

Plan

Introduction

1. Les prostanoides : synthèse, récepteurs, implications pathologiques

- 1.1 Rappels succincts sur la physiologie de la fièvre, de la douleur et l'inflammation
- 1.2. Biosynthèse des prostanoides et substances apparentées, dérivés de l'acide arachidonique
- 1.3 Effets biologiques des principaux prostanoides et substances apparentés
- 1.4. Mode d'action des prostanoides de nombreux récepteurs

2. L'aspirine et ses dérivés

- 2.1. Quelques mots d'histoire
- 2.2. Mode d'action de l'acide acétylsalicylique ou aspirine
- 2.3. Effets pharmacologiques de l'aspirine
- 2.4. Quelques données de pharmacocinétique
- 2.5. Associations médicamenteuses contre-indiquées
- 2.6. Formes commerciales

3. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), non salicylés

- 3.1. Mode d'action pharmacologique
- 3.2. Familles chimiques et leurs principaux représentants
- 3.3. Indications thérapeutiques des AINS
- 3.4. Quelques données de pharmacocinétique
- 3.5. Effets indésirables et associations médicamenteuses contre-indiquées

Introduction

Les anti-inflammatoires, antalgiques et antipyrétiques forment une vaste **famille** de composés **apparemment très hétérogène** puisque constituée de substances aux structures chimiques très diverses. Néanmoins, ces produits présentent des propriétés communes tant au point de vue de leurs actions thérapeutiques que de leurs effets indésirables. Le prototype de ces drogues, que nous prendrons comme substance de référence, est l'aspirine, qui avec les autres médicaments constitue la classe des *anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS*.

La pharmacologie des AINS a beaucoup évolué au cours de la dernière période tant sur le plan de la **synthèse de nouveaux médicaments** que sur celui de la **découverte de leur mode d'action**. En effet, la découverte de leur action inhibitrice de la synthèse des **prostaglandines**, et de quelques autres autacoïdes, a permis de préciser le mécanisme d'action de ces substances et de stimuler les recherches visant à élaborer des produits nouveaux, possédant moins d'effets indésirables, en particulier gastriques. De **nouvelles indications de l'aspirine** (prévention secondaire de l'infarctus du myocarde) ont été validées et la découverte de l'**isoforme 2** de la **cyclo-oxygénase** a ouverte de nouvelles perspectives pour la mise au point d'AINS mieux tolérés.

1. Les prostanoides : synthèse, récepteurs, implications pathologiques

1.1. Rappels succincts sur la physiopathologie de la fièvre, de la douleur et l'inflammation : rôle(s) des prostaglandines

La **fièvre**, la **douleur** et l'**inflammation** sont des **phénomènes pathologiques** extrêmement **complexes**, mettant en jeu le système immunitaire, des processus neurobiologiques et des systèmes humoraux locaux et régionaux. Les **prostaglandines**, comme nous allons le voir dans ce qui suit, participent à la genèse et au maintien de ces trois anomalies mais leur place exacte, tant sur le plan qualitatif que quantitatif, dépendra étroitement de l'étiologie de la maladie et devra, si possible, être évalué dans chaque cas. Néanmoins, nous allons nous concentrer sur ces composés puisque les AINS interfèrent avec leur métabolisme.

1.1.1. Physiopathologie de la fièvre

La fièvre est le mécanisme de défense physiologique résultant d'une modification pathologique de la thermorégulation. Elle est à **distinguer de l'hyperthermie** qui consiste en une augmentation de la température centrale liée à un facteur exogène (insolation, fièvre atropinique, hyperthermie maligne due à l'halothane, etc...). Dans le cas de la fièvre, on assiste à un **dérèglement de l'équilibre entre la production et la perte de chaleur**. Ces phénomènes sont contrôlés par un thermostat interne constitué par les cellules « thermosensibles » de l'aire **pré-optique de l'hypothalamus antérieur**. Ce thermostat est physiologiquement programmé aux alentours de 37° C chez l'Homme et va se voir réajusté 2 à 3 degrés au-dessus en cas de fièvre. Cette modification va conduire à la mise en route de tous les systèmes producteurs de chaleur (en particulier la réduction du rendement énergétique cellulaire) et à la diminution de son élimination. La nature des facteurs et des mécanismes qui conduisent à ce dérèglement est encore partiellement connue.

Les phénomènes pathologiques à l'origine de la fièvre (agents pathogènes, processus tumoral, rejet de greffe, allergène...) ont tous en commun d'activer le système immunitaire et d'induire la production et la libération dans le sang d'une série de protéines de petits poids moléculaires (8 à 25 kDa) appelées « **facteurs pyrogènes** ». Ces facteurs font partie de la grande famille des cytokines ; parmi celles-ci l'interleukine 1 et le Tumor Necrosis Factor α (TNF- α) sont considérés comme des pyrogènes. Ils vont dérégler le thermostat interne par induction de la synthèse de prostaglandine E2 (PG2) dans la région hypothalamique périventriculaire. Cette PGE2 est à l'origine d'une augmentation des taux

d'AMPC dans les cellules hypothalamiques de l'aire pré-optique conduisant à leur réajustement 2 à 3 degrés au-dessus de leur réglage habituel. Il est à noter que les facteurs pyrogènes induisent aussi une stimulation de voies mono-aminergiques (sérotonine et noradrénaline) activant les mêmes cellules hypothalamiques en induisant la formation du même second messenger.

Le **scénario décrit ci-dessus a été confirmé** par de nombreuses approches expérimentales au rang desquelles on peut noter les éléments suivants :

- l'injection de PGE2 dans un ventricule cérébral latéral ou directement dans l'hypothalamus induit une fièvre
- les AINS n'ont aucun effet sur la fièvre provoquée par l'injection intracérébrale de PGE2
- les AINS diminuent la fièvre induite par l'IL-1.

Il semble donc exister un lien entre l'IL-1, la PGE2 et l'effet anti-pyrétique des AINS. Ces relations seront évoquées plus loin.

Résumé : la production de prostaglandines centrales (PG2) est à l'origine du dérèglement du thermostat interne hypothalamique de l'ordre de 2 à 3° C.

1.1.2. Physiopathologie de la douleur

Les AINS sont des antalgiques parfois indûment appelés analgésiques « mineurs » alors que les opiacés seraient les analgésiques « forts ». Il est important de caractériser la douleur en fonction de son intensité mais aussi par son origine et sa nature. Les AINS sont efficaces contre des douleurs impliquant un processus inflammatoire ou contre des hyperalgies telles que celles observées en post-opératoire ou lors des dysménorrhées, où ces produits peuvent être autant voire plus efficaces que des opiacés.

La douleur est la perception consciente d'un stimulus nociceptif. Elle met en jeu plusieurs partenaires constituant une chaîne reliant le site de « l'agression » au cortex cérébral. Le stimulus va activer ces voies que l'on peut séparer en deux parties : les voies centrales (localisées dans le système nerveux central) et les voies périphériques de la douleur. C'est sur ces dernières qu'agissent les antalgiques périphériques dont font partie les AINS. Les « capteurs » périphériques des stimuli nociceptifs ne sont pas des structures précisément identifiées sur le plan histologique. Ils sont constitués par les arborescences terminales des fibres C et A δ localisées dans la peau, les muscles striés squelettiques ainsi que dans la paroi des viscères. Ces neurones, dont les corps cellulaires sont localisés dans les ganglions spinaux, véhiculent les messages nociceptifs vers les premiers relais centraux localisés dans la corne postérieure de la moelle épinière.

L'initiation d'un message nociceptif provient de la stimulation des terminaisons des fibres C et A δ par des médiateurs endogènes comme la bradykinine, l'IL-1, l'IL-6 ou le TNF- α libérés au voisinage des tissus agressés ou lésés. Dans ce contexte, des doses élevées de prostaglandines telles que la PGE2 et la PGF2 α peuvent aussi déclencher un influx douloureux. Cependant, le rôle principal des prostaglandines dans la douleur n'est pas celui-là. En effet, des doses plus faibles ne suffisent pas à déclencher une douleur mais sensibilisent les nocicepteurs en abaissant leur seuil de réponse. Ainsi, pour une même stimulation périphérique, qu'elle soit mécanique ou chimique, la présence de prostaglandines favorise puis augmente l'intensité du message nociceptif.

Résumé : les prostaglandines abaissent le seuil de réponse des nocicepteurs périphériques (terminaisons des fibres C et A δ).

1.1.3. Physiopathologie de l'inflammation

L'**inflammation** est un processus complexe faisant intervenir de multiples partenaires cellulaires qui ne seront pas détaillés ici. Cette réaction est **physiologique** et paraît essentielle dans l'élaboration des défenses immunitaires. Cependant, dans certains cas, elle se développe de **manière exagérée, dure trop longtemps** et **devient délétère, sans raison apparente**.

a) L'inflammation : définition et éléments clés

Le processus inflammatoire implique une série d'événements immunologiques déclenchée par des stimuli tels que des agents infectieux, l'ischémie, la chaleur, des réactions antigéniques... Chaque type de stimulus est à l'origine d'une réaction particulière mais toutes ces variantes ne constituent que des petites variations autour d'un même thème. En effet, la **réaction inflammatoire** se caractérise par un **trépied classique** association **douleur, chaleur** et **œdème**, évoluant en trois phases principales :

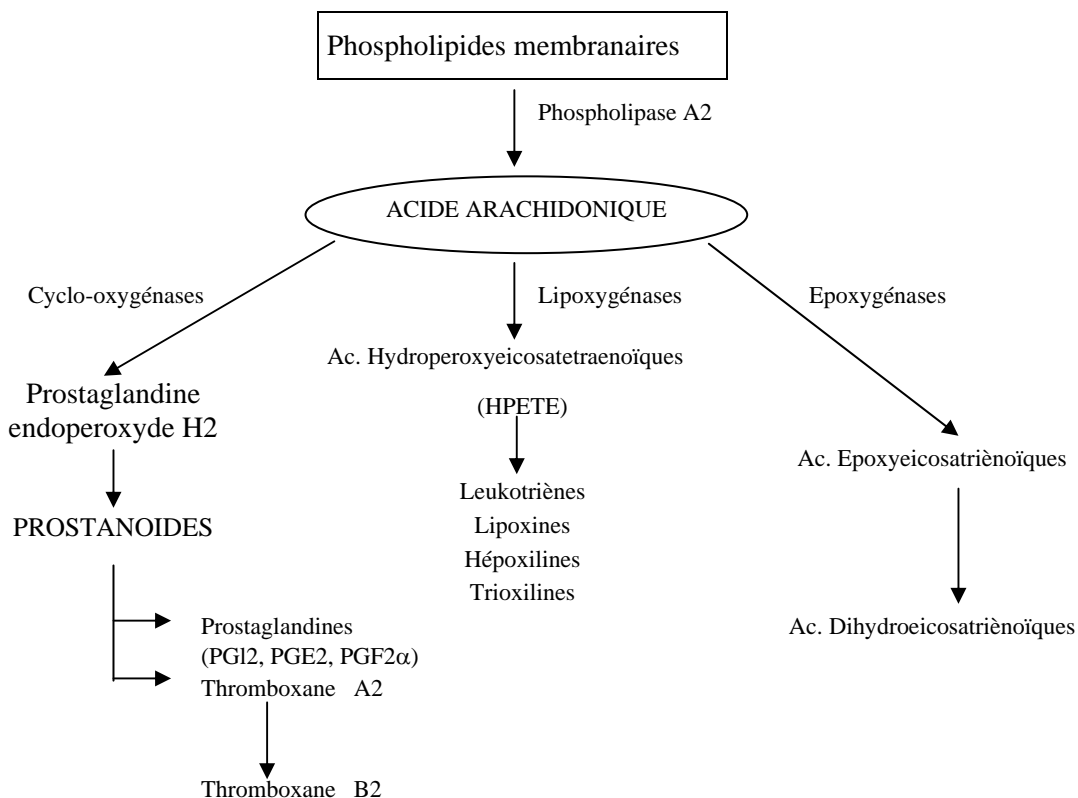
- a. une **phase initiale** association vasodilatation locale et augmentation de la perméabilité capillaire
- b. une **phase subaiguë** caractérisée essentiellement par une infiltration de leucocytes et de cellules phagocytaires
- c. une **phase tardive, chronique**, où dominant la dégénérescence tissulaire et la fibrose.

b) Les prostaglandines et l'inflammation

Les effets produits par l'injection intradermique de doses faibles de prostaglandines ressemblent beaucoup à une réaction inflammatoire caractéristique. Ainsi la prostaglandine E2 (PGE2) et la prostacycline (PGI2) induisent un **érythème** et une augmentation du débit sanguin local. Ces **effets locaux**, s'exerçant sur les vaisseaux cutanés et les veines superficielles, vont **durer plusieurs heures** et vont être de nature à **contrecarrer les actions vasoconstrictrices de substances comme les catécholamines et l'angiotensine II**. La PGE1 et la PGE2 sont aussi capables d'induire un œdème après administration locale. Les prostaglandines semblent donc bien participer au phénomène inflammatoire. Mais les actions induites par des « **doses dites pharmacologiques** », c'est-à-dire élevées ne sont généralement **pas celles induites par des « doses dites physiologiques »**. **On décrit même des effets anti-inflammatoires de cette prostaglandine dans des pathologies comme la polyarthrite rhumatoïde** où elle supprime la fonction des lymphocytes T auxiliaires et des lymphocytes B, tout en diminuant la production d'IL-1. Au contraire, dans d'autres situations et phases de l'inflammation, les prostaglandines stimulent la libération de médiateurs responsables d'une partie des symptômes cliniques.

Résumé : les prostaglandines participent à certaines phases du processus inflammatoire.

1.2. Synthèse des prostanoides et substances apparentées, dérivées de l'acide arachidonique



Les prostanoides sont des produits de la voie de l'acide arachidonique (AA), mise en route lors de l'activation de la phospholipase A2 qui transforme certains phospholipides membranaires en AA. Ce dernier est le substrat de la cyclo-oxygénase pour former les prostanoides qui serviront de base à la synthèse des prostaglandines et du thromboxane A2. L'acide arachidonique peut aussi (en fonction du type cellulaire considéré) être métabolisé par les lipoxygénases et les époxygénases. Il existe deux isoformes de cyclo-oxygénases (COX) : la **cyclo-oxygénase 1 qui est constitutive** dans les tissus et la **cyclo-oxygénase 2 qui est induite par les phénomènes inflammatoires**.

1.3. Effets biologiques des principaux prostanoides et substances apparentées

Les actions cardiovasculaires des prostanoides sont diverses. Seuls leurs principaux effets utiles pour la compréhension de leurs activités pharmacologiques seront présentés ici.

a) Les prostaglandines

De **manière générale**, on peut considérer que les **prostaglandines sont vasodilatatrices** et induisent donc une diminution de la pression artérielle. Cette dilatation concerne les artérioles, les sphincters pré-capillaires et les veinules post-capillaires. Certaines prostaglandines sont vasoconstrictrices. En fait, **l'effet cardiovasculaire d'une prostaglandine** dépend d'au moins trois éléments : sa **nature**, la **dose utilisée** et le **lit circulatoire considéré**.

La **PGD2** est **vasodilatatrice** à doses faibles dans tous les lits vasculaires, y compris les lits mésentérique, coronaire et rénal. A **dose plus forte**, elle devient **vasoconstrictrice**. Quant au lit circulatoire pulmonaire, il constitue une exception puisque la PGD2 y est toujours vasoconstrictrice.

La **PGF2 α** induit des augmentations de la pression artérielle dans de nombreux modèles expérimentaux. Chez l'Homme, elle est **veinoconstrictrice et augmente la pression artérielle pulmonaire**. En revanche, elle **augmente peu la pression artérielle systémique**.

Les **prostaglandines des séries E et F** sont **vasodilatatrices, tachycardisantes et inotropes positives**. Ces deux derniers effets sont largement dus à une activation baroréflexe consécutive à la réduction des résistances vasculaires périphériques.

L'injection intraveineuse de **PGI2 (prostacycline)** induit une hypotension majeure qui est environ 5 fois plus importante que celle induite par la PGE2. Cette hypotension est accompagnée d'une tachycardie réflexe.

b) Le thromboxane A2 (TXA2)

Ce composé est un puissant **vasoconstricteur dans tous les lits circulatoires**.

c) Les leukotriènes

Des produits issus de la voie de la lipoxygénase comme le leukotriène C4 (LTC4) ou le leukotriène D4 (LTD4) induisent une **diminution de la pression artérielle** dont la cause principale est une **réduction du volume sanguin par exsudation plasmatique**. Ils sont de plus capables de provoquer une réduction de l'inotropisme cardiaque par un mécanisme indirect, de l'ischémie myocardique induite par leur puissant effet vasoconstricteur artériel coronaire.

1.3.2. Effets hématologiques

Plusieurs prostanoides exercent des effets hématologiques. Seuls ceux de la prostacycline et du thromboxane seront analysés ici.

a) La prostacycline (PGI2)

La prostacycline est produite par les cellules de l'endothélium vasculaire et contribue à **l'effet antithrombotique de l'endothélium** intact par **inhibition de l'agrégation plaquettaire**. Cette production serait dépendante de la COX 2.

b) Le thromboxane A2 (TXA2)

Le TXA2 est le principal produit dérivé de la voie de l'acide arachidonique dans les **plaquettes**. Il induit de manière très puissante leur **agrégation**. Dès lors, l'inhibition de sa production constitue une manière efficace d'inhiber l'agrégation plaquettaire. Ce produit est **très instable** ; sa demi-vie « in vivo » ne dépasse pas 30 secondes. Il se trouve donc essentiellement sous sa forme hydrolysée, stable mais inactive : le thromboxane B2.

1.3.3. Muscle lisse non vasculaire

Les effets musculaires lisses (exploités en thérapeutique) des principaux prostanoides sont résumés dans le tableau suivant :

Prostanoïde	Bronche	Utérus	
		NON Gravide	Gravide
PGFs	-	+	+
PGD2	-	0	0
PGE1	-	-	0
PGE2	-	-	+
PGF2 α	+	0	+
PGI2	-	-	-
TXA2	+	+	+

- : relaxation

+ : contraction

0 : pas d'effet à retenir

1.3.4. Appareil digestif

a) Transit

Les effets des prostanoides sont complexes puisque leurs actions peuvent être opposées en fonction de la couche musculaire considérée. Ainsi, la **PGE2 relâche la couche musculaire circulaire** alors qu'elle **contracte la couche longitudinale**. Il est donc important de connaître l'effet fonctionnel résultant. On retiendra que les **prostaglandines** sont à l'origine d'une **réduction globale du transit intestinal** et peuvent donc provoquer des douleurs abdominales à type de crampes associées à des nausées et à des vomissements.

b) Sécrétions digestives

Les PGE et la prostacycline (PGI2) **inhibent la sécrétion acide gastrique** en agissant à la fois sur le volume et l'acidité. Au contraire, elles **augmentent la production de mucus** tout au long du tractus digestif. On considère donc que ces actions sont à l'origine d'un effet protecteur de la muqueuse gastro-intestinale.

1.3.5. Rein et voies urinaires

Les prostaglandines modifient l'excrétion hydro-sodée en modifiant le flux sanguin rénal mais aussi par des actions directement tubulaires. Ainsi, la prostacycline et la PGE2 majorent le flux sanguin rénal et augmentent la diurèse, la natriurèse et la kaliurèse. Ces effets sont de nature à limiter les effets antidiurétiques de l'ADH.

1.4. Mode d'action des prostanoides : de nombreux récepteurs

1.4.1. Les récepteurs de prostaglandines et leurs antagonistes physiologiques

Il existe des familles de récepteurs pour chaque groupe de prostanoides (prostaglandines, leukotriènes). Seuls les récepteurs des prostanoides seront décrits ici.

La grande diversité des effets biologiques des prostaglandines découle en grande partie de la grande hétérogénéité des récepteurs qui constituent cette famille de récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés à des protéines G. Ils ont tout d'abord été analysés par des études de

liaison spécifique avant d'être clonés. Chaque récepteur est dénommé en fonction de la prostaglandine qui présente le plus d'affinité pour lui. Ainsi, il existe 5 groupes de récepteurs : DP (pour les PGDs), FP (pour les PGFs), IP (pour la PGI2), TP (pour le TXA2) et EP (pour les PGEs). Quelques récepteurs avec leurs seconds messagers cellulaires impliqués dans la régulation du tonus des muscles lisses et l'agrégation plaquettaire sont regroupés dans le tableau suivant :

Récepteur	Agrégation plaquettaire	Tonus musculaire lisse	Agoniste de référence	Second messenger
DP	-		PGD2	↑ AMPc
EP		-	PGE2	↑ AMPc
FP		+	PGF2 α	IP3/DAG/Ca ⁺⁺
IP	-	-	PGI2	↑ AMPc
TP (plaquette)	+		TXA2	IP3/DAG/Ca ⁺⁺

AMPc : AMP cyclique

IP3 : inositol triphosphate

DAG : diacyl-glycérol

Ca⁺⁺ : calcium

Il est à noter que :

- L'augmentation de la production d'AMPc intracellulaire relâche le muscle lisse vasculaire et inhibe l'agrégation plaquettaire,
- L'augmentation des taux de calcium intracellulaire aboutit à contracter le muscle lisse vasculaire et induit l'agrégation des plaquettes.

1.4.2. Les antagonistes des récepteurs des prostaglandines

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'antagoniste des récepteurs des prostaglandines et dérivés utilisés en clinique. Néanmoins, de nombreux produits sont à l'étude. Ainsi des produits comme le *sulotroban* et le *vapiprost* sont des **antagonistes des récepteurs TP** et bloquent, in vitro et in vivo, les effets pro-agrégants plaquettaires, vaso- et bronchoconstricteurs du TXA2. L'utilisation clinique de ces composés nécessite encore des précisions mais ils se sont déjà avérés intéressants dans des indications telles que la **prévention de l'occlusion des pontages** coronaires ou la **réduction de la protéinurie du syndrome néphrotique**.

De même, des antagonistes des récepteurs des prostaglandines sont à l'essai mais leur état de développement est encore trop précoce pour que l'on puisse clairement définir des indications thérapeutiques. Sont-ils les antalgiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques de demain ?

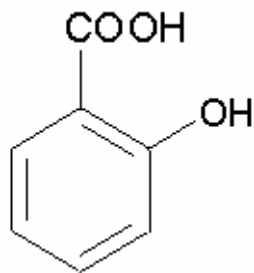
2. L'aspirine et ses dérivés

2.1. Quelques mots d'histoire

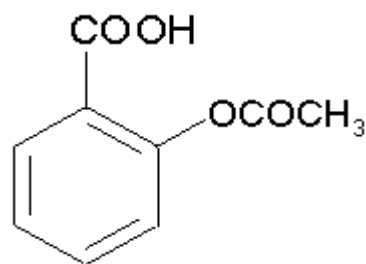
Les effets curatifs d'extraits d'écorce de saule sont connus depuis longtemps puisque l'utilisation de décoctions réalisées à partir de cet arbre est décrite dans le traitement des fièvres infectieuses depuis l'Antiquité. C'est en Angleterre, vers le milieu du 18^{ème} siècle, que le révérend Edmund Stone rapportait des effets antipyrétiques des extraits d'écorce de saule. La substance active a été isolée par Leroux en 1829 et est constituée par un glycoside appelé salicine (substance provenant du saule, *salix* en latin). Cette substance s'hydrolyse en libérant du glucose et de l'alcool salicylique. Cet alcool peut

être transformé en acide (l'acide salicylique) puis acétylé pour former l'acide acétylsalicylique. En 1893, cette synthèse a conduit vers les sommets de la gloire, Hofmann, un chimiste employé par ce qui n'était alors qu'un petit laboratoire allemand, le laboratoire BAYER. Après avoir démontré ses effets anti-inflammatoires, l'acide acétylsalicylique est entré dans la pharmacopée sous le nom commercial d'Aspirin® (Aspirine en français) en 1899. Ce nom dérive d'une plante qui contient aussi de la salicine : la *Spirea* ou Reine des Prés. Cette commercialisation est un des grands succès économiques de l'industrie pharmaceutique puisque l'on en produit actuellement 100.000 tonnes par an (de quoi traiter environ 100 milliards de céphalées et autres accès fébriles).

Quelques structures chimiques :



Acide salicylique



Acide acétylsalicylique (Aspirine)

L'aspirine fait donc partie de la famille des salicylés où on trouve la salicine et l'acide salicylique.

2.2. Mode d'action de l'acide acétylsalicylique ou aspirine

Les effets thérapeutiques de l'aspirine proviennent de sa capacité à inhiber la synthèse des prostaglandines et de leurs dérivés. Cette inhibition a pour origine le **blocage des diverses isoformes de cyclooxygénases** (COX 1 et 2). Mais, ce blocage n'est pas effectué de la même manière par l'aspirine et par ses dérivés. En effet, **l'acide acétylsalicylique** produit un **blocage irréversible** de ces enzymes par acétylation de résidus sérine en position 530 pour la COX 1 et 516 pour la COX 2. Au contraire, **l'acide salicylique**, produit de la désacétylation hépatique de l'aspirine, est un **inhibiteur réversible de ces enzymes**. Ces mécanismes permettent de comprendre pourquoi **les effets thérapeutiques varient en fonction des doses employées**.

L'acide acétylsalicylique est résorbé et se retrouve tel quel dans la circulation portale. A ce niveau, il va acétyler la COX 1 des plaquettes sanguines et empêcher ainsi toute production de thromboxane A₂. Cette inhibition est irréversible et ne peut pas être contrecarrée par une nouvelle synthèse de cyclooxygénases par la plaquette puisque celle-ci est quasiment complètement dépourvue de capacité de synthèse protéique. Une **dose unique** d'aspirine va donc bloquer définitivement la production de TXA₂ pour toute la vie de la plaquette soit **8 à 10 jours**. Cette action explique la persistance d'un effet anti-agrégant de l'aspirine à distance de la dernière prise médicamenteuse et nécessite donc **l'arrêt d'une thérapeutique par ce médicament 4 à 8 jours** avant tout acte potentiellement hémorragique (intervention chirurgicale, extraction dentaire...). Cet effet est obtenu pour des doses faibles d'environ **40 mg par jour**. Néanmoins, à l'heure actuelle, en **prévention secondaire de l'infarctus** du myocarde, on recommande l'utilisation de **doses quotidiennes allant de 160 à 325 mg**, doses qui ont fait la preuve de leur efficacité.

En ce qui concerne les **activités antalgiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques** de l'aspirine, il faut utiliser des **doses quotidiennes supérieures aux doses anti-agrégantes** puisque l'inhibition des cyclooxygénases sera réalisée par l'acide salicylique (AS), inhibiteur réversible de ces enzymes. **L'inhibition sera donc dépendante des concentrations plasmatiques d'AS**, l'effet disparaissant parallèlement à la décroissance de ces concentrations. Ainsi, les doses efficaces s'étendront de **1 à 3 grammes par jour**.

2.3. Effets pharmacologiques de l'aspirine

2.3.1. Effet anti-inflammatoire

Les effets anti-inflammatoires de l'aspirine sont connus depuis longtemps et impliquent de multiples processus : **inhibition de la production de prostaglandines, réduction de la production d'anticorps** ainsi que de la formation des complexes antigènes/anticorps et blocage de la **libération d'histamine** stimulée par les antigènes. Les salicylés ont aussi la propriété de réduire l'augmentation de la perméabilité capillaire et donc de l'œdème observé lors de tout processus inflammatoire. Mais, certains de ces effets ne sont observés que pour des doses fortes d'aspirine et la part respective de ces différents phénomènes dans les actions thérapeutiques de ce médicament constitue encore un sujet de recherche.

2.3.1. Action antalgique

L'aspirine est un **antalgique périphérique** dont l'utilisation chronique ne provoque **ni tolérance, ni dépendance** contrairement aux analgésiques centraux opiacés. Cette action est d'autant **plus importante qu'il existe un phénomène inflammatoire** à l'origine du phénomène douloureux. L'aspirine est du coup moins efficace en l'absence d'inflammation.

2.3.2. Effet antipyrétique

Cet effet est observé à **dose thérapeutique**. A dose forte, **en cas d'intoxication, l'aspirine augmente la température centrale** en accroissant la production de chaleur par les cellules. Cette action provient d'une réduction du rendement énergétique de ces cellules et peut conduire une déshydratation du fait de l'importante sudation ainsi produite.

2.3.3. Effet hématologique

Du fait de l'acétylation irréversible de la cyclo-oxygénase plaquettaire, inhibant ainsi la production de TXA₂, l'ingestion **d'une dose standard d'aspirine de 650 mg par un sujet sain, produit un doublement du temps de saignement pour une période de 4 à 7 jours.**

2.3.5. Effet gastro-intestinaux

Ces effets sont directement liés à l'inhibition de la cyclo-oxygénase et constituent donc des effets indésirables vrais de l'aspirine. En effet, ils sont **complètement indissociables des activités thérapeutiques.**

L'ingestion d'aspirine peut provoquer des douleurs épigastriques, des nausées et des vomissements. Elle est à l'origine de micro-ulcérations de la muqueuse gastrique mais peut aussi majorer un ulcère préexistant. Ces actions, associées aux effets anti-agrégants plaquettaires, expliquent l'incidence élevée des saignements digestifs chez les patients traités de manière chronique par l'aspirine.

2.3.6. Effets gynéco-obstétricaux

Comme dans le cas des effets gastro-intestinaux, les actions gynéco-obstétricales de l'aspirine peuvent être considérées comme d'authentiques effets indésirables.

L'aspirine peut **augmenter le volume et la durée des menstruations.** Elle **réduit** de manière très importante, comme les autres anti-inflammatoires, **l'efficacité contraceptive des dispositifs intra-utérins.**

L'aspirine est contre-indiquée pendant le **dernier trimestre de la grossesse** en raison d'**effets foetotoxiques** (hypertension artérielle pulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel, insuffisance rénale). De plus, on a noté des **allongements de la durée de la grossesse** ainsi que des **hémorragies lors de l'accouchement.** En revanche, et bien que des effets tératogènes aient été

observés chez l'animal, **l'utilisation d'aspirine à doses faibles et pour des périodes courtes ne pose pas de problème en début de grossesse.**

2.3.7. Effets observés lors d'une intoxication

L'intoxication, à craindre chez des sujets âgés ou chez les jeunes enfants peut être dramatique voire mortelle. Chez **l'adulte, la dose toxique est de plus de 12 g par jour** alors qu'il faut **dépasser 150 à 200 mg/kg chez l'enfant**, la létalité étant observée pour plus de 500 mg/kg et par jour. On pourra observer l'association de troubles métaboliques et respiratoires (fièvre, hyperventilation, cétose, alcalose respiratoire ou acidose métabolique) pouvant aboutir à un collapsus cardiovasculaire. Chez l'enfant, l'ingestion de doses massives peut être à l'origine d'une encéphalopathie associée à une cholestase anictérique (syndrome de Reye).

Le traitement conduit en réanimation nécessite :

- l'évacuation du contenu gastrique, si possible,
- le contrôle de l'équilibre acido-basique,
- une diurèse alcaline forcée associée à une hémodialyse ou à une dialyse péritonéale si nécessaire.

2.3.8. Le syndrome de Fernand WIDAL

Ce syndrome est une triade associant :

- une allergie à l'aspirine
- un asthme habituellement grave
- une polypose nasale

2.4. Quelques données de pharmacocinétique

L'aspirine est rapidement absorbée après administration orale. Elle est désacétylée par le foie et se trouve, sous forme d'acide salicylique, hautement liée aux protéines plasmatiques. Sa demi-vie est de 3 à 9 heures, variant en fonction de la dose administrée. Elle est éliminée par voie urinaire.

2.5. Associations médicamenteuses contre-indiquées

- Les anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique
- Le méthotrexate : l'aspirine augmente sa toxicité hématologique en augmentant les taux de sa forme libre plasmatique, par deux mécanismes :
 - déplacement par l'aspirine de sa liaison aux protéines plasmatiques
 - réduction de sa clairance rénale.
- Les antihypertenseurs : l'aspirine peut réduire leur efficacité en réduisant la production vasculaire de prostaglandines vasodilatatrices.
- Le probénécide (uricosurique) : l'aspirine peut réduire son activité thérapeutique.

2.6. Formes commerciales

2.6.1. Aspirine seule

Aspégic[®], Catalgine[®], Sargepirine[®], Solupsan[®], Juvepirine[®]...

5.6.2. Aspirine associée à d'autres composés

L'aspirine se trouve en association dans de très nombreux médicaments, souvent avec du paracétamol ou des antispasmodiques.

Algopriv[®], Anafebryl[®], Antigrippine[®], Chymogrip[®], Gripposan[®], Migralgine[®], Occigrip[®], Propofan[®], Rumicine[®], Veganine[®]...

3. les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), non salicylés

3.1. Mode d'action pharmacologique

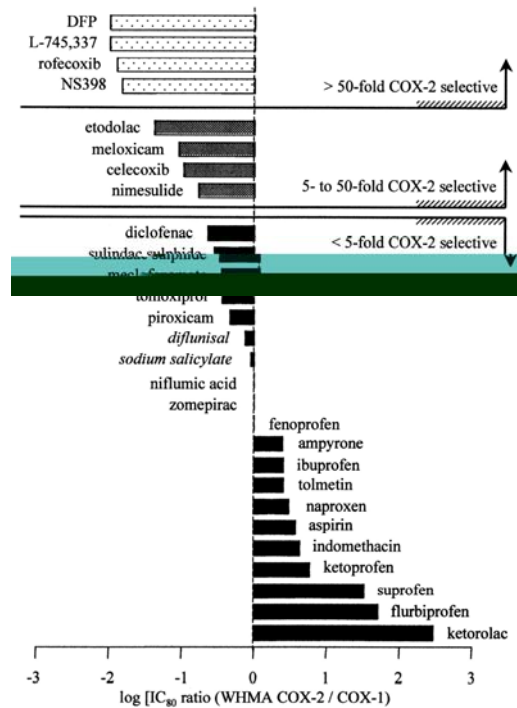
Les AINS sont tous des inhibiteurs de cyclo-oxygénases. Sur le plan du mode d'action, il existe 3 familles de produits :

- Les **inhibiteurs compétitifs réversibles** se fixent dans le site catalytique de l'enzyme en empêchant ainsi la liaison de son substrat naturel : l'acide arachidonique. La majorité des AINS entrent dans cette catégorie.
- Les **inhibiteurs irréversibles** tels que l'indométacine, le flurbiprofène ou l'acide méclofénamique produisent une inhibition enzymatique définitive. Une nouvelle synthèse de protéines est nécessaire pour que réapparaisse l'activité enzymatique.
- Les **inhibiteurs compétitifs réversibles dont l'action est liée à la capture des radicaux libres**. En effet, la cyclo-oxygénase est couplée à une peroxydase pour former un complexe enzymatique : la prostaglandine endoperoxyde synthétase. Ce complexe forme la PGH₂, plaque tournante de la synthèse des prostaglandines, du thromboxane et de la prostacycline. Cette réaction nécessite la présence de radicaux libres. Si ces derniers sont fixés par des capteurs de radicaux libres (AINS dérivés phénoliques), la réaction enzymatique est bloquée.

L'ensemble des effets pharmacologiques des AINS sont donc la conséquence de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines et vont donc à l'inverse des actions de ces substances.

En dépit d'un mode d'action commun, certains AINS ont moins d'effets indésirables que d'autres. Ces différences pourraient s'expliquer par des différences d'affinité pour les deux principales isoformes de cyclo-oxygénases: la COX 1 et la COX 2. La COX 1 est constitutive et participe à la formation physiologique des prostaglandines et de leurs dérivés. Au contraire, la COX 2 est essentiellement une enzyme inductible, en dehors de rares tissus comme l'ovaire et certaines zones cérébrales où elle est constitutive, apparaissant en particulier lors de processus inflammatoires. Il serait donc théoriquement idéal, pour traiter un phénomène inflammatoire, de bloquer sélectivement la COX 2, en évitant le blocage de la COX 1 responsable en particulier de la gastrotoxicité des AINS.

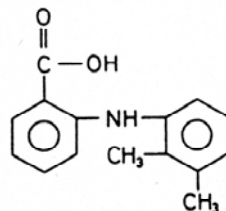
C'est sur cette hypothèse que se sont développés et ont été commercialisés les inhibiteurs dits «sélectifs de la COX 2 ou «coxibs». Les deux représentants de cette classe étaient le rofécoxib VIOXX[®] et le célécoxib CELEBREX[®]. Le rofécoxib a été retiré du marché en septembre 2004 pour une augmentation du risque d'accidents cardiovasculaires chez les malades à risque prenant ce traitement. La première question qui se pose face à cette description pharmacologique est celle de l'existence d'une réelle sélectivité vis-à-vis de ces deux isoformes enzymatiques. Celle-ci a été étudiée dans un travail portant sur le ratio du blocage COX 2/COX 1 dans des cellules transfectées par ces deux isoformes (Warner TD et coll. Proc Natl Acad Sci 1999, 96 : 7563-7568). Le résultat en est représenté sur la figure suivante :



Sur ce graphique, on peut observer que le rofécoxib est un produit très sélectif vis à vis de la COX 2 au contraire du célécoxib qui présente un profil de sélectivité très voisin à celui de produits plus anciens comme l'étodolac LODINE[®], le nimésulide NEXEN[®] ou le méloxicam MOBIC[®]. Il est d'ailleurs aussi intéressant de constater que l'ibuprofène (produit réputé très bien toléré) présenterait un profil de sélectivité voisin à celui de l'aspirine (produit réputé mal toléré sur le plan digestif). Cette différence pourrait résulter de l'utilisation de l'ibuprofène à des doses relativement basses (2 à 3 x inférieures à la dose anti-inflammatoire quand on l'utilise comme antalgique ou comme antipyrétique).

3.2. Familles chimiques et leurs principaux représentants

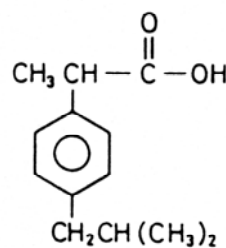
3.2.1. Les fénamates (dérivés de l'acide anthranilique)



acide méfénamique

Prototype de cette famille : acide niflumique NIFLURIL[®]

3.2.2. Les arylcarboxyliques

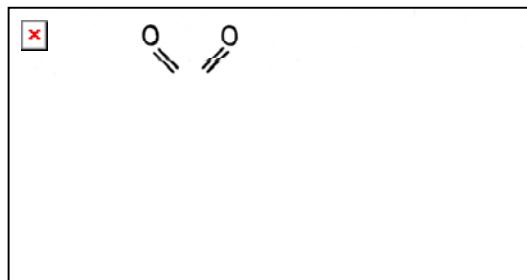


ibuprofène

Ibuprofène ADVIL[®]

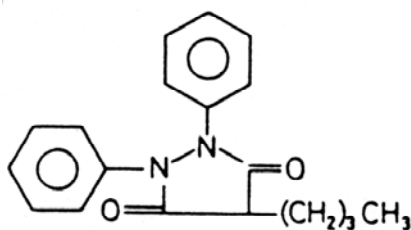
3.2.3. Acides énoliques

a) Les oxicams



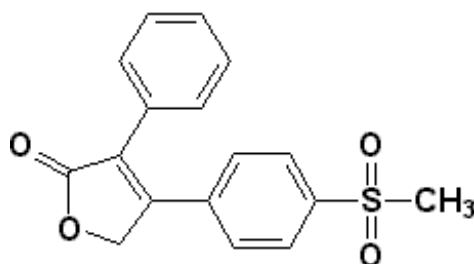
Méloxicam MOBIC®

b) Les pyrazolés



phénylbutazone

3.2.4. Les « coxibs »



Rofécoxib VIOXX® (retiré du marché)

Autre représentant : célécoxib CELEBREX®

3.3. Indications thérapeutiques des AINS

Tous les AINS sont **antalgiques**, **anti-inflammatoires** et **antipyrétiques** mais avec des **profils pharmacologiques parfois différents**. Les raisons de ces différences au sein d'une même classe de médicaments ne sont pas bien connues mais pourraient découler de **variations d'affinité de l'enzyme en fonction de son environnement tissulaire**. Un exemple qui illustre cet aspect est celui du paracétamol. Ce produit est, comme les AINS, un inhibiteur des cyclo-oxygénases. Il est d'ailleurs antalgique et très antipyrétique. Cependant, il n'est pas anti-inflammatoire. La raison de cette absence d'effet sur l'inflammation résulte de son incapacité à bloquer l'enzyme en présence d'un environnement très riche en peroxydes, ce qui est le cas dans un foyer inflammatoire.

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 : les douleurs de la petite traumatologie, la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite ankylosante. Dans les processus chroniques, les AINS réduisent la douleur et l'inflammation mais sont incapables de freiner l'aggravation de la pathologie lors des poussées évolutives.

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.

3.4. Quelques données de pharmacocinétique

3.4.1. Diffusion, métabolisme et élimination

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.

3.4.2. Classification pharmacocinétique des AINS

La classification chimique des AINS s'avère peu 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)

Profénid®, Brufen®, Advil®, Voltarène®, Surgam®, Antadys®, Cébutid®, Nifluril®

AINS à demi-vie intermédiaire (6 à 24 heures)

Naprosyne®, Apranax®, Mobic®

AINS à demi-vie longue (plus de 24 heures)

Feldène®, Brexin®, Tilcotil®, Butazoline®

AINS à libération prolongée

Profénid LP®, Voltarène LP®

A noter qu'il existe de nombreuses formes topiques :

- Crème : Acide niflumique Nifluril® pommade

- Gel : Acice niflumique Niflugel[®], Nifluril[®] gel gingival
Kétoprofène Kétum[®], Topféna[®], Profénid[®]
Fenbufène Cinopal[®]
Diclofénac Voltarène Emugel[®]
- Collyre : Diclofénac Voltarène[®]

Quelques AINS sont disponibles pour un usage pédiatrique puisque l'on trouve sur le marché : le **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) et l'**Apranax[®] suspension buvable** (enfant de plus de 5 ans).

3.5. Effets indésirables et associations médicamenteuses contre-indiquées

3.5.1. Effets indésirables communs à tous les AINS

Intolérance digestive, ulcérations gastriques, effets anti-agrégants plaquettaires, réduction de la tonicité utérine (prolongation de la durée du travail), réduction de la fonction rénale (rétention hydrosodée), réactions d'hypersensibilité (systémiques ou localisées dans le cas des formes topiques) et induction possible d'un bronchospasme.

3.5.2. Effets indésirables particuliers

La phénylbutazone est un AINS mal toléré pouvant induire, en plus des effets indésirables classiques, des **effets hématologiques (granulopénie, thrombopénie, anémie)** et une **toxicité hépatique** se manifestant par une altération des tests hépatiques (augmentation des transaminases, des phosphatases alcalines et des gamma GT). Il est à noter que ces répercussions peuvent aussi être observées avec d'autres AINS mais à des fréquences nettement moindres.

L'**indométacine** est aussi mal tolérée pouvant être responsable, en plus des effets classiques, de **céphalées frontales** ou de **vertiges**. Il a même été décrit des **effets psychodysléptiques** à type de dépression, hallucination ou des psychoses ayant pu conduire au suicide.

Certains AINS comme le **kétoprofène (Profénid[®])** peuvent être responsables de **dermatoses bulleuses** (syndromes de Lyell, de Stevens-Johnson). Mais, ces effets sont extrêmement rares.

Les AINS qui ont la réputation d'être les mieux tolérés font partie de deux familles : les oxicams et les arylcarboxyliques. Ce point reste néanmoins discuté.

Les coxibs, bien que très bien tolérés sur le plan digestif, posent un problème particulier qui avait déjà été suspecté dans l'étude analysant l'incidence des effets secondaires sous traitement par rofécoxib (étude VIGOR : Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research). Ce travail portait sur 8076 malades présentant une polyarthrite rhumatoïde et avait révélé une augmentation de la mortalité ainsi que des accidents cardiovasculaires cérébraux et coronariens chez les malades prenant ce produit. Au contraire, l'étude CLASS (CeLecoxib Arthritis Study) n'avait pas trouvé le même résultat alors qu'elle portait sur les mêmes malades. Je n'analyserai pas ici ces deux travaux mais il est important de noter que l'AMM de ces deux produits porte exclusivement sur la polyarthrite rhumatoïde et les douleurs chroniques de l'arthrose. L'utilisation de ces deux substances pour d'autres indications n'a pas été validée et surtout le risque correspondant à d'autres malades et pour des utilisations sporadiques n'a pas été étudié. Cependant, le VIOXX[®] a été retiré du marché à cause de ce risque. L'emploi du CELEBREX[®] doit impérativement respecter l'AMM et la nécessité de son emploi chez un malade à risque d'accident cardiovasculaire, mais présentant aussi des troubles digestifs sous AINS, imposera l'association à des doses faibles d'aspirine (80 à 150 mg/jour).

3.5.3. Associations médicamenteuses contre-indiquées

a) Autre AINS

Il s'agit d'une **Référence Médicale Opposable**. L'association de deux AINS n'a pas de justification thérapeutique et ne contribue qu'à augmenter la gastrotoxicité et le risque d'hémorragie digestive.

b) Anticoagulants

Les AINS sont contre-indiqués avec tous les anticoagulants (héparines et anticoagulants oraux) du fait de **l'augmentation du risque hémorragique**. De plus, un grand nombre d'AINS peuvent potentialiser les effets des anticoagulants oraux en les **déplaçant de leurs sites de liaison sur les protéines plasmatiques**. Ceci a pour effet d'en augmenter la fraction libre et donc active.

c) Lithium

L'AINS principalement responsable de cette interaction est l'indométacine mais cet effet a aussi été décrit avec d'autres produits (diclofénac, ibuprofène, phénylbutazone et quelques oxicams). Il s'agit d'une **augmentation de la lithiémie par diminution de son excrétion rénale**. Il est à noter que cette interaction n'existe pas pour les salicylés.

d) Méthotrexate

Les AINS peuvent augmenter la **toxicité hématologique du méthotrexate en déplaçant ce dernier de ses sites de liaison aux protéines plasmatiques**.

e) Sulfamides hypoglycémiant

Toujours en **déplaçant les produits de leurs sites de liaison** plasmatique, l'association d'un AINS et d'un sulfamide hypoglycémiant peut induire des **accidents hypoglycémiques**.

Pour en savoir plus :

- *Pharmacologie, des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques de M. Schorderet et collaborateurs. Ed. FRISON-ROCHE*
- *Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics de JG Hardman, LE Limbird, PB Molinoff, RW Ruddon et A Goodman Gilman. Ed. Mc Graw-Hill.*
- *Pharmacologie Moléculaire de Y Landry et JP Gies. Ed. Medsi Mc Graw-Hill.*
- *Dictionnaire Vidal. Ed. du Vidal-Paris.*