

Les médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens

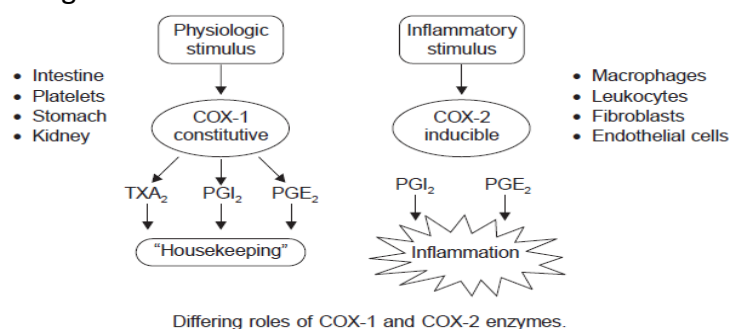
Les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont largement utilisés pour le traitement des douleurs mineures la gestion de l'œdème et des lésions tissulaires résultant de maladie inflammatoire articulaire (arthrite). L'**arthrite** (du grec *arthron* : « articulation ») est une inflammation aiguë ou chronique des articulations. Elle ne désigne pas la pathologie répertoriée sous le nom d'arthrose, mais un signe clinique associé à de nombreuses maladies articulaires.

Un certain nombre de ces médicaments possèdent une activité antipyrétique (Les **antipyrétiques** sont des médicaments dont le but est de lutter contre un symptôme, la fièvre), en plus des propriétés analgésiques (Les **antalgiques** ou **analgésiques** sont des médicaments utilisés en médecine dans le traitement de la douleur (antalgie ou analgésie) d'un patient) et anti-inflammatoires, et ont donc une utilité dans le traitement de la fièvre. En théorie, on différencie les antalgiques, qui ont pour rôle de diminuer la douleur, et les analgésiques, qui suppriment la sensibilité à la douleur. Ainsi, le terme antalgique serait à réserver au paracétamol et à l'aspirine, alors que le terme analgésique évoque plutôt les morphiniques.

Certaines des indications primaires pour la thérapie AINS comprennent : l'arthrite rhumatoïde, l'arthrose (L'**arthrose** est une maladie qui touche les articulations, Elle est caractérisée par la douleur, mécanique et diurne et la difficulté à effectuer des mouvements articulaires), l'arthrite goutteuse aiguë, la spondylarthrite ankylosante, la dysménorrhée et les dommages de tissus résultant de maladies articulaires inflammatoires (arthrite).

Rôle des isoenzymes de la cyclooxygénase (COX) dans l'inflammation

Deux isoenzymes COX ont été identifiées : la COX-1 et COX-2. La COX-1 est une enzyme constitutive (Les enzymes qui sont toujours présents dans l'organisme en quantités constantes indépendamment de son état métabolique sont appelés enzymes constitutives) présente dans une grande variété de types de cellules et influe sur les fonctions de maintenance des prostaglandines. Cette activité est particulièrement importante dans le tractus gastro-intestinal (GI), les reins et le système circulatoire. La COX-2, d'autre part, est une enzyme inducible (enzyme synthétisée par la cellule en très petites quantités et dont le taux de synthèse peut être augmentée par une autre molécule appelée inducteur), qui se trouve dans quelques types cellulaires, notamment les macrophages et d'autres leucocytes, les fibroblastes et les cellules endothéliales, y compris celles du système vasculaire. La COX-2 est impliquée dans les aspects du processus d'inflammation qui sont médiés par les prostaglandines.

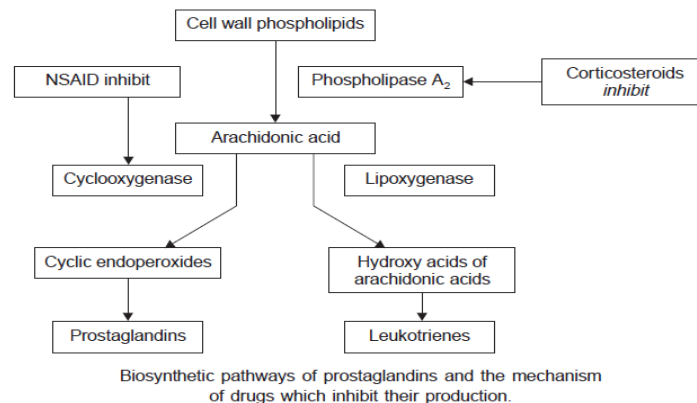


Mécanisme d'action des médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens

1) Le principal mécanisme par lequel les AINS provoquent leurs effets thérapeutiques (antipyrétique, analgésique, et les activités anti-inflammatoires) est l'inhibition de la synthèse de prostaglandine (PG). Plus précisément les AINS (pour la plupart) inhibent de manière compétitive les cyclooxygénases (Prostaglandine-synthétase), les enzymes qui catalysent la synthèse des endoperoxydes cycliques de l'acide arachidonique pour former les prostaglandines.

2) En général, les AINS inhibent à la fois la COX-1 et la COX-2. La plupart des AINS sont principalement sélectifs de la COX-1 (par exemple, l'aspirine, le kétoprofène, l'indométhacine, le piroxicam, le sulindac). D'autres sont considérés comme légèrement plus sélectif pour la COX-1 (par exemple, l'ibuprofène, le naproxène, le diclofénac) et d'autres peuvent être considérés comme peu sélectifs pour la COX-2 (par exemple, l'étodolac, la nabumétone, et meloxicam). Le mécanisme d'action du célécoxib et le rofécoxib est principalement sélectif de la COX-2. Á des concentrations thérapeutiques, l'isoenzyme COX-1 n'est pas inhibée par conséquent la toxicité gastro-intestinal peut être diminuée.

3) D'autres mécanismes qui peuvent contribuer à l'activité anti-inflammatoire des AINS comprennent la réduction des radicaux superoxydes, l'induction de l'apoptose (**mort cellulaire programmée**), l'inhibition de la molécule d'adhésion expression, la diminution de l'oxyde nitrique synthase, la diminution des niveaux des cytokines pro-inflammatoires (tumornecrosis facteur α , l'interleukine-1), la modification de l'activité des lymphocytes, et l'altération des fonctions de la membrane cellulaire. L'activité antipyrétique des AINS résulte de l'inhibition de la synthèse de la prostaglandine E2 (PGE2) dans les organes circumventriculaires et près de la zone hypothalamique préoptique. L'infection, l'altération des tissus, l'inflammation, le rejet de greffe, les tumeurs malignes, et d'autres états pathologiques augmentent la formation de cytokines qui augmentent la production de PGE2. La PGE2 déclenche l'hypothalamus pour promouvoir l'augmentation de la production de chaleur et diminue la perte de chaleur.



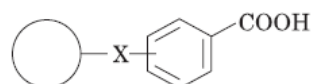
Classification des AINS

Les AINS peuvent être subdivisées sur la base de la structure chimique comme suit :

- 1) salicylates.
- 2) acides propioniques (profènes).
- 3) Les acides aromatiques et les acides hétéroarylacétiques.
- 4) anthranilates (Fénamates).
- 5) Oxicams (énol acides).
- 6) Phenylpyrazolones.
- 7) anilides.

Structure générale et propriétés des AINS

D'une manière générale, les AINS sont constitués structurellement d'un fragment acide (acide carboxylique, énol) attaché à une surface plane, une fonction aromatique. Certains analgésiques contiennent également un groupe de liaison polaire, qui attache la partie plane à un groupe lipophile supplémentaire. Ceci peut être représenté sous la forme suivante :



Structure générale des AINS

Les AINS sont caractérisés par les propriétés chimiques/pharmacologiques suivantes :

1) Tous sont des acides organiques relativement forts avec un pKa dans la gamme 3,0-5,0. La plupart, mais pas tous, sont des acides carboxyliques. Ainsi, les formes de sels peuvent être générées lors d'un traitement avec une base et tous ces composés sont largement ionisés à un pH physiologique. Le groupe acide est essentiel pour l'activité inhibitrice de COX.

2) Les AINS diffèrent dans leurs lipophilie basée sur le caractère lipophile de leur groupe aryle et de celle des substituants lipophiles supplémentaires.

3) Le groupe acide dans ces composés sert de liaison majeure (liaison ionique) avec les protéines plasmatiques. Ainsi tous les AINS sont fortement liés par des protéines plasmatiques (interactions médicamenteuses).

4) Le groupe acide est également un site majeur du métabolisme par conjugaison. Ainsi, une grande voie d'élimination pour de nombreux AINS est la glucuronidation (combinaison avec acide glucuronique, un dérivé oxydé du glucose), et donc l'inactivation, suivie par l'élimination rénale.

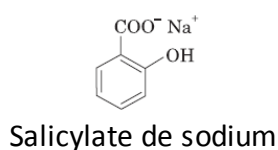
Les salicylates

Structure et de la chimie.

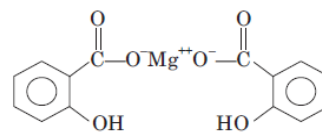
Les salicylates sont des dérivés de l'acide 2-hydroxybenzoïque (acide salicylique). Ils ont été découverts en 1838 suite à l'extraction de l'acide salicylique à partir de l'écorce de saule (l'arbre d'elsafsaf). L'acide salicylique a été utilisé en médecine comme sel de sodium, mais a été remplacé à la fin des années 1800 par l'acide acétylsalicylique (aspirine).

Mécanisme d'action

Les salicylates ont une activité anti-inflammatoire puissante, avec des effets analgésiques et antipyrétiques doux. Ces composés sont principalement sélectifs de la COX-1 (ils sont liés avec une affinité plus élevée pour la COX-1). Les thérapeutiques et certaines des actions toxiques (i.e. intestin) de l'aspirine peuvent être liées à sa capacité à inhiber la COX-1 dans divers tissus et de participer à Les réactions de transacétylation in vitro.



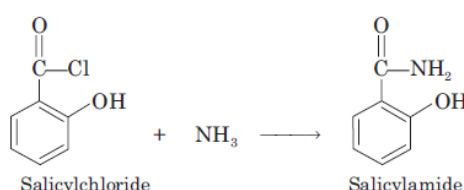
Salicylate de magnésium



Le salicylamide

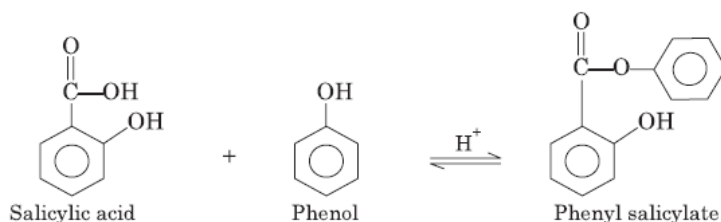
Le salicylamide est l'o-hydroxybenzamide. Il est préparé en ajoutant une solution de l'ammoniac au chlorure de salicyle.

Le salicylamide est disponible sous forme de poudre cristalline blanche cristalline, inodore. Il est peu soluble dans l'eau et librement soluble dans les alcalis. Le salicylamide se décompose dans des solutions alcalines par hydrolyse. Le salicylamide exerce modérément un effet analgésique plus rapide et plus profond que l'aspirine.



Le salicylate de phényle (Salol)

Salicylate de phényle est préparé par estérification de l'acide salicylique avec du phénol.



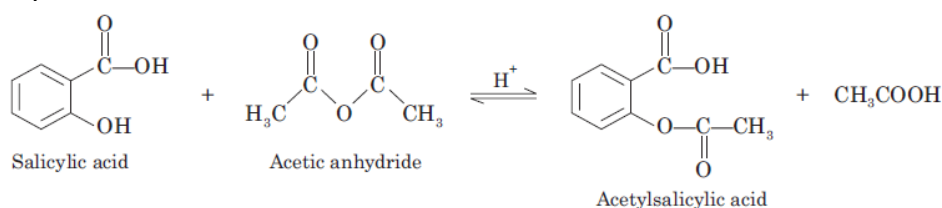
Le salicylate de phényle est disponible sous forme de poudre cristalline blanche avec une odeur aromatique. Il est insoluble dans l'eau mais soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, l'acétone et les huiles fixes (huiles non volatiles).

Utilisation

Le salicylate de phényle est utilisé pour le traitement des coups de soleil.

Aspirine

L'aspirine, l'acide acétylsalicylique est un dérivé acétylé de l'acide salicylique. Il a été introduit dans la médecine par Dreser en 1899. L'acide acétylsalicylique peut être préparé par la réaction entre l'acide salicylique et de l'anhydride acétique. Dans cette réaction, le groupe hydroxyle sur le noyau de benzène dans de l'acide salicylique réagit avec l'anhydride acétique pour former un groupe fonctionnel, l'ester. Ainsi, la formation de l'acide acétylsalicylique est appelé une réaction d'estérification. Cette réaction nécessite la présence d'un catalyseur acide.



Propriétés

L'aspirine se trouve sous forme de cristaux incolores ou de poudre. Il est légèrement soluble dans l'eau et soluble dans l'alcool, le chloroforme, l'éther et la glycérine.

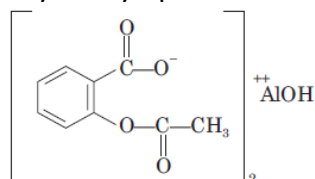
L'aspirine est stable dans l'air sec, mais en présence d'humidité, il s'hydrolyse lentement donnant l'acide salicylique et l'acide acétique. L'aspirine, étant un acide, produit une effervescence avec les carbonates et les bicarbonates.

Utilisation

L'aspirine est utilisée comme antipyrétique, analgésique et antirhumatismale.

Aspirine aluminé

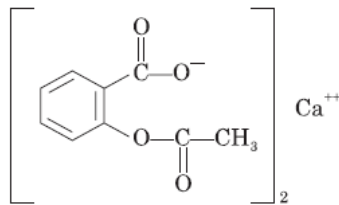
L'aspirine aluminée est un sel d'aluminium de l'aspirine. Il est préparé par le mélange du gel d'hydroxyde d'aluminium avec de l'eau et de l'acide acétylsalicylique à 65 ° C.



L'aspirine aluminée est disponible en poudre blanche, inodore ou de granulés. Elle est insoluble dans l'eau et les solvants organiques. L'aspirine aluminée est instable au-dessus de 65 ° C et se décompose par des bases de métaux alcalins (hydroxydes et carbonates).

Acétylsalicylate de calcium

L'aspirine calcium est un sel de calcium de l'acide acétylsalicylique. Il est préparé en mélangeant de l'acide acétylsalicylique avec de l'éthylate ou le méthylate de calcium dans l'alcool ou une solution d'acétone. L'acétylsalicylate de calcium est facilement soluble dans l'eau mais peu soluble dans l'alcool.



Le flufenisol

Chimiquement, le flufenisol est l'acide acétyl-5- (4-fluorophényl) salicylique. Il est plus puissant, et a une action AINS prolongée et produit moins d'irritation gastrique.

