salicylés	Acide acétyl salicylique (ASPIRINE*)
Acides arylcarboxyliques	Dérivés de l'acide phényl acétique: Diclofénac VOLTARENE* Dérivés de l'acide phényl propionique: Naproxène APRANAX*, Ibuprofène, kétoprofène
Dérivés indoliques	Indométacine INDOCID*
Dérivés oxicams	Piroxicam FELDENE*
Dérivés fénamates	Acide niflumique NIFLURIL*
Pyrazolés	Phénylbutazone BUTAZOLIDINE*
Autres	Inhibiteurs sélectifs de la COX2: célécoxib CELEBREX*

Tableau-1 : classification des AINS

3-mécanisme d'action :

Malgré leur hétérogénéité chimique, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) présentent un mode d'action commun. Ces molécules inhibent les cyclooxygénases (COX) et entraînent ainsi une diminution de la production des prostaglandines (PG) vasodilatatrices et de thromboxanes (TX) (figure -1)

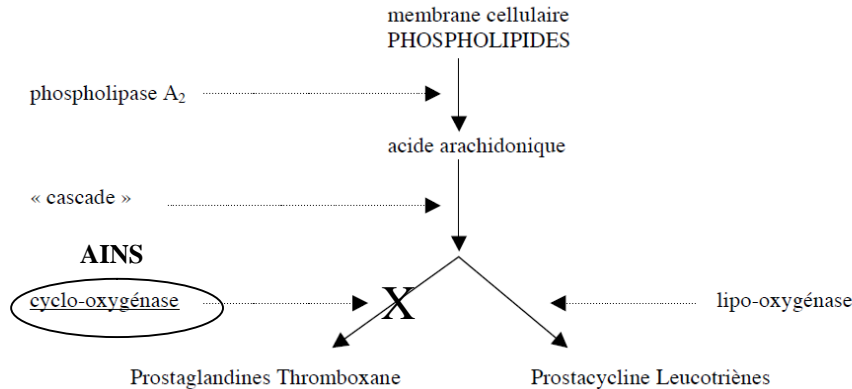


Figure -1 : mécanisme d'action des AINS.

Il existe deux formes enzymatiques de la cyclo-oxygénase la COX 1 et la COX 2 :

- **La COX 1 est constitutive**, elle permet la **synthèse des prostaglandines** exerçant des **fonctions physiologiques** ainsi que la **synthèse des Prostacycline et Thromboxane A₂**. Elle est présente à un taux dans les plaquettes (impliquée dans la synthèse de TXA₂ : vasoconstricteur et agrégant plaquettaire), estomac (impliquée dans la synthèse des prostacyclines PGI₂ : qui assurent une cytoprotection), endothélium vasculaire (PGI₂ : maintien du flux sanguin) et rein (PGE₂ : maintien du flux sanguin rénal).
- **La COX 2 par contre est inductible**, sa synthèse est **induite** par les **cytokines de l'inflammation**. Elle permet la **synthèse des prostaglandines de l'inflammation**.

3-Effets pharmacologiques :

L'ensemble des effets des AINS sont dus à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. Il s'agit de :

- **Diminution de la fièvre:** Les AINS sont antipyrétiques. Ils réduisent la fièvre d'origine infectieuse, inflammatoire ou néoplasique
- **Diminution de la douleur:** L'activité antalgique des AINS est plus importante pour les douleurs dues à un excès de nociception : douleurs de l'appareil locomoteur, céphalées, douleurs postopératoires, douleurs dentaires, dysménorrhées, colique hépatique ou néphrétique. La dose antalgique est plus faible que celle anti-inflammatoire
- **Effet anti-inflammatoire:** par inhibition de la composante vasculaire de la réaction inflammatoire aiguë.
- **Inhibition de l'agrégation plaquettaire**

L'inhibition de la synthèse de prostaglandines joue un rôle très important dans les effets recherchés ou indésirables des AINS. L'ensemble des effets sont représentés dans le tableau 2;

Tableau 2 : Effets des prostaglandines et de l'inhibition de leur formation

Cibles	Effet des prostaglandines	Effet des AINS
Inflammation	Douleur, rougeur, chaleur	Anti-inflammatoire
Système nerveux central	Élève le seuil auquel les régulations hypothermisantes se déclenchent	Antipyrétique
Douleur	Favorisent la douleur	Antalgique
Plaquettes (Cox-1)	Via prostacycline → anti-agrégant, via thromboxane → pro-agrégant	Anti-agrégant
Estomac	Inhibition sécrétion acide + élévation de la sécrétion de mucus	Ulcérigène
Réparation tissulaire	Cicatrisation (d'un ulcère, d'une colite, entre autres)	Favorise la survenue de perforations et de saignements digestifs
Rein	Si déplétion hydro-électrolytique, vasodilatation préglomérulaire	Augmente la créatininémie, insuffisance rénale aiguë
Bronches	Bronchodilatation	Bronchoconstriction
Utérus	Contraction	Retarde/diminue les contractions douloureuses des règles ou de l'accouchement
Canal artériel (CA)	CA reste ouvert	Fermeture <i>in utero</i> du CA

4-Pharmacocinétique:

- Utilisation habituelle: voies digestives (orale et rectale).
- bonne résorption
- concentrations maximales: 1 à 2 heures (3 à 5 pour les LP).
- forte liaison aux protéines plasmatiques
- Bonne diffusion dans les tissus et le liquide synovial.
- passent les barrières fœtoplacentaire et hémato-encéphalique, et dans le lait maternel.

D'origine chimique très variable, on peut classer les AINS en fonction de leur demi-vie plasmatique :

- **Demi-vie courte (2 à 6 heures):** la plupart des dérivés propioniques (ibuprofène, kétoprofène, flurbiprofène), diclofénac, étodolac, acide niflumique, indométacine.
- **Demi-vie intermédiaire (10 à 18 heures):** naproxène, sulindac.
- **Demi-vie longue (> 24 heures) :** phénylbutazone, oxicams. Généralement ils sont administrés en une seule prise quotidienne

5-Indications :

- ✓ **Pathologies rhumatologiques:** polyarthrites rhumatoïdes, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme inflammatoire, arthrose.
- ✓ **ORL:** sinusites, otites aiguës, angines avec dysphagie en complément de l'antibiothérapie.
- ✓ **Gynécologie:** dysménorrhées.
- ✓ **Orthopédie:** œdèmes douloureux postopératoires, en chirurgie orthopédiques ou à la suite de manœuvres non chirurgicales (réduction et immobilisation de fracture ou luxations).
- ✓ **Odontostomatologie:** Œdèmes d'origine infectieuse et postopératoire trismus d'origine inflammatoire

6-Contre-indications : Elles peuvent être :

- ❑ absolues : Allergie, insuffisance hépatique ou rénale sévère, ulcère gastroduodéal évolutif, maladie hémorragique.
- ❑ relatives: antécédents ulcéreux, reflux gastro-œsophagien sévère, néphropathie, insuffisance rénale, l'âge > 70 ans (en traitement chronique), hépatopathie.

De plus, les AINS sont contre-indiqués chez la femme enceinte à partir du début du 6^{ème} mois de grossesse y compris par voie cutanée. Ils sont responsables d'une toxicité fœtale et néonatale grave, voire fatale (mort fœtale in utero ou néonatale, atteintes rénales et/ou cardio-pulmonaires néonatales).

7-Effets indésirables : Les AINS ont en commun les effets indésirables suivants:

🚑 Effets digestifs:

- simple: nausées et gastralgies.
- plus sévères: ulcérations et hémorragies
- peuvent déclencher une rectocolite hémorragique
- accidents: dose dépendants
- Facteurs favorisants: lésions digestives préexistantes, hyperacidité gastrique, âge et stress.

✚ *Dysfonctionnement rénal:*

-plus rares que les effets digestifs.

-Aucune modification lorsque la fonction rénale est normale.

-Chez des patients à risque, une insuffisance rénale (IR) aiguë fonctionnelle peut apparaître.

✚ *Effet en obstétrique et néonatalogie:* L'administration des AINS en fin de grossesse peut provoquer un allongement de la durée de gestation et une fermeture précoce du canal artériel.

✚ *Effet neuropsychique:* Observés avec la classe des indoliques: céphalées, vertiges, rarement perte de conscience transitoire, une tendance à la dépression et des dépôts coréens avec rétinopathie.

✚ *Troubles hydro-électrolytiques :* Rétention hydro sodée avec risque de majoration d'une HTA et/ou d'insuffisance cardiaque, hyperkaliémie, hyponatrémie.

✚ *Crises d'asthme:* Rares, en rapport avec la production accrue de leucotriènes, très bronchodilatateurs.

✚ *allergies:* multiples : éruptions cutanées, rhinite, conjonctivite.

Exceptionnellement un bronchospasme, un œdème de Quincke, un choc anaphylactique, ou une pneumopathie immunoallergique peuvent apparaître.

✚ *effets toxiques:* Troubles neurosensoriels et psychiques (céphalées, vertiges, confusion) surtout avec l'indométacine : surdité, vertiges, acouphènes, classiques chez les grands et longs consommateurs d'AINS (salicylisme), Neuropathies périphériques.

8-Interactions médicamenteuses :

Elles sont fréquentes et souvent aux conséquences graves. Les associations médicamenteuses contre-indiquées sont en rapport avec la prise :

✓ *Autres AINS*

✓ *Anticoagulants :* augmentation du risque hémorragique

✓ *Lithium:* principalement avec l'indométacine, ainsi que d'autres produits (diclofénac, ibuprofène, phénylbutazone et quelques oxicams). Entraîne une augmentation de la lithiémie par diminution de son excrétion rénale sauf pour les salicylés.

✓ *Méthotrexane:* Les AINS peuvent augmenter la toxicité hématologique du méthotrexate.

✓ *Sulfamides hypoglycémiantes :* peut induire des accidents hypoglycémiques.

✓ *Autihypertenseurs :* L'interaction avec les antihypertenseurs s'explique par la modification de la physiologie des PG

Médicament	AINS	Effet
Bêtabloqueurs, IEC, diurétiques	Tous	Réduction de l'effet anti-HTA, de la natriurèse et de la diurèse
IEC, diurétiques	Tous	Insuffisance rénale
Anticoagulants	Tous	Risque de saignement digestif
Sulfamides hypoglycémiantes	Salicylés, phénylbutazone	Augmentation des effets hypoglycémiantes
Ciclosporine	Tous	Potentialisation de la néphrotoxicité

Tableau-3 : Interactions médicamenteuses