

LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS (A.I.N.S.)

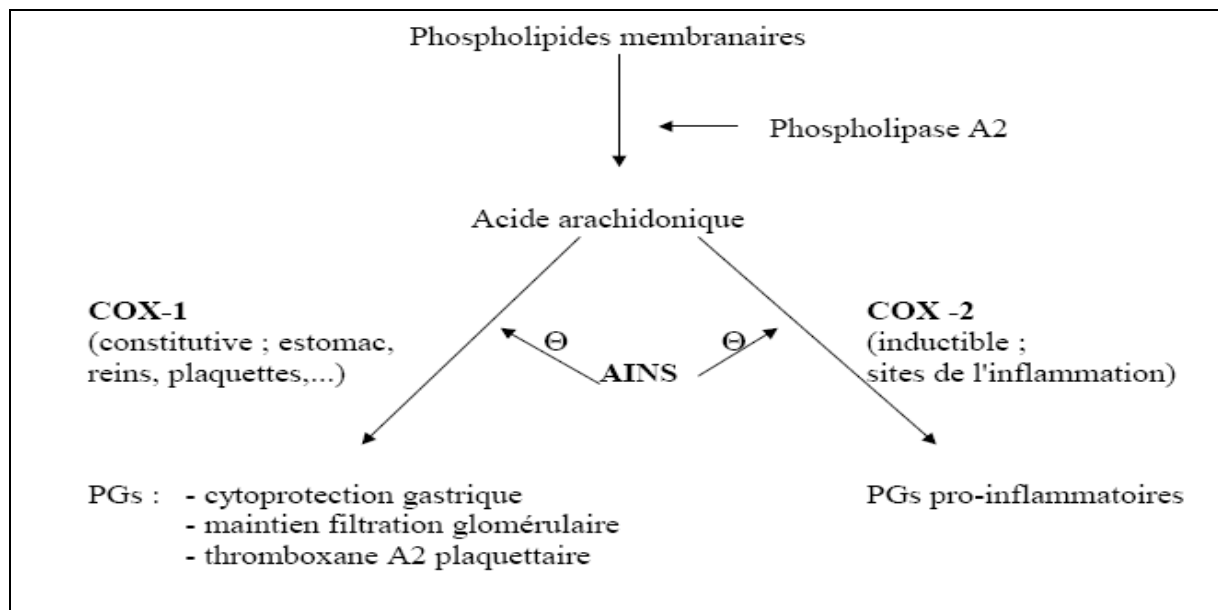
Houda Filali, Farid Hakkou

Groupe **hétérogène** de médicaments capables de diminuer ou de supprimer les conséquences de la réaction inflammatoire, sans préjuger de l'étiologie ni du mécanisme de celle-ci, constituant ainsi une thérapeutique **symptomatique**.

De même, les AINS font partie de la classe des antalgiques du premier palier et souvent prescrits dans ce cadre (cf antalgiques).

PROPRIETES COMMUNES ET MECANISME D'ACTION

- 1 - Ils sont **anti-inflammatoires, antalgiques, antipyrétiques et anti-agrégants plaquettaires** (aspirine) (les coxibs ne possèdent pas cette dernière propriété).
- 2 - Ils sont tous **gastro-toxiques**.
- 3 - Ils donnent lieu à de nombreuses **interférences médicamenteuses**;
- 4 - Ils **inhibent** de façon plus ou moins puissante la **synthèse des prostaglandines** (voir schéma) mais le mécanisme de l'effet anti-inflammatoire n'est pas univoque : stabilisation des membranes lysosomiales, effets anti-kinines, anti-radicaux libres, etc...



Il existe dans l'organisme 2 types de cyclo-oxygénase (COX):

- COX-1 (constitutive) permet la synthèse des prostaglandines (PG) intervenant dans

l'estomac (cytoprotection), les reins (maintien du flux sanguin rénal) et celle de thromboxane A2 plaquettaire (vasoconstriction et agrégation plaquettaire). Son inhibition entraîne donc : toxicité gastrique, diminution du flux sanguin rénal et effet anti-agrégant plaquettaire.

- COX-2 (inductible) stimulée lors des réactions inflammatoires, permet la synthèse des PG intervenant dans ces réactions. Son inhibition entraîne donc l'effet anti-inflammatoire proprement dit (ainsi que les effets analgésique et antipyrétique).

Il faudrait donc inhiber sélectivement la COX-2 et respecter la COX-1, ce qui conduirait théoriquement à un effet anti-inflammatoire sans toxicité digestive.

CLASSIFICATION ET PRINCIPAUX A.I.N.S.

→ Les AINS Classiques

1- Salicylés

Le chef de file est l'aspirine ou acide acétyl-salicylique.

L'aspirine est commercialisé seul (Aspégic®) ou en association dans de très nombreux médicaments, souvent avec du paracétamol ou des antispasmodiques (Migralgine®, Propofan®, Rumicine®, ...)

Les salicylés à doses élevées sont efficaces dans le traitement de diverses pathologies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme articulaire aigu, et d'autres maladies articulaires inflammatoires (6 grammes maximum par jour, à répartir en 3 ou 4 prises espacées de 4 heures minimum). Cette molécule est à la fois analgésique périphérique, indiquée dans la prise en charge de la douleur d'intensité faible à modérée d'origine variée, antipyrétique et antiagrégante plaquettaire à faible dose (très utilisée dans ce domaine)

2. Pyrazolés

Phénylbutazone (Butazolidine ®)

Puissant anti-inflammatoire mais l'utilisation est limitée par de nombreux effets indésirables parfois très graves : gastro-toxicité plus importante, toxicité médullaire rare mais grave (agranulocytose aiguë), toxidermies bulleuses, néphrotoxicité directe et immuno-allergique, rétention hydrosodée, cytolyse hépatique, etc...

En outre, nombreuses interactions médicamenteuses (en particulier anticoagulants oraux et méthotrexate).

Les indications sont donc limitées à la spondylarthrite ankylosante et éventuellement la crise de goutte (durée de traitement brève).

3. Indoliques

Indométacine (Indocid ®, Chrono-Indocid®) et sulindac (Arthrocline ®)

Action anti-inflammatoire puissante.

Indications principalement d'ordre rhumatologique (rhumatismes inflammatoires chroniques et certaines arthroses)

4. Propioniques = arylcarboxyliques

Ils ont une action antalgique puissante et sont mieux tolérés (sauf sur le plan digestif). Ils sont également utilisés dans les crises douloureuses spastiques (ex. colique néphrétique). Ce sont des A.I.N.S de prescription courante par le généraliste en pratique de ville.

Principaux dérivés :

- kétoprofène (Profénid®)
- ibuprofène (Brufen®) (existence de forme pédiatrique)
- naproxène (Naprosyne®)
- flurbiprofène (Cébutid®)

- acide tiaprofénique (Surgam®)
- étodolac (Lodine®)
- alminoprofène (Minalfène®)
- diclofénac (Voltarène®)
- acide niflumique (Nifluril®) (fénamate)
- nabumétone

5. Oxicams

- piroxicam (Feldène®)
- ténoxiam (Tilcotil®)
- méloxicam (Mobic®)

Le piroxicam a été incriminé dans la survenue d'accidents cutanés graves (**syndrome de Lyell**). Par ailleurs, ces produits ont une **demi-vie d'élimination longue** (20 à 72 heures), 1 prise/j. Ils ont de nombreuses indications en rhumatologie

→ AINS sélectifs ou coxibs ou anticox2

Les coxibs ont été présentés comme **inhibiteurs spécifiques ou préférentiels de la COX2**

- célécoxib (Celebrex®) [mis sur le marché en 2000] : indiqué dans l'arthrose ou la polyarthrite rhumatoïde.

- parécoxib (Dynastat®) : traitement douleur post-opératoire (forme injectable)

Les coxibs prétendent avoir un avantage sur le plan des effets indésirables digestifs par rapport aux autres AINS ; par contre, ils exposent à des effets indésirables **cardiovasculaires**, parfois graves (en particulier risque d'infarctus du myocarde), et ceci est un effet "de classe" (des inhibiteurs de la COX-2). Ils sont donc contre-indiqués en cas de cardiopathie ischémique ou d'antécédent d'AVC.

PHARMACOCINETIQUE

Après administration orale, les AINS ont une bonne biodisponibilité (de l'ordre de 70 à 80 %). Ils vont diffuser dans la plupart des tissus et fluides de l'organisme. De même, ils diffusent dans le lait maternel mais à des concentrations trop faibles pour qu'elles soient cliniquement significatives lors de traitements à court terme. Par ailleurs, la diffusion de ces substances est facilitée dans les tissus inflammatoires. Les AINS sont transportés essentiellement (de 60 à 100 %) sous forme liée aux protéines plasmatiques.

Ces médicaments subissent un métabolisme hépatique avant d'être éliminés pour 1/3 dans les selles et pour 2/3 dans les urines sous forme inactive.

→ Classification pharmacocinétique des AINS

La classification chimique des AINS s'avère utile sur le plan de la prescription pratique courante. Il est en effet plus important de connaître leur demi-vie d'élimination qui conditionne directement leur rythme d'administration. Ainsi on trouve :

- **AINS à demi-vie courte (< 6 heures) : exp** Profénid®, Brufen®, Voltarène®, Surgam®, Cébutid®, Nifluril®
- **AINS à demi-vie intermédiaire (6 à 24 heures) exp** : Naprosyne®
- **AINS à demi-vie longue (plus de 24 heures) exp** Feldène®, Brexin®, Tilcotil®,
- **AINS à libération prolongée exp.** Voltarène LP®

A noter qu'il existe de nombreuses formes topiques :

- Crème : exp : Acide niflumique Nifluril® pommade

- Gel : Acice niflumique Niflugel®, Nifluril®gel gingival, Kétoprofène Kétum®, Profénid®, Diclofénac Voltarène Emugel®
- Collyre : Diclofénac Voltarène®

Quelques AINS sont disponibles pour un usage pédiatrique

- Nifluril® suppo. pour enfants (à partir de 6 mois),
- l'Advil® suspension buvable (à partir de 6 mois),
- le Voltarène suppo. pour enfants (enfant de plus d'un an)
- Ibuprofène Brufen® sirop enfant,...

EFFETS INDESIRABLES DES AINS

1. Digestifs :

- signes fonctionnels mineurs : épigastralgies, nausées ; micro-saignements (fibroscopie)
- accidents graves : ulcères, hémorragies digestives, perforations

Les atteintes sont à prédominance gastrique mais l'intestin peut être également atteint.

Pas de relation entre signes cliniques subjectifs et lésions anatomiques.

Tous les AINS peuvent être en cause ; pour un AINS donné, la gastro-toxicité est dose dépendante, de même qu'elle dépend des antécédents gastro-intestinaux du patient.

Les coxibs, plus sélectifs de la COX-2, semblent donner moins de complications digestives bénignes (dyspepsies) mais conservent cependant une certaine toxicité digestive et leur prescription doit donc entraîner les mêmes précautions d'emploi que les autres AINS.

Mécanisme de l'effet gastro-toxique : inhibition de la synthèse des PG digestives (PGE2 et PGE1) ayant un rôle cytoprotecteur (action locale + action systémique). L'effet est indissociable de l'effet anti-inflammatoire, sauf si sélectivité d'action pour la COX-2.

Prévention : formes gastro-résistantes ; prescription de misoprostol (Cytotec®) : analogue de la PGE1 : effet cytoprotecteur (traitement curatif, et préventif chez les sujets à risque : âge > 65 ans, antécédents d'ulcère gastro-duodéal ou d'intolérance aux AINS). On peut également prescrire un IPP (inhibiteur de la pompe à protons ; anti-ulcéreux) tel que l'oméprazole (Mopral®). Dans tous les cas : prise pendant les repas et traitement le plus court possible.

2. Rénaux :

4 types d'atteinte possible :

- surtout : insuffisance rénale aiguë oligo-anurique, favorisée par hypovolémie (déshydratation)
- néphrite interstitielle immuno-allergique (rare)
- syndrome néphrotique (rare)
- néphropathies aux analgésiques (nécrose papillaire)

Mécanisme principal : inhibition synthèse PG rénales.

Conséquence des E.I. rénaux : contre-indication si insuffisance rénale sévère ; traitement court, surveillance clinique (poids, oedèmes, diurèse) et biologique (créatinine).

3. Hépatiques :

Hépatites cytolytiques, cholestatiques ou mixtes (fréquence faible aux doses thérapeutiques) : doser transaminases si traitement prolongé par AINS.

4. Cutanéomuqueux :

Toxidermies (1-3 % des sujets) : éruptions cutanées allergiques bénignes (urticaire, érythème polymorphe) ou graves (syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson). Les toxidermies bulleuses

graves sont surtout dues aux AINS à demi-vie longue (ex. pyrazolés, sulindac, piroxicam).
Avertir le malade +++. Possibilité de photosensibilisation avec le kétoprofène (Profénid® gel, Kétum®) en application cutanée.

5. Hématologiques :

3 types :

- anémie (← saignements digestifs occultes)
- atteinte de la fonction plaquettaire (effet A.A.P.)
- atteinte médullaire portant sur 1 ou plusieurs des 3 lignées (phénylbutazone)

6. Broncho-pulmonaires :

- "asthme à l'aspirine" et syndrome de Fernand Vidal (intolérance aux AINS, polypose nasale, asthme), croisé avec les autres AINS.
- mécanisme non allergique : rôle des leucotriènes et de l'histamine (broncho-contraction).

7. Neurologiques :

Surtout atteinte auditive (acouphènes, hypoacousie) (par ex. pour les fortes doses d'aspirine) et céphalées et vertiges (indométacine surtout) en surdosage.

8. Materno-foetaux :

Ils sont essentiellement dus à l'effet anti-PG :

- augmentation durée de gestation
- augmentation durée du travail
- fœtus : risque de fermeture prématurée du canal artériel (⇒ hypertension artérielle pulmonaire) et d'insuffisance rénale
- chez le nouveau-né : troubles de la coagulation (↑TS) ; insuffisance rénale
- allaitement déconseillé si prise d'AINS.

→ Pas d'administration d'AINS en fin de grossesse. (3^{ème} trim.) Contre-indication absolue à partir du 6^{ème} mois (y compris formes locales).

9. Infectieux :

Très discutés (actions complexes des AINS sur les lymphocytes et les PN).

Les AINS peuvent masquer les signes infectieux. Risques de fasciites nécrosantes.

10. Cardiovasculaires :

Effet hypertenseur des AINS ← rétention hydrosodée

Coxibs : ↑ risque thrombo-embolique artériel

PRINCIPALES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

- AINS entre eux : augmentation risque digestif et hémorragique
- AVK : augmentation du risque hémorragique (effets AAP et ulcérogène)
- Héparines : augmentation risque hémorragique
- Anti-agrégants plaquettaires : augmentation risque hémorragique
- Diurétiques et IEC : risque d'insuffisance rénale aiguë chez malade déshydraté par inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales
- Lithium : augmentation de la lithémie
- Méthotrexate : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate
- D.I.U (dispositif intra utérin ou stérilet) : diminution efficacité (effet anti-PG et A.I. local ?)
- Ciclosporine, tacrolimus : addition des effets néphrotoxiques

- Risque d'hyperkaliémie si association avec IEC, diurétiques hyperkaliémiants., etc...
- Bêtabloquants : diminution effet antihypertenseur

INDICATIONS THERAPEUTIQUES DES AINS

Tous les AINS sont antalgiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques mais avec des profils pharmacologiques parfois différents. Comme antalgiques, les AINS sont utiles pour traiter les douleurs de moyenne importance. Leur effet maximal est toujours plus faible que celui des opiacés mais sans effets psychotropes. Ils s'avèrent particulièrement efficaces pour traiter les douleurs post-opératoires. Un cas particulier est celui des douleurs de règles où la libération endométriale de prostaglandines semble jouer un rôle majeur. Ainsi, dans cette dernière indication, des AINS, comme le flurbiprofène, s'avèrent particulièrement utiles.

Tous les AINS sont antipyrétiques. Mais, par rapport au paracétamol, il faudra cependant bien peser l'intérêt de leur prescription vis-à-vis du risque de survenue d'effets indésirables.

C'est dans les processus inflammatoires aigus ou chroniques que les AINS trouvent leurs indications de choix. En cas de pathologie inflammatoires chroniques, les AINS réduisent la douleur et l'inflammation mais sont incapables de freiner l'aggravation de la pathologie lors des poussées évolutives (polyarthrite rhumatoïdes, spondylarthrite ankylosante,...)

En pathologie inflammatoires aigues : les AINS sont très largement prescrits dans presque toutes les spécialités (rhumatologie, néphrologie, ORL, Ophtalmologie,...)

Une dernière indication est tout particulièrement à retenir pour l'indométacine (Indocid®).

Les prostaglandines ont en effet été impliquées dans le maintien de l'ouverture du canal artériel. L'indométacine est donc utilisée chez le nouveau-né pour fermer ce canal lorsqu'il est anormalement resté perméable.

CONTRE-INDICATIONS

- **Grossesse** (à partir du 6^{ème} mois) et femme en âge de procréer en l'absence d'une contraception efficace (pour le Celebrex®)
- Antécédents d'accident allergique ou d'hypersensibilité au produit, ou de syndrome de F. Widal ("asthme aux AINS")
- Syndrome hémorragique
- Ulcère gastroduodéal en évolution
- Insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque sévère
- Association avec autres AINS, AVK, héparines, lithium, ticlopidine, méthotrexate (forte dose)
- Cardiopathie ischémique ou antécédent d'AVC (coxibs)

CONCLUSION

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont très utilisés en médecine générale, rhumatologie, O.R.L., gynécologie...

Le choix entre toutes ces molécules dépend en particulier de leur profil pharmacocinétique. En cas de non réponse à une des molécules il serait nécessaire de substituer par une autre d'autre sous classe.

L'effet gastro-toxiques est un effet de classe ceci dit que les AINS ne doivent être utilisées qu'à bon escient.