
Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Pr. Hervé Allain

Laboratoire de Pharmacologie Expérimentale et Clinique
2, av du Pr. Léon Bernard 35043 Rennes cedex

mis à jour le 23 janvier 1999

Résumé

1 Histoire

2 Définition

3 Mécanisme d'action

4 Pharmacocinétique

5 Pharmacologie clinique

6 Pharmacovigilance

6.1 Généralités

6.2 Les accidents des AINS

6.3 Les interactions médicamenteuses

7 Pharmacopidmiologie

8 Indications

8.1 Rhumatologie

8.2 Autres indications

Bibliographie

Résumé

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) incluent l'aspirine et de nombreux composés. Ils sont anti inflammatoires, antalgiques, antipyrétiques. Les produits envisagés ici inhibent tous la cyclooxygénase (Cox) des tissus enflammés et ... normaux. Ils exercent d'autres propriétés intéressantes vis à vis de la biochimie de l'inflammation. Leur action thérapeutique est très puissante, hélas au prix d'une pharmacovigilance très riche, PG (prostaglandine) ou non-dépendante. Ces produits sont largement prescrits surtout chez le sujet rhumatisant ; des indications multiples découlent de la physiologie ubiquitaire des PG.

1 Histoire

L'acide acétyl-salicylique ou Aspirine est le plus ancien AINS (NSAID en anglais), découvert empiriquement (serendipity) à partir d'extraits d'écorce de saule (salix). L'indométhacine (Indocid) est le prototype des puissants AINS modernes (1965).

Les AINS partagent tous certaines propriétés communes : diminution de la réaction inflammatoire au stade aigu ou chronique ; inhibition de la synthèse des prostaglandines (PG) ; effet pharmacodynamique triple : anti inflammatoire, antipyrétique, antalgique (ceci s'explique par une physiopathologie commune à ces trois états, en particulier par le rôle des PG). Les AINS agissent sur la phase aiguë et la phase chronique de l'inflammation, sachant que les réactions dépendent de l'agent causal et du tissu concerné. Ces médicaments stoppent les stigmates classiques de l'inflammation : tumeur, chaleur, douleur. L'inflammation est un processus extrêmement fréquent en médecine expliquant l'utilisation très large des AINS ainsi que leur banalisation. Leur prescription est néanmoins l'apanage de la rhumatologie (rhumatismes inflammatoires). Le rôle ubiquitaire des PG dans l'organisme (coagulation, bronchomotricité, filtration rénale, contractions utérines, neurotransmission chimique) expliquera des indications très variées de ces AINS ainsi que leurs effets indésirables (riche pharmacovigilance). L'apprentissage de la physiologie des PG est un prérequis indispensable à la pharmacologie des AINS.

2 Définition

Les AINS sont des produits de synthèse très variés tous anti inflammatoires mais d'unus d'action stéroïdienne (glucocorticoïdes).

Les tableaux 1 et 2 regroupent ces AINS inhibiteurs des PG selon leur appartenance chimique.

A côté de ces AINS, inhibiteurs des PG, il convient de rappeler qu'il existe des produits anti inflammatoires NON INHIBITEURS DES PG, dont :

- **les paraaminophénols** : phénacétine, paracétamol, essentiellement utilisés comme antalgiques ;
- **les anti-arthrite rhumatoïde** : les sels d'or, la pénicillamine, le levamisole, les antipaludéens et les immunosuppresseurs, réservés à la rhumatologie et de maniement délicat ;
- **les anti-goutteux** : colchicine, allopurinol et uricosuriques, réservés au traitement de la goutte.

Le tableau 1 veut signifier que les AINS sont classés aujourd'hui selon leur rapport efficacité/risque. Dans la liste I on retrouve les pyrazolés aux effets indésirables graves, les oxicams (qui peuvent induire le syndrome de Lyell) ; ces produits sont réservés aux affections rhumatologiques sévères.

3 Mécanisme d'action

Schématiquement les AINS agissent sur les modifications cellulaires et chimiques accompagnant la réaction inflammatoire. Ces réactions sont multiples et complexes.

La réaction inflammatoire chronique implique des produits de la cascade arachidonique ainsi que des cytokines dont l'interleukine 1 qui fera intervenir les systèmes immunitaires (prolifération de lymphocytes B ; stimulation des lymphocytes T et production de lymphokines). L'interleukine 1 (IL-1) et le Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-alpha), sécrétés par les monocytes et les macrophages, sont les principales cytokines inflammatoires. Elles sont d'origine de l'IL-8 et de la Macrophage chemo-attractant Protein-1 (MCP-1) qui attirent les neutrophiles et les mastocytes au foyer inflammatoire.

Les migrations cellulaires, typiques de la réaction inflammatoire impliquent les MACs ou molécules d'adhésion cellulaire : les cadhérines, les intégrines, les slectines et les immunoglobulines dont l'ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1). Leur expression est modulée par les cytokines. Ces molécules expliquent pourquoi lors d'une blessure la réaction inflammatoire est purement locale. Leur présence anormalement élevée est à la base des phénomènes inflammatoires allergiques.

L'action commune et unanimement reconnue des AINS est d'inhiber l'une des deux enzymes de dégradation de l'acide arachidonique, la cyclooxygénase (Cox) ; il s'ensuit une diminution de la synthèse des PG : PGE1, PGE2, PGFalpha, PGF2alpha.

Rappelons qu'il existe deux isoformes de la COX : la COX-1 isoforme constitutive de la plupart des tissus et la COX-2, isoforme inducible (par les cytokines, l'endotoxine, et les mitogènes). Les nouveaux AINS seraient des inhibiteurs spécifiques de la COX-2 et n'agiraient que sur l'excrés de PG au site inflammatoire en respectant les PG dans les tissus sains, notamment le tractus gastro-intestinal (ex : le NS398). Tous les AINS actuels sont spécifiques de COX-1, expliquant leurs nombreux effets indésirables et leur impact sur la coagulation (la synthèse de thromboxane est spécifique de COX-1). De nouveaux AINS en développement sont également des donneurs de NO (monoxyde d'azote ou oxide nitrique), le NO inhibant l'adhésion et l'aggrégation plaquettaires et intervenant dans la trophicité des muqueuses.

4 Pharmacocinétique

La demi-vie d'élimination permet de classer les AINS en produit d'action brève (0,25 à 6,8 heures : aspirine, ketoprofène, indométhacine...) et produit d'action longue (13 à 68 heures : sulindac, diflunisal, naproxen, piroxicam...).

La fixation aux protéines plasmatiques est élevée, source de possibles interactions, avec déplacement et augmentation de forme libre (active) donc risque de surdosage subit.

5 Pharmacologie clinique

Les AINS ont été évalués lors d'essais cliniques d'envergure (Phase III) essentiellement dans les affections rhumatologiques.

Des échelles d'évaluation clinique ont été élaborées permettant d'évaluer l'impact positif sur la fonction articulaire. Parallèlement les échelles de douleur sont habituellement utilisées.

Comme toujours dans les classes riches en médicament, il est impossible de comparer les produits entrés sur la base d'essais multicomparatifs.

Des essais chez le sujet âgé (rhumatismes) ont permis de mieux préciser l'utilisation du produit dans cette tranche d'âge.

Les posologies les plus efficaces ont pu être déterminées en rappelant par exemple que l'action anti inflammatoire de l'Aspirine n'apparaît qu'au delà de 1 gramme / jour.

6 pharmacovigilance

6.1 Définitions

Les AINS sont des produits à risque. Beaucoup de produits ont été retirés du marché ou limités dans leurs indications : Alclofénac et risque cutané ; Benoxaprofen et insuffisance rénale et hépatotoxicité ; Isoxicam et syndrome de Lyell ; acide tiénilique et hépatotoxicité, etc.... Beaucoup des effets indésirables sont de type A, explicables par le mécanisme d'action (inhibition des PG et saignement, ulcères gastro-intestinaux, retard à l'accouchement...) ; certains sont de type B, plus rares, sévères ou mortels (syndrome de Lyell, hépatite fulminante, agranulocytose...). Il ne s'agit pas toujours d'effet de classe ou de groupe chimique (exemple des accidents allergiques à un produit bien précis).

6.2 Les accidents des AINS

6.2.1 Accidents liés à l'inhibition des PG

6.2.1.1 Accidents gastro-intestinaux

Les effets digestifs bénins sont fréquents : épigastralgies, nausées, douleurs abdominales, troubles du transit (10 % à 40 % des cas traités avec 5 à 10 % d'arrêts de traitement).

Les ulcères et les perforations sont classiques (contre-indication absolue des AINS) ; les sténoses et les lésions coliques sont connues. Les AINS peuvent déclencher une rectocolite hémorragique. Helicobacter pylori ne constitue pas un facteur de risque vis à vis des lésions gastriques. Le misoprostol (analogue de la PGE1) traite et prévient ces effets.

6.2.1.2 Asthme et bronchospasme

C'est une contre-indication à tous les AINS dont l'Aspirine.

6.2.1.3 Accidents rénaux

Chez des sujets   risque, une insuffisance rénale fonctionnelle peut survenir. La méfiance réside dans : déshydratation, cirrhose du foie, insuffisance cardiaque, sujet  g , traitement par diurétiques. La durée de traitement et la dose n interviennent que peu ici.

En chronique l association avec des diurétiques et surtout les inhibiteurs de l enzyme de conversion de l angiotensine (IEC) peut conduire   l insuffisance rénale.

D importance, sont   signaler les risques de nécrose papillaire, d hyponatr mie, d hyperkali mie et d hypertension artérielle.

6.2.2 Accidents indépendants des PG

6.2.2.1 Réactions cutanées

Parfois mortelles : syndromes de Lyell, de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, purpura et vascularite. Plus bénignes et régressives : urticaire, rash...

6.2.2.2 Réactions hématologiques

En règle d ordre immunoallergique ; une lign e cellulaire peut être atteinte (thrombopénie leucopénie...). Une aplasie médullaire ou une anémie aplastique sont le lot de traitement chronique.

6.2.2.3 Réactions hépatiques

Hépatites de tout type.

Une simple élévation des transaminases peut être constatée.

6.2.2.4 Néphropathies immunocellulaires

En général il s agit d une glomérulo-néphrite focale ou diffuse.

6.2.2.5 Le Syndrome de Reye

C est une encéphalopathie de l enfant associée   une dégénérescence hépatique survenant lors d infections virales (varicelle ; influenza). L Aspirine pourrait précipiter voire déclencher ce syndrome. D o  la règle, peut être excessive, d viter l aspirine chez l enfant, en cas de fièvre (préconiser le paracétamol).

6.2.3 Effets toxiques

Troubles neurosensoriels : céphalées, vertiges, confusion surtout avec l indom tacine.

Surdité, vertiges, acouphènes, classiques chez les grands et longs consommateurs d AINS (salicylisme).

Neuropathies périphériques.

6.3. Les interactions medicamentouses

6.3.1. Les interactions pharmacocinétiques

Elles sont fréquentes et souvent aux conséquences graves. Les corticoïdes augmentent la clairance des salicylés.



AINS	Médicaments d'action modifiée	Conséquence
Pyrazolés	Anticoagulants oraux Sulphonylurés Phénytoïne Acide valproïque Warfarine (anticoagulant)	Inhibition du métabolisme du 2e médicament Diminution de la clairance
Nombreux AINS	Digoxine, Lithium, Aminoglycosides Méthotrexate	Diminution de l'excrétion rénale du 2e médicament (risque de toxicité)
Aspirine (Forte dose)	Warfarin ; Acetazolamide Acide valproïque	Potentialisation de l'anticoagulant Diminution de la sécrétion tubulaire rénale Inhibition de l'oxydation
Dérivés de l'aspirine (Salicylés)	Phénytoïne ; Acide valproïque Acétazolamide	Compétition sur les sites de fixation protéique plasmatique

6.3.2. Les interactions pharmacodynamiques

L'interaction avec les antihypertenseurs est capitale ; elle s'explique par la modification de la physiologie des PG.

Médicament	AINS	Effet
Bêta-bloqueurs IEC Diurétiques	Tous	- Réduction de l'effet anti HTA - Réduction de la natriurèse et de la diurèse
Anticoagulants	Tous	- Risque de saignement digestif
Sulphonylurés	Salicylés	- Augmentation des effets hypoglycémiques
Alcool	Tous	- Risque de saignement en particulier gastro intestinal
Ciclosporine	Tous	- Potentialisation de la néphrotoxicité

7 Pharmacopidmiologie

Les AINS constituent l'un des meilleurs exemples de suivis de cohortes ou de recherche sur des populations spécifiques de la responsabilité de cette classe dans la survenue d'effets indésirables : sujets âgés ; sujets porteurs d'une polyarthrite rhumatoïde confirmée ; médicaments responsables de Stevens-Johnson ; enfants arthritiques....

Le Boston Collaborative Drug Surveillance Program (BCDSP) a été le premier à démontrer la fréquence des saignements digestifs même infracliniques.

L'automédication de ces produits, surtout dans un but antalgique, doit être suivie, évaluée et prévenue.

A titre d'exemple les AINS arrivent en bloc après les antibiotiques dans la responsabilité du Stevens-Johnson.

Le syndrome de Reye fait toujours l'objet d'un suivi.
La prise au long cours d'AINS diminuerait l'incidence de la Maladie d'Alzheimer (il existe une inflammation chimique au niveau des plaques séniles).

8 Indications

8.1 Rhumatologie

Rhumatismes inflammatoires chroniques.
Arthroses douloureuses et invalidantes.

En courte durée :

- poussées douloureuses de l'arthrose
- affections abarticulaires (tendinites, lombalgies, périarthrite)
- arthrites microcristallines (goutte)

8.2 Autres indications

Néonatalogie : fermeture du canal artériel

ORL et stomatologie

Traumatologie

Gynécologie (dysménorrhées)

Phlébologie (phlébites superficielles)

Urologie : traitement de la colique néphrétique

Cancérologie : douleur ; hypercalcémies

Cardiovasculaire : prévention d'accidents ischémiques (action antiplaquettaire).

9 Bibliographie

1 - ALLAIN H., BEZIER A., LABLACHE-COMBIER B.

Prévention secondaire des pathologies athérotrombotiques : quelle dose prescrire l'aspirine.

La Lettre du Pharmacologue 1993 ; 7 : 35-38.

2 - DAY R.O., QUINN D.I., CONAGHAN P.G., TETT S.E.

Adverse drug reactions and their measurement in the rheumatic diseases.

J. Rheumatol. 1995 ; 22 : 983-988.

3 - De POUVOURVILLE G., BADER J.P.

Analyse économique du traitement préventif par le misoprostol chez l'homme des ulcères gastriques liés aux AINS.

Gastroenterol. Clin. Biol. 1991 ; 15 : 399-404.

4 - GIRGIS L., BROOKS P.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs ; differential use in older patients.

Drugs and Aging 1994 ; 4 : 101-112.

5 - MENARD G., ALLAIN H., LE ROHO S., MOREL G., BENETON C.

Enquête d'un jour en officine sur la consommation d'antalgiques et d'antipyrétiques.

Thérapie 1993 ; 48 : 263-267.

6 - MENARD G., BENTUE-FERRER D., CILLARD J., ALLAIN H.

Pharmacologie des prostaglandines.

Angéiologie 1995 ; 47 : 47-52.

7 - RAINSFORD K.

Side effects of anti-inflammatory/analgesic drugs : renal, hepatic and other systems.

Tt Pharmacol. Sc. 1984 ; 5 : 205-208.

8 - ROUJEAU J.C. et coll

Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis.

N. Engl. J. Med. 1995 ; 333 : 1600-1607.

Pièces jointes :