

## LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS « AINS »

### Introduction :

Les AINS constituent une classe de médicaments très utilisés comme : antipyrétiques, antalgiques, anti-inflammatoires et antiagrégants plaquettaires. Chaque jour, plus de 30 millions de personnes utilisent les anti-inflammatoires non stéroïdiens à travers le monde. Cette classe est caractérisée par des effets indésirables digestifs

### I/ L'inflammation :

L'inflammation est un processus physiologique transitoire en réponse à une agression tissulaire. Elle peut être déclenchée par de nombreux stimuli :

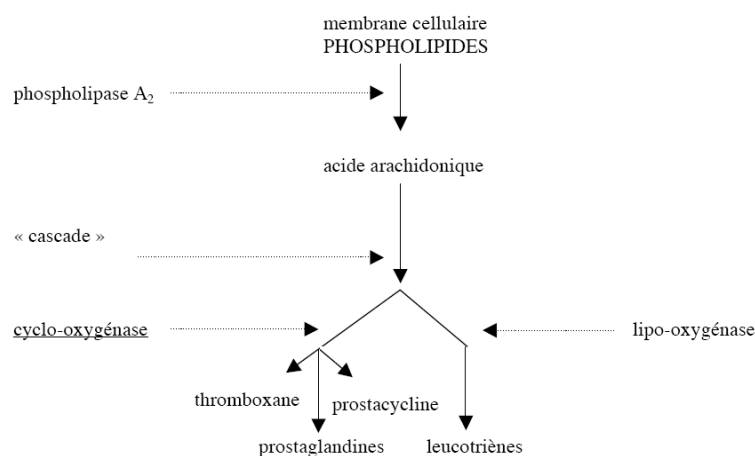
- La présence d'un corps étranger
- Les micro-organismes (bactérie, virus, parasite, champignon)
- Les inducteurs endogènes (réaction antigène-anticorps)
- Les lésions tissulaires (Chimique et Physique)

L'inflammation associe : rougeur, chaleur, œdème et douleur. C'est un processus habituellement bénéfique, son but est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires. Parfois elle être néfaste, lorsqu'elle se développe de manière exagérée et dure trop longtemps et devient délétère. C'est ce qu'on voit au cours de certaines pathologies comme :

- Arthrite rhumatoïde
- Allergies
- Asthme
- Athérosclérose

Au cours de l'inflammation et en réponse à différent stimuli, il se produit une activation des phospholipases A<sub>2</sub> qui hydrolysent les phospholipides et libèrent l'acide arachidonique, précurseur des Eicosanoïdes. Cet acide arachidonique est métabolisé selon deux voies possibles :

- **Voie des lipo-oxygénases** : qui le transforme en **Leucotriènes**
- **Voie des cyclo-oxygénases** : qui le transforme en **prostaglandines** (médiateurs de l'inflammation), **Prostacycline** et **Thromboxane A<sub>2</sub>**

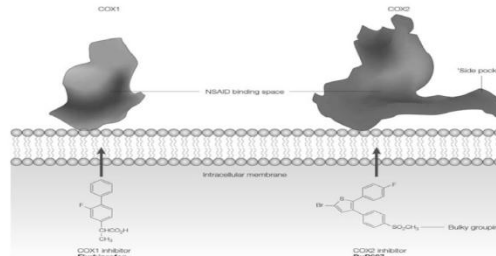


Il existe deux formes enzymatiques de la cyclo-oxygénase la COX 1 et la COX 2 :

- ▣ La **COX 1** est constitutive, elle permet la synthèse des prostaglandines exerçant des fonctions physiologiques ainsi que la synthèse des Prostacycline et Thromboxane A<sub>2</sub>.

- ▣ 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.

La COX 1 et COX 2 sont codées par deux gènes différents, le site récepteur de la COX 2 est plus large et accepte un plus grand nombre de molécules plus volumineuses qui ne peuvent pas se fixer sur le site de la COX 1 ce qui permet de diminuer les effets secondaires dus à l'inhibition des prostaglandines physiologiques.

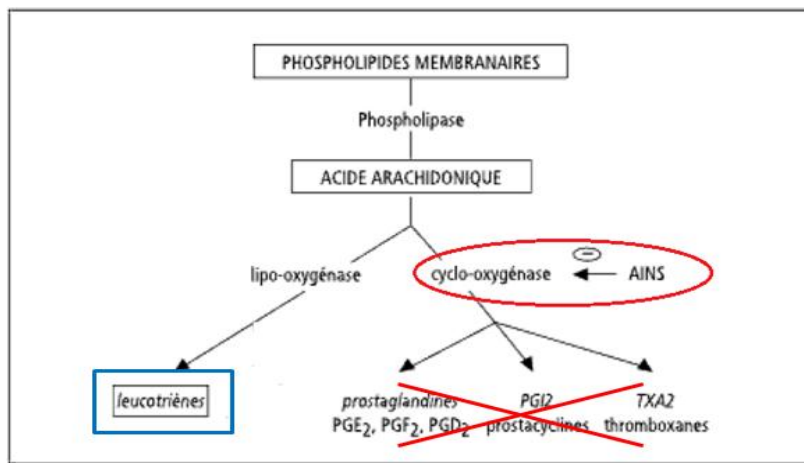


**II/ Définition des AINS :**

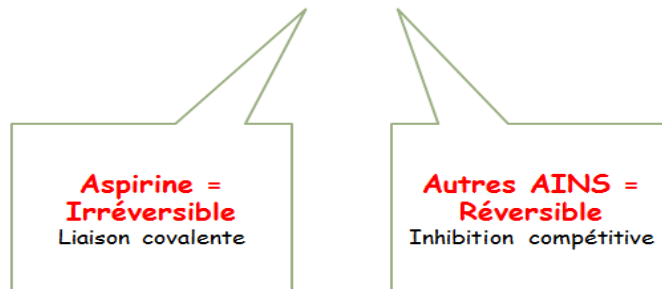
- Les AINS sont des **médicaments symptomatologiques**; s'opposent au processus inflammatoire.
- Les AINS : appartient à plusieurs familles chimiques (absence de structure stéroïdienne).

**III/ Mécanisme d'action :**

Ils inhibent la COX et donc **inhibent la formation des prostaglandines**



**AINS = Inhibiteurs des COX**



**IV/ Effets pharmacologiques des AINS :**

Cibles	Effet des prostaglandines	Effet des AINS
SNC	Provoquent la fièvre	Antipyrétique
Douleur	+++	Antalgique
Plaquettes	Via thromboxane pro-agrégant	Antiagrégant
Estomac	inhibition de la sécrétion acide + augmentation de la sécrétion de mucus	Ulcérigène
Rein	régulation du flux sanguin rénal en cas d'hypovolémie ; Vasodilatation dans le rein défaillant	↓ flux sanguin rénal ; Insuffisance rénale
Bronches	Dilatation	Bronchoconstriction
Inflammation	Douleur, rougeur, chaleur	Anti inflammatoire
Utérus	Contraction	Retarde l'accouchement Diminue les contractions douloureuses des règles
Canal artériel chez le fœtus	CA reste ouvert	Fermeture in utero du CA

On peut diviser les effets des AINS en 3 catégories :

- Effets recherchés
- Effets indésirables qui peuvent être dans certains cas recherchés
- Effets indésirables

**a. Effets recherchés**

- ✓ Effet anti-inflammatoire : atténuation des phénomènes inflammatoires impliquant les PG (vasodilatation, œdème, douleur).
- ✓ Effet antalgique : atténuation de la douleur
- ✓ Effet antipyrétique : diminution de la fièvre

**b. Effets recherchés / indésirables**

- ✓ Action Antiagrégante plaquettaire: Prévenir les infarctus en évitant les thromboses

**c. Effets indésirables**

- ✓ Rôle délétère sur la muqueuse gastrique: gastrite, ulcère gastroduodéal, hémorragie digestive ;
- ✓ Inhibition de l'agrégation plaquettaire: allongeant le temps de saignement ;
- ✓ Inhibition de la motricité utérine (prolongation de la gestation)

- ✓ Atteinte de la fonction rénale : baisse du flux sanguin rénal : insuffisance rénale
- ✓ Troubles respiratoires: bronchoconstriction
- ✓ Réactions Immuno-allergiques: cutanéomuqueux

### V/ Classifications des AINS :

#### Classification chimique :

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*

#### Classification selon le risque lié à leur utilisation

- **Liste I :** Risques les plus importants ; Phénylbutazone - indométacine - les Oxicams
- **Liste II** Risques acceptables ; Dérivés Aryl-carboxyliques et la plupart des Fénamates
- **Hors liste :** Risque suffisamment limité et contrôlable ; Salicylés

#### Classification selon leur sélectivité

Groupes	AINS
<b>anti-COX 1 préférentiel</b>	aspirine
	Indométhacine
<b>anti-COX non sélectif</b>	diclofénac
	Ibuprofène
<b>anti-COX 2 préférentiel</b>	Meloxicam
	Nimésulide
<b>anti-COX 2 sélectif</b>	Celecoxib
	Rofecoxib
	Valdecoxib

#### Classifications selon leur demi-vie

- *1/2 vie plasmatique courte:* < 10 heures Ibuprofène, Kétoprofène, Diclofénac, Acide Niflumique, Indométacine
- *1/2 vie plasmatique intermédiaire:* 10 à 18 heures Naproxène
- *1/2 vie plasmatique longue:* > 24 heures Phénylbutazone, Oxicams

### VI/ Indications des AINS :

- **États inflammatoires aigus** ex : inflammation poste traumatique
- **États inflammatoires chroniques** ex : maladies rhumatismales

- **États douloureux** : céphalées, dysménorrhée
- **Fièvre**
- **Prévention des accidents ischémiques** : aspirine à faible dose

### **VII/ Contre-indications des AINS :**

- Allergie à l'AINS
- Ulcère gastroduodéal en évolution
- Asthme
- Insuffisance hépatocellulaire et rénale sévère
- Grossesse (début et fin)
- Maladies hémorragiques

### **Remarques :**

- Rofécoxib : retiré du marché en septembre 2004 suite à une augmentation du risque d'accidents cardiovasculaires chez les malades à risque.
- Les autres Coxibs font depuis l'objet de restriction d'utilisation chez les patients atteints ou à risque de maladies cardiovasculaires

### **VIII/ Interactions médicamenteuses :**

- Potentialisation d'action d'autres médicaments : anticoagulants oraux, sulfamides antidiabétiques (forte liaison aux protéines plasmatiques)
- Certains AINS (Pyrazolés +++) ont une action inductrice des enzymes hépatiques (digitoxine, phénobarbital).
- Association de 2 AINS à éviter : Effets secondaires s'additionnent.

### **IX/ AINS et Grossesse :**

- La prescription d'AINS est contre-indiquée à partir du début du 6ème mois de la grossesse (24 semaines d'aménorrhée), même en prise ponctuelle y compris la voie locale.
- Les AINS diminuent l'efficacité des dispositifs de contraception

## **Les antalgiques antipyrétiques**

### **Le Paracétamol DOLIPRANE®**

- Effet antalgique
- Effet antipyrétique
- Pas ou peu d'effet anti-inflammatoire

Son mécanisme d'action reste inconnu, il est mieux toléré que les AINS (pas d'effets indésirables)

### **Posologie:**

- Enfant/Nourrisson : 60 mg/kg/jour en 4 prises.
- Adulte : 4g/jour en 4 prises

**Surdosage:** 8 à 10 g

Antidote: la N-acétylcystéine.