



Université Constantine 3
Faculté de Médecine

Les Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens

Professeur A ZAAMOUCHE

Maitre de conférences A

Module de thérapeutique
6^{ème} Année de médecine

1 Introduction

Les prostaglandines sont des éicosanoïdes exerçant une action purement locale. Mais leur distribution quasi ubiquitaire leur permet d'intervenir dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques.

Elles sont synthétisées à partir de l'acide grâce à la cyclo-oxygénase (Cox), dont il existe deux isoenzymes :

- Cox-1, catalysant la formation de prostaglandines impliquées dans la cytoprotection de la muqueuse gastrique et la préservation de la fonction rénale, ainsi que la production de thromboxane A₂ (TXA₂, prostaglandine vasoconstrictrice et proagrégante) par les plaquettes.
- Cox-2, qui est essentiellement une isoenzyme inductible, conduisant à la libération de prostaglandines ayant un rôle pathologique (fièvre, douleur, inflammation, prolifération cellulaire), mais aussi un rôle bénéfique dans divers processus (cicatrisation, fonction rénale, ovulation, etc.) et gouvernant la synthèse de prostacycline (PGI₂), prostaglandine vasodilatatrice et antiagrégante, par les cellules endothéliales.

2 Principales caractéristiques des AINS

2.1 Définition

Les Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens regroupent l'ensemble des médicaments symptomatiques inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines.

Ce mécanisme d'action commun confère aux AINS leurs propriétés et leurs effets indésirables.

La diminution de la synthèse des prostaglandines par les AINS est consécutive à l'inhibition plus ou moins sélective des isoenzymes de la Cox.

Selon leur spécificité anti-Cox, on distingue quatre catégories d'AINS :

- les *anti-Cox-1 préférentiels* : représentés par l'aspirine à faible dose (300 mg par jour ou moins), employée comme antiagrégant à visée antithrombotique, mais aussi l'indométacine et le piroxicam ;
- les *anti-Cox-2 préférentiels* : nimésulide (*Nexen*®), méloxicam (*Mobic*®) ;
- les *anti-Cox-2 sélectifs* : célécoxib (*Celebrex*®), parécoxib (*Dynastat*®), étoricoxib (*Arcoxia*®), qui se démarquent des précédents par leur moindre risque ulcérogène et l'absence d'effet antiagrégant plaquettaire ;
- les *AINS classiques*, qui tous inhibent Cox-2 et peu ou prou Cox-1 aux doses thérapeutiques.

Ils partagent quatre propriétés : activité antipyrétique, antalgique, anti-inflammatoire et inhibition des fonctions plaquettaires. Ils exposent en outre à des complications communes

Les Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)

digestives, rénales, gynéco-obstétricales et à des réactions d'intolérance cutanéomuqueuses.

2.2 Propriétés thérapeutiques

2.2.1 Action antipyrétique

Les AINS diminuent la fièvre quelle qu'en soit l'origine : infectieuse, inflammatoire ou néoplasique.

2.2.2 Action antalgique

Les AINS sont efficaces sur un large éventail de syndromes douloureux par excès de nociception (aigus ou chroniques).

Ils constituent avec le paracétamol le premier palier de la stratégie thérapeutique préconisée par l'OMS pour les affections rhumatologiques dégénératives et les douleurs néoplasiques.

2.2.3 Action anti-inflammatoire

Cette action porte principalement sur la composante vasculaire de la réaction inflammatoire, responsable de la classique tétrade : œdème, douleur, rougeur, chaleur.

L'action anti-inflammatoire requiert généralement des posologies d'AINS plus élevées que celles nécessaires dans les autres variétés de douleurs ou dans la fièvre.

2.3 Voies d'administration

2.3.1 Voies générales

Ces voies comportent toutes les mêmes risques auxquels s'ajoutent parfois des complications locales particulières :

- **voie orale** : c'est la mieux adaptée aux traitements prolongés. La prise du médicament pendant le repas ralentit sa vitesse d'absorption et améliore rarement la tolérance fonctionnelle digestive ;
- **voie rectale** : les suppositoires sont résorbés plus irrégulièrement que les formes orales ;
- **voie intramusculaire** : cette voie est surtout intéressante quand l'administration orale est impossible, dans un contexte d'urgence, vu sa rapidité d'action (colique néphrétique).
- **voie intraveineuse** : selon les AMM, cette voie est réservée à des indications particulières telles que le traitement de la douleur postopératoire ou le traitement des crises de colique néphrétique.

2.3.2 Voies locales

Les applications de gels ou de pommades d'AINS peuvent suffire à soulager les douleurs liées à une entorse bénigne, une contusion, une tendinite, une arthrose de petites articulations.

2.4 Principaux effets indésirables

Tous les AINS exposent virtuellement aux mêmes complications. Mais l'incidence d'un effet indésirable donné dépend de la nature de l'AINS et souvent de sa posologie ainsi que du terrain du malade et des médicaments associés.

Les Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)

2.4.1 Effets indésirables digestifs

Il faut distinguer :

- les manifestations fonctionnelles (dyspepsie, gastralgies, nausées) : fréquentes et rapidement résolutive à l'arrêt du produit.
- les ulcères gastroduodénaux découverts lors d'examen endoscopiques : plus fréquents avec les AINS classiques qu'avec les COX-2, mais asymptomatiques dans la moitié des cas ;
- l'ulcère symptomatique, simple ou compliqué (hémorragie digestive, perforation). Les principales circonstances prédisposantes sont une posologie élevée d'AINS, le grand âge, un ulcère évolutif ou ancien, la prise concomitante d'un anticoagulant, d'un corticoïde ou d'un autre AINS, y compris de l'aspirine à dose antiagrégante. Ce risque est environ deux fois plus faible avec les COX-2 qui perdent toutefois cet avantage quand le malade prend simultanément de l'aspirine à visée antithrombotique.

2.4.2 Complications rénales

Les plus communes sont précoces, dose-dépendantes et consécutives à l'inhibition des COX rénales :

- rétention hydro-sodée se traduisant par des œdèmes des membres inférieurs, une augmentation de la pression artérielle ou la décompensation d'une cardiopathie congestive ;
- insuffisance rénale aiguë, inaugurée par une oligurie réversible à l'arrêt de l'AINS. Sa survenue est favorisée par une hypoperfusion rénale préalable (néphropathie, déshydratation, diurétiques, etc.) et la prise d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou d'antagonistes de l'angiotensine II.

2.4.3 Complications cardiovasculaires

Tous les AINS semblent susceptibles de favoriser les accidents thrombotiques (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) par le biais d'une augmentation de la pression artérielle systolique.

2.4.4 Réactions cutanéomuqueuses

Les réactions cutanéomuqueuses consistent en prurit, éruptions diverses, stomatite, rhinite, bronchospasme et, dans une bien moindre mesure, œdème de Quincke ou choc anaphylactique.

2.4.5 Complications gynéco-obstétricales

En inhibant la COX-2, les AINS exercent une activité tocolytique et exposent le fœtus à une fermeture prématurée du canal artériel et à une insuffisance rénale à partir du sixième mois de grossesse.

3 MODALITÉS DE PRESCRIPTION DES AINS

Les Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)

Toute prescription d'AINS doit au préalable faire l'objet d'une évaluation personnalisée du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'indication, le terrain physiopathologique du malade et les médicaments en cours.

Avant la prescription d'un AINS, il convient d'évaluer le risque digestif, le risque cardiovasculaire et le risque rénal.

Lors de la prescription, le choix d'un AINS doit se faire en tenant compte de son profil de sécurité d'emploi (sur la base du résumé des caractéristiques du produit) et des facteurs de risque individuels du patient.

3.1 Règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

- Comme tous les médicaments, les AINS exposent à des effets indésirables pouvant être graves, en particulier gastro-intestinaux, cardio-vasculaires et rénaux.
- Le choix d'un AINS repose sur la prise en considération :
 - des facteurs de risque individuels du patient,
 - du profil de sécurité d'emploi propre à chaque AINS,
 - des préférences personnelles du patient.
- Il est recommandé de :
 - utiliser les AINS à la dose minimale efficace, pendant la durée la plus courte possible ;
 - en cas de douleur chronique, réévaluer régulièrement la nécessité et l'efficacité du traitement par AINS, qui n'est que symptomatique ;
 - ne pas associer deux AINS.
- Tous les AINS sont **contre-indiqués** en particulier en cas de :
 - ulcère gastro-duodéal évolutif,
 - antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (au moins 2 épisodes objectivés),
 - insuffisance hépatocellulaire sévère,
 - antécédents de saignement ou de perforation digestifs survenus sous AINS,
 - insuffisance cardiaque sévère,
 - insuffisance rénale sévère,
 - grossesse.
- Certains AINS ont par ailleurs des contre-indications spécifiques en raison de leur profil de risque particulier :

Les coxibs et le diclofénac sont contre-indiqués en cas de :

 - **cardiopathie ischémique avérée,**
 - **artériopathie périphérique,**
 - **antécédent d'accident vasculaire cérébral (dont accident ischémique transitoire).**
- **Femme enceinte** Tous les AINS sont contre-indiqués dès le début du 6ème mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée).

Les coxibs (célécoxib, étoricoxib, parécoxib) sont contre-indiqués pendant TOUTE la grossesse.

- **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.
- **Prendre en compte le risque d'interaction médicamenteuse :**
 - majoration du risque hémorragique en association avec l'anticoagulant oral, avec un antiagrégant plaquettaire ou avec un antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine.
 - Risque d'insuffisance rénale aigue chez le sujet âgé ou déshydraté.
 - Majoration du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale en association avec une corticothérapie.
 - Risque d'hyperkaliémie en association avec l'IEC, ARA II héparines...

3.2 Surveillance du traitement

- **Surveiller les effets indésirables digestifs**

La survenue d'épigastalgies ou d'autres symptômes digestifs 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.

- **Etre attentif aux éventuelles manifestations cutanées**

- **Etre attentif à toute manifestation infectieuse** : Les AINS sont susceptibles de masquer les premiers signes d'une infection et ainsi d'aggraver le pronostic de certaines infections.

Tableau 1. Classification des principaux AINS en fonction de leur durée d'action.

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

Tableau 2 : Principaux AINS (formes orales destinées à l'adulte).

Famille chimique	Dénomination commune internationale	Spécialités (exemples)	Posologie quotidienne Moyenne / Maximale
Salicylés	Acide acétylsalicylique Acétylsalicylate de lysine Carbasalate calcique	Aspirine Upsa Aspégic Solupsan	2-3 g / 6 g 2-3 g / 6 g 2-3 g / 6 g
Acide arylcarboxylique	Acide tiaprofénique* Fénoprophène Flurbiprofène Ibuprofène* Kétoprofène* Naproxène sodique* Nabumétone Étodolac Didofénac* Kétorolac Ibuprofène * Alminoprofène Acéclofénac	Surgam Nalgésic Cébutid Brufen Profénid Apranax Nabucox Lodine Voltarène <i>Acular</i> <i>Advil</i> <i>Minalfène</i> <i>Cartrex</i>	300-400 mg / 600 mg 900 mg / 1 500 mg 100 mg / 300 mg 1,2 g / 2,4 g 150 mg / 300 mg 550 mg / 1 100 mg 1 g / 2 g 200 mg / 600 mg 75-100 mg / 150 mg collyre 1,2 g / 2,4 g 600 mg / 900 mg 200 mg / 200 mg
Acides anthraniliques ou fénamates	Acide néfénamique Acide niflumique	<i>Ponstyl</i> <i>Nifluril</i>	750-1 000 mg / 1 500 mg 750-1 000 mg / 1 500 mg
Coxibs	Célécoxib Parécoxib	<i>Celebrex</i> <i>Dynastat</i>	200 mg / 400 mg Voie parentérale
Oxicams	Méloxicam Piroxicam* Tenoxicam	<i>Mobic</i> Feldène Tilcotil	7,5 mg / 15 mg 10-20 mg / 30-40 mg 10 mg / 20 mg
Indoliques	Indométacine* Sulindac	<i>Indocid</i> <i>Arthrocline</i>	50-100 mg / 150-200 mg 200 mg / 400 mg
Pyrazolés	Phénylbutazone	<i>Butazolidine</i>	100-300 mg / 600 mg
Autre AINS	Nimésulide	<i>Néxen</i>	200 mg / 200 mg

Références

- 1/ Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).ANSM – Juillet 2013
- 2/Prescriptions et surveillance des antiinflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens COFER, Collège Français des Enseignants en Rhumatologie 2010-2011