

ANTI- INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (AINS)



Université Numérique Francophone des Sciences de la Santé et du Sport

ALAIN NUHRICH
UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES
UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

Table des matières



Introduction	5
I - GÉNÉRALITÉS	7
A. Quelques rappels sur les eicosanoïdes.....	7
1. Définition, origine.....	7
2. Voie de la cyclooxygénase.....	8
B. Isoformes de la cyclooxygénase.....	9
1. Isoforme COX-1.....	10
2. Isoforme COX-2.....	11
II - CLASSIFICATIONS DES AINS	13
A. Classification chimique.....	13
B. Autres critères de classification.....	15
III - PRINCIPALES FAMILLES D'AINS	17
A. DÉRIVÉS SALICYLÉS : ASPIRINE (acide acétylsalicylique).....	17
1. Synthèse et propriétés physico-chimiques.....	18
2. Propriétés pharmacocinétiques.....	20
3. Mécanisme d'action.....	21
4. Utilisation thérapeutique de l'aspirine.....	22
B. DÉRIVÉS DE L'ACIDE ANTHRANILIQUE.....	23
1. Structure et mécanisme d'action.....	23
2. Utilisation des dérivés anthraniliques.....	24
C. DÉRIVÉS ARYLACÉTIQUES ET APPARENTÉS.....	25
1. Structure des AINS arylacétiques.....	25
2. AINS arylacétiques : étude systématique.....	26
D. DÉRIVÉS ARYLPROPIONIQUES.....	32
1. Structure et propriétés physico-chimiques.....	32
2. AINS arylpropioniques : quelques représentants.....	33
E. OXICAMS.....	38
1. Caractéristiques générales.....	38
2. Principaux composés.....	39
F. COXIBS.....	41
1. Caractéristiques structurales.....	41
2. Utilisation thérapeutique des COXIBS.....	42

IV - EFFETS INDÉSIRABLES DES AINS	45
A. Toxicité digestive.....	45
B. Toxicité rénale.....	46
C. Toxicité cardiovasculaire.....	47
D. Réactions d'intolérance à l'aspirine.....	48
V - ANNEXES	51
A. Propriétés biologiques des prostanoïdes.....	51
B. Salicylés : effets anti-inflammatoires indépendants des COX.....	52
C. À propos des formes galéniques d'aspirine.....	52
D. Diclofénac : à propos de deux particularités.....	54
E. Intérêt de l'ibuprofène en néonatalogie.....	56
F. Méloxicam : rôle du groupe méthylthiazole.....	57
G. Mode de fixation du Célécoxib dans le site actif de la COX-2.....	58
H. pKa, log P et liaison protéique de quelques AINS.....	59
I. Bibliographie.....	60
Glossaire	63
Index	65

Introduction



- Conception & Médiatisation : **Alain NUHRICH** (UFR des Sciences Pharmaceutiques, Université de Bordeaux)



GÉNÉRALITÉS

Quelques rappels sur les eicosanoïdes	7
Isoformes de la cyclooxygénase	9

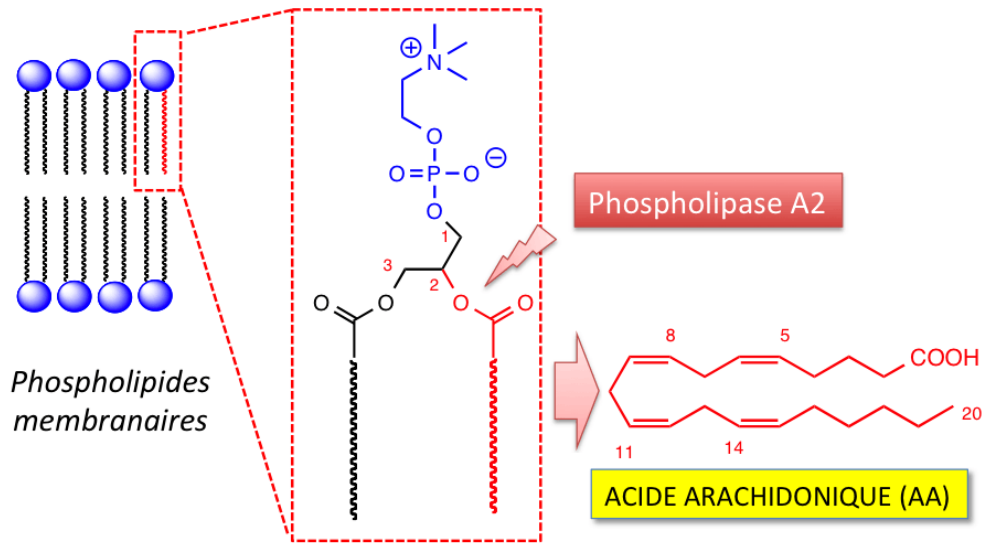
- ✚ La découverte du principal mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) résulte des travaux de J.R. VANE et son équipe, dans les années 1970.
- ✚ Ces substances interfèrent dans la **biosynthèse des prostaglandines (PG₂)** **à partir de l'acide arachidonique** : les AINS sont essentiellement des **inhibiteurs de cyclooxygénase (COX₂)**.
- ✚ Depuis le début des années 2000, certaines études suggèrent des mécanismes complémentaires, basés sur une interaction directe des AINS sur les membranes cellulaires (*voir par exemple* : KYRIKOU, 2004 ; MORENO, 2009 ; YAMAKAWA N., 2014)

A. Quelques rappels sur les eicosanoïdes

1. Définition, origine

Les **eicosanoïdes** sont des médiateurs lipidiques caractérisés par une structure hydrocarbonée à 20 atomes de carbone. Ils regroupent deux familles principales :

- d'une part, les **prostanoides**, formés à partir de la voie de la cyclooxygénase.
- d'autre part, les **leucotriènes**, issus de la voie de la 5-lipoxygénase

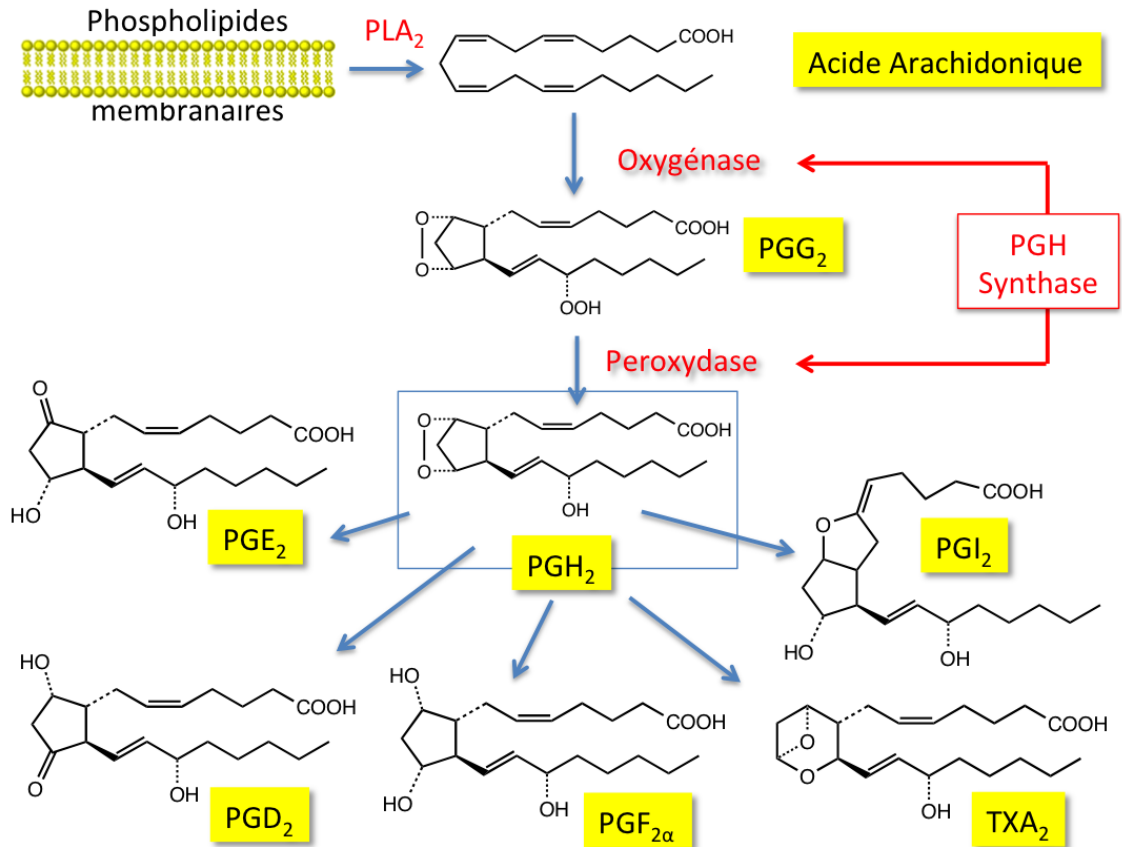


Libération de l'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires

Les eicosanoïdes ont pour précurseur commun l'ACIDE ARACHIDONIQUE (AA). Cet acide gras poly-insaturé (acide eicosa-5,8,11,14-tétraénoïque) est libéré à partir des phospholipides membranaires sous l'influence de la (PLA₂).

2. Voie de la cyclooxygénase

Le métabolisme de l'AA par la voie de la cyclooxygénase (COX) donne naissance aux prostaglandines, à la prostacycline et au thromboxane.



Métabolisme de l'acide arachidonique : voie de la cyclooxygénase

La COX, également désignée PGHS₂ est un système enzymatique qui regroupe deux activités distinctes :

- une activité *dioxygénasique* (COX), responsable de l'oxydation de l'AA en prostaglandine G₂ (PGG₂)
- une activité *peroxydasique* (POX) intervenant dans la réduction de l'hydroperoxyde PGG₂ en dérivé hydroxylé PGH₂.

La prostaglandine H₂ subit ensuite des transformations enzymatiques spécifiques pour donner les prostaglandines (PGE₂, PGD₂, PGF_{2α}), la prostacycline (PGI₂) et le thromboxane A₂ (TXA₂).

B. Isoformes de la cyclooxygénase

Il existe deux principales isoformes de cyclooxygénase :

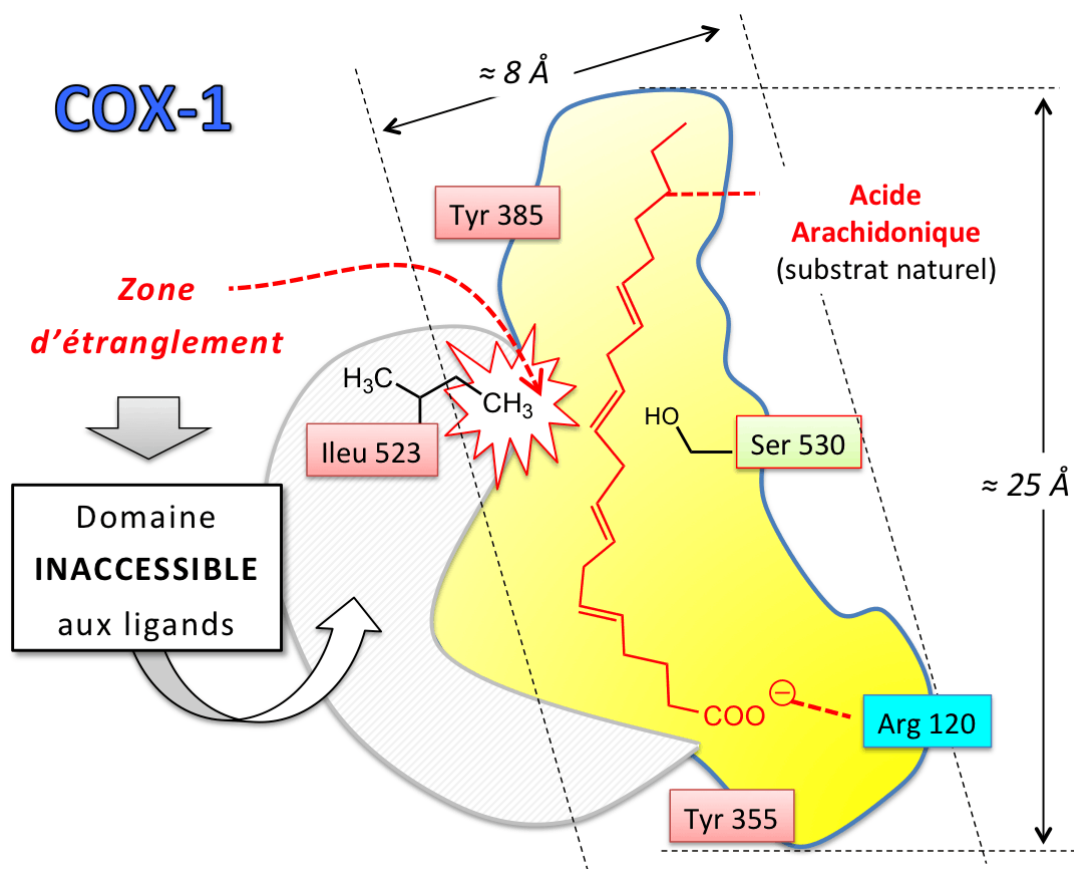
- **COX-1** : c'est l'isoforme **CONSTITUTIVE**, présente dans la plupart des tissus de l'organisme. Elle est impliquée dans la production de PGs à fonctions protectrices au niveau vasculaire (plaquettes sanguines, cellules endothéliales), au niveau de l'estomac et au niveau rénal.
- **COX-2** : elle est principalement **INDUITE** lors des phénomènes inflammatoires. Toutefois, la COX-2 est aussi exprimée constitutivement par certains tissus tels que le rein et le cerveau.



Une autre enzyme appelée **COX-3** a été décrite au début des années 2000, notamment au niveau du système nerveux central. Il ne s'agit pas d'une 3^e isoforme mais d'une variante de la COX-1. Le blocage de cette enzyme participerait aux effets antipyrétiques des AINS. La COX-3 a été supposée intervenir dans le mode d'action du paracétamol mais cette hypothèse demeure controversée.

1. Isoforme COX-1

La structure tridimensionnelle de la COX-1 a été établie au début des années 1990 par étude radiocristallographique (PICOT et al, 1994). Le domaine catalytique est constitué d'un long canal hydrophobe relativement étroit (dimensions : 25 × 8 Å).



Représentation du site actif de la COX-1

Divers amino-acides participent au fonctionnement de l'enzyme, soit par effet électronique, soit par effet stérique :

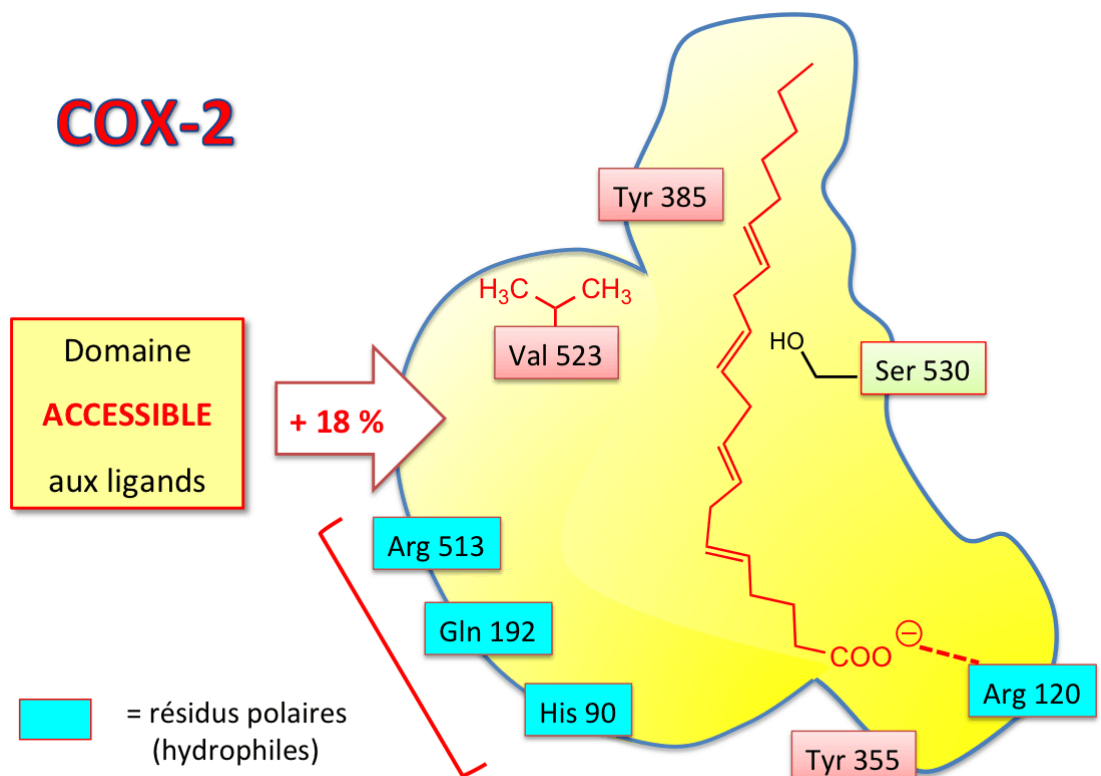
- **L'Arginine 120**, située à l'entrée du site actif, possède une chaîne latérale porteuse d'une fonction guanidine, facilement protonable. La charge cationique joue un rôle clé dans l'ancrage du substrat naturel de l'enzyme (*interaction électrostatique* avec le groupement carboxylate de l'acide arachidonique).
- **La Tyrosine 385**, située à l'autre extrémité du site, participe à l'activité cyclooxygénase en provoquant l'*arrachement stéréospécifique de l'atome d'hydrogène* en position 13 de l'AA.
- **La Sérine 530**, au niveau de la partie centrale du site actif, intervient par

sa chaîne latérale à fonction alcool. Ce résidu polaire impose une certaine courbure à la molécule d'AA, nécessaire à l'action de l'enzyme sur son substrat.

- **L'Isoleucine 523** est responsable d'un effet stérique en raison de sa chaîne latérale *isobutyle*. Ce motif ramifié génère une zone d'étranglement dans la partie centrale du site catalytique de la COX-1.

2. Isoforme COX-2

La structure 3D de la COX-2, déterminée en 1996 par LUONG et coll., a permis de constater une grande similitude entre les deux isoformes : il existe environ 60 % d'homologie dans les séquences peptidiques.



Représentation du site actif de la COX-2

Les amino-acides essentiels à la fixation du substrat (**Arg120**) ou à la réaction d'oxygénation (**Tyr385**) sont également retrouvés dans la COX-2. Toutefois, des remplacements ponctuels de certains résidus vont entraîner des modifications d'ordre stérique au niveau du site enzymatique :

- Le site actif COX-2 est dépourvu de l'**isoleucine 523** et possède à la place une **valine** dont le groupement *isopropyle* est plus petit par rapport à l'*isobutyle*. La perte d'un groupe CH₃ permet de diminuer l'encombrement stérique : il se crée un passage vers une poche latérale qui devient alors accessible à des molécules relativement volumineuses.
- Cette poche latérale se distingue par certains résidus à caractère polaire : Arginine (**Arg**), Glutamine (**Gln**), Histidine (**His**).

CLASSIFICATIONS DES AINS

Classification chimique	13
Autres critères de classification	15

A. Classification chimique

Elle est classiquement fondée sur le **caractère acido-basique** des molécules (voir en Annexe les *valeurs des pKa* (cf. pKa, log P et liaison protéique de quelques AINS p 59) de divers AINS). Deux catégories de substances peuvent être définies :

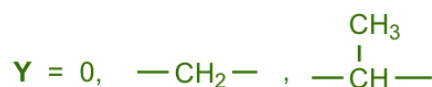
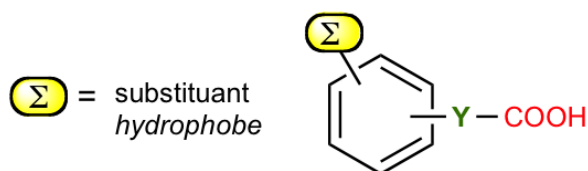
1. d'une part, les composés à *caractère acide*,
2. d'autre part, les composés *non acides*.

1. AINS À CARACTÈRE ACIDE

Molécules POSSÉDANT une fonction ACIDE CARBOXYLIQUE

Il s'agit de la majorité des anti-inflammatoires disponibles sur le marché (= AINS conventionnels). Schématiquement, ces molécules contiennent 3 éléments distincts :

- Un *système cyclique* central, de nature *aromatique* ou *hétéro-aromatique* ;
- Un motif *hydrophobe*, plus ou moins encombrant porté par le cycle
- Un *groupement acide carboxylique*, ionisable au pH physiologique. La charge anionique est fondamentale : elle permet l'ancrage de l'AINS dans le site catalytique grâce à l'établissement d'une interaction électrostatique avec un résidu de l'enzyme, chargé positivement (il s'agit du cation guanidinium fourni par l'**Arg 120**, le plus souvent).



AINS à fonction acide carboxylique : structure générale

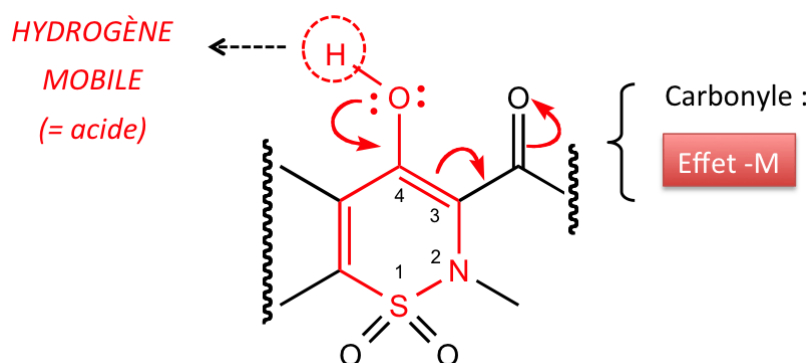
La nature du motif de jonction "Y" situé entre le système cyclique et le groupe acide permet de définir trois sous-familles d'AINS :

Familles de molécules	Nature de Y	Remarques
Dérivés salicylés et anthraniliques	pas de motif intermédiaire (Y = 0)	composés possédant un groupement acide directement fixé sur la partie aromatique
Dérivés arylacétiques	Y = 1 chaînon mono-carboné	présence d'un chaînon CH ₂ séparant la fonction acide et le noyau aromatique.
Dérivés arylpropioniques	Y = 1 chaînon mono-carboné substitué	Synonyme : dérivés arylacétiques ramifiés

⚡ Molécules DÉPOURVUES de fonction ACIDE CARBOXYLIQUE

Cette particularité structurale est rencontrée dans la famille des **OXICAMS**.

- Ce sont des composés possédant un groupement sulfone inclus dans un système hétérocyclique et caractérisés par l'absence de fonction carboxylique.
- Les OXICAMS conservent toutefois un **caractère acide** marqué en raison de la présence d'un **groupe énolique**. L'effet **-M** du carbonyle voisin augmente la stabilisation de la charge négative de la base conjuguée : *le proton énolique s'arrache facilement, ce qui confère à ces composés des propriétés acides.*



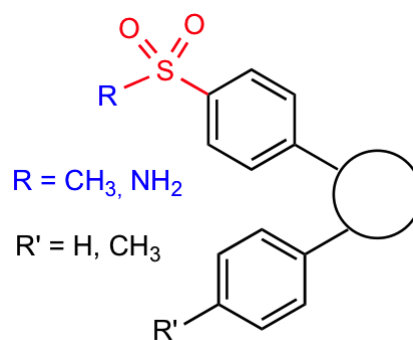
OXICAMS : acidité du groupe énolique

2. AINS NON ACIDES

La famille des **COXIBS** est caractérisée par une fonction sulfone (SO₂) portant un motif NH₂ ou CH₃.

i Contrairement aux OXICAMS, le groupe SO₂ des COXIBS n'est pas inclus dans un hétérocycle.

L'effet électro-attracteur des atomes d'oxygène est responsable d'une forte polarisation du groupe SO₂. Ce mécanisme favorise des interactions de type dipôle/dipôle entre le COXIB et certains résidus polaires de la poche latérale du site COX-2 (les COXIBS présentent une haute sélectivité vis-à-vis de cette isoforme).



Structure générale des COXIBS

B. Autres critères de classification

Les interactions AINS/cyclooxygénase sont à l'origine de diverses classifications, indépendantes de la structure chimique des inhibiteurs.

+ Classification en fonction de la SÉLECTIVITÉ D'ACTION

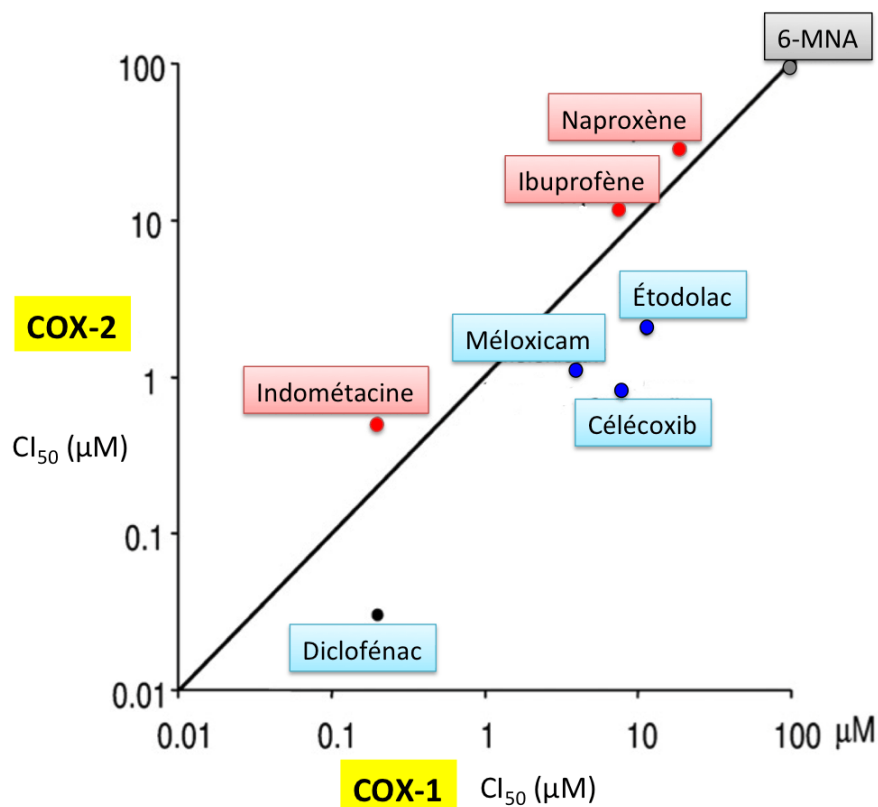
- *Inhibiteurs non sélectifs* (COX-1 + COX-2)

Il s'agit de la majorité des AINS utilisés en clinique.

Pour la plupart, ce sont des petites molécules faiblement encombrées d'un point de vue stérique et donc capables de s'adapter aussi bien sur le site actif de la COX-1 que sur celui de la COX-2.

- *inhibiteurs sélectifs COX-2*

Ce sont des molécules généralement volumineuses qui bloquent de façon sélective la COX-2.



Concentrations d'AINS nécessaires pour inhiber de 50 % l'activité COX-1 et COX-2 (d'après PATRIGNANI, 2015)

Classification en fonction du MÉCANISME INHIBITEUR

- *inhibiteurs irréversibles* : parmi tous les AINS, seule l'ASPIRINE possède la capacité d'inactiver de manière irréversible la COX-1 et la COX-2, par acétylation du site actif enzymatique.
- *inhibiteurs compétitifs réversibles* : ils forment avec la COX un complexe *rapidement dissociable* (exemples : IBUPROFÈNE, Acide MÉFÉNAMIQUE, PIROXICAM).
- *inhibiteurs réversibles dépendant du temps* : certains AINS tels que l'INDOMÉTACINE, forment avec l'enzyme un complexe *lentement dissociable* (interactions ioniques avec le site enzymatique).

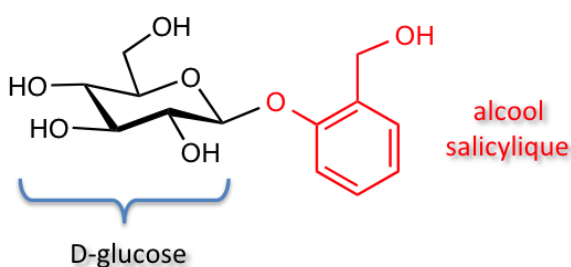
PRINCIPALES FAMILLES D'AINS



DÉRIVÉS SALICYLÉS : ASPIRINE (acide acétylsalicylique)	17
DÉRIVÉS DE L'ACIDE ANTHRANILIQUE	23
DÉRIVÉS ARYLACÉTIQUES ET APPARENTÉS	25
DÉRIVÉS ARYLPROPIONIQUES	32
OXICAMS	38
COXIBS	41

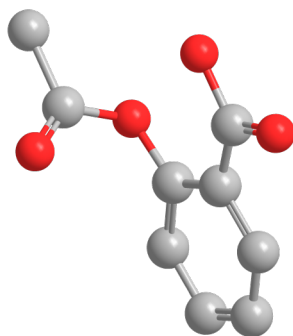
A. DÉRIVÉS SALICYLÉS : ASPIRINE (acide acétylsalicylique)

L'utilisation empirique de diverses plantes (*feuille et écorce de Saule, Reine-des-prés*) pour soulager les douleurs remonte à l'Antiquité. L'identification du principe actif impliqué dans les effets thérapeutiques a été réalisée au XIX^e siècle par l'Allemand BUCHNER (1828) et le Français LEROUX (1829), de manière indépendante. La substance, appelée **salicine**, est le *glycoside de l'alcool salicylique*.



Structure de la salicine

- La première synthèse de l'aspirine (1853) est attribuée au chimiste strasbourgeois **Charles Frédéric GERHARDT** qui eut l'idée de faire réagir du chlorure d'acétyle sur du salicylate de sodium. Toutefois, le produit obtenu (alors appelé "*acide acéto-salicylique*") ne fut pas exploité sur le plan thérapeutique.
- Ce n'est qu'à la fin du XIX^e siècle que le chimiste allemand **Felix HOFFMAN** a mis sur le marché la 1^{ère} spécialité à base d'acide acétylsalicylique (**ASPIRIN[®]**).

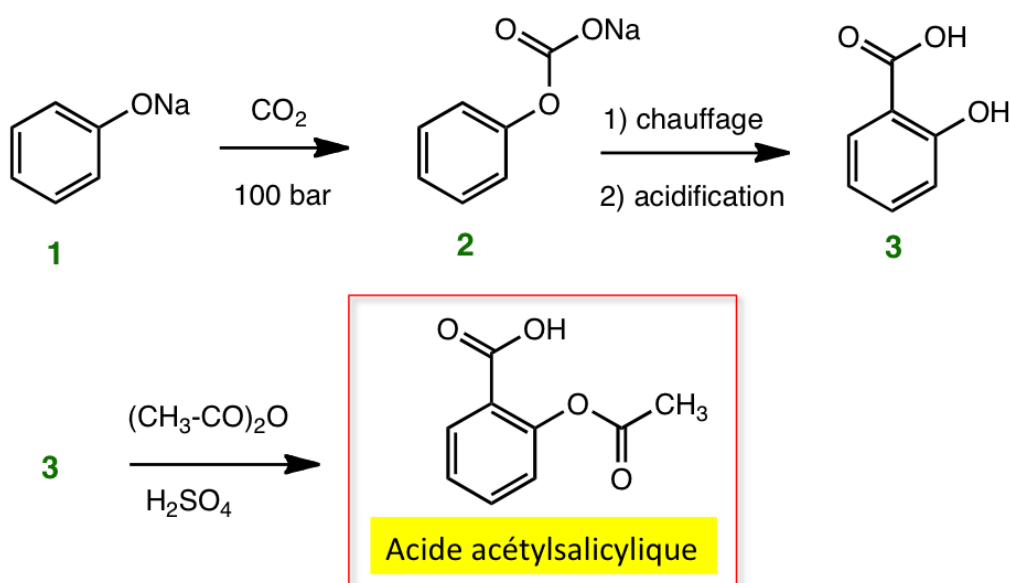


L'acide acétylsalicylique

1. Synthèse et propriétés physico-chimiques

SYNTHÈSE

L'ASPIRINE (ASA) est désignée sous diverses appellations chimiques (acide acétylsalicylique, acide 2-acétyloxybenzoïque). Classiquement, sa préparation comporte deux étapes :



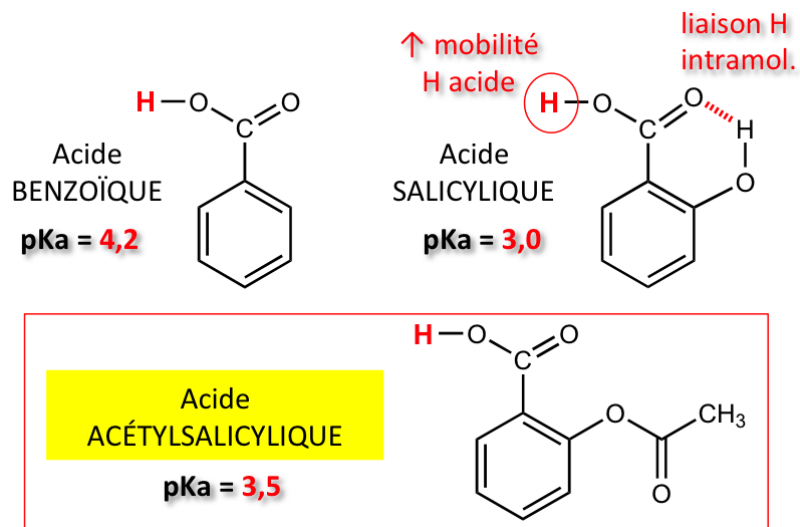
Principe de la synthèse de l'aspirine

- **1ère étape** : l'action du CO_2 sous pression sur le phénate de sodium **1** conduit au carbonate de phényle et de sodium **2**, qui par chauffage se transpose en salicylate de sodium (réaction de KOLBE-SCHMITT) ; l'acide salicylique **3** est obtenu par acidification.
- **2e étape** : l'action de l'anhydride acétique sur l'acide salicylique conduit au dérivé *O*-acétylé.

PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

L'ASPIRINE (formule brute : $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$, $\text{PM} = 180,1$) est une molécule assez lipophile (**log P = 1,19**), ce qui explique sa faible solubilité dans l'eau (à pH neutre, environ 3 g/L, à température ambiante). L'acidité de l'aspirine (**pKa = 3,5**) se situe à un

niveau intermédiaire entre celle de l'acide benzoïque ($pK_a = 4,2$) et celle de l'acide salicylique ($pK_a = 3,0$).



Valeurs comparées des pK_a

Commentaire

- Le caractère fortement acide de **l'acide salicylique** s'explique par la présence du groupement phénol en *ortho*. L'hydroxyle phénolique est susceptible de participer à une *liaison hydrogène intramoléculaire* impliquant le carbonyle voisin. La dissociation acide de l'OH carboxylique est facilitée (l'augmentation du caractère acide, se traduit par un abaissement du pK_a).
- L'**aspirine** est un dérivé salicylé dans lequel le groupe phénol est bloqué par estérification : *l'impossibilité de liaison H intramoléculaire* explique donc l'acidité moins marquée de l'aspirine, comparativement à l'acide salicylique.



Remarque: À PROPOS DE LA STABILITÉ DE L'ASPIRINE

La stabilité de l'aspirine est conditionnée à la fois par le degré d'humidité, la température et le pH.

- À l'état solide, l'ASA se présente sous la forme d'une poudre cristalline relativement stable en l'absence d'eau et à température ambiante.
- Les solutions aqueuses possèdent une stabilité optimale pour un pH compris entre 2 et 3. La stabilité décroît rapidement avec l'augmentation du pH : l'hydrolyse libère de l'acide salicylique et de l'acide acétique (ou les anions correspondants dans le cas d'un milieu alcalin).



Toute préparation d'aspirine présentant une odeur vinaigrée (= acide acétique) doit être rejetée : ce signe révèle la présence conjointe d'acide salicylique dont la toxicité gastrique est importante !

2. Propriétés pharmacocinétiques

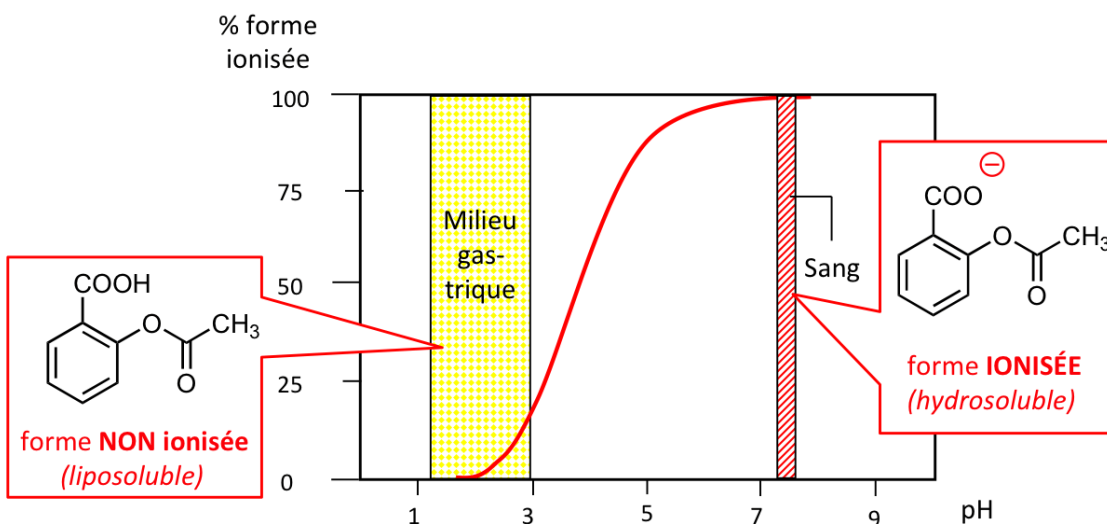
RÔLE DE LA FORME GALÉNIQUE

Les propriétés pharmacocinétiques de l'aspirine dépendent de la forme galénique.

Formes galéniques simples

Par voie orale, la résorption s'effectue principalement au niveau de l'estomac et du duodénum.

- Dans le milieu stomacal (pH ≈ 2), l'aspirine est essentiellement sous forme non ionisée. Par voie orale, l'aspirine traverse l'épithélium digestif principalement au niveau gastro-duodénal.
- Dans le compartiment sanguin (pH = 7,4), l'aspirine est entièrement ionisée.
- À noter : pour la plupart des AINS acides, les formes ionisées sont responsables de la forte fixation de ces composés sur les protéines plasmatiques (80 à 95 %).



Ionisation de l'aspirine en fonction du pH

- **Formes solubles ou à libération rapide**

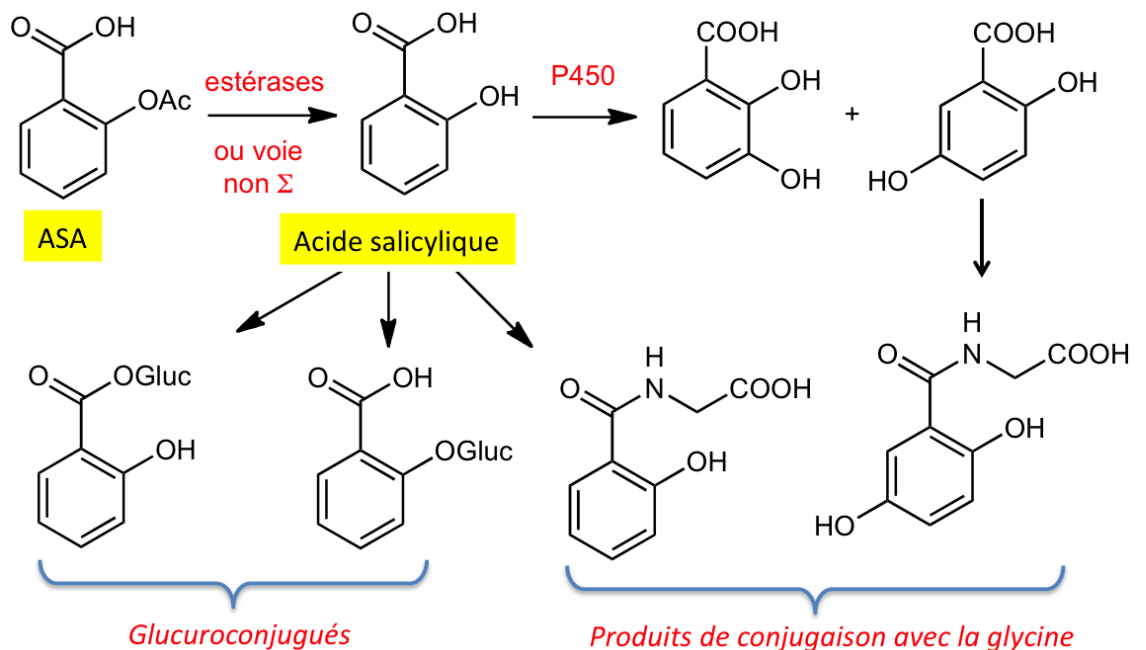
Le pic plasmatique est atteint dans un délai compris entre 20 minutes et 2 heures.

- **Formes gastro-résistantes**

La biodisponibilité est inférieure à celle des formes simples ; le pic plasmatique est atteint au bout de 6 à 8 heures.

✚ MÉTABOLISME

La demi-vie plasmatique de l'aspirine est relativement courte (environ 30 minutes) en raison d'une hydrolyse rapide par les estérases gastro-intestinales et plasmatiques. L'hydrolyse libère de l'acide salicylique, dont le métabolisme est principalement hépatique :



Métabolisme de l'aspirine

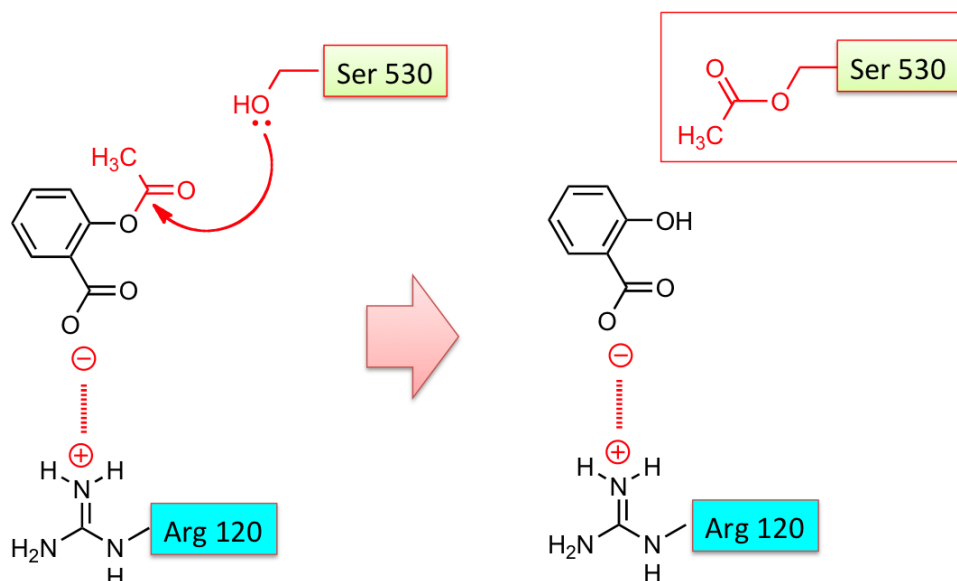
3. Mécanisme d'action

L'aspirine possède un statut particulier au sein des AINS. Ses effets pharmacologiques résultent de la présence dans l'organisme de deux principes actifs : l'**acide acétylsalicylique** et son produit d'hydrolyse, l'**acide salicylique**, respectivement. Ces deux substances participent à l'activité anti-inflammatoire selon divers mécanismes.

✚ Mécanisme DÉPENDANT des COX

L'inhibition non sélective des cyclooxygénases (COX-1 et COX-2) est considérée comme le principal mécanisme impliqué dans les effets thérapeutiques de l'aspirine. L'aspirine se comporte comme un donneur de groupement acétyle à l'égard d'un résidu sérine (**Ser 530**) du site actif des deux isoformes.

Le blocage de la **Ser 530** par acétylation est un mécanisme **irréversible**. L'aspirine est un inhibiteur mixte (COX-1 et COX-2). Toutefois, son affinité pour la COX-1 est environ 100 fois supérieure à celle observée pour la COX-2.



Acétylation du site actif des COX par l'aspirine

✚ Mécanismes INDÉPENDANTS des COX

L'acide salicylique ne possède aucune activité inhibitrice à l'égard des COX mais exerce toutefois une puissante action anti-inflammatoire. Deux mécanismes concernant la signalisation cellulaire ont été avancés pour expliquer les effets bénéfiques de l'acide salicylique contre l'inflammation.

1. Le blocage de l'activation du facteur nucléaire NFκB (cf. Salicylés : effets anti-inflammatoires indépendants des COX p 52) pourrait expliquer l'absence d'expression des gènes intervenant dans l'inflammation. L'acide salicylique s'oppose notamment à la transcription du gène de la COX-2.
2. L'activation de la voie de signalisation de l'AMPK dans les cellules macrophagiques a été également évoquée (STEINBERG, 2013).

4. Utilisation thérapeutique de l'aspirine

Les effets thérapeutiques de l'ASPIRINE sont habituellement classés en 4 catégories :

✚ Action ANTALGIQUE

L'activité antalgique de l'aspirine s'exerce à faible dose surtout sur les douleurs de faible à moyenne intensité. Elle est plus efficace sur les douleurs associées à des traumatismes que sur les douleurs viscérales.

✚ Action ANTIPYRÉTIQUE

La fièvre résulte de la libération d'un facteur pyrogène dans la circulation systémique, responsable de la stimulation d'un centre hypothalamique (la PGE₂ est impliquée dans l'apparition de la fièvre).

✚ Action ANTI-INFLAMMATOIRE

Les effets anti-inflammatoires de l'aspirine n'apparaissent qu'à dose élevée. Ils sont majoritairement associés à la libération de l'acide salicylique, souvent considéré comme le métabolite actif de l'aspirine.

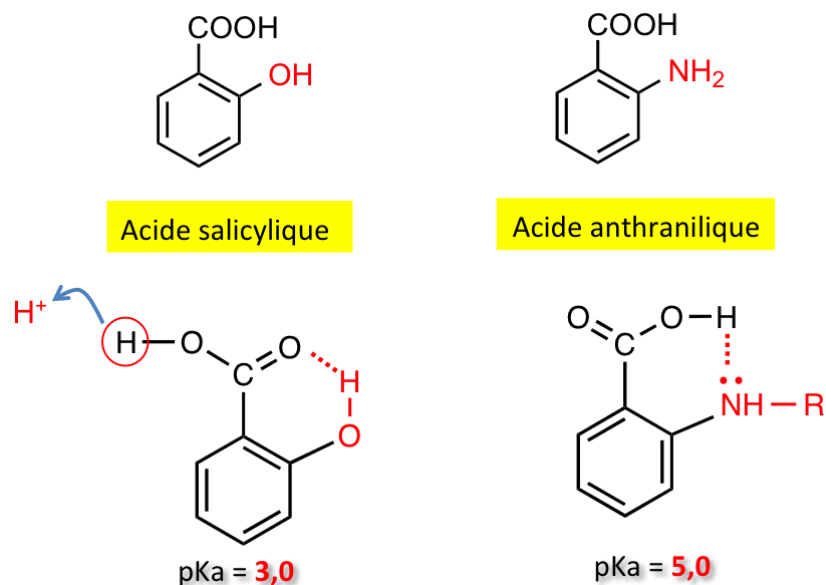
✚ Action sur l'hémostase : effet ANTIAGRÉGANT PLAQUETTAIRE

À faible posologie (50 à 300 mg/j) l'aspirine manifeste des propriétés antiagrégantes plaquettaires. Le mécanisme est attribué au blocage de la COX-1, ce qui entraîne une abolition de la production de TxA₂. Les plaquettes sanguines ne possèdent pas de noyau et sont donc incapables de synthétiser une nouvelle enzyme. L'aspirine entraîne un effet antiagrégant plaquettaire très puissant, qui subsiste pendant toute la durée de vie des plaquettes (≈ 8 à 10 jours).

L'effet antiagrégant plaquettaire de l'aspirine est mis à profit dans la prévention des accidents cardio-vasculaires post-infarctus et des accidents vasculaires cérébraux.

B. DÉRIVÉS DE L'ACIDE ANTHRANILIQUE

Les dérivés anthraniliques ont une certaine parenté structurale avec les dérivés salicylés : ce sont également des dérivés *ortho*-substitués de l'acide benzoïque. La différence porte sur la nature du substituant qui n'est plus oxygéné mais azoté : les enchaînements —O— et —NH— sont considérés comme biologiquement équivalents : ce sont des motifs bio-isostères⁽⁼⁾. Par contre, l'acide anthranilique est un acide plus faible (pKa = 5) que l'acide salicylique (pKa = 3). Cette différence contribue à la meilleure tolérance des dérivés anthraniliques.

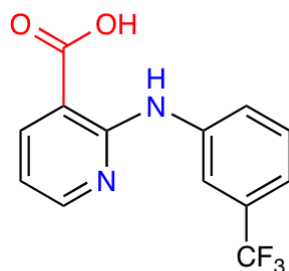


Bioisostérie entre l'acide salicylique et l'acide anthranilique

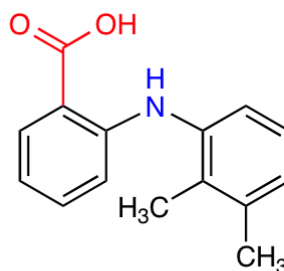
1. Structure et mécanisme d'action

✚ STRUCTURE

La famille des AINS anthraniliques (ou fénamates⁽⁼⁾) ne comporte plus aujourd'hui que deux représentants, l'acide NIFLUMIQUE et l'acide MÉFÉNAMIQUE.



Acide NIFLUMIQUE



Acide MÉFÉNAMIQUE

Dérivés anthraniliques anti-inflammatoires

✚ MÉCANISME D'ACTION

Contrairement à l'ASPIRINE, les AINS anthraniliques ne forment pas de liaisons covalentes avec le site enzymatique de la COX. Ces molécules mettent en œuvre deux types d'interactions :

- **une interaction de type ionique**
Au pH physiologique, le groupement carboxylate établit une interaction électrostatique avec l'**Arg 120** du site actif des deux isoformes : ces composés agissent par *compétition avec l'acide arachidonique*.
- **des interactions hydrophobes**
Elles sont dues aux noyaux aromatiques ; il s'agit d'interactions relativement faibles, ce qui explique le *caractère réversible de l'inhibition* des COX par ces composés.

2. Utilisation des dérivés anthraniliques

✚ INDICATIONS

Globalement, ces produits sont mieux tolérés que l'ASPIRINE car ils ont des effets *antiagrégants plaquettaires peu marqués* : le risque hémorragique est relativement faible. À côté de leurs indications communes (traitement symptomatique des douleurs traumatiques bénignes : tendinites, entorses, contusions), ces molécules ont des applications thérapeutiques particulières :

- l'**ACIDE NIFLUMIQUE** est utilisé dans les douleurs post-opératoires au niveau de la sphère ORL et en stomatologie.
- l'**ACIDE MÉFÉNAMIQUE** est utilisé en gynécologie pour traiter les règles douloureuses (algoménorrhées) dues à une hyperproduction de PGF_{2α}. L'acide MÉFÉNAMIQUE inhibe la production locale de cette PG.



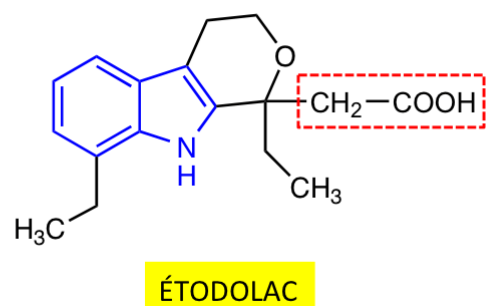
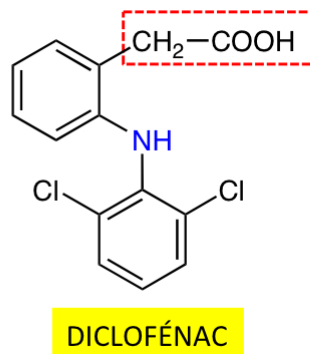
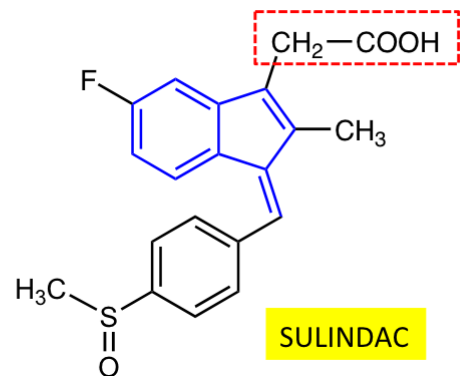
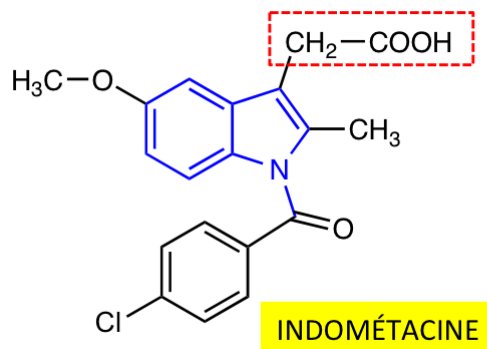
Attention : PRÉCAUTION D'UTILISATION

Se rappeler qu'il existe des **allergies croisées** entre les SALICYLÉS et les ANTHRANILIQUES : les dérivés anthraniliques sont donc à utiliser avec prudence chez les sujets allergiques à l'aspirine.

C. DÉRIVÉS ARYLACÉTIQUES ET APPARENTÉS

1. Structure des AINS arylacétiques

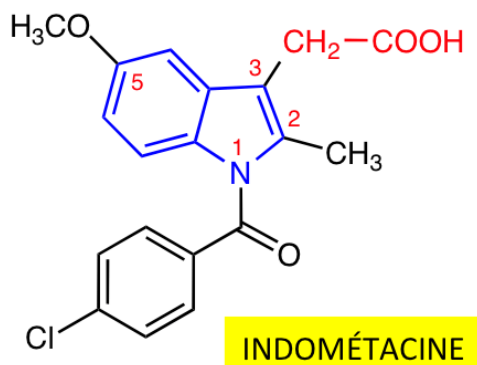
Cette sous-famille correspond aux composés dans lesquels un chaînon CH_2 se trouve intercalé entre le groupement acide et le motif cyclique (cf *Classification chimique* (cf. Classification chimique p 13) des AINS).



AINS arylacétiques et apparentés : principales molécules

2. AINS arylacétiques : étude systématique

a) Indométacine




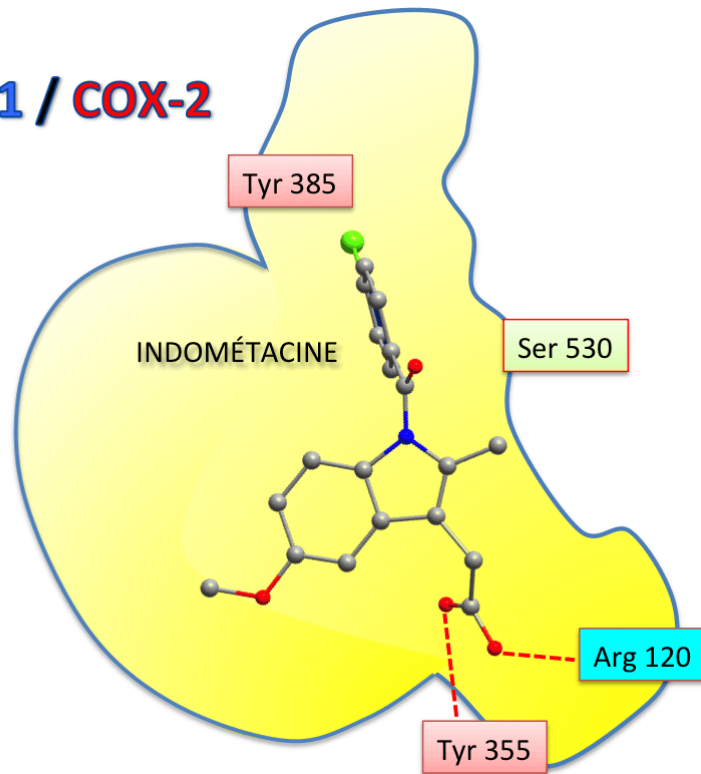
Structure de l'indométacine

STRUCTURE ET MÉCANISME D'ACTION

L'INDOMÉTACINE est le chef de file de la famille des AINS à structure indolique : le groupement acétique est fixé en position 3. L'azote hétérocyclique est amidifié par un reste *para*-chlorobenzoyle.

Les autres substituants présents sont un groupement méthyle (en position 2) et un motif éther oxyde (méthoxy), en position 5.

 L'INDOMÉTACINE est un puissant inhibiteur des 2 isofomes de la COX. Elle possède des effets anti-inflammatoires, antalgiques et antipyrétiques. Cependant, l'utilisation de l'indométacine en thérapeutique demeure limitée en raison de la sévérité de ses effets indésirables.

COX-1 / COX-2*Interactions COX-INDOMÉTACINE***PHARMACOCINÉTIQUE ET MÉTABOLISME**

Après administration par voie orale, l'INDOMÉTACINE est rapidement absorbée. Le pic plasmatique est atteint entre 1 h et 2 h et plus de 90 % du principe actif circulant sont fixés sur les protéines plasmatiques. L'indométacine subit une intense métabolisation par *O*-déméthylation et *N*-débenzoylation. Les métabolites formés, inactifs sont éliminés par voie urinaire sous forme de glucuroconjugués.

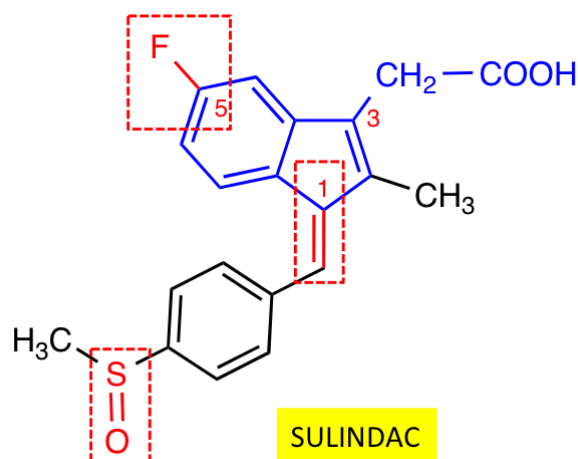
UTILISATION

L'INDOMÉTACINE (Indocid®) est considérée comme le plus puissant de tous les AINS. Son inconvénient majeur réside dans des manifestations *d'intolérance digestive*. D'autre part, l'indométacine est caractérisée par une courte durée d'action, impliquant 2 à 3 prises par jour pour maintenir l'effet thérapeutique, ce qui explique le développement de formes à libération prolongée (Chrono-Indocid®).

L'indométacine peut être administrée :

1. soit par *voie orale* : traitement de la spondylarthrite ankylosante, traitement de la crise de goutte.
2. soit par *voie rectale* : cette voie d'administration n'évite pas les effets indésirables digestifs.

b) Sulindac



Structure du SULINDAC

Par rapport à l'indométacine, le SULINDAC apporte deux améliorations :

+ Augmentation de la **STABILITÉ MÉTABOLIQUE**

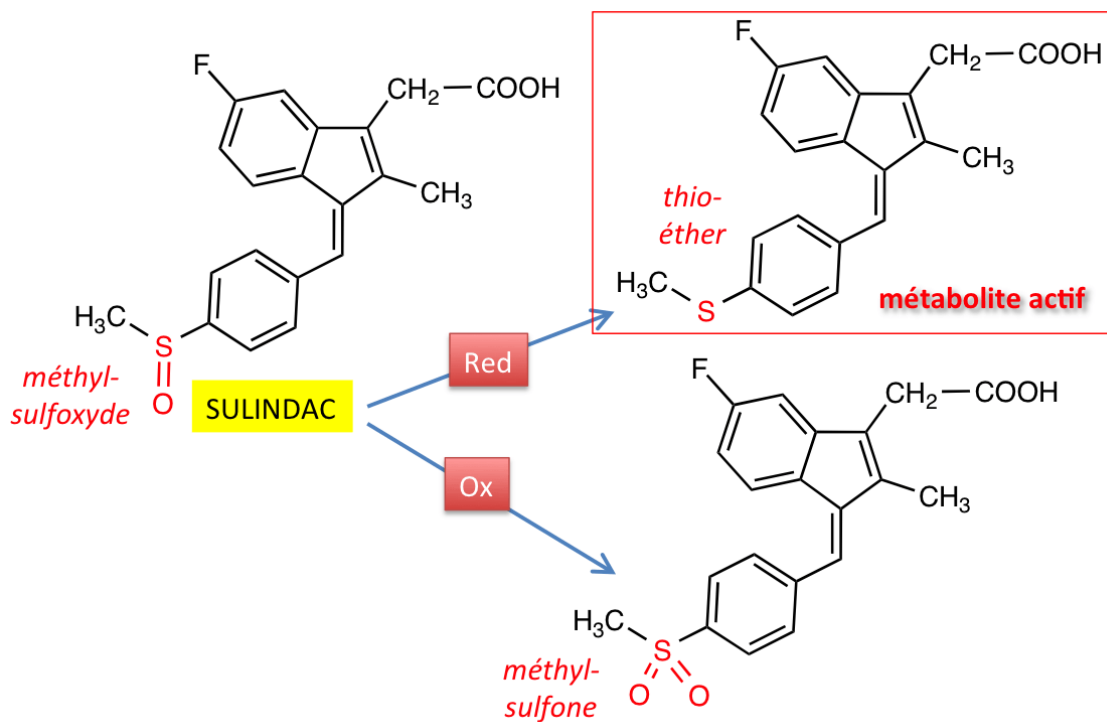
- Remplacement de l'azote indolique par un carbone (noyau indène)
- Remplacement du méthoxy par une liaison Carbone—Fluor. Vis-à-vis des réactions métaboliques, les liaisons C—C ou C—F sont beaucoup plus résistantes que les liaisons azotées ou oxygénées . Ceci explique que le SULINDAC soit doté d'une plus longue durée d'action que l'INDOMÉTACINE.

+ Augmentation de la **TOLÉRANCE DIGESTIVE**

La modification structurale permettant cette amélioration est l'introduction d'un motif méthylsulfoxyde (CH₃—SO—), en *para* du noyau benzénique. Ce sulfoxyde est totalement inactif sur le plan pharmacologique ; il est également peu agressif à l'égard de la muqueuse digestive.

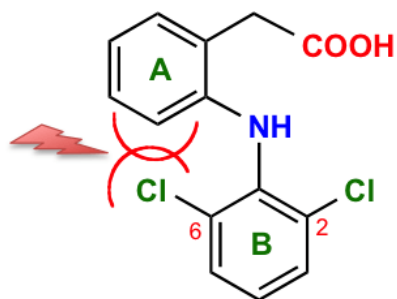


Le SULINDAC se comporte comme une *prodrogue* (ou un bioprécurseur). Après passage à travers la barrière digestive, la substance subit une métabolisation complexe comprenant une *réduction en thioéther* (CH₃—S—) et une *oxydation en sulfone* (SO₂). Seul le thioéther constitue le métabolite actif.



Métabolisme du SULINDAC

c) Diclofénac



Structure du DICLOFÉNAC

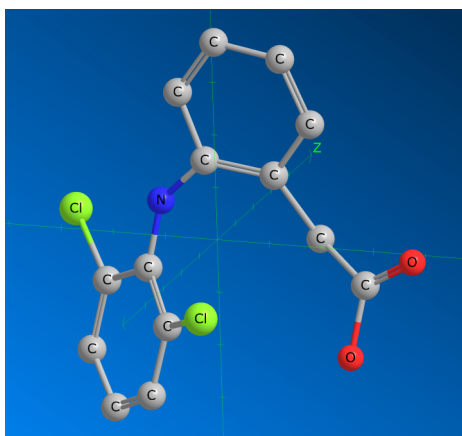
 RELATIONS STRUCTURE ACTIVITÉ

Le DICLOFÉNAC est un composé dont la structure de type **diarylamine** s'éloigne de celle des autres dérivés arylacétiques.

- l'un des noyaux (**A**) est substitué en *ortho* de l'amine par un groupe acétique
- l'autre noyau (**B**) porte deux atomes de chlore sur les sommets 2 et 6, respectivement.

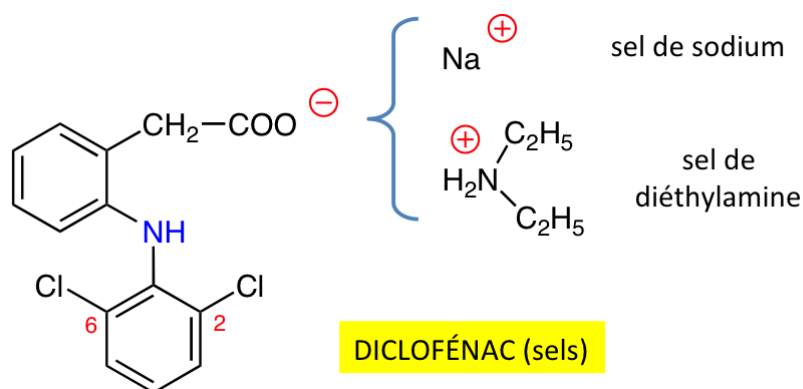
La disubstitution par les atomes de chlore au voisinage du groupement azoté est à l'origine d'une *gène stérique importante* : les 2 noyaux aromatiques sont sensiblement perpendiculaires.

Le DICLOFÉNAC est un inhibiteur mixte agissant à la fois sur la COX-1 et la COX-2, avec une activité préférentiellement dirigée contre la COX-2. Cette molécule se distingue des autres AINS acides par la nature de ses interactions avec l'enzyme (cf *Annexe* (cf. Diclofénac : à propos de deux particularités p 54)).



UTILISATION

Le DICLOFÉNAC est utilisé sous forme de sel sodique (comprimés) ou de sel de diéthylamine (gel pour applications locales)

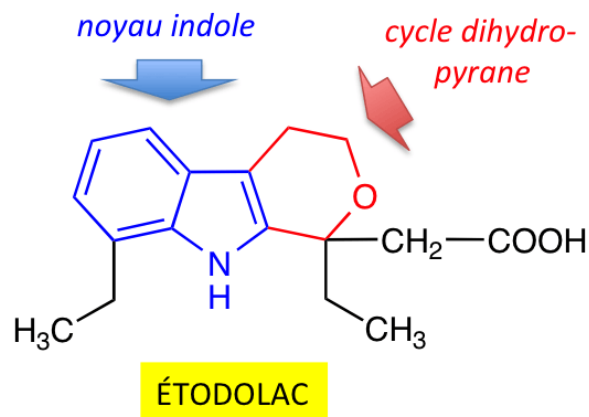


Sels de DICLOFÉNAC utilisés en thérapeutique

En raison d'une bonne diffusion dans le *liquide synovial*, le DICLOFÉNAC est surtout utilisé dans le traitement des *rhumatismes inflammatoires chroniques*.

L'activité inhibitrice préférentielle sur la COX-2 contribue à une assez bonne tolérance digestive mais présente des inconvénients d'ordre cardio-vasculaire. L'augmentation du risque de thrombose artérielle avec le DICLOFÉNAC semble comparable à celui observé avec les COXIBS.

d) Étodolac



Structure de l'ÉTODOLAC

STRUCTURE

L'ÉTODOLAC peut être considéré comme un *homologue supérieur des dérivés arylacétiques*.

Cette molécule possède 3 particularités :

- présence d'un motif tricyclique, naturellement encombrant : il résulte de l'association d'un bicyclic *indolique* et d'un cycle oxygéné à 6 sommets (cycle *dihydro-pyrane*).
- la chaîne acétique est portée par le cycle oxygéné.
- cette molécule, riche en motifs aliphatiques (CH₂—CH₃) est très **lipophile**.

UTILISATION

L'ÉTODOLAC a la particularité de se concentrer dans le liquide synovial (sa concentration est environ le double de la teneur plasmatique).

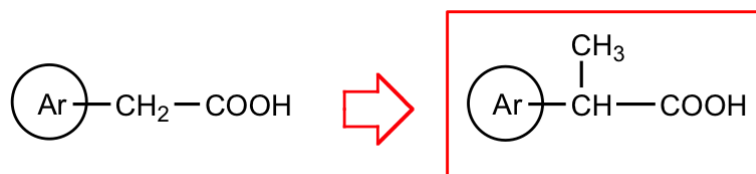
L'intérêt de ce produit est lié à son profil mixte anti-COX-2 / anti-COX-1 : l'ÉTODOLAC préserve dans une certaine mesure la COX-1, ce qui permet de maintenir la production de PGE₂. Aux doses anti-inflammatoires, ce composé n'entraîne que peu d'irritation gastrique.

i Indications de l'ÉTODOLAC :

- douleurs modérées post-opératoires ;
- polyarthrite rhumatoïde ;
- cet AINS est doté de propriétés **uricosuriques**.

D. DÉRIVÉS ARYLPROPIONIQUES

Schématiquement, les AINS arylpropioniques peuvent être considérés comme des dérivés arylacétiques dans lesquels l'un des H du groupement CH_2 de la chaîne latérale a été remplacé par un groupe méthyle :



Structure générale des AINS arylpropioniques (ou ramifiés)



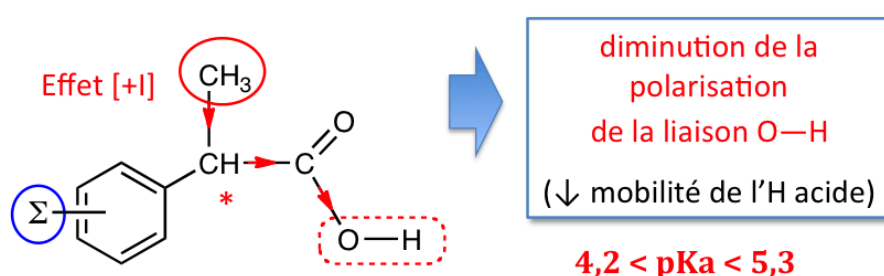
L'existence de 3 atomes de carbone dans la chaîne portant le motif acide est à l'origine de la dénomination "AINS arylpropioniques".

1. Structure et propriétés physico-chimiques

EFFETS ÉLECTRONIQUES

Le substituant CH_3 sur le carbone voisin du groupement acide possède essentiellement un rôle électronique : en raison de son effet inductif $[+I]$ le groupe méthyle repousse les électrons le long de la simple liaison (σ). À l'égard du motif acide, cela se traduit par une diminution de la polarisation de la liaison $\text{O}-\text{H}$. La mobilité de l'hydrogène se trouve réduite : il en résulte une diminution de la force de l'acide.

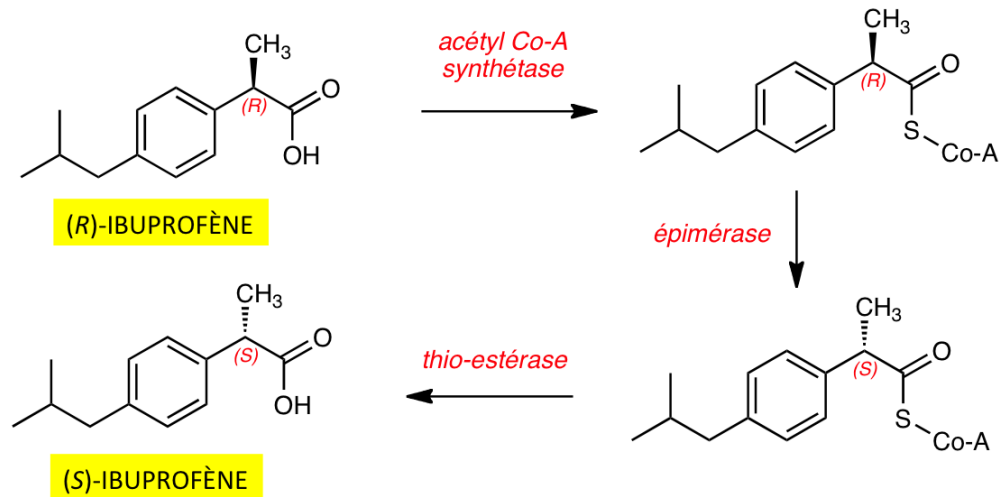
Par rapport aux dérivés AINS arylacétiques, les arylpropioniques ont des valeurs de pK_a supérieures. Ce sont des acides faibles dont les effets indésirables digestifs sont moins prononcés qu'avec les autres anti-inflammatoires.



AINS arylpropioniques : effet électronique du groupement méthyle

STÉRÉOCHIMIE

Dans la série des AINS arylpropioniques, le carbone en α du groupe acide est un **centre chiral**. Seul l'énantiomère (**S**) est vecteur de l'activité anti-inflammatoire. Administrés sous forme de racémiques (**R** + **S**), les dérivés arylpropioniques subissent un métabolisme particulier, avec inversion de la configuration du centre asymétrique. À titre d'exemple, l'inversion chirale du (**R**)-**ibuprofène** est représentée dans le schéma suivant :

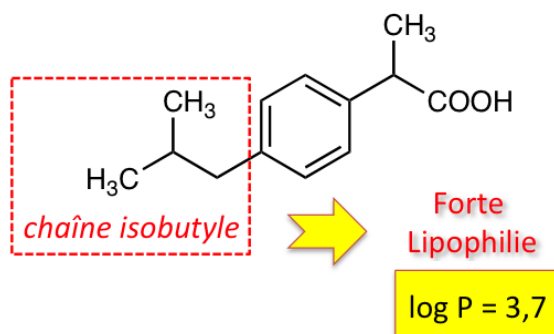


Remarque

Cette inversion chirale est observée pour tous les AINS arylpropioniques. La transformation métabolique de la forme inactive (**R**) en énantiomère actif (**S**) explique que ces anti-inflammatoires sont utilisés sous forme de racémiques.

2. AINS arylpropioniques : quelques représentants

a) Ibuprofène



STRUCTURE ET PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

C'est le seul AINS arylpropionique porteur d'une chaîne latérale aliphatique constituée d'un motif tétracarbone ramifié (chaîne isobutyle).

L'IBUPROFÈNE est caractérisé par une forte lipophilie ($\log P \approx 3,7$), permettant un

franchissement facile des membranes biologiques. Cette lipophilie élevée explique aussi la forte affinité pour de nombreux tissus. La diffusion de l'ibuprofène au niveau du SNC est à l'origine de certains effets indésirables (vertiges, céphalées).

ÉLÉMENTS DE PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale, l'IBUPROFÈNE est bien absorbé par le tube digestif. La liaison aux protéines plasmatiques est très forte (99 %). L'ibuprofène est assez rapidement métabolisé au niveau hépatique ($t^{1/2} \approx 2$ h). Les réactions correspondent à des oxydations ou hydroxylations de la chaîne isobutyle, ce qui conduit à des métabolites inactifs, éliminés par voie rénale.

INDICATIONS

L'IBUPROFÈNE est l'un des anti-inflammatoires les mieux tolérés sur le plan gastrique.

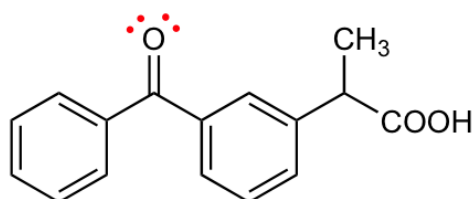
- *Douleurs faibles et modérées* (dysménorrhée primaire)
- *Rhumatologie* : arthrite rhumatoïde, ostéoarthrite (la molécule diffuse progressivement dans les espaces synoviaux où la concentration peut être supérieure au taux plasmatique)
- *Néonatalogie* : l'ibuprofène en perfusion IV est indiqué chez les prématurés pour induire la *fermeture du canal artériel* (cf. Intérêt de l'ibuprofène en néonatalogie p 56) (Pedeo®, solution à 10 mg/2 mL)



COMMENTAIRES

1. **La forte fixation protéique de l'IBUPROFÈNE** est une caractéristique commune à tous les AINS acides. Elle peut être à l'origine d'*interactions médicamenteuses* pour les principes actifs véhiculés par les protéines plasmatiques. Le déplacement de ces molécules à partir du site de fixation protéique se traduit par une augmentation de la forme libre circulante (risque de surdosage pour le médicament déplacé).
2. **La métabolisation rapide de l'IBUPROFÈNE** constitue un *avantage en terme de sécurité d'utilisation*. Cet AINS, à la fois peu toxique et rapidement éliminé, est utilisable chez le sujet âgé et en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, sans adaptation posologique particulière.

b) Kétoprofène



KÉTOPROFÈNE

log P = 2,8

Structure du KÉTOPROFÈNE

STRUCTURE ET PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

Le KÉTOPROFÈNE possède un squelette de benzophénone : la fonction cétone est très impliquée dans les propriétés physico-chimiques.

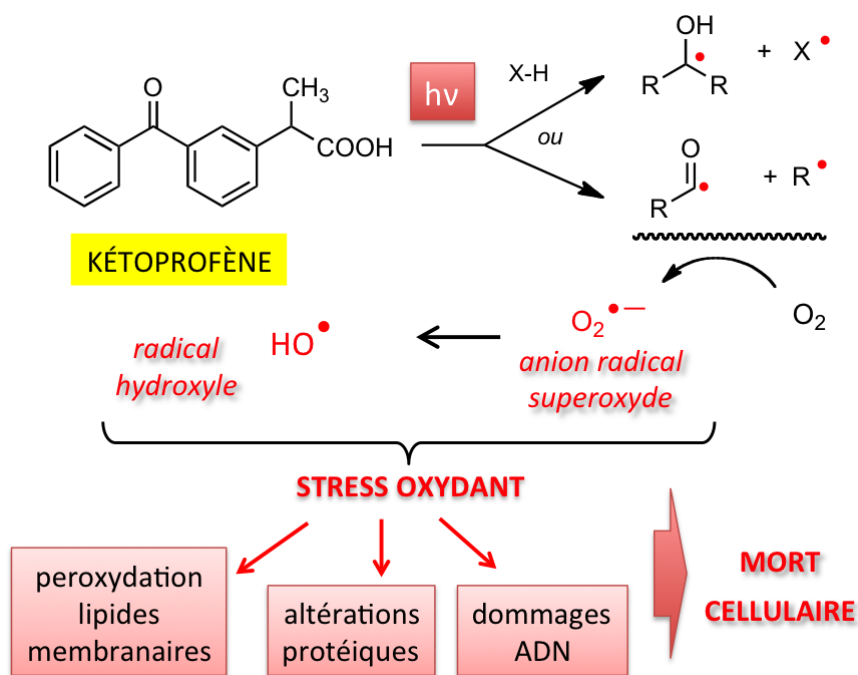
- **Rôle dans la balance hydro-lipophile**

En règle générale, l'introduction d'une fonction cétone dans une molécule permet d'augmenter le caractère hydrophile. C'est un motif à caractère polaire (la polarisation résulte du fait que l'oxygène est beaucoup plus électronégatif que le carbone). Les deux doublets libres sur l'atome d'oxygène sont susceptibles d'accepter des liaisons hydrogène de la part des molécules avoisinantes (H₂O). Comparativement aux autres AINS arylpropioniques, le KÉTOPROFÈNE est doté d'une lipophilie intermédiaire (log P ≈ 2,8).

- **Rôle dans la réactivité photochimique**

Sous l'action des UV, les cétones aromatiques sont très réactives et donnent lieu à la formation d'espèces radicalaires, expliquant la photoréactivité du KÉTOPROFÈNE. Les radicaux formés interagissent avec l'oxygène moléculaire : il apparaît des espèces réactives oxygénées à l'origine d'un stress oxydant. Les conséquences du stress oxydant sont multiples au niveau cellulaire :

- modification de la perméabilité membranaire,
- altération de nombreux systèmes protéiques intracellulaires,
- altérations de l'ADN (pouvant conduire à l'apoptose)



Photodégradation du KÉTOPROFÈNE

UTILISATION THÉRAPEUTIQUE

Le KÉTOPROFÈNE présente une balance hydro-lipophile compatible avec une administration sous forme injectable ou par voie trans-cutanée. Cet AINS diffuse très rapidement dans tous les compartiments de l'organisme. Il est retrouvé à forte concentration dans le liquide synovial, ce qui explique les indications du KÉTOPROFÈNE en rhumatologie (traitements au long cours).

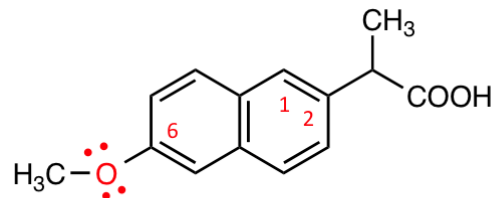
- Les formes IM ou IV sont réservées aux douleurs aiguës (traitements de courte durée)
- Les formes destinées à la voie trans-cutanée (gels) doivent être utilisées avec la plus grande prudence en raison des réactions photochimiques induites par cette substance.



Remarque: Accidents de nature photo-allergique

La réaction photo-allergique ou réaction photo-immunologique est le plus souvent une réaction d'hypersensibilité à médiation cellulaire. Ce type de réaction n'est pas spécifique du KETOPROFÈNE mais peut théoriquement se produire avec tous les AINS possédant une structure arylpropionique.

c) Naproxène et Nabumétone



NAPROXÈNE

log P = 3,2

Structure du NAPROXÈNE

+ NAPROXÈNE

Cet acide arylpropionique est caractérisé par la présence d'un noyau NAPHTALÈNE porteur d'un substituant méthoxylé en position 6 : le système bicyclique est générateur d'un encombrement stérique important, compatible avec une bonne occupation du site de la COX-2. Le NAPROXÈNE est l'un des AINS les plus utilisés en raison de ses multiples propriétés (anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique) et de ses effets indésirables modérés. Il se distingue :

- **par son profil pharmacologique** : ce produit présente une toxicité digestive relativement faible (*se situant à un niveau voisin de celle du DICLOFÉNAC*).
- **par ses propriétés pharmacocinétiques** : le NAPROXÈNE possède une *demi-vie plasmatique beaucoup plus longue* que celle des autres arylpropioniques.

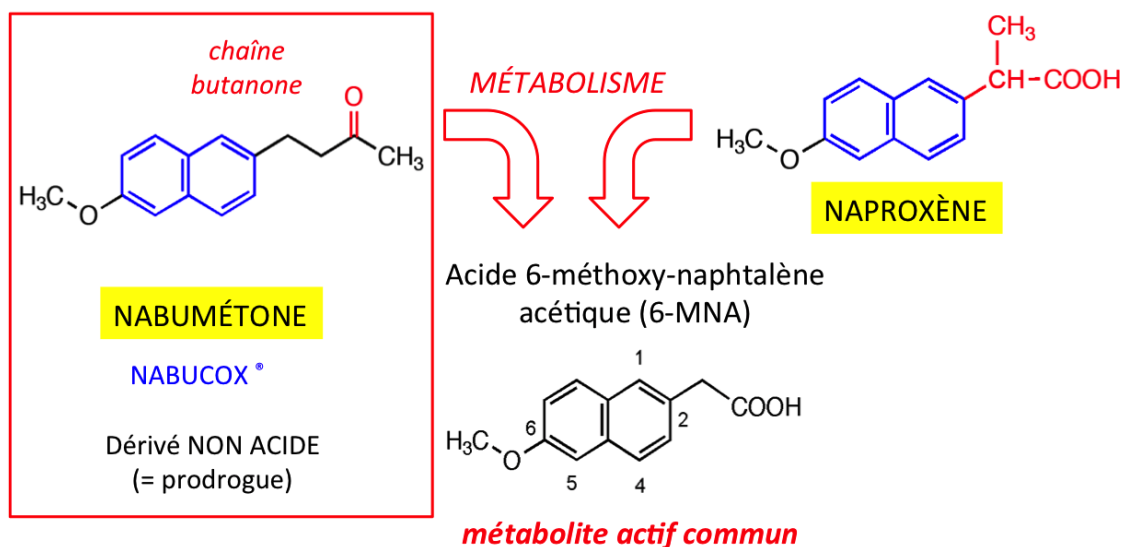
+ NABUMÉTONE

- **Structure**

La NABUMÉTONE est une molécule atypique au sein des AINS. Certains éléments moléculaires rappellent le NAPROXÈNE :

- système bicyclique naphthalénique
- groupement méthoxylé en position 6.

L'originalité de cette molécule réside dans sa chaîne latérale cétonique à 4 carbones (butanone) dépourvue de fonction acide : l'intérêt de la NABUMÉTONE réside dans *l'absence d'effets agressifs directs* vis-à-vis de la muqueuse gastrique.



NABUMÉTONE : AINS apparenté au NAPROXÈNE

- **Propriétés pharmacocinétiques**

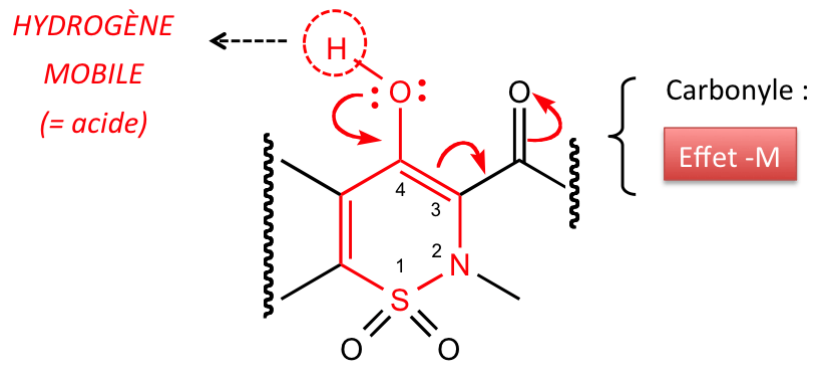
Par voie orale, la NABUMÉTONE se comporte comme une *prodrogue* : cette substance est bien résorbée par le tractus gastro-intestinal et subit un important effet de 1er passage hépatique. La NABUMÉTONE est rapidement métabolisée en acide 6-méthoxynaphtalène acétique (ou 6-MNA). Le 6-MNA est un métabolite commun au NAPROXÈNE et à la NABUMÉTONE, ce qui explique la grande similitude de ces deux composés, au niveau de la tolérance digestive.

E. OXICAMS

1. Caractéristiques générales

Les OXICAMS sont caractérisés par un système hétérocyclique hexagonal à la fois soufré et azoté. Contrairement aux AINS classiques, ces composés sont dépourvus de groupement carboxylique.

Les OXICAMS se distinguent par un motif **énolique** sur les positions 3 et 4 du cycle, conférant à ces molécules un **caractère acide** comparable à celui des AINS arylpropioniques (**pKa ≈ 4,5**)



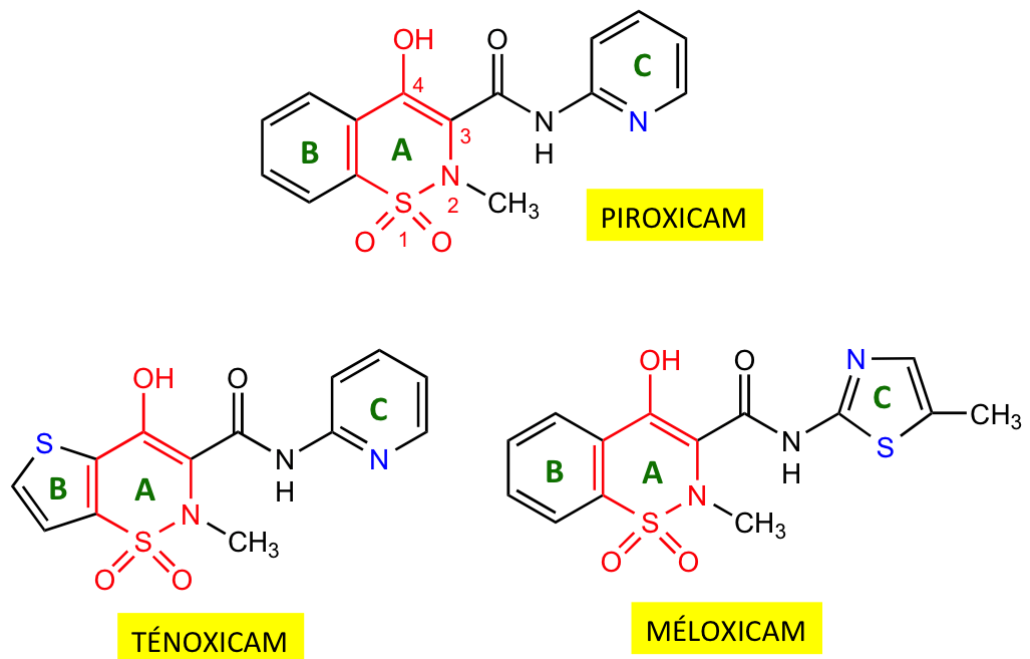
OXICAMS : acidité du groupe énolique



Ce caractère acide s'explique par l'effet électro-attracteur (-M) du substituant carbonylé en 3, ce qui contribue à diminuer la densité électronique au niveau de l'hydroxyle énolique.

2. Principaux composés

La famille des OXICAMS regroupe 3 molécules (**PIROXICAM**, **TÉNOXICAM** et **MÉLOXICAM**) ayant en commun le cycle *thiazine-1,1-dioxyde* (**A**). Ces composés se distinguent par la nature des cycles **B** et **C** qui gouvernent les profils pharmacologique et pharmacocinétique. Les OXICAMS sont des **AINS à longue durée d'action**.



Principaux OXICAMS

Composés (DCI, spécialités)	Cycle B	Cycle C	Cible biologique	1/2 vie élimination
PIROXICAM (Feldène®)	benzène	2-pyridine	COX-1/COX-2	≈ 50 h
TÉNOXICAM (Tilcotil®)	thiophène	2-pyridine	COX-1/COX-2	≈ 70 h
MÉLOXICAM (Mobic®)	benzène	5-méthyl- thiazole	COX-2 (préférentielle)	≈ 20 h

Cas du PIROXICAM et du TÉNOXICAM

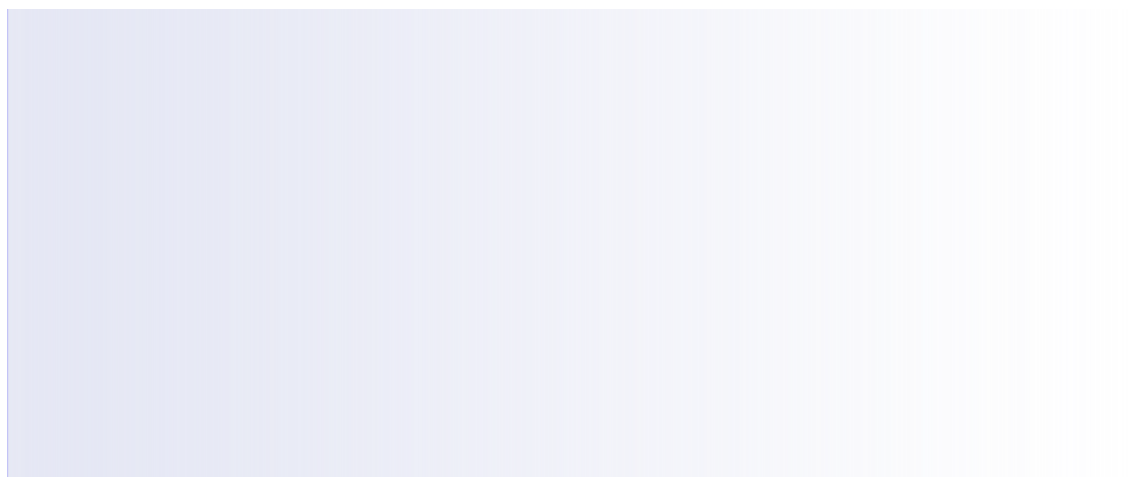
- Ces deux molécules ne diffèrent que par la nature du noyau (**B**) fusionné sur le motif thiazine. Dans le TÉNOXICAM, un cycle *thiophénique* remplace le noyau *benzénique* présent dans le PIROXICAM. Ces deux cycles sont habituellement considérés comme bio-isostères²⁶.
- Le noyau 2-pyridine à l'extrémité du chaînon amide est vecteur d'une très longue durée d'action (demi-vies d'élimination de **50** à **70 h** pour le PIROXICAM et le TÉNOXICAM respectivement).

Le PIROXICAM et le TÉNOXICAM sont tous deux des inhibiteurs non sélectifs de cyclooxygénase : ces composés diffusent facilement dans le liquide synovial et sont indiqués dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrose, la spondylarthrite ankylosante.

Cas du MÉLOXICAM

Le noyau 2-pyridine est remplacé par un cycle thiazole porteur d'un groupement méthylé sur le sommet 5 : ce motif entraîne pour le MÉLOXICAM une activité *inhibitrice préférentiellement dirigée contre la COX 2* (voir en Annexe (cf. Méloxicam : rôle du groupe méthylthiazole p 57).

Le MÉLOXICAM présente une durée d'action moins longue que celle des autres OXICAMS ainsi qu'une toxicité digestive moins importante.





Attention : Effets indésirables du PIROXICAM : réactions d'intolérance

- **Intolérance cutanée**

Même par voie systémique, le PIROXICAM est l'un des AINS les plus impliqués dans l'apparition de toxidermies[⊖] sévères ou dermatoses bulleuses (RAISON-PEYRON, 2007).

- **Intolérance digestive**

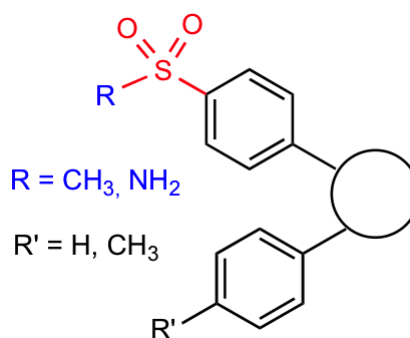
La très longue demi-vie d'élimination du PIROXICAM entraîne un risque d'accumulation du principe actif dans l'organisme lors de prises répétées, avec augmentation des effets indésirables. Le PIROXICAM est l'un des AINS possédant le plus mauvais profil de tolérance sur le plan digestif (ce produit n'est pas administré en première intention).

F. COXIBS

1. Caractéristiques structurales

Les « COXIBS » ont suscité beaucoup d'engouement lors de leur mise sur le marché au début des années 2000. Leur très haute sélectivité anti-COX 2 leur permet de réduire considérablement la toxicité gastro-intestinale comparativement aux AINS classiques : en épargnant la COX-1, les COXIBS préservent notamment la production de PGE₂ cytoprotectrice.

Leur inconvénient réside dans le risque d'effets indésirables cardiovasculaires, lors d'une utilisation prolongée.



Structure générale des COXIBS

La différence essentielle par rapport aux AINS classiques est l'absence de groupement acide carboxylique. Plusieurs paramètres structuraux doivent être réunis afin d'obtenir une sélectivité COX-2.

- **Motif cyclique central**

Il s'agit d'un hétérocycle dont la taille optimale semble être un cycle à 5 sommets.

- **Présence de 2 noyaux benzéniques vicinaux**

La proximité des deux noyaux aromatiques implique une *forte gêne stérique* entre ces 2 groupements, incompatible avec la planéité de la molécule. Les cycles aromatiques sont sensiblement perpendiculaires, ce qui génère un *important volume moléculaire*. Ces composés sont bien adaptés à la taille importante du site actif COX-2 et ne peuvent pas accéder au site actif de la

COX-1, plus petit.

- **Présence d'un groupement sulfone**

Le rôle du groupe SO_2 dans les interactions avec certains résidus polaires du site actif de la COX-2 est montré en annexe (exemple du CÉLÉCOXIB (cf. Mode de fixation du Célécoxib dans le site actif de la COX-2 p 58)).

2. Utilisation thérapeutique des COXIBS

PRINCIPAUX COMPOSÉS

Deux critères permettent de différencier les molécules :

1. Nature de l'hétérocycle central

- Cycle pentagonal

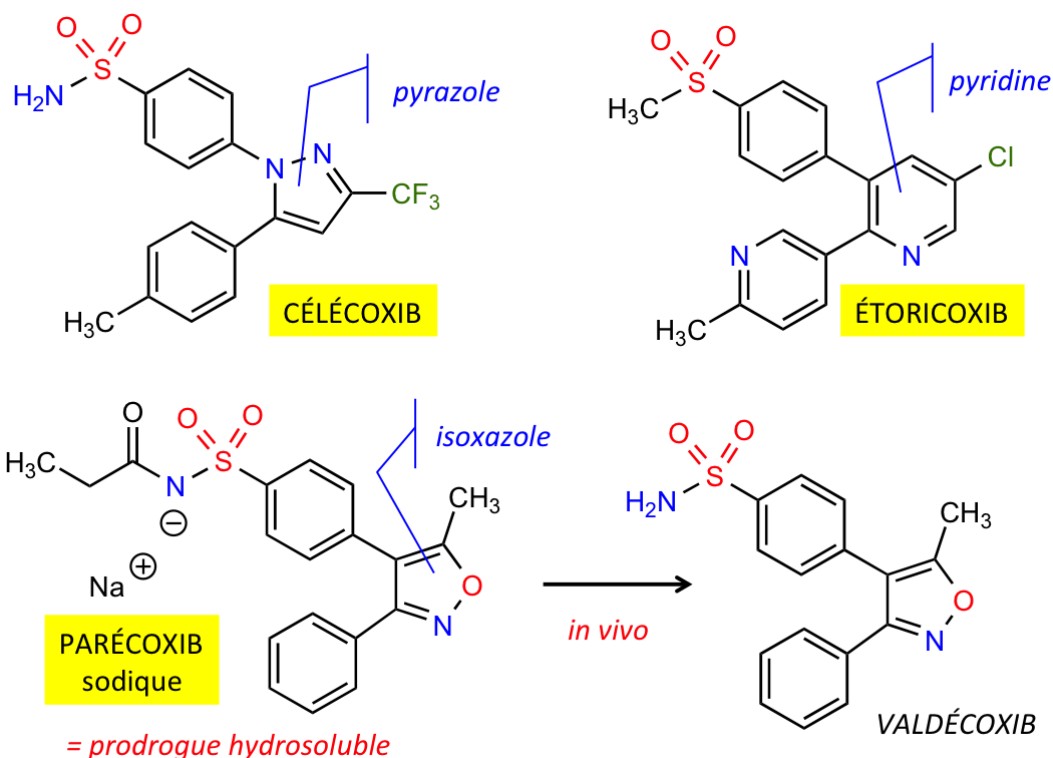
C'est le cas le plus fréquent. Il peut s'agir d'un cycle diazoté (pyrazole, dans le CÉLÉCOXIB), ou d'un cycle à la fois oxygéné et azoté (isoxazole, dans le PARÉCOXIB)

- Cycle hexagonal

L'ÉTORICOXIB est la seule molécule de ce type, contenant un noyau pyridine. Le bénéfice thérapeutique de l'introduction du cycle à 6 chaînons n'est pas clairement démontré.

2. Nature du motif porté par le groupement SO_2

Les COXIBS se répartissent en 2 sous familles chimiques (méthylsulfones et aminosulfones). Les aminosulfones présentent l'avantage de permettre l'accès à des sels hydrosolubles, utilisables sous forme injectable (exemple du PARECOXIB sodique : ce composé s'hydrolyse *in vivo* en libérant du VALDÉCOXIB)



COXIBS ayant une AMM en France

INDICATIONS

Les indications actuelles des COXIBS sont *rhumatologiques* (arthrose, polyarthrite rhumatoïde et spondylarthrite ankylosante). Globalement, les COXIBS ont une activité thérapeutique comparable à celle des AINS classiques (NAPROXÈNE, DICLOFÉNAC, IBUPROFÈNE).

PRÉCAUTIONS D'UTILISATION

Les COXIBS exigent les *mêmes précautions générales* que les AINS non sélectifs. Toutefois, il existe des précautions spécifiques aux COXIBS :

- *Effets indésirables cardiovasculaires* (cet aspect sera développé plus loin)
- En raison d'une certaine *parenté structurale avec les sulfamides*, les COXIBS sont contre-indiqués chez les patients intolérants à ces substances.

EFFETS INDÉSIRABLES DES AINS

IV

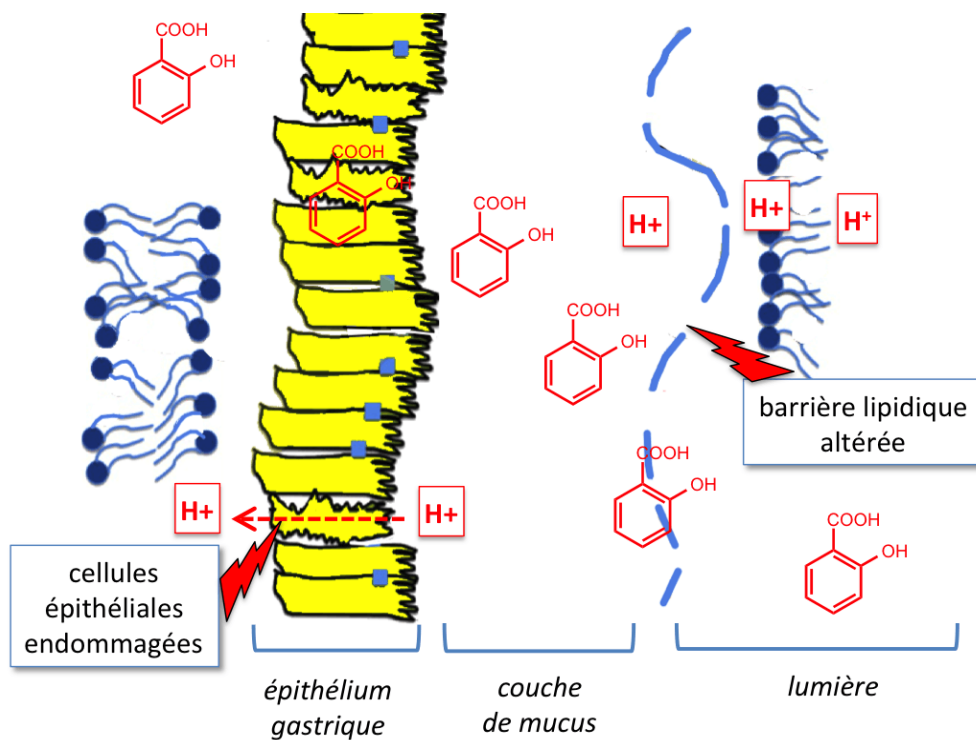
Toxicité digestive	45
Toxicité rénale	46
Toxicité cardiovasculaire	47
Réactions d'intolérance à l'aspirine	48

A. Toxicité digestive

La toxicité gastro-duodénale est l'un des inconvénients majeurs des AINS.

✚ TOXICITÉ DIRECTE (ou primaire)

Elle correspond à l'effet corrosif lié à l'acidité apportée par la molécule (cet effet sera d'autant plus important que la valeur du pKa est basse)



Toxicité digestive des AINS

TOXICITÉ INDIRECTE

Elle est la conséquence du mode d'action des AINS non sélectifs, c'est-à-dire agissant à la fois sur COX-1 & COX-2 : le blocage de la COX-1 entraîne une inhibition de la biosynthèse de PGE₂ au niveau de l'estomac. La toxicité résulte alors de la disparition de la protection naturelle physiologique (la muqueuse de l'estomac devient vulnérable à l'HCl qu'elle sécrète elle-même). Les effets résultant du blocage de la PGE₂ stomacale présentent divers degrés de gravité :

- nausées, vomissements, diarrhée, intolérance locale ;
- induction d'ulcères gastro-duodénaux, avec éventuellement hémorragies digestives (effets les plus graves)

B. Toxicité rénale

L'inhibition des prostaglandines rénales par les AINS peut conduire à une baisse du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire (risque d'I.R.A_{en}.)

C'est essentiellement au cours des situations pathologiques où le système rénine-angiotensine est fortement stimulé que l'action des AINS favorise l'apparition d'une insuffisance rénale. Ces insuffisances rénales se traduisent en règle générale par une élévation de l'urée et de la créatinine sanguines. Elles sont généralement rapidement réversibles à l'arrêt du traitement.





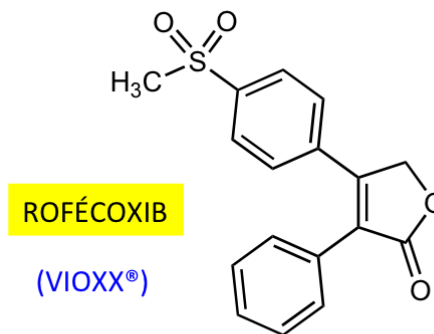
Attention : Quelques associations dangereuses avec les AINS...

- Ne pas associer un AINS et un **DIURÉTIQUE** (risque d'I.R.A.).
- **MÉTHOTREXATE** : la toxicité hématologique est majorée par les AINS
- Sujets traités par le **LITHIUM** : risque d'augmentation de la lithémie.

C. Toxicité cardiovasculaire

Ce risque a été initialement attribué aux inhibiteurs sélectifs de COX-2 (famille des **COXIBS**).

i Des cas d'infarctus du myocarde ont été observés lors d'essais cliniques prolongés (18 mois) avec le **ROFÉCOXIB** dans le but d'étudier l'efficacité de ce produit dans le traitement du cancer colorectal. Ces accidents cardiovasculaires ont conduit au retrait du ROFÉCOXIB aux USA (en 2003) puis en France, l'année suivante.



Retiré du marché en 2003
(↑ risque d'infarctus du myocarde)

Structure du ROFÉCOXIB

Le mécanisme semble en relation avec le blocage de la COX-2, exprimée de façon constitutive dans les cellules endothéliales vasculaires.

+ À l'état physiologique, l'endothélium vasculaire est générateur d'une prostaglandine particulière (PGI₂ ou prostacycline) qui est le principal agent cytoprotecteur de l'endothélium.

+ Le blocage de la production de PGI₂ par les COXIBS entraînerait un déséquilibre de la balance prostacycline/thromboxane A₂ (TXA₂) : c'est l'hyperproduction de TXA₂ par les plaquettes sanguines qui serait impliquée dans le processus thrombotique.

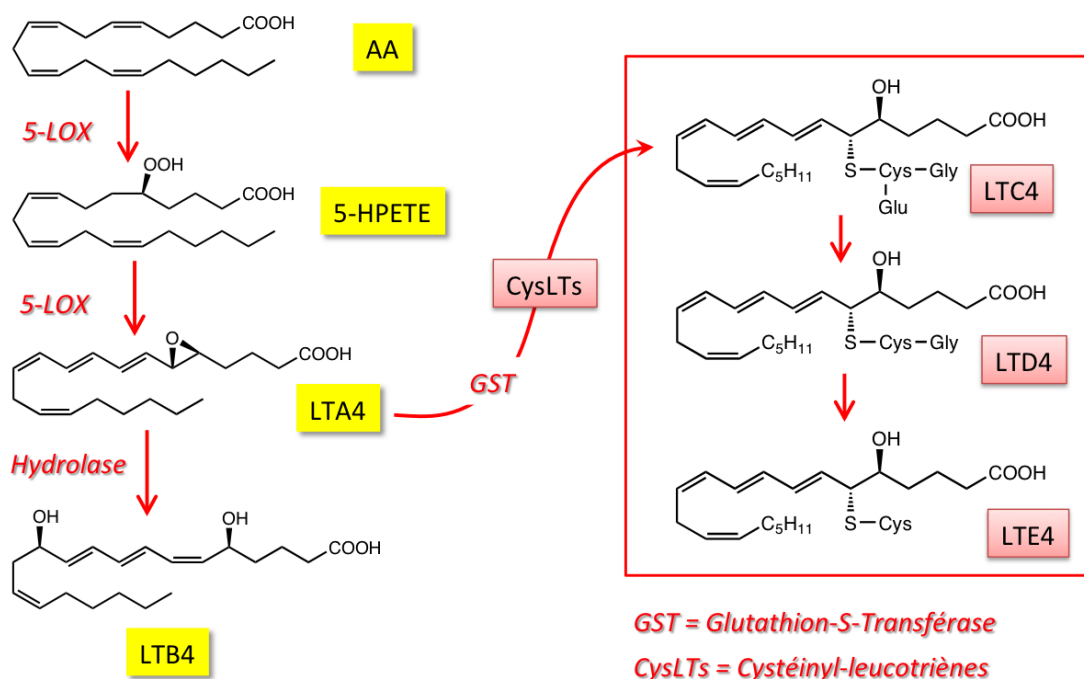


Remarque

Ces effets indésirables cardiovasculaires ne semblent pas spécifiques à la famille des COXIBS. Ils pourraient également concerner certains AINS "classiques" ayant un profil inhibiteur anti-COX-2 relativement marqué (cas du DICLOFÉNAC, par exemple)

D. Réactions d'intolérance à l'aspirine

L'aspirine et les AINS sont à l'origine de réactions fréquentes correspondant à la survenue d'une bronchoconstriction, chez 20 % de sujets asthmatiques (AIA = asthme intolérant à l'aspirine). Tous les AINS peuvent être impliqués, bien que les anti-COX 2 soient moins concernés. Le mécanisme, non complètement élucidé, semble associé à des anomalies du métabolisme de l'acide arachidonique. L'hypothèse retenue par de nombreux auteurs repose sur une activation de la **voie de la 5-lipoxygénase** :



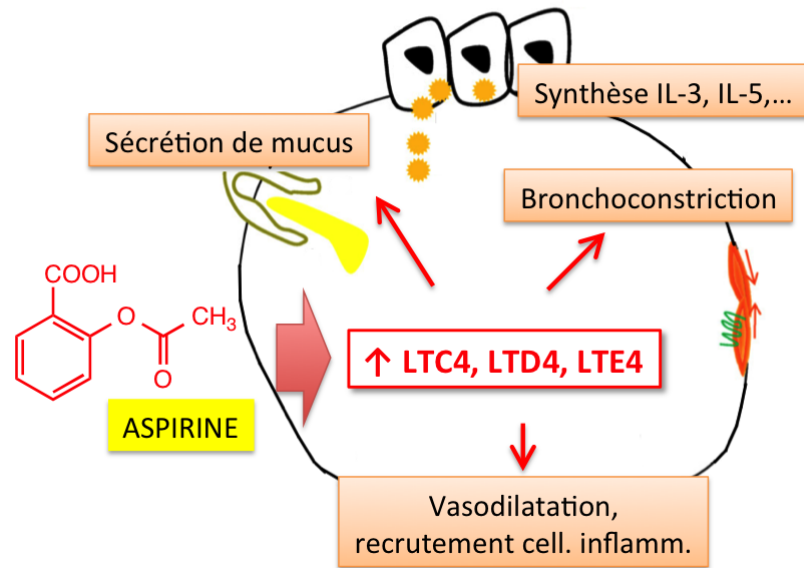
Métabolisme de l'acide arachidonique : voie de la 5-lipoxygénase (5-LOX)

La voie de la 5-lipoxygénase conduit à la formation de l'acide 5-HPETE, qui par déshydratation fournit le leucotriène A4 (LTA4). Celui-ci peut subir deux transformations enzymatiques :

- l'action d'une hydrolase conduit au leucotriène B4 (LTB4)
- l'action de la glutathion-S-transférase conduit aux cystéinyl-leucotriènes (CysLT : LTC4, D4, E4)

Les LTC4 et LTD4 sont des médiateurs importants de l'allergie et des réactions inflammatoires. Ils favorisent les œdèmes par augmentation de la perméabilité

vasculaire. Une production excessive de leucotriènes par les mastocytes pourrait être à l'origine de réactions d'intolérance observées avec l'aspirine et autres AINS (rhinite et asthme induits par les AINS).



Physiopathologie de l'asthme avec intolérance à l'aspirine (d'après CARSIN A. et al., 2012)

ANNEXES





V


Propriétés biologiques des prostanoides	51
Salicylés : effets anti-inflammatoires indépendants des COX	52
À propos des formes galéniques d'aspirine	52
Diclofénac : à propos de deux particularités	54
Intérêt de l'ibuprofène en néonatalogie	56
Méloxicam : rôle du groupe méthylthiazole	57
Mode de fixation du Célécoxib dans le site actif de la COX-2	58
pKa, log P et liaison protéique de quelques AINS	59
Bibliographie	60


A. Propriétés biologiques des prostanoides

Les prostanoides sont impliqués dans de nombreux processus physiologiques.

 **PGE₂** : La prostaglandine E2 possède des effets protecteurs vis-à-vis de la muqueuse digestive. Au niveau du rein, elle exerce une action vasodilatatrice et assure le maintien du flux sanguin rénal.

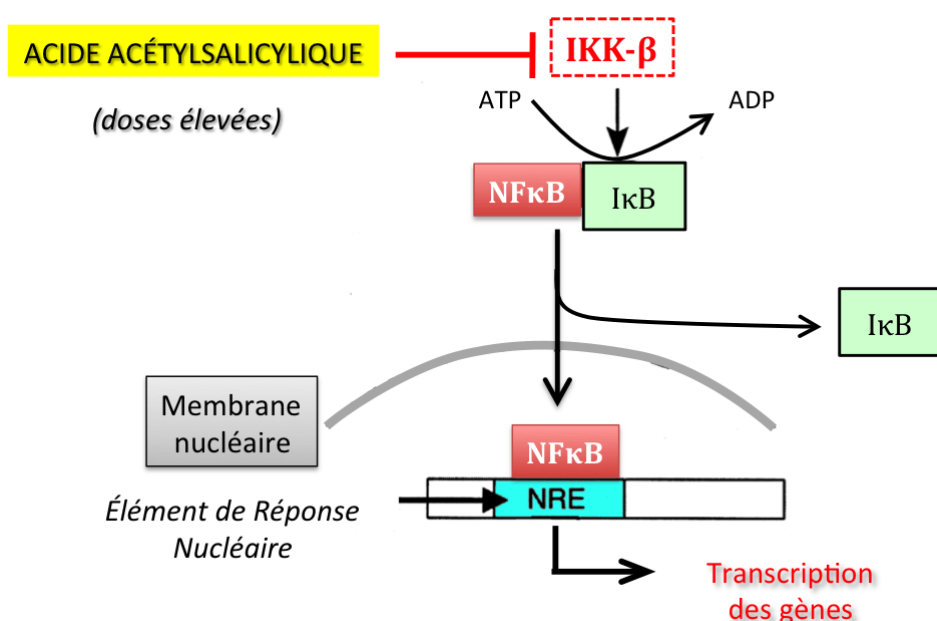
 **La PGF_{2α}** favorise la contraction des muscles lisses. Cette prostaglandine joue un rôle important lors de l'accouchement en stimulant les contractions myométriales. L'inhibition de la PGF_{2α} par les AINS explique leur *contre-indication pendant les trois derniers mois de la grossesse* (augmentation de la durée de la gestation, allongement de la durée du travail pendant l'accouchement).

 **La PGI₂** (ou prostacycline) est vasodilatatrice. Elle s'oppose également au processus d'agrégation des plaquettes sanguines.

 **Le TXA₂** possède une activité vasoconstrictrice et un effet antiagrégant plaquettaire très puissant (ses propriétés sont radicalement opposées à celles de la (PGI₂)).

B. Salicylés : effets anti-inflammatoires indépendants des COX

Le NF- κ B est un facteur de transcription impliqué dans la régulation de l'expression de gènes inducibles intervenant notamment dans la réaction inflammatoire. Le NF- κ B est présent dans le cytoplasme sous forme de complexe avec une protéine inactivatrice I κ B. L'action d'une kinase spécifique (IKK-B) permet la phosphorylation de I κ B et la libération de NF- κ B qui subit une translocation vers le noyau et se fixe sur l'élément de réponse nucléaire (NRE).



Inhibition du facteur nucléaire Kappa B par les salicylés

À doses élevées, les salicylates bloquent de manière indirecte l'activation du NF- κ B : l'inhibition concerne la kinase IKK-B, ce qui empêche la translocation de NF- κ B dans le noyau.

C. À propos des formes galéniques d'aspirine

Il existe de très nombreuses formes galéniques d'aspirine : les principales différences concernent les propriétés pharmacocinétiques. De façon générale, le but recherché est d'atténuer la toxicité gastrique.

✚ Aspirines simples

Ce sont les plus irritantes pour la muqueuse gastrique : elles ont une action érosive directe, due à la présence de microcristaux et sont de moins en moins utilisées.

✚ Aspirines tamponnées

Elles renferment soit du NaHCO₃ soit des hydroxydes métalliques (de magnésium ou d'aluminium). L'amélioration de la tolérance gastrique est obtenue par

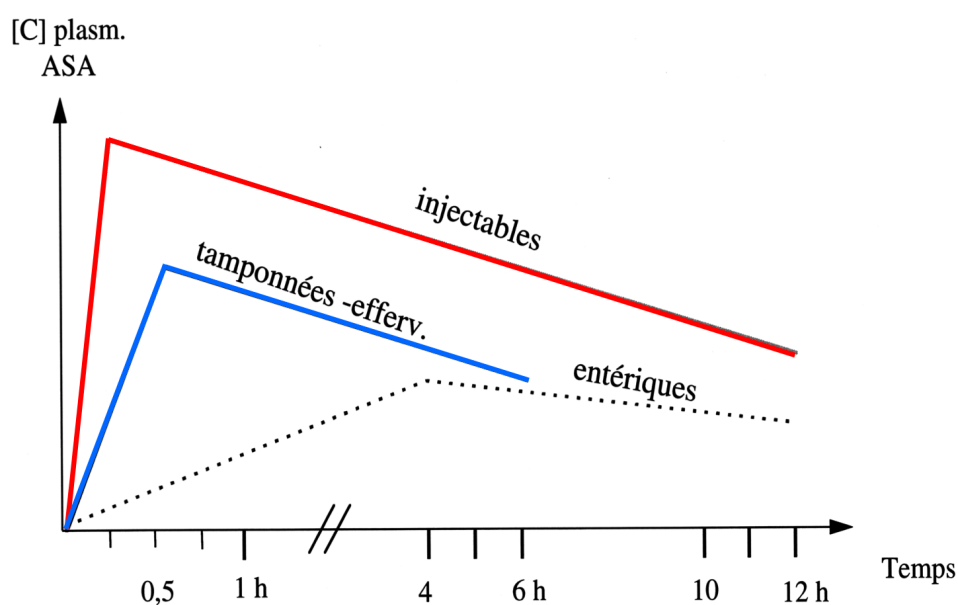
l'augmentation de l'ionisation de l'aspirine : la résorption ne se fait pas au niveau de la muqueuse stomacale mais au niveau des villosités intestinales.

✚ Aspirines effervescentes

Elles contiennent du NaHCO_3 et de l'acide citrique : en milieu aqueux, il y a libération de CO_2 qui accélère la vidange gastrique et limite le temps de contact avec la muqueuse. Les aspirines tamponnées et effervescentes agissent plus vite que les aspirines simples, mais leur durée d'action ne dépasse pas 6 h.

✚ Aspirines entériques (ou gastrorésistantes)

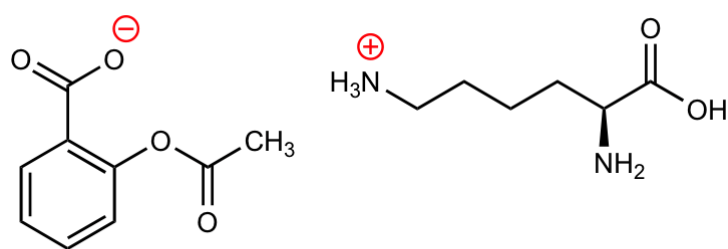
Les comprimés sont recouverts d'un enrobage résistant à l'acidité gastrique (acétylphthalate de cellulose). Le principe actif est libéré au fur et à mesure de l'augmentation du pH intestinal. La courbe est plus plate et plus étalée : le taux plasmatique maximum est atteint beaucoup plus tardivement, mais il est moins élevé. Ces formes sont réservées au traitement des douleurs chroniques.



Cinétique d'élimination des formes d'aspirine

✚ Aspirines solubles et injectables

L'hydrosolubilité est obtenue par salification du groupement carboxylique de l'aspirine et un amino-acide basique. La lysine est particulièrement intéressante en raison de sa très grande solubilité dans l'eau. Le groupe NH_2 terminal, beaucoup plus basique que le NH_2 en alpha du COOH est utilisé pour former l'acétylsalicylate de lysine (nom déposé : ASPÉGIC®)



ACÉTYLSALICYLATE DE LYSINE

(ASPÉGIC®)

Sel hydrosoluble de l'aspirine : acétylsalicylate de lysine

Les formes injectables d'ASA permettent d'obtenir des taux plasmatiques à la fois précoces, très élevés et de longue durée. L'activité antalgique est plus intense que pour les autres formes.

On peut utiliser l'aspirine injectable selon deux modalités :

- **Voie IV** : 1g d'ASA q analgésie équivalente à celle de 6 à 10 mg de morphine.

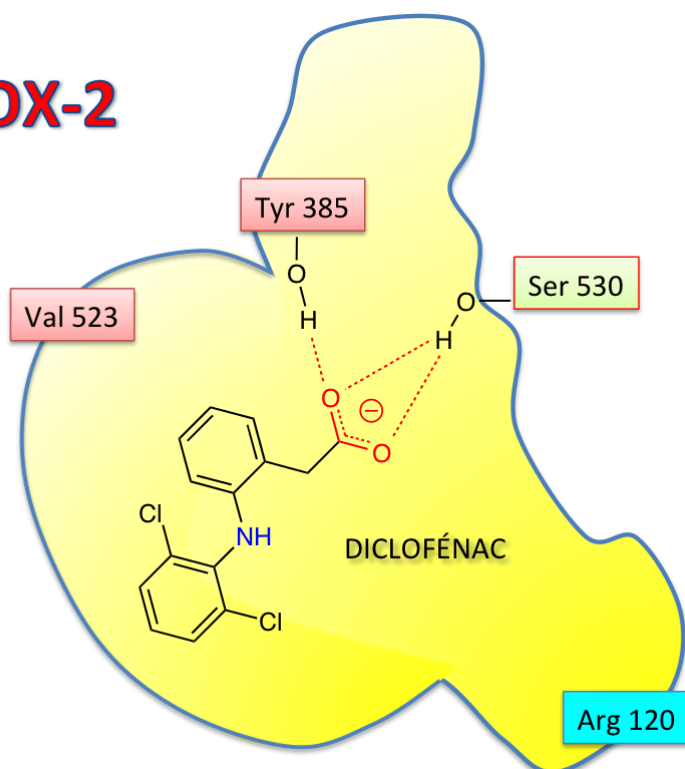
Principal intérêt : l'aspirine injectable permet de retarder le recours aux analgésiques morphiniques.

- **Voie sous-arachnoïdienne** : cette voie est parfois utilisée dans le traitement des douleurs osseuses d'origine néoplasiques. Son intérêt réside dans la très longue durée d'action (3 à 4 semaines). Le danger réside dans le risque septique : ce mode d'administration ne peut être réalisé que par une personne qualifiée.

D. Diclofénac : à propos de deux particularités

✚ INTERACTIONS AVEC LA COX-2

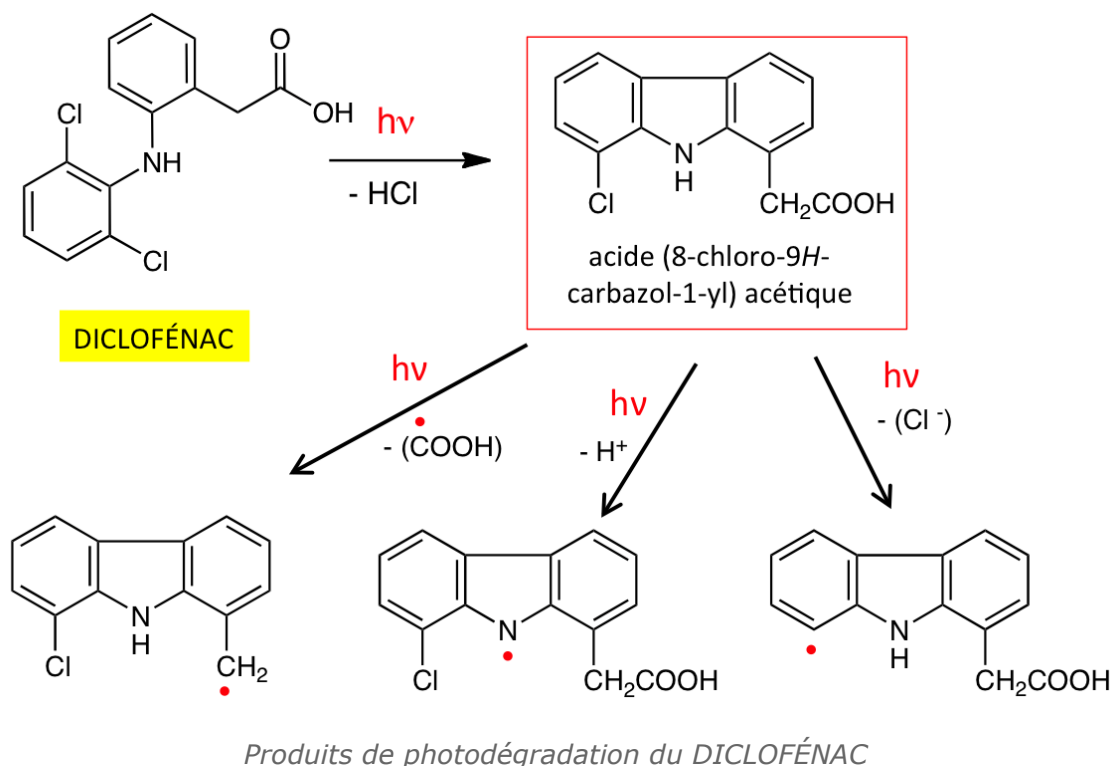
Le DICLOFÉNAC se distingue des autres AINS par un mécanisme inhibiteur particulier à l'égard de la COX-2. Contrairement à la plupart des anti-inflammatoires qui établissent une liaison ionique avec l'arginine 120 située à l'entrée du site actif, le DICLOFÉNAC se fixe par l'intermédiaire de liaisons hydrogène impliquant la **Sérine 530** et la **Tyrosine 385**.

COX-2

Mécanisme inhibiteur de la COX-2 par le DICLOFÉNAC (d'après ROWLINSON, 2003)

✚ EFFET INDÉSIRABLE RARE : PHOTOTOXICITÉ DU DICLOFÉNAC

L'utilisation du DICLOFÉNAC en application cutanée (gel à 1 %) peut conduire à de rares cas de photosensibilité. Ce produit se décompose sous l'action de la lumière pour donner un chlorocarbazole cytotoxique (ENCINAS S., 1998). La photolyse se traduit par la formation d'espèces radicalaires très réactives à l'égard des macromolécules biologiques.



E. Intérêt de l'ibuprofène en néonatalogie

INDUCTION DE LA FERMETURE DU CANAL ARTÉRIEL CHEZ L'ENFANT PRÉMATURÉ

RAPPELS PHYSIO-PATHOLOGIQUES

Pendant la vie intra-utérine, les poumons du fœtus ne sont pas fonctionnels : un vaisseau appelé canal artériel (ou canal de BOTAL) fait communiquer l'aorte et l'artère pulmonaire.

- **Chez l'enfant à terme**, à la naissance, l'augmentation de la teneur artérielle en oxygène et la diminution du taux de prostaglandines circulantes contribuent à la fermeture physiologique du canal artériel (le sang éjecté par le ventricule droit est alors dirigé vers les poumons via l'artère pulmonaire)
- **Chez l'enfant prématuré**, les concentrations de **PGE₂** et **PGI₂** sont relativement plus élevées, ce qui empêche la fermeture du canal artériel. La persistance de ce canal peut être la cause de graves troubles pulmonaires et cardiaques :
 - oedème pulmonaire
 - risque d'hémorragies (pulmonaire, intracrânienne)
 - insuffisance cardiaque

L'absence de fermeture du canal artériel au delà des premières 72 h de vie peut être fatale chez le grand prématuré (poids < 1 kg).

✚ PRINCIPE DU TRAITEMENT

Les AINS non sélectifs (COX-1, COX-2) sont le traitement de choix : on met à profit leurs propriétés inhibitrices vis-à-vis de la biosynthèse des prostaglandines.

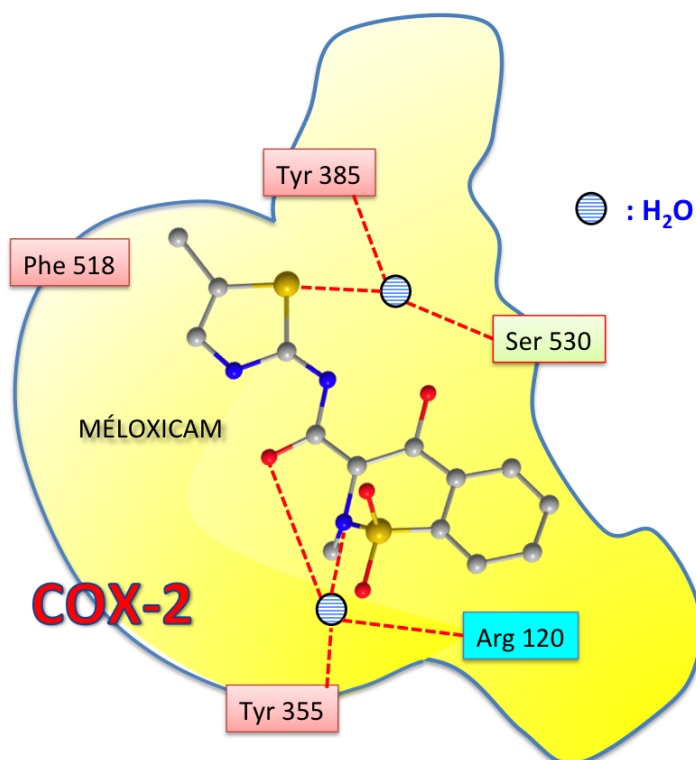
- L'**INDOMÉTACINE** par voie IV a été pendant longtemps le produit de référence, en raison de sa puissante activité. Toutefois, les effets anti COX-1 prédominants peuvent conduire à des effets indésirables notamment au niveau du rein (oligurie).
- L'**IBUPROFÈNE** est aujourd'hui l'AINS préférentiellement utilisé pour induire la fermeture du canal artériel : cette molécule, dont les effets inhibiteurs à l'égard de la COX-1 sont moins intenses, est mieux tolérée que l'indométacine (moins de risque d'IRA) (**JOHNSTON P.G.** et al (2012))

F. Méloxicam : rôle du groupe méthylthiazole

Le groupement 5-méthylthiazole du MÉLOXICAM module à la fois la *sélectivité d'action* et le *profil toxicologique* de la molécule.

✚ MÉCANISME DE L'INHIBITION PRÉFÉRENTIELLE DE LA COX-2

Les interactions entre le MÉLOXICAM et le site actif de la COX-2 ont fait l'objet d'une étude récente (XU, 2014). Elles sont schématiquement représentées dans la figure suivante :



Interactions entre le MÉLOXICAM et le site actif de la COX-2 (d'après XU S., 2014)

Le mécanisme de fixation fait intervenir un réseau de liaisons hydrogène impliquant essentiellement les résidus **Arg 120**, **Tyr 355**, **Ser 530** et **Tyr 385**. Les interactions ligand-enzyme sont indirectes et se font par l'intermédiaire de *deux molécules d'eau* interposées.

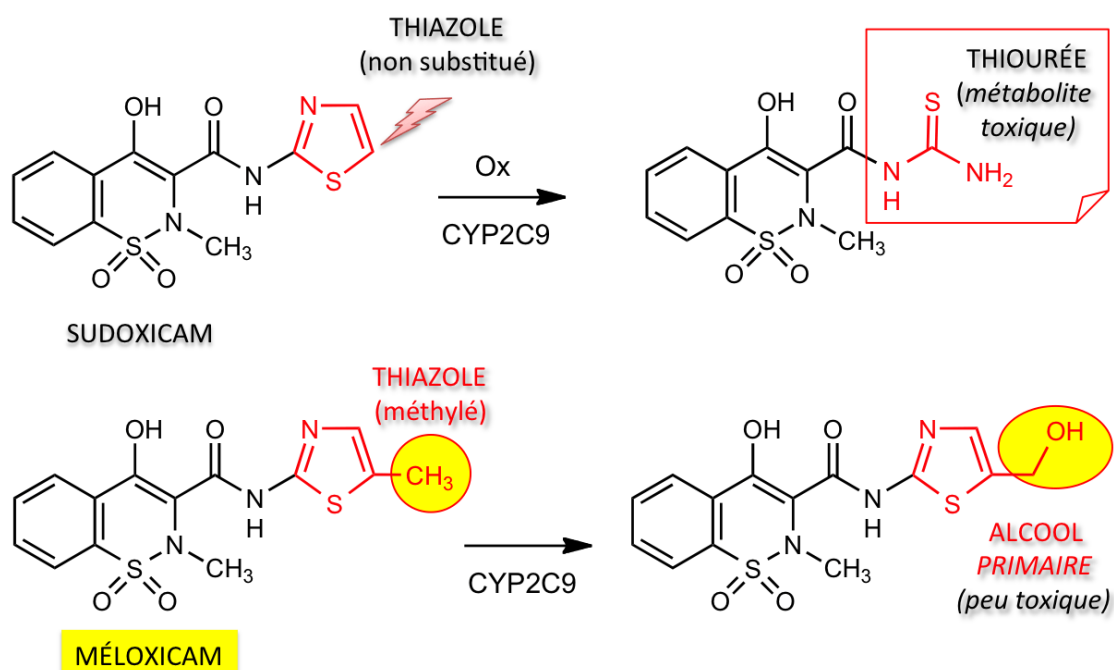
MODULATION DES TRANSFORMATIONS MÉTABOLIQUES

Le substituant CH₃ en position 5 sur le cycle thiazole joue un rôle fondamental dans la protection de la molécule vis-à-vis de la métabolisation par les cytochromes P450. Cette propriété a été mise en évidence sur le dérivé thiazolique non substitué (SUDOXICAM) : en l'absence de groupe CH₃, le métabolisme oxydatif conduit à l'ouverture du cycle thiazole, avec formation d'une **thio-urée hépatotoxique**



Cet effet indésirable a été à l'origine du retrait du SUDOXICAM.

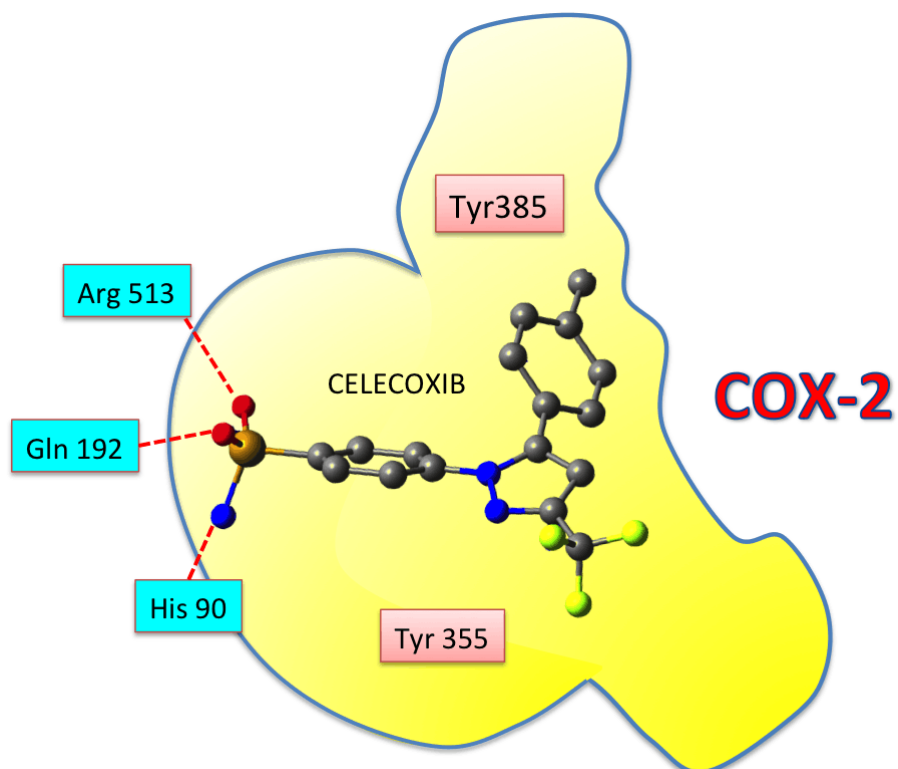
Dans le MÉLOXICAM, le cycle thiazole protégé par le CH₃ ne peut pas subir de dégradation métabolique directe : l'action du cytochrome conduit à l'oxydation du méthyle en fonction alcool primaire (métabolite peu toxique, facilement éliminé, après oxydation en acide).



Métabolisme du MÉLOXICAM

G. Mode de fixation du Célécoxib dans le site actif de la COX-2

Le groupement SO₂ est indispensable pour l'ancrage des COXIBS dans le site COX-2 : il présente une forte affinité avec les résidus polaires de la poche latérale du site enzymatique (Arginine 513, Glutamine 192, Histidine 90).



Interactions CELECOXIB / COX 2 (d'après WANG J.L. et al., 2010)

H. pKa, log P et liaison protéique de quelques AINS

Composés	pKa	log P	% liaison aux protéines plasma.
ASPIRINE	3,48	1,19	80-95 %
ACIDE MÉFÉNAMIQUE	3,69	5,33	> 95 %
INDOMÉTACINE	4,17	3,11	> 95 %
DICLOFÉNAC	4,18	3,28	> 99 %
IBUPROFÈNE	4,41	3,72	99 %
MÉLOXICAM	4,50	2,71	99 %
CÉLÉCOXIB	9,7	3,0	97 %

Tableau comparatif des propriétés physico-chimiques

I. Bibliographie

- **BRINK C.** et al. (2003) : Nomenclature for leukotriene and lipoxin receptors. *Pharmacol. Rev.*, 55, 195-227.
- **CARSIN A.** et al. (2012) : Physiopathologie de l'asthme avec intolérance à l'aspirine. Concepts classiques et nouvelles voies métaboliques d'intérêt. *Revue des Maladies Respiratoires*, 29, 118-127.
- **ENCINAS S.** et al. (1998) : Phototoxicity associated with Diclofenac: A photophysical, photochemical, and photobiological study on the drug and its photoproducts. *Chem. Res. Toxicol.*, 11, 946-952.
- **JOHNSTON P.G.** et al (2012) : Evidence-based use of Indomethacin and Ibuprofen in the neonatal intensive care unit. *Clinics in Perinatology*, 39, 111-136.
- **JOUZEAU J.-Y.** et al (2004) : Pharmacologie et classification des inhibiteurs de la cyclooxygénase, *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 28, C7-C17.
- **KYRIKOU I.** et al. (2004) : Effects of non-steroid anti-inflammatory drugs in membrane bilayers. *Chemistry and Physics of Lipids* 132, 157-169.
- **LÉVESQUE, H., LAFONT, O.** (2000) : L'aspirine à travers les siècles: Rappel historique. *La Revue de Médecine Interne*, 21, Supplément 1, 8-17.
- **LUONG, C.** et al. (1996) : Flexibility of the NSAID binding site in the structure of human cyclooxygenase-2. *Nature Structural Biology*, 3(11), 927-933.
- **MAGNAN A.** (2006) : Allergies aux AINS, *Revue des Maladies Respiratoires*, 23, 10S66-10S69.
- **MORENO M.M.** et al. (2009) : The membrane-activity of Ibuprofen, Diclofenac, and Naproxen: A physico-chemical study with lecithin phospholipids. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1788, 1296-1303.
- **MUSA K.A.K.** et al. (2007) : Mechanism of photoinduced decomposition of Ketoprofen. *J. Med. Chem.*, 50, 1735-1743.
- **NAKAJIMA A.** et al. (2005) : Determination of free radicals generated from light exposed ketoprofen. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 174, 89-97.
- **PATRIGNANI P., PATRONO C.** (2015) : Cyclooxygenase inhibitors: From pharmacology to clinical read-outs. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1851, 422-432.
- **PATRONO C.** (2015) : The Multifaceted Clinical Readouts of Platelet Inhibition by Low-Dose Aspirin. *Journal of the American College of Cardiology*, 66, 74-85.
- **PICOT D., LOLL P. J., GARAVITO R. M.** (1994) : The X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H2 synthase-1. *Nature*, 367(6460), 243-249.
- **PILLON F.** (2014) : Les anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Actualités pharmaceutiques*, 534, 43-46.
- **RAISON-PEYRON N.** (2007) : Hypersensibilité / Intolérance aux AINS : multiples aspects cliniques ? *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 47, S55-S59.
- **ROWLINSON S.W.** et al. (2003) : A Novel Mechanism of Cyclooxygenase-2 Inhibition Involving Interactions with Ser-530 and Tyr-385. *J. Biol. Chem.*, 278(46), 45763-45769.
- **SIDHU R.S.** et al (2010) : Comparison of Cyclooxygenase-1 Crystal Structures: Cross-Talk between Monomers Comprising Cyclooxygenase-1 Homodimers. *Biochemistry*, 49, 7069-7079

- **STEINBERG G.R.** et al. (2013) : AMPK: mediating the metabolic effects of salicylate-based drugs? *Trends in Endocrinology and Metabolism*, Vol. 24(10), 481-487.
- **TOMISATO W.** et al. (2004) : Membrane permeabilization by non-steroidal anti-inflammatory drugs, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 323, 1032-1039.
- **VANE J.R., BOTTING R.M.** (2003) : The mechanism of action of aspirin. *Thrombosis Research*, 110, 255-258.
- **WANG J.L.** et al. (2010) : The novel benzopyran class of selective cyclooxygenase-2 inhibitors-part I: The first clinical candidate. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20, 7155-7158.
- **XU S.** et al. (2014) : Oxicams bind in a novel mode to the Cyclooxygenase active site via a two-water-mediated H-bonding network. *J. Biol. Chem.*, 289(10), 6799-6808.
- **YAMAKAWA N.** et al. (2014) : Structure-activity relationship of celecoxib and rofecoxib for the membrane permeabilizing activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 22, 2529-2534

Glossaire

AINS ARYLPROPIONIQUES

Bien que très largement répandue, cette terminologie est génératrice d'une certaine confusion car les molécules concernées conservent *toujours un chaînon monocarboné intermédiaire*. Les AINS habituellement classés parmi les "arylpropioniques" correspondent en fait à des dérivés arylacétiques ramifiés (le carbone intermédiaire est lui-même porteur d'un groupement méthyle).

Aspirin

"**ASPIRIN®**" est un nom de marque déposé par la firme BAYER.

Étymologie :

- le préfixe "**A**" était une abréviation désignant l'étape d'ACÉTYLATION mise en oeuvre dans la synthèse
- le segment "**SPIR**" était une allusion à l'appellation SPIRÉE donnée à la Reine-des-prés
- le suffixe "**IN**" était, à l'époque, un suffixe classiquement utilisé en chimie industrielle.

Benzophénone

Synonyme : diphénylcétone

Bio-isostères

La bio-isostérie entre deux motifs structuraux repose sur l'observation d'un *parallélisme* concernant aussi bien les propriétés *physico-chimiques* que les propriétés *biologiques* des molécules.

COX

Abréviation de "CYCLOOXYGÉNASE"

Eicosanoïdes

"EICOSA" en grec signifie "vingt". Les eicosanoïdes ont une structure caractérisée par la présence de 20 atomes de carbone.

Fénamates

Les fénamates (ou acides fénamiques) sont des dérivés de l'acide anthranilique (= acide amino-2-benzoïque) : ce sont des bio-isostères des dérivés salicylés. *Ne pas confondre avec la structure du DICLOFÉNAC qui est un dérivé arylacétique*

Indole

Système bicyclique résultant de la fusion d'un noyau benzénique et d'un cycle pentagonal pyrrolique.

Injection sous arachnoïdienne

Synonymes : injection **intrathécale** ou **intrarachidienne** ou **spinale**

Désigne une injection dans l'espace sous-arachnoïdien (entre l'arachnoïde et la pie-mère) : l'injection est pratiquée au niveau lombaire.

Ne pas confondre avec l'injection épidurale ou péri-durale (injection entre le ligament jaune interépineux et la dure-mère).

IRA

Insuffisance rénale aiguë

PG

Abréviation de "PROSTAGLANDINE"

PGHS

Abréviation de *Prostaglandine H Synthase*.

Les appellations "*Prostaglandine H Synthase*" et "*Cyclooxygénase*" sont le plus souvent confondues. En fait, la PGHS réunit deux activités enzymatiques distinctes :

— une activité dioxygénasique, responsable de l'oxydation de l'AA en prostaglandine G2 (PGG2)

— une activité peroxydasique, impliquée dans la réduction de PGG2 en PGH2.

Au sens strict, la cyclooxygénase correspond uniquement à la première activité.

PLA2

Abréviation de "Phospholipase A2"

Spondylarthrite ankylosante

Maladie inflammatoire de la colonne vertébrale

Toxidermies

Les toxidermies sont des réactions cutanées sévères, induites par certains médicaments (dont les AINS). Parmi les formes les plus graves figurent le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell.

Ce sont des dermatoses bulleuses se traduisant par une nécrolyse épidermique avec décollement cutané, pouvant être très étendu. Le mécanisme est immuno-allergique.

Index

Acétylsalicylique (acide)...	p.21	Cyclooxygénase (isoforme COX-1).....	p.10	Niflumique (acide).....	p.23
Acide (6-méthoxynaphtalène)acétique (= 6-MNA).....	p.37	Cyclooxygénase (isoforme COX-2).....	p.11, 58	Oxicams.....	p.38, 39
AINS (classification).....	p.13, 15	Diclofénac.....	p.25, 29, 54	Parécoxib sodique.....	p.42
AINS indoliques.....	p.26	Effets cardiovasculaires....	p.47	Phospholipase A2.....	p.7
AINS ramifiés.....	p.32, 33, 35	Eicosanoïdes.....	p.7	Piroxicam.....	p.15, 39
AMPK (voie de signalisation) p.21		Étodolac.....	p.25, 31	Prostacycline.....	p.8
Anthranilique acide (dérivés) p.23, 24		Étoricoxib.....	p.42	Prostaglandines.....	p.8
Arachidonique (Acide).....	p.7	Facteur nucléaire NFκB.....	p.21	Prostanoïdes.....	p.7, 51
Arylacétiques (dérivés) p.25, 26, 28, 29		Facteur nucléaire NF-kB... p.52		Réactions d'intolérance. p.39, 48	
Arylpropioniques (dérivés) p.32, 33, 35		Rofécoxib.....	p.47	Salicylique (acide).....	p.21
Arylpropioniques (dérivés apparentés).....	p.37	Fénamates.....	p.23	Signalisation cellulaire (effets des AINS).....	p.52
Aspirine.....	p.15, 18, 20, 22, 52	Ibuprofène.....	p.33, 56	Sudoxicam.....	p.57
Canal artériel (fermeture du) p.56		Indométacine.....	p.15, 25, 26, 56	Sulindac.....	p.25, 28
Célécoxib.....	p.42, 58	Kétoprofène.....	p.35	Ténoxiam.....	p.39
Coxibs.....	p.41, 42	Kolbe-Schmitt (réaction de) p.18		Thromboxane.....	p.8
Cyclooxygénase.....	p.8	Leucotriènes.....	p.7	Toxicité digestive.....	p.45
		Méfénamique (acide)....	p.15, 23	Toxicité hépatique (prévention).....	p.57
		Méloxiam.....	p.39, 57	Valdécoxib.....	p.42
		Nabumétone.....	p.37		
		Naproxène.....	p.37		