

Faculté de médecine

Module de pharmacologie générale

Dr. Guergouri F.Z



# AIS

## Anti-Inflammatoires Stéroïdiens

# L'inflammation

**La réaction inflammatoire est un moyen de défense et de protection non spécifique répondant à une agression étrangère qui vise à maintenir l'intégrité du soi.**

# Médiateurs de l'inflammation

- **L'interleukine (IL-1, IL-6...)**
- **TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor)**
- **Prostaglandines (en particulier la PGE2)**

**La plupart des AI ont pour cible  
Les enzymes de synthèse de la PGE2**

# Corticoïdes

- Hormones stéroïdiennes sécrétées par la glande corticosurrénale
- Anti-inflammatoires efficaces
- Trois classes:
  - Glucocorticoïdes (anti-inflammatoires)
  - Minéralocorticoïdes (aldostérone, diurétique)
  - Androgènes

# Indications

- **TRT de l'insuffisance surrénalienne aiguë et chronique**
- **En urgence pour des TRT de courte durée:**  
choc anaphylactique, œdème de Quincke, œdème cérébral, état de mal asthmatique, hypercalcémies, laryngites aiguës graves
- **En TRT prolongé:** insuffisance surrénalienne, sclérose en plaque, asthme, cytopénies auto-immunes, hépatite chronique

# Mécanisme d'action des glucocorticoïdes

- Les GC agissent au niveau nucléaire (effets génomiques)
- Les GC se lient à une protéine (récepteur) et le complexe hormone-récepteur ainsi formé pénètre dans le noyau où il module l'activité régulatrice de séquences de DNA appelées GRE (glucocorticoid-response elements)
- Pour augmenter ou diminuer la transcription, c.à.d. la synthèse de RNA messagers et donc des protéines correspondantes.

- Les GC diminuent l'activation de la transcription de gènes à l'origine de médiateurs de l'inflammation (TNF- $\alpha$ , cyclooxygénase 2, interleukine 1 et 2) et de facteurs d'adhésion, ICAM (intercellular adhesion molecule), VCAM (vascular cell adhesion molecule)

# Propriétés pharmacologiques

- **Effet anti-inflammatoire:** ils réduisent les symptômes cliniques (œdème, rougeur, chaleur, douleur) et biologiques (vitesse de sédimentation, fibrinogène) de l'inflammation
- **Effet anti-allergique:** asthme, œdème de Quincke
- **Effet immunosuppresseur:** diminuent les réactions de rejet des organes greffés
- **Effet sur le métabolisme:**
  - Glucides: action hyperglycémiante due à une augmentation de la néoglycogénèse, et par diminution de la consommation du glucose par les tissus périphériques



- Protides: augmentent le catabolisme azoté et provoquent une fonte musculaire avec fatigabilité
- Lipides: redistribution des lipides, accumulation au niveau de la face et du dos
- Eau et électrolytes: favorisent la rétention d'eau et de sodium et la fuite de potassium, diminuent l'absorption digestive de calcium ce qui entraîne un déficit calcique
- Cellules sanguines: augmentent le taux des GR par stimulation de la MO, augmentent celui des polynucléaires neutrophiles diminuent le nombre des éosinophiles, des lymphocytes, des monocytes

# Effets indésirables

- Courte durée → Peu d'effets
- Longue durée:
  - Syndrome de Cushing (excès de cortisol)
  - Insuffisance surrénalienne
  - Ostéoporose
  - Diabète cortico-induit
  - Augmentation de la PA

# AINS

**Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens**

- **Les inhibiteurs des COX (1763-1971)**
- **Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (1995)**
- **Les inhibiteurs de la mPGES-1 (2008)**
- **Les antagonistes des récepteurs EP1-4 (>2010)**
- **Les activateurs de la 15-PGDH**

- Les AINS représentent un groupe de substances chimiques qui permettent de réduire ou de supprimer les conséquences de la réaction inflammatoire sans préjuger de l'étiologie ni du mécanisme de celle-ci. Leur prescription est fréquente car ils sont employés dans de nombreuses affections où un tel processus inflammatoire est en cause (rhumatologie, traumatologie, stomatologie, ORL, urologie, gynécologie,...)

- Les AINS, **acides faibles, liposolubles**, chimiquement très différents les uns des autres, ont en commun certaines propriétés:
  - Une action anti-inflammatoire mais aussi antalgique et antipyrétique,
  - Une activité biologique sur les médiateurs de l'inflammation, notamment en inhibant la synthèse des prostaglandines,
  - Des effets secondaires communs, au premier rang desquels une **toxicité gastro-duodénale** plus ou moins importante.

## a- Les inhibiteurs des COX

- Les COX sont la cible des AINS comme l'aspirine, ils vont inhiber la synthèse des prostanoïdes.

Les effets de l'aspirine sont connus depuis le XVIIème siècle (Stone, 1763), néanmoins son mécanisme d'action sur la voie de synthèse des prostanoïdes fut seulement découvert en 1971 (Vane, 1971)

<b>Classe</b>	<b>DCI</b>
<b>Salicylés</b>	<b>Acide acétyl salicylique</b>
<b>Pyrazolés</b>	<b>Phénylbutazone</b>
<b>Indoliques</b>	<b>Indométacine</b>
<b>Dérivés de l'acide propionique</b>	<b>Ibuprofène, Kétoprofène, naproxène</b>
<b>Fenamates</b>	<b>Diclofénac, Acide niflumique</b>
<b>Oxicams</b>	<b>Piroxicam</b>



# Propriétés pharmacodynamiques

**Action antipyrétique:** Les AINS diminuent la fièvre, quelque soit son origine, en contrariant la synthèse des PGE<sub>2</sub>, Ils n'induisent pas d'hypothermie chez le sujet normal.

**Action antalgique:** antalgiques périphériques. Une action centrale, démontrée pour certains AINS (Kétoprofène), est de mécanisme méconnu.

**Action anti-inflammatoire:** Ils agissent sur la composante précoce, vasculaire de l'inflammation, responsable de la tétrade classique « douleur, rougeur, chaleur, tumeur »

**Action antiagrégante:** Elle est le fait de tous les AINS surtout de l'aspirine dont l'action sur la COX est irréversible. Or la voie de la COX conduit à la formation de TXA2 (thromboxane A2), puissant agent agrégant et vasoconstricteur. L'effet antiagrégant de l'aspirine ne requiert que de faibles doses (<300 mg/j) et persiste environ une semaine après l'arrêt du TRT.

**Action sur l'acide urique:** La phénylbutazone et l'aspirine à fortes doses ( $\geq 4$  g/j) sont uricosuriques. L'aspirine inverse cet effet et devient uricorétentrice (donc hyperuricémiant) pour des doses inférieures à 2 g/j.

# Effets indésirables

**Complications digestives:** Le bénéfice thérapeutique des AINS est limité par la survenue d'effets indésirables potentiellement graves, principalement digestifs (ulcères gastroduodénaux, hémorragie digestive) et à moindre degré rénaux.

- Dans l'estomac, l'inhibition de la COX-1 par les AINS réduit la production de PGE2.
- Au niveau de la muqueuse gastrique, cette PG joue un rôle gastro-protecteur via l'activation de récepteurs présents sur certaines cellules épithéliales.
- Il a été montré que la stimulation des cellules pariétales du fundus par la PGE2, ou ses analogues, entraîne une inhibition de la production d'acide gastrique.
- Ainsi, les ulcérations gastriques sont principalement dues à la perte de l'inhibition induite par la PGE2 sur la synthèse d'acide gastrique.

- De plus, l'action de la PGE2 contre l'ulcération réside aussi dans l'alcalinisation du contenu gastrique, via la sécrétion d'ions bicarbonates par les cellules épithéliales.
- D'autres mécanismes de défense contre l'ulcération ont été montrés dans les études faites chez l'animal, ainsi la PGE2 peut activer les cellules à mucus et induire la production de mucus en stimulant des récepteurs EP4 dans l'estomac de rat et de lapin.

# **Complications rénales:** les accidents rénaux sont rares.

Deux types principaux:

## **Les désordres électrolytiques:**

- La rétention sodée est la complication rénale la plus fréquente des AINS. Les œdèmes surviennent chez plus de 3% des patients traités.
- L'hyperkaliémie est une complication plus rare et survient essentiellement chez des patients ayant une maladie rénale chronique.

**L'insuffisance rénale:** peut revêtir 3 aspects distincts, de mécanisme différent: une insuffisance rénale fonctionnelle, très rarement une néphropathie interstitielle aiguë avec insuffisance rénale et syndrome néphrotique, d'origine immuno-allergique.

# **b- Les inhibiteurs des COX-2**

## **Naissance d'une nouvelle classe d'anti-inflammatoires**

- En 1998, naissance de la classe des inhibiteurs spécifiques de la COX-2.
- En 1999, lancement de 2 représentants de cette classe: Celebrex (Pfizer) et Vioxx (Merck)

- Leurs avantages: une même efficacité que les anti-inflammatoires classiques avec une meilleure tolérance gastro-intestinale.
- 30 septembre 2004: Merck retire Rofecoxib du marché international → début d'une polémique sur la tolérance CV des COXIBs.



- Trois inhibiteurs sélectifs pour la COX-2, on fait leurs apparitions sur le marché en 1999: célécoxib (Celebrex), rofécoxib (Vioxx) et valdécoxib (Bextra).
- Ce type de médicament nommé « Coxib » est classé dans un sous-groupe des AINS. Quelques années plus tard, d'autres médicaments de la classe des Coxib sont apparus, comme l'étoricoxib (Arcoxia) et le lumiracoxib (Prexige).

- Meilleure tolérance que les AINS traditionnels non-sélectifs, ils provoquent moins de complications gastro-intestinales et une bonne efficacité contre l'arthrite.
- Cependant, ces médicaments induisent des complications cardiovasculaires, une partie d'entre eux ont été suspendus du marché.
- Ces risques concernent l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires.

**Merci de votre attention**