

Anti-inflammatoires non stéroïdiens



Rappel physio-pathologique

La réaction inflammatoire

- Réaction de défense suite à une agression.
- Elle se traduit par 4 symptômes cardinaux :
 - Rougeur.
 - Œdème.
 - Chaleur.
 - Douleur.
- Ces signes cliniques sont la résultante de plusieurs réactions endogènes qui mettent en jeu des médiateurs chimiques.



Endogène: tumeur,
réaction d'hypersensibilité

Stimulus

Exogène: trauma,
pathogène, corps étranger...

Cellules sentinelles:
Mastocytes, macrophages, cellules dendritiques
Cellules endothéliales

Médiateurs vaso-actifs
Histamine, sérotonine

Prostaglandines, leukotriènes

MDTs Anti-
inflammatoires

Réponse systémique

Réponse vasculaire

Réponse cellulaire

Cytokines
TNF- α , IL1- β , IL 6

Réponse systémique

Formation d'abcès

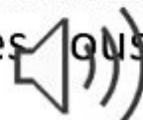
Résolution

Inflammation chronique

Destruction de tissus
Cicatrisation³

Rappel physio-pathologique

- Les **médiateurs chimiques** les plus importants de la réaction inflammatoire sont :
 - Les *Prostaglandines (PG)*
 - Les *Leucotriènes (LT)*
- Ce sont des médiateurs lipidiques synthétisés à partir de l'*Acide Arachidonique* libéré des phospholipides membranaires sous l'action de l'enzyme *Phospholipase A₂ (PLA₂)*.



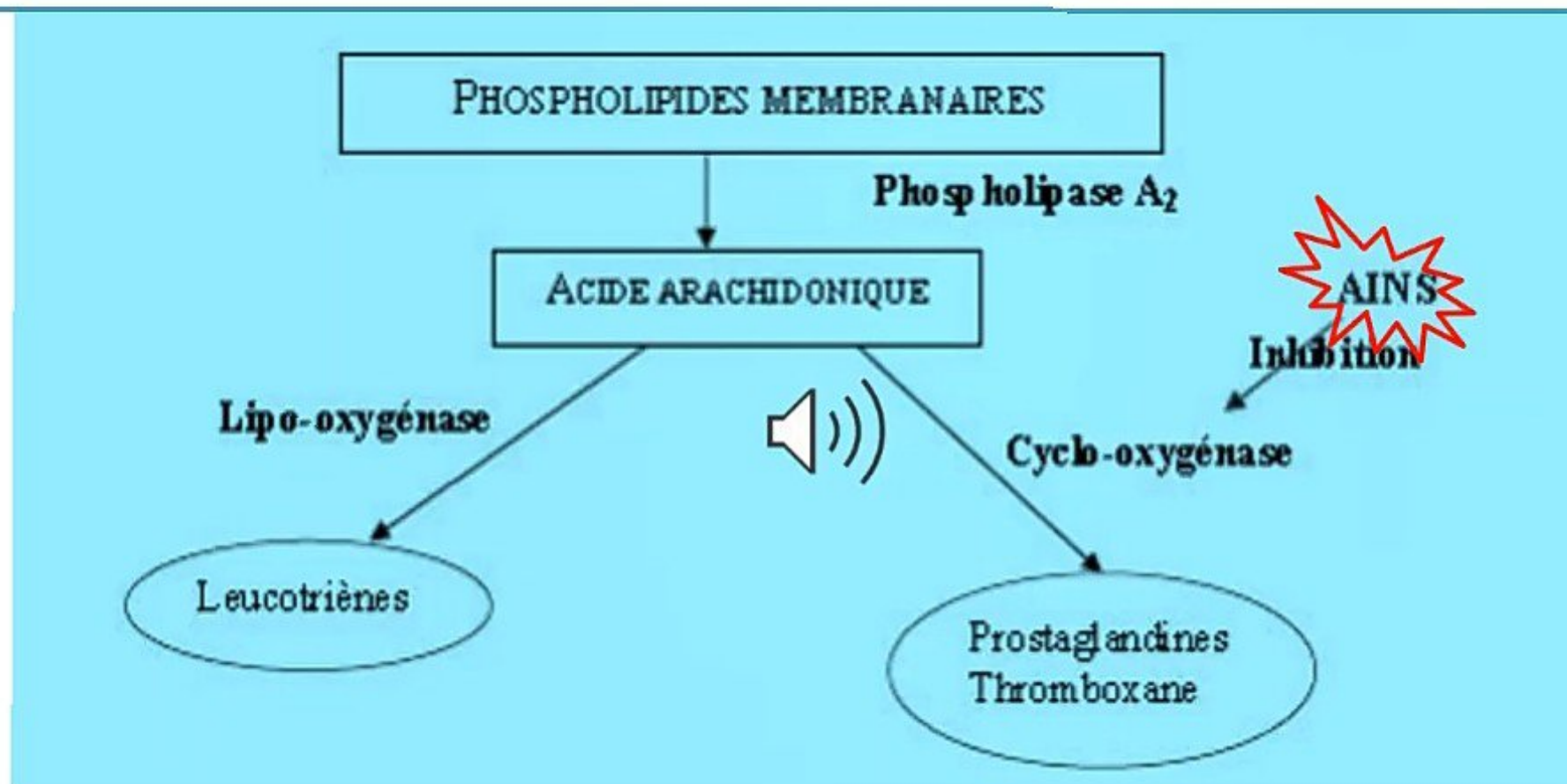
Les **médicaments anti-inflammatoires**: inhibent la synthèse de ces **médiateurs chimiques** => pour réduire les symptômes pénibles de l'inflammation, deux grandes classes de médicaments peuvent être utilisées :

- Les **anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**.
- Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) = glucocorticoïdes = corticoïdes.

Pharmacologie des AINS



Mécanisme d'action



Le mécanisme d'action commun des AINS est la diminution de la production des **prostaglandines** par inhibition de la **cyclo-oxygénase**

AINS = Inhibiteurs des COX

Inhibition irréversible =
Aspirine

Par liaison covalente avec l'enzyme
Effet dure dans le temps (le temps
de la resynthese de nouvelles
enzymes)

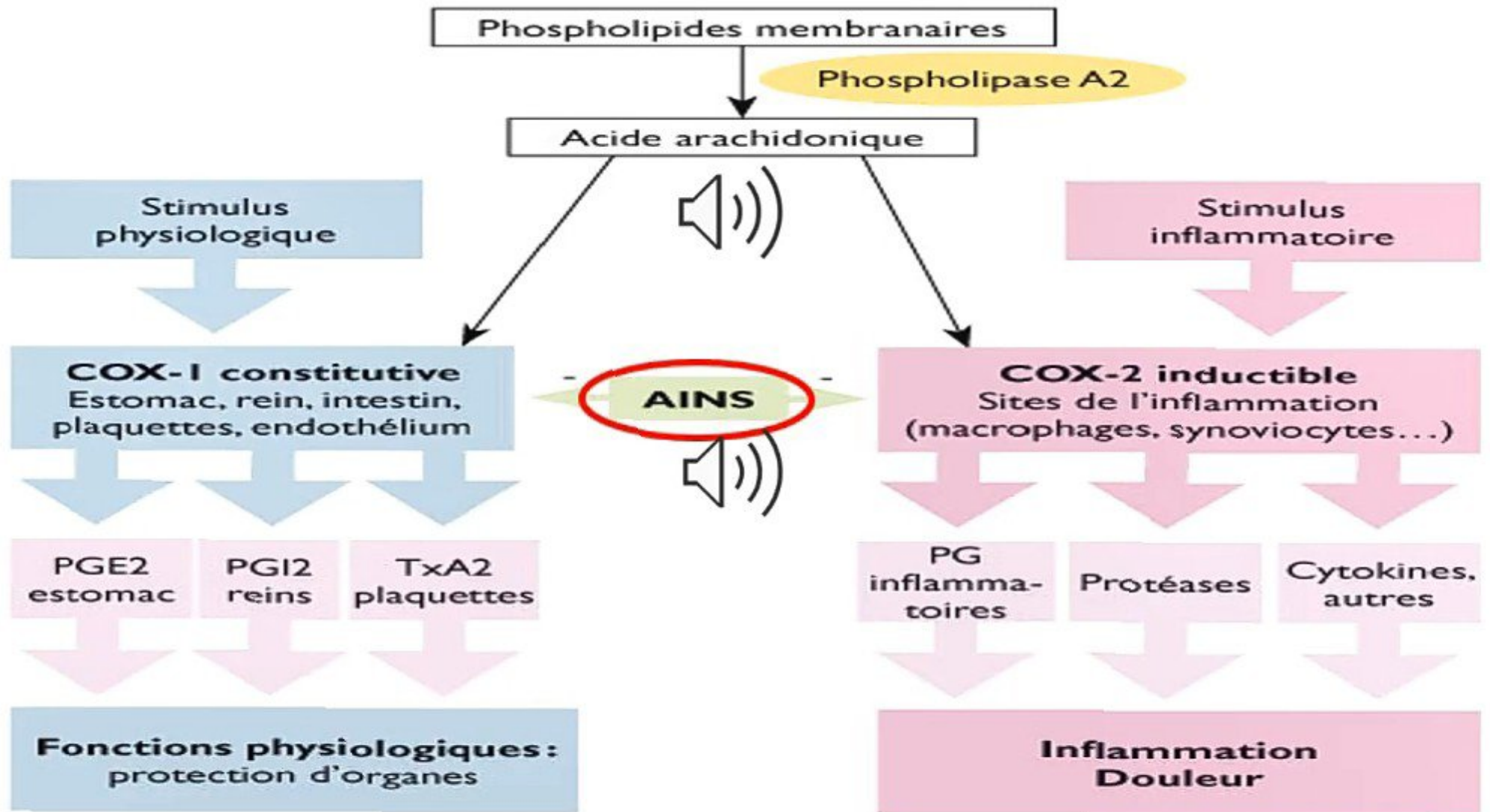


Inhibition réversible = autres
AINS

Compétition avec l'ac arachidonique
Sur son site de fixation

Deux cyclo-oxygénases

les AINS inhibent 2 sous-types de l'enzyme COX



Deux cyclo-oxygénases

COX-1 Constitutive

- ☐ Le thromboxane A₂ (TX A₂) régule l'agrégation plaquettaire,
- ☐ Les prostaglandines I₂ (PGI₂) sécrétées par l'endothélium gastrique confèrent au mucus ses propriétés protectrices de la muqueuse gastrique,
- ☐ L'action vasodilatatrice des prostaglandines E₂ (PGE₂) assure le maintien du flux sanguin rénal.

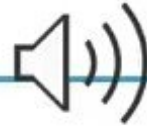
COX-2 Inductible



Une stimulation pro-inflammatoire (traumatisme, cytokines...) conduit à la synthèse de PGE₂ et PGI₂ qui sont responsables :


- ☐ d'une vasodilatation (générant rougeur et œdème),
- ☐ d'une sensibilisation des nocicepteurs (responsables de la douleur)
- ☐ De la fièvre

Classification des AINS



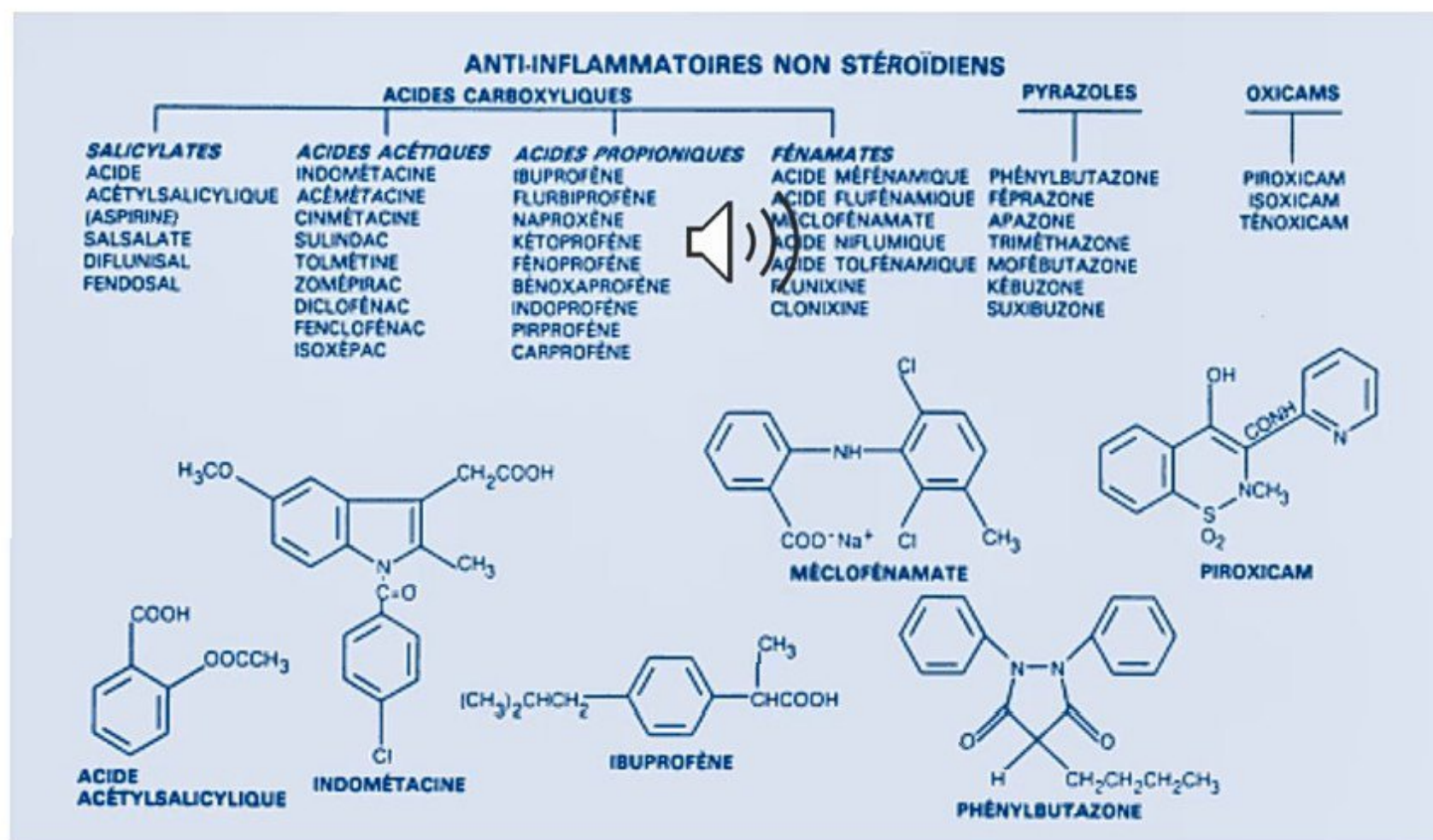
Classification des AINS

Selon la sélectivité

Groupe	AINS
Anti - COX non sélectifs	Diclofénac, ibuprofène, naproxène, acide méclofénamique
Anti – COX 1 préférentiel	 Aspirine, indométacine, piroxicam, sulindac
Anti – COX2 préférentiel	Meloxicam, nimésulide, nabumétone
Anti – COX 2 sélectifs	Celecoxib

Classification chimique des AINS

- La classe des AINS comporte de nombreuses substances appartenant à plusieurs familles chimiques, dont le point commun est d'être des acides faibles.



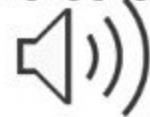
Effets des AINS

- **effets recherchés**
- **effets recherchés / indésirables**
- **effets indésirables**



Effets recherchés

- **Effet anti-inflammatoire** : atténuation des phénomènes inflammatoires impliquant les prostaglandines (vasodilatation, œdèmes, douleur).



- **Effet antalgique** : atténuation de la douleur d'origine périphérique, au départ des influx nociceptifs.

- **Effet antipyrétique** : diminution de la fièvre et retour à la normale de la température corporelle

Effets recherchés / indésirables

Action antiagrégante plaquettaire

- Prévenir les infarctus en évitant les thromboses (formation de caillots sanguins)



- Risque d'allongement du temps de saignement (hémorragie)

Effets indésirables

Rôle délétère sur la muqueuse gastrique: gastrite, ulcère gastro-duodéal, hémorragie digestive ;

Inhibition de la motricité utérine (prolongation de la gestation)



Atteinte de la fonction rénale : baisse du flux sanguin rénal : insuffisance rénale

Réactions d'hypersensibilité:

- Dermatologiques
- Respiratoires (aspirine)

Propriétés pharmacocinétiques des AINS

Absorption

- Acides faibles lipophiles
- Digestive bonne et rapide
- Cmax (1-2 h)

Distribution



- Forte liaison PP (>90 %) : albumine +++
- Diffusion : barrière placentaire, BHE, lait maternel

Métabolisme

- Hépatique : oxydation + glucuroconjugaison en métabolites inactifs sauf : Phénylbutazone , sulindac (pro médicaments) => métabolites actifs

Élimination

- Rénale +++
- Biliaire (Cycle Entero Hépatique) : indométacine, diclofénac, piroxicam

Propriétés pharmacocinétiques des AINS

La demi-vie est très variable:

AINS à demi-vie courte <8h—salicylés, kétoprophène

AINS à demi-vie moyenne (10-18 heures): sulindac, naproxène

AINS à demi-vie longue > 48 heures: oxicams, pyrazolés.

Les AINS peuvent être administrés par différentes voies:

- Orale
- Rectale
- Parentérale
- Locale (collyres, gels et pommades)



Indications

- **Les syndromes douloureux aigus** : céphalées, migraines, syndrome prémenstruel, douleurs dentaires, douleurs post-opératoires, etc.
- En rhumatologie, **les affections chroniques et douloureuses**
- **Les syndromes fébriles.**



Remarque: les principaux AINS bénéficiant d'une indication pédiatrique sont: le diclofenac sodique, l'ibuprophène, le naproxène.

Contre-indications





- ✗ Allergie à l'AINS**
- ✗ Ulcère gastroduodénal en évolution**
- ✗ Insuffisance hépatocellulaire**
- ✗ Insuffisance rénale sévère**
- ✗ Insuffisance cardiaque sévère**
- ✗ Grossesse**

AINS et grossesse

Contre-indiqués:



- 3 premiers mois : risque tératogène théorique
- 3 derniers mois  durée de la gestation
fermeture prématurée du canal artériel

Remarque: Les AINS  l'efficacité des dispositifs de **contraceptions (stérilet)** (ces derniers agissent par création d'une réaction inflammatoire au niveau de l'endomètre empêchant la nidation et la pénétration des spermatozoïdes)

Interactions médicamenteuses

☞ D'ordre cinétique:

- Retard d'absorption des AINS: (antiacides et pansements digestifs).



- Compétition avec les médicaments acides faibles par rapport à la fixation à l'albumine (accidents hémorragiques, hypoglycémie..)

- Inhibiteurs enzymatiques.

☞ D'ordre dynamique:

- Avec d'autres AINS et AIS (corticoïdes) ↑ du risque d'effets indésirables gastro-intestinaux.

- Potentialisation d'un traitement anticoagulant existant.

AINS en Odontologie



- **Douleurs aiguës en odontologie:**

- si traitement étiologique impossible c'est le cas des **algies inflammatoires aiguës**: **ex**: douleurs des cellulites faciales non collectées pour lesquelles l'avulsion de la dent causale est indiquée mais différée, ou encore des douleurs pulpaire des molaires mandibulaires après l'échec de l'anesthésie.

=> l'utilisation d'un traitement combinant **anti-inflammatoires et antalgiques purs** est envisageable **quand le risque infectieux est prévenu, traité et maîtrisé**. L'alternative est donc ouverte entre les AINS et les corticoïdes.



Mais!!! NB:

- il a été montré que les AINS étaient impliqués dans l'aggravation ou la diffusion de cellulites infectieuses cervico-faciales d'origine dentaire **en présence d'une antibiothérapie inefficace**, et leurs contre-indications digestives ne sont pas négligeables.
- De plus, dans ce type d'affections, la douleur est essentiellement due à l'existence d'une réaction inflammatoire aiguë au niveau des tissus, et l'action anti-inflammatoire des corticoïdes est supérieure à celle des AINS.

=> **Face à une algie inflammatoire aiguë, on recommande donc l'utilisation d'un corticoïde (AIS) administré en cure courte. (voir cours AIS)**

- Douleurs post-opératoires (chirurgie buccale)

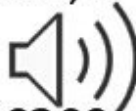
- Leur prévention et traitement sont majoritairement pris en charge par les AINS et le paracétamol.
- Les AINS ont un effet antalgique supérieur à celui du paracétamol, mais leur effet sur les autres manifestations de la réponse inflammatoire (œdème, trismus) n'est pas supérieur à celui du paracétamol. C'est pourquoi, en chirurgie buccale, ils doivent être utilisés uniquement comme antalgiques, dans le but de prévenir la douleur post-opératoire, et pas comme anti-inflammatoires.
- **Il est donc recommandé d'utiliser des AINS ayant une AMM pour leur effet antalgique (voir tableau ci dessous).**
- Malgré la supériorité démontrée des AINS sur le paracétamol dans la prévention des douleurs post-opératoires, celui-ci reste tout de même le traitement de premier choix en raison des faibles risques d'effets secondaires qu'il entraîne.

DCI	Spécialités	Posologie par prise	Dose maximum/jour
Acide méfénamique	Ponstyl®	1 à 2 gélules : 250 à 500 mg	3 prises : 1500 mg
Acide niflumique	Nifluril®	1 gélule : 250 mg	4 prises : 1000 mg
Ibuprofène	Advil® ou génériques	200 ou 400 mg	3 à 6 prises : 1200 mg
Acide tiaprofénique	Surgam®, Flanid®	200 mg	3 prises : 600 mg
Fénoprofène	Nalgésic®	1 comprimé : 300 mg (douleur intense : 1 ^{ère} prise à 600 mg)	4 prises : 1200 mg
Kétoprofène	Toprec®	1 comprimé : 25 mg	3 prises : 75 mg
Naproxène	Aleve®	1 comprimé : 220 mg	3 prises : 660 mg
	Apranax® ou génériques	275 mg ou 550 ou 750 mg	1100 mg

AINS avec une indication antalgique (VIDAL 2009)

Prescription et précautions d'emploi

Recommandations en cas d'intervention avec anesthésie locale

- Administration par voie orale.
- La 1ère prise doit être efficace à la fin de l'anesthésie (le délai d'action est d'environ une heure pour une prise)
- Durée optimale de traitement : trois jours (avec un maximum de cinq jours). Si la douleur persiste avec la même intensité, il faut réévaluer le traitement.
- Ne pas associer deux AINS à dose efficace 
- L'association AINS + glucocorticoïde est déconseillée.
- En cas d'infection, ne pas prescrire d'AINS en 1ère intention, mais traiter d'abord l'infection.
- Patients âgés de plus de 65 ans.
- Patients traités par antiagrégants plaquettaires et/ou anti-vitamine K.

Monsieur X

Ibuprofène 400 mg gélules



2 boîtes

Prendre une gélule par prise, attendre 4 à 6 heures entre 2 prises, ne pas dépasser 3 gélules par jour

- Ce jour : prendre une gélule immédiatement, une gélule dans 4 heures et une gélule dans 8 heures,
- Demain : prendre une gélule matin, midi et soir au cours des repas,
- A partir de vendredi, uniquement en cas de douleur en respectant les posologies.

**MERCI DE VOTRE
ATTENTION**

