

# Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Dr Kerouaz .N  
Service de médecine interne  
chu Constantine

## Introduction

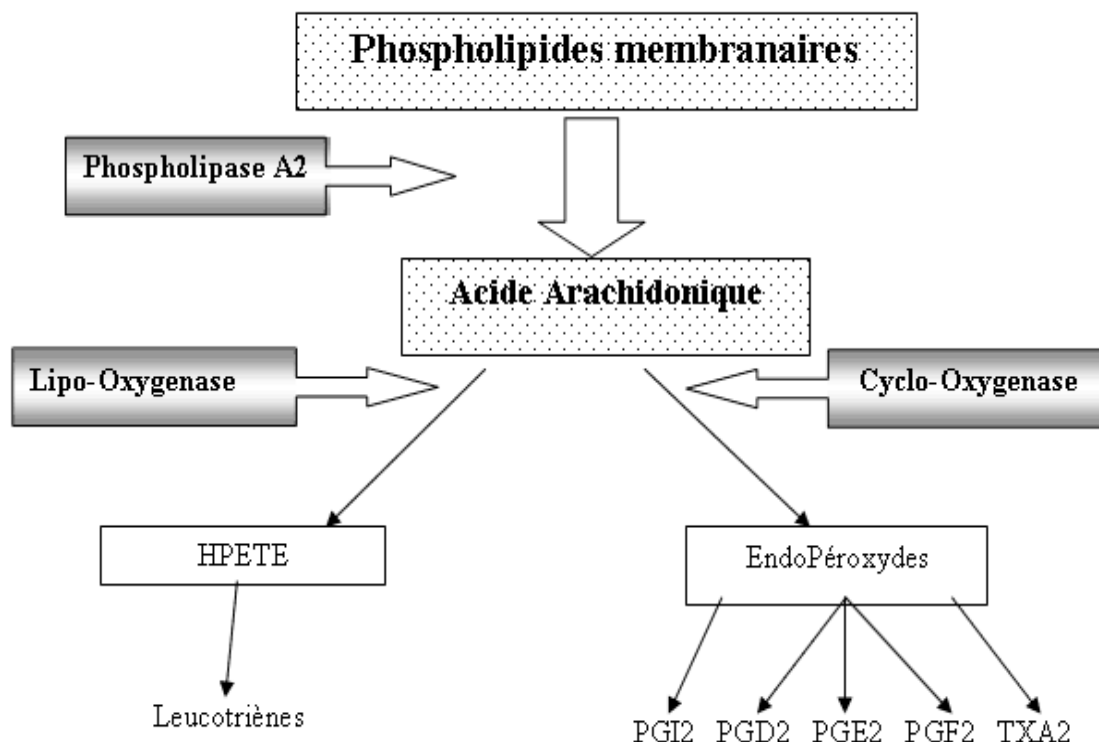
les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS):

- Médicaments symptomatiques s'opposant au processus inflammatoire
- l'une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde
- Exposent à des effets indésirables pouvant être graves, en particulier gastro-intestinaux, cardio-vasculaires et rénaux
- En libre vente en automédication
- Prescription : évaluation bénéfique/risque.

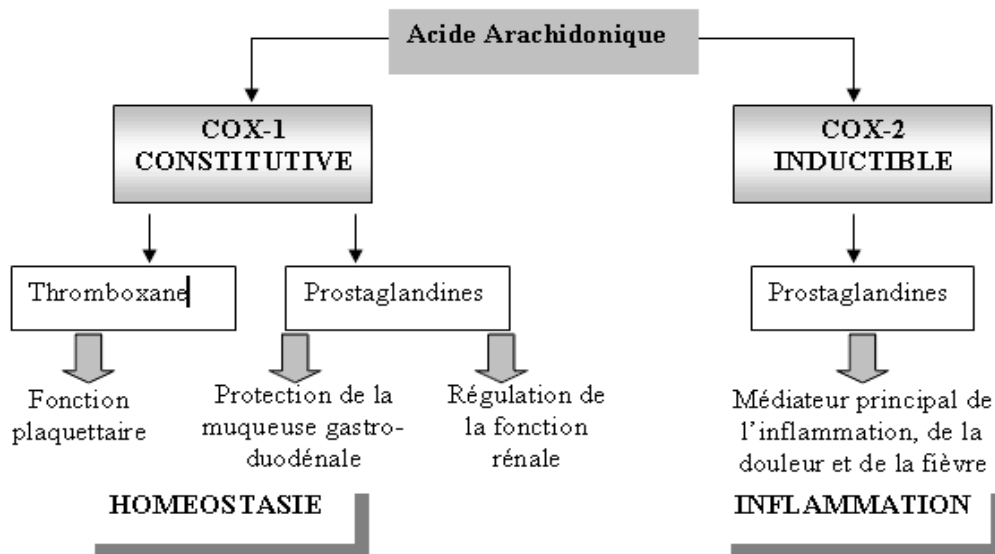
## Définition

- Médicaments dépourvus de noyau stéroïde
- Ayant une action :
  - anti-inflammatoire
  - antalgique
  - antipyrétique et antiagrégante
- les AINS ont comme principal mode d'action l'inhibition de la synthèse des prostaglandines (PG) par inhibition d'une enzyme: la cyclo-oxygénase (COX).

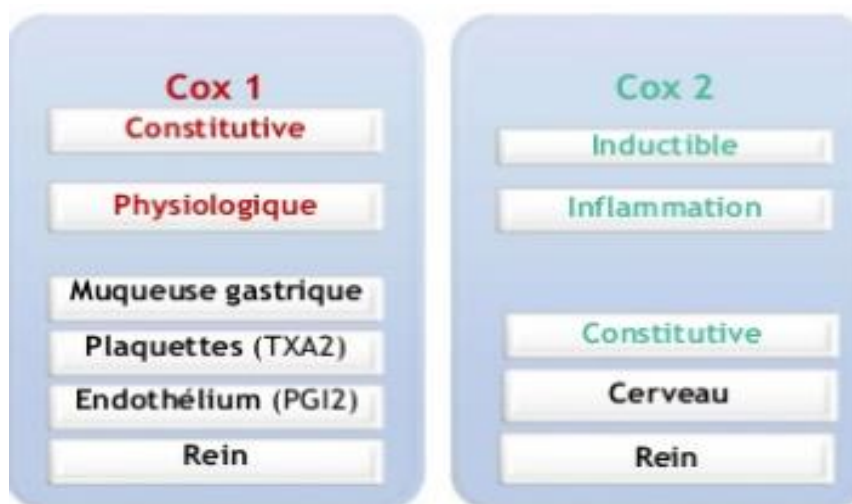
## Synthèse des prostaglandines



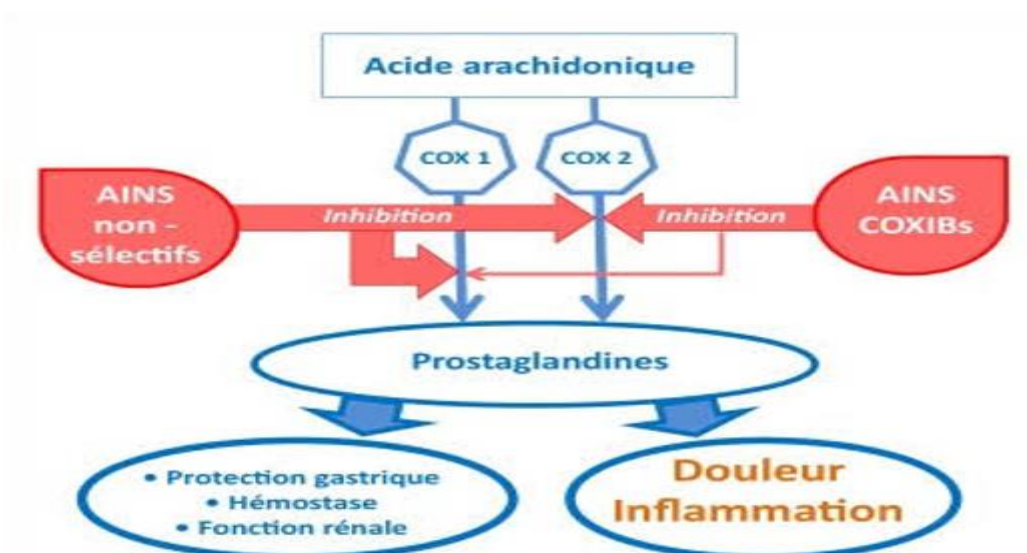
## Actions respectives des cyclo-oxygénases 1 et 2.



## Action des cyclo-oxygénases 1 et 2.



## Mécanisme d'action des AINS



## Classification des AINS

- Plusieurs classifications:
  - Selon leurs structures chimiques
  - selon leur degré de sélectivité
  - Selon demi-vie d'élimination

### AINS classiques ou non sélectifs

Classe	DCI	Nom commercial
<b>Salicylés</b>	Acide acétylsalicylique (AAS)	Aspirine®
	Acétylsalicylate de lysine	Aspégic®
<b>Aryl-propioniques</b>	Ketoprofène	Profénid®
	Naproxène	Apranax®
	Ibuprofène	Ibuphil®
	Acide tiaprofénique	Surgam®
<b>Aryl-carboxyliques</b>	Diclofénac	Voltarène®
<b>Indolés</b>	Indométacine	Indocid®
	Sulindac	Arthrocin®
<b>Fénamates</b>	Acide niflumique	Nifluril®
	Acide méfénamique	Inflamyl®
<b>Oxicams</b>	Piroxicam	Feldène®
	Meloxicam	Mobic®
<b>Pyrazolés</b>	Phénylbutazone	Butazolidine®

### Anticox 2 ou coxibs

Classe	DCI	Nom commercial
<b>Coxibs</b>	Celécoxib	Celébrex®
	Rofécoxib	Vioxx® (retiré)

### Classification selon la demi-vie

	Nom commercial	DCI
AINS à demi-vie courte (< 6 heures)	<i>Profénid Brufen Cébutid Nalgésic Nifluril Surgam Minalfène Voltarène Nexen</i>	Kétoprofène Ibuprofène Furbiprofène Fénoprofène Acide niflumique Acide tiaprofénique Alminoprofène Diclofénac Nimésulide
AINS à demi-vie intermédiaire	<i>Arthrocin Naprosyne Apranax Lodine Mobic</i>	Sulindac Naproxène Naproxène sodique Etodolac Méloxicam
AINS à demi-vie longue (< 24 heures)	<i>Butazolidine Feldène Tilcotil Cycladol, Brexin</i>	Phénylbutazone Piroxicam Ténoxycam Piroxicam β cyclodextrine
AINS à libération prolongée (exemples)	<i>Chrono-Indocid 75 Profénid LP Voltarène LP</i>	Indométacine Kétoprofène Diclofénac

## Voies d'administration

- voie orale: Traitement prolongé
- Voie rectale: résorption plus irrégulière/ per os
- Voie IM: urgence durée: ≤ 3 jours efficacité > per os? effet placebo ne met pas à l'abri des complications digestives
- Voie IV: AMM douleurs post opératoires, Colique néphrétique
- Voie locales: (gel, pommade) douleurs post traumatique

## Indications

### En traitement au long court:

- Utilisé comme traitement symptomatique:
  - Des rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ...)
  - arthrose douloureuse et invalidantes

### En traitement de courte durée:

- Rhumatologie (tendinite, lombalgie, goutte)
- Traumatologie
- Urologie (colique néphrétique)
- Gynécologie (dysménorrhée)
- ORL ( sinusites, otites)
- Stomatologie (chirurgie dentaire)

## Contres indications

### **Tous les AINS :**

- Ulcère gastro-duodéal évolutif
- Antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (au moins 2 épisodes objectifs)
- Antécédents de saignement ou de perforation digestifs survenus sous AINS
- Insuffisance hépatocellulaire sévère
- Insuffisance cardiaque sévère
- Insuffisance rénale sévère

### **coxibs - diclofénac**

- Cardiopathie ischémique avérée
- Artériopathie périphérique
- Antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris accident ischémique transitoire)

### **Grossesse:**

- coxibs : Pendant toute la durée de la grossesse.
- Autres AINS : Dès le début du 6ème mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée)

# Effets indésirables des AINS

## A - Effets indésirables communs à tous les AINS:

### 1. Manifestations digestives

- Des symptômes digestifs mineurs (dyspepsie, gastralgies, nausées, vomissements,...)
- Des complications digestives graves, à type d'ulcères, d'hémorragies ou de perforations digestives
- Aucune forme ni voie d'administration systémiques ne met à l'abri de telles complications.
- Ces effets indésirables sont un peu moins fréquents chez les patients traités par un coxib
- La prescription d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) est parfois nécessaire pour contrôler des symptômes gastro-intestinaux

### 2. Complications rénales:

- Les AINS peuvent être responsables d'œdèmes et d'hypertension artérielle par rétention hydro-sodée
- ou de complications plus graves: l'insuffisance rénale aiguë: fréquente chez les personnes âgées, favorisée par l'hypoperfusion rénale préalable (insuffisance cardiaque, hypovolémie par déshydratation, traitement diurétique, syndrome néphrotique, cirrhose décompensée...)
- Rarement des néphrites interstitielles

### 3. Complications cutanées muqueuses

- Elles se traduisent par une éruption, rash, prurit, aggravation d'urticaire chronique
- Exceptionnellement: un syndrome de Stevens Johnson et de Lyell

### 4. Complications hépatiques

- Les AINS peuvent être à l'origine d'hépatites cholestatiques, cytolytiques ou mixtes.

### 5. Complications gynéco-obstétricales

La toxicité fœtale induite par la prise maternelle d'AINS y compris l'aspirine  $\geq 500\text{mg/j}$  à partir de 24 semaines d'aménorrhée consiste essentiellement en :

- une fermeture prématurée du canal artériel avec risque de mort fœtale
  - Ce risque présent: même lors de prises très brèves, voire en prise unique, à posologie usuelle.
  - Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme
- insuffisance rénale chez le nouveau né

En inhibant la Cox-2, les AINS exercent une activité tocolytique

### 6. Complication cardiovasculaires

- Augmentation de la TA
- Insuffisance cardiaque
- Cardiopathie ischémique

Les données actuelles indiquent qu'un sur-risque cardiovasculaire existe avec tous les AINS, sélectifs et non sélectifs.

L'augmentation du risque dépend-elle de la dose, de la durée de traitement, du risque cardiovasculaire initial

## B - Avec certaines familles d'AINS

**Dérivés pyrazolés:** Les complications hématologiques neutropénies, thrombopénies, agranulocytoses

**Dérivés indoliques:** Les troubles neurosensoriels à type de céphalées, de vertiges et d'acouphènes

**Coxibs:** contre indiqué : en cas de cardiopathie ischémique, artériopathie périphérique, ATCD AVC

### Interaction médicamenteuse

<b>AINS</b>	<b>Ne pas associer deux AINS, y compris l'aspirine à dose anti-inflammatoire</b>
<b>Anticoagulant oral</b>	Majoration du risque hémorragique <ul style="list-style-type: none"><li>- piroxicam et aspirine à dose anti-inflammatoire : association contre-indiquée</li><li>- autres AINS : association déconseillée Quand cette association est indispensable, elle nécessite une surveillance clinique étroite, voire biologique.</li></ul>
<b>Antiagrégant plaquettaire (y compris aspirine à dose antiagrégante)</b>	Majoration du risque d'hémorragie digestive <i>Les patients sous aspirine à dose antiagrégante plaquettaire doivent être avertis des risques de l'automédication avec l'aspirine ou un autre AINS.</i>
<b>Antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS)</b>	Majoration du risque d'hémorragie digestive
<b>Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), diurétique, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA 2)</b>	Risque d'insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté).
<b>Corticothérapie</b>	Majoration du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale.
<b>Médicaments susceptibles de favoriser une hyperkaliémie (IEC, ARAII, héparines, ciclosporine, tacrolimus et triméthoprime en particulier diurétiques hyperkaliémiants, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium).</b>	

### Surveillance du traitement

- **Surveiller les effets indésirables digestifs:**
  - Les complications digestives sévères (ulcères, perforations, hémorragies), potentiellement fatales, ne s'accompagnent pas toujours de signes annonciateurs et peuvent survenir à tout moment au cours d'un traitement par AINS.
  - La survenue d'épigastralgies aiguës ou symptômes digestifs graves impose l'arrêt du traitement.
- **Surveiller les effets indésirables cardiovasculaires:**
  - Une surveillance est requise chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée
  - Toute manifestation clinique évocatrice de l'aggravation ou de l'apparition d'une pathologie cardiovasculaire sous AINS impose l'arrêt du traitement
- **manifestations cutanées:**
  - Tous les AINS sont susceptibles d'entraîner des réactions cutanées graves, parfois fatales, à type de syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell).
  - Ces réactions surviennent le plus souvent durant le premier mois de traitement.

- Le traitement doit être arrêté dès la survenue de rash cutané, de lésions muqueuses ou de toute autre manifestation d'hypersensibilité.
- **Manifestations infectieuses:**
  - Les AINS sont susceptibles de masquer les premiers signes d'une infection et ainsi d'aggraver le pronostic de certaines infections.
  - Des cas d'aggravation d'infections en particulier à *Streptocoque* : *angines*, de pneumopathies et d'infections ORL, chez des patients traités par AINS ont été rapportés.
  - les AINS sont déjà connus comme pouvant être à l'origine de complications cutanées bactériennes graves (fasciite nécrosante) lorsqu'ils sont utilisés au cours de la varicelle

## Règles de prescription

- S'assurer du bien fondé de la prescription
- Evaluer les comorbidités et tenir compte du terrain
- Evaluer le risque digestif
- prudence en cas d'antécédents de maladie inflammatoire chronique des intestins
- Evaluer le risque cardiovasculaire
- Evaluer le risque rénal :risque insuffisance rénale aiguë
- Respecter les indications
- Respecter les contre-indications
- Informer systématiquement le patient des risques liés à l'utilisation des AINS
- Ne pas traiter au long cours de façon systématique
- Il n'y a pas lieu d'associer deux AINS par voie générale
- Prendre en compte le risque d'interaction médicamenteuse
- Éviter l'AINS si patient sous ATCG, AAP
- IPP ou Misoprostol si FR de toxicité digestive
- Eviter les Indoliques ou les Oxicams et oublier les Pyrazolés
- Préconiser Naproxène si FR cardio-vasculaire
- Chez le sujet âgé sous IEC ou ARAII, éviter de prescrire un AINS en raison du risque d'insuffisance rénale aiguë
- Chez Sujet âgé, Il est recommandé de prendre en compte le risque accru d'effets indésirables graves du fait des comorbidités fréquentes, de la polymédication qui expose à des risques d'interactions médicamenteuses et d'un terrain fragilisé.

## conclusion

- Les AINS :
  - Ont de nombreuses indications, sont largement utilisés pour le soulagement de douleurs d'étiologies variées
  - Leurs prescriptions doit intervenir dans le respect de leurs indications et précautions d'emploi.