



**INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES**  
**Université de Constantine Mentouri 1**

# **Chapitre 6:**

# **LES ANTI-INFLAMMATOIRES**

**D<sup>r</sup> Beroual K** (Maitre de Conférences)  
**D<sup>r</sup> Torche S** (Maitre assistante)  
**D<sup>r</sup> Bensegueni L** (Ancienne Maitre assistante)

## I-NOTION DE SUR L'INFLAMMATION

### I-1-Introduction

Une inflammation est une **réaction de défense immunitaire stéréotypée** d'un être vivant face à une lésion (agression): infection, brûlure, allergie, traumatisme.

L'inflammation est définie comme une réaction de défense non spécifique de l'organisme soumis à une agression. L'agresseur est nommé «agent phlogogène».

Il est généralement exogène, Il peut être soit chimique, physique ou biologique (bactérien, viral, parasitaire ou mycologique), il peut être un venin, toxine végétale ou molécule naturelle comme le pollen). Il est quelques fois endogène (auto antigènes), l'organisme réagit alors contre ses propres constituants lors des dérèglements de son système immunitaire.

Elle permet de neutraliser l'agent pathogène et de réparer les tissus lésés.

Les cinq points cardinaux (essentiels) de l'inflammation: «**Rubor- Tumor- Calor- Dolor et Functio laesa** ».

La réaction inflammatoire est un phénomène physiologique complexe qui met en jeu une série de modification vasculaires et une accumulation de cellules, résultant de l'activation locale de médiateurs d'origine humorale et cellulaire.

Le processus inflammatoire permet le plus souvent le maintien de l'intégrité biologique. Cependant, la modification des équilibres des médiateurs ou la synthèse anormale de certains composés de l'inflammation peut conduire à une évolution défavorable de celle-ci.

Bien que les symptômes de l'inflammation soient multiples et variés, elles obéissent toujours au même mécanisme qui comprend diverses phases dépendantes les unes des autres et se succédant toujours dans le même ordre.

### I-2-Etapes inflammatoire

#### Phase vasculaire

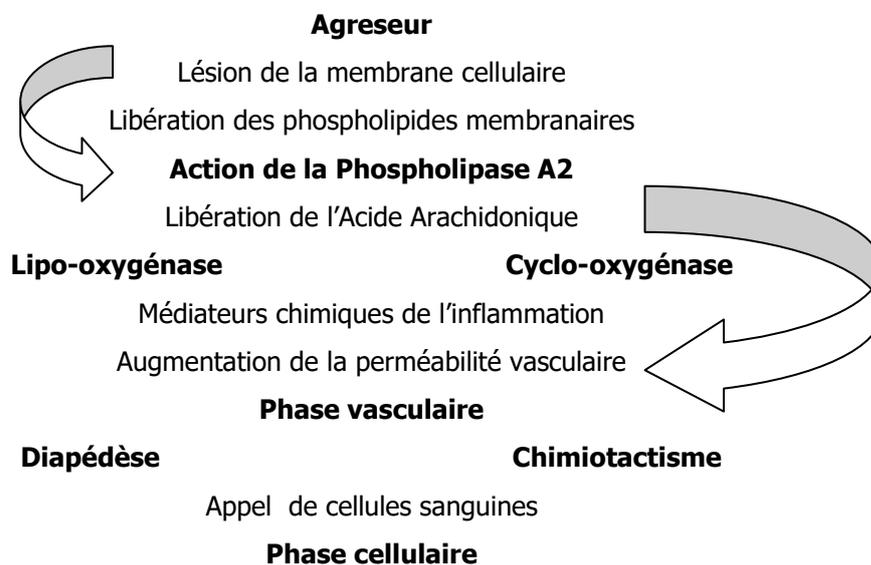
Face à l'agression les cellules sanguines circulantes libèrent les amines vaso-actives. Une vasodilatation artérielle et veineuse avec accélération du flux sanguin (érythème), une augmentation de la perméabilité vasculaire (œdème) et la migration et l'activation des cellules circulantes sont constatés.

### Phase cellulaire

La diapédèse des cellules poly- et mononucléées. Ces cellules sont attirées au site de l'inflammation par **chimiotactisme**, puis activées par plusieurs facteurs dont les cytokines et les prostaglandines ainsi les phospholipases : déstructuration des micro-organismes, de phagocytose, élimination des tissus lésés ou débris cellulaires sont des dérivés de l'acide arachidonique et des enzymes

### Phase de réparation

La formation du tissu cicatriciel qui fait suite à la prolifération des fibroblastes et la formation des fibres de collagène et des mucopolysaccharides : matrice cellulaire



**Figure 1: Mécanisme simplifié de l'inflammation**

La réaction de défense est un mécanisme très puissant développé par l'organisme agressé mais si elle est entretenue, elle devient elle-même un agresseur dangereux qu'il faut arrêter par les médicaments : **ANTI-INFLAMMATOIRES**

### Classes majeures

- Les anti-inflammatoires stéroïdiens : AIS ou (glucocorticoïdes) agissent surtout sur la phase cellulaire
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens : AINS agissent surtout sur la phase vasculaire

En plus, certaines enzymes d'origine animale (trypsine) ou végétale (bromélaïne), ou du diméthylsulfoxyde mécanismes variés pas encore complètement élucidés

## **II-ANTIINFLAMMATOIRES STEROIDIENS**

### **II-1-Définition**

Les antiinflammatoires stéroïdiens (corticoïdes ou glucocorticoïdes) constituent un ensemble de substances hormonales, soit d'origine naturelle, secrétées par la corticosurrénale, soit obtenues par semi-synthèse voire par synthèse totale.

Ils se caractérisent sur le plan chimique par leurs structures stéroïdique et sur le plan pharmacologique par des propriétés essentiellement anti inflammatoires d'où le nom qu'on leur donne : anti inflammatoires stéroïdiens.

### **II-2-Importance**

Les corticoïdes sont particulièrement importants sur le plan thérapeutique, ils forment la classe des anti-inflammatoires stéroïdiens par opposition aux anti-Inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ils sont largement utilisés tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire, on parle de corticothérapie.

Ils représentent une vaste classe de composés **semi-synthétiques**, dérivés de la cortisone ou de l'hydrocortisone, et qui ont de larges indications dans des maladies diverses où l'inflammation joue un rôle prépondérant.

Leur aptitude à inhiber la synthèse de toutes les substances pro-inflammatoires associées aux stades précoce et tardif de l'inflammation leur confère une **efficacité supérieure** à celle des AINS. Cependant, ces composés sont loin d'être inoffensifs et sont à l'origine de nombreux effets secondaires.

### **II-3-Structure**

Les GC constituent un groupe très homogène sur le plan structural. Ils dérivent tous du noyau prégnane. À partir du (hydro-cortisone) ou de la cortisone, la synthèse de nouvelles molécules est réalisée ayant une activité anti-inflammatoire plus marquée ou de durée d'action plus longue, mais également un pouvoir minéralocorticoïde plus réduit que la molécule mère.

## II-4-Corticoides naturels : (Rappel)

Du fait qu'ils présentent des fonctions oxygénées sur le C11, à laquelle certains auteurs rattachent leur **activité biologique**, Ces composés sont désignés : 11 oxy-stéroïdes

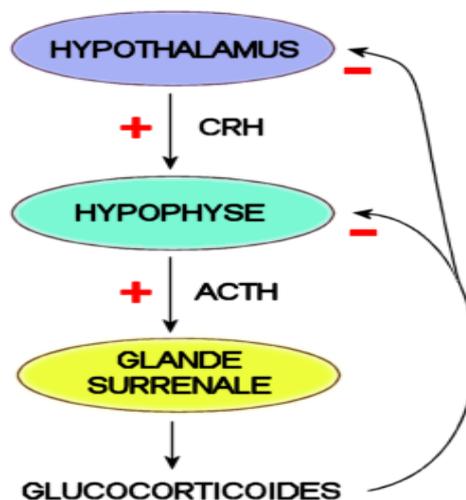
Le cortisol (hydrocortisone): c'est le 11 $\beta$ , 17, 21 trihydroxy- 4 pregnène 3,20-dione

La cortisone provient de l'oxydation du cortisol par déshydrogénation sur le C11

L'hypothalamus synthétise de la corticolibérine ou CRF (**Cortisol Releasing Factor**) qui stimule la libération d'ACTH (**adenocorticotrophine hormon**) par l'hypophyse.

Le stimulus de la sécrétion du cortisol est l'ACTH hypophysaire. Le cortisol et les autres glucocorticoïdes suppriment toutes les phases de la réaction inflammatoire (exsudation, prolifération, cicatrisation). Cette action par l'intermédiaire d'une protéine (lipocortine). Elle inhibe la phospholipase A<sub>2</sub>, enzyme qui intervient dans la synthèse de l'acide arachidonique. Ainsi la synthèse des médiateurs de l'inflammation (prostaglandines et des leucotienes) est inhibée. La synthèse de lipocortine est sous la dépendance des glucocorticoïdes

- l'ACTH stimule la libération de glucocorticoïdes (et plus modérément des minéralocorticoïdes) par les surrénales
- les GC exercent un rétrocontrôle négatif sur la libération d'ACTH et de CRF



**Figure2 : Contrôle hypothalamo – Hypophysaire de la sécrétion de Cortisol**

- Pour la libération de l'Aldostérone, le stimulus est l'Angiotensine 2
- La concentration plasmatique des corticoïdes naturels suit un rythme circadien parallèle à celui de l'ACTH
- 70% augmente à partir de 2 H du matin pour être maximale à 8 H puis décroît (un rythme circadien)

## II-5-Corticoides artificiels

Dérivés synthétiques ou des produits de demi-synthèse de la Cortisone et surtout du Cortisol

- Dérivés de la Cortisone :  
Prednisone ou Delta Cortisone
- Dérivés du Cortisol : à partir des quelles dérivent un grand nombre de molécules:  
Fluorocortisone, Bethamethazone, Prédnisolone  
Paramethazone , Dexamethazone, Flucinolone

## II-6-Classification

- les GC d'action courte (cortisone, hydrocortisone) dont les effets thérapeutiques durent moins de 12 heures
- les GC d'action intermédiaire (prednisone, méthyl-prednisolone, triamcinolone) dont l'action dure entre 12 et 36 heures ; leur pouvoir anti-inflammatoire est cinq à dix fois supérieur à celui du cortisol ;
- les GC à longue durée d'action (bétaméthasone, dexaméthasone) qui agissent entre 36 et 54 heures; leur pouvoir anti-inflammatoire est 25 à 30 fois plus élevé que celui du cortisol.

Cette classification est toutefois d'un intérêt limité en raison de l'influence de la forme chimique utilisée. Ainsi, la durée d'action de la dexaméthasone passe de 48 heures en moyenne sous forme d'hémisuccinate sodique à 7 ou 10 jours sous forme d'acétate.

## III-ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES CORTICOÏDES

### III-1-Pharmacocinétique

#### III-1-1-Résorption

- Administrés par la voie orale:

Ils présentent tous une résorption orale à la fois rapide et complète (**liposolubilité**) quelle que soit la forme chimique employée

Exemples:

Chez les ruminants, les corticoïdes sont détruits dans le rumen.

Chez le cheval, la prednisolone présente une bonne biodisponibilité. En revanche, la biodisponibilité de la prednisone est nulle.

- Par la voie parentérale (IM):

La résorption varie selon la nature de l'ester administré. Elle est immédiate pour les esters **hydrosolubles** en **solution aqueuse**; ils sont directement disponibles, **immédiatement** résorbés par filtration au niveau des espaces inter cellulaires des capillaires sanguins

- Des formes d'action immédiate adaptées aux traitements d'urgence. Ils agissent rapidement en quelques minutes, mais leur action est brève, de 12 à 18 heures.

#### **Seules les formes hydrosolubles sont administrées par IV**

La résorption est **différée** pour les esters **liposolubles** et pour les acétonides en **suspension aqueuse**. Ils constituent des formes à **effet retard ou semi-retard**. Ils agissent au bout de plusieurs heures et leur **durée d'action est longue** jusqu'à 3 semaines

- Par la voie percutanée la résorption dépend de l'état **d'intégrité du revêtement cutané**
- Par les voies intra-articulaire et intra-mammaire, les corticoïdes passent dans la circulation générale

### **III-1-2-Diffusion**

Dans le sang, 96% du cortisol circulant est fixé aux protéines plasmatiques. La liaison est assurée par deux protéines :

- Une protéine de liaison spécifique la transcortine ou corticosteroid binding globulin (CBG), une grande affinité pour lier le cortisol **et prednisolone**
- L'albumine. (**Tous les glucocorticoïdes**)

Les corticoïdes naturels sont davantage fixés aux protéines plasmatiques que les composés artificiels d'où leur moindre diffusion tissulaire et leur plus faible activité biologique. Seules les formes libres non liées sont biologiquement actives.

A partir du sang, les corticoïdes diffusent dans tous les tissus de façon large et homogène sans accumulation préférentielle

Ils pénètrent facilement dans le milieu intracellulaire, se fixent intensément sur les tissus et se concentrent dans les cellules d'où leur activité biologique au delà de leur présence dans le sang.

Ceci explique les discordances entre les  $\frac{1}{2}$  vies plasmatiques et la durée de leurs effets biologiques beaucoup plus longue pour tous les corticoïdes.

Les  $\frac{1}{2}$  vies plasmatiques varient de 90 à 300 mn, alors que la durée d'action varie de 12 à 96 h selon les composés.

L'effet biologique des glucocorticoïdes est dû aux

- **Effets génomiques**

Le mécanisme d'action génomique est responsable de la majorité des effets anti-inflammatoires des GC. Ces effets ne sont généralement pas observés avant **30 minutes** en raison du temps nécessaire que met le complexe GCRGc à se former et à initier la modification de l'expression protéique.

**Tableau I : Corticoïdes :  $\frac{1}{2}$  vies plasmatiques &  $\frac{1}{2}$  vies biologiques**

<b>CORTICOÏDE</b>	<b>PLASMATIQUE (mn)</b>	<b>DUREE D'ACTION (Heures)</b>
<b>Cortisone</b>	90	8-12
<b>Hydrocortisone</b>	90	8-12
<b>Prednisolone</b>	≥ 200	18-36
<b>Méthylprednisolone</b>	≥ 200	18-36
<b>Triamcinolone</b>	≥ 200	18-36
<b>Dexaméthasone</b>	≥ 300	36-54
<b>Bétaméthasone</b>	≥ 300	36-54
<b>Fluméthasone</b>	≥ 300	36-54

**III-1-3-Biotransformation**

Dès la première réaction, les corticoïdes perdent leur activité biologique, le plus souvent d'une manière irréversible. À quelque exception, tous les esters doivent être hydrolysés (dans le sang, soit dans le foie) par des estérases, pour libérer la fraction active car un radical (-OH) en C21 est nécessaire à la fixation sur les récepteurs intracellulaires des corticoïdes. D'autres font l'objet d'une activation métabolique par réduction de la fonction cétone portée par le carbone C11 (La cortisone et la prednisone).

**III-1-4-Elimination**

Principalement par voie rénale, secondairement par voie biliaire sous forme inchangée et sous forme de métabolites. La vitesse d'élimination varie en fonction de la forme chimique employée

- Chez les bovins, elle est pour 2/3 urinaire et 1/3 par les fèces
- Le dosage du cortisol urinaire est exploité pour le diagnostic de l'hypercorticisme chez le chien (syndrome de Cushing)
- Les corticoïdes sont recherchés dans les urines dans le cadre du contrôle antidopage chez le cheval de sport.
- L'élimination des corticoïdes se fait également dans le lait
- Les niveaux résiduels dépendent de la nature de l'ester utilisé, ce sont les esters de monoacides qui laissent les résidus les plus persistants.

**III-2-Pharmacodynamie**

A l'instar des prostaglandines, leur synthèse dépend de l'acide arachidonique. En ce sens, l'effet des GC diffère de l'acide acétylsalicylique qui bloque préférentiellement la cyclo-oxygénase ; celle-ci ne fait pas partie de la voie de synthèse des leucotriènes.

**III-2-1-Mode d'action des corticoïdes**

Après transfert du complexe corticoïde récepteur vers le noyau, il y a soit activation ou inhibition de l'expression de différents gènes (cellules de la synthèse de protéines enzymatique).

L'activation du récepteur du cortisol induit une synthèse de protéine (lipocortine), protéine qui **inhibe la phospholipase A2**. Mais, elle induit aussi la répression de gènes tels ceux qui codent pour l'ACTH (rétrocontrôle négatif), de nombreuses cytokines ou de collagénases et de la stromélysine. Ces effets peuvent être directs ou passer aussi, au moins en partie, par la répression de l'expression des protéines codées par les proto-oncogènes.

### **III-2-2-Propriétés pharmacologiques**

En dehors de la participation à la réaction inflammatoire. Les GC jouent un rôle important dans la régulation des réactions immunitaires et le métabolisme énergétique de nombreux tissus.

Les GC produisent des effets immunosuppresseurs et antiallergiques à des posologies plus élevées que celles requises pour leur activité anti-inflammatoire. Tandis que de très fortes doses sont souvent nécessaires pour limiter les réactions de l'immunité humorale. Leur effet antiallergique est essentiellement attribué à l'inhibition de la dégranulation des basophiles et des mastocytes. Leur utilisation dans de nombreuses affections inflammatoires est également associée à une inhibition de l'axe hypophysocortico-surrénalien et à une exacerbation de leurs effets métaboliques.

Ces effets sont dépendants de **l'espèce animale, du type** et de la **dose du GC** utilisés, ainsi que de la **durée** du traitement instauré.

#### **Effets anti-inflammatoire et anti-allergique**

Les corticoïdes sont doués d'un effet constricteur et de diminution de la perméabilité capillaire entraînant une réduction de translocation liquidienne et cellulaire au niveau de la zone agressée.

Les glucocorticoïdes agissent à un stade précoce, ils inhibent comme les AINS la voie de la cyclo-oxygénase, mais en plus inhibent la voie de la lipo-oxygénase

Par ailleurs, les corticoïdes diminuent l'activité des fibroblastes donc de la formation du collagène, conduisant au ralentissement des phénomènes de cicatrisation.

Parallèlement, les corticoïdes limitent les réactions d'hypersensibilité de tous types et diminuent l'immunité humorale et cellulaire.

## Autres effets biologiques

### 1. Rétroaction hypophysaire (feed back négatif)

Les corticoïdes stimulent le rétrocontrôle négatif du cortisol sur l'axe hypothalamo-hypophysaire se traduisant par une inhibition de la sécrétion d'ACTH et de CRF

Ils provoquent, chez toutes les espèces une hypocortisolémie par défaut de stimulation après une **corticothérapie à long terme**.

### 2. Effets métaboliques

#### \*Métabolisme glucidique

Le rôle physiologique du cortisol est de fournir aux tissus des substrats énergétiques (glucose, acides gras).

A long terme, l'individu n'a pas besoin de cet excédent énergétique et l'accumulation de divers substrats devient source d'effets secondaires gênants

Il en résulte une hyperglycémie qui s'installe rapidement malgré une augmentation de la glycogénogénèse hépatique.

#### \*Métabolisme protidiques

Les corticoïdes stimulent à long terme le catabolisme protidique, avec libération d'acides aminés glucoformateurs nécessaires à la néoglucogénèse hépatique. Cet effet participe à la diminution de la synthèse de la substance fondamentale (atteinte de la trame protéique osseuse conduisant à l'ostéoporose. Cette protéolyse aboutit à **l'amyotrophie** chez l'adulte **et le retard de croissance** chez le jeune.

#### \*Métabolisme lipidique

Les AIS favorisent une lipolyse permanente d'où augmentation de la concentration d'acides gras libres et du glycérol (le glycérol servira de substrat à la néoglucogénèse).

Au niveau du tissu adipeux la lipogénèse est inhibée par blocage de la pénétration du glucose dans les adipocytes, c'est : l'effet anti-insuline

Au niveau hépatique par contre les corticoïdes permettent la re-synthèse des triglycérides mais avec une modification de la répartition des graisses de réserve (facio-tronculaire : visage, cou et dos) qui caractérise le syndrome de Cushing chez l'homme.

### \*Métabolisme phosphocalcique

Les corticoïdes entraînent à la fois une diminution de son absorption intestinale (effet anti-vitamine D) et de sa réabsorption tubulaire rénale.

La tendance hypo-calcémique qui en résulte entraîne un hyper-para-thyroïdisme réactionnel tendant à accroître la résorption osseuse (décalcification).

Un risque d'ostéoporose existe alors lors de traitement prolongé chez les sujets âgés. L'élimination urinaire des phosphates combinée à la calciurie est à l'origine des lithiases urinaires.

### \*Système immunitaire

Aux doses physiologiques, adaptées aux besoins de l'organisme, les corticoïdes n'ont aucune action négative sur le système immunitaire mais si la corticothérapie se prolonge, des effets immunodépresseurs apparaissent favorisant la multiplication des agents infectieux. Ceci est lié au fait qu'ils inhibent la réponse immunitaire non spécifique

- L'injection de la dexaméthasone chez BV peut entraîner une réactivation et une sécrétion du virus de la rhinotrachéite bovine.
- Le prednisolone chez le chat peut être à l'origine d'une excrétion du virus de la rhinotrachéite féline.
- Les corticoïdes, par ailleurs, augmentent la fréquence des mammites chez la vache laitière

Pour pallier à ces inconvénients, bien que controversée, l'association corticoïde antibiotique est systématique lors d'infection.

- Les corticoïdes ne doivent pas être utilisés **seuls sauf dans les états urgents (choc)**
- L'action anti inflammatoire et immunodépresseive des corticoïdes sont exploités en thérapeutique médicale humaine dans les pathologies **auto- immunes et dans les réactions de rejets d'organes greffés**

**\*Effets sur la muqueuse digestive**

Il existe une action ulcéreuse liée à :

l'hypersécrétion chlorhydrique

Lésions de la muqueuse et perturbation de la micro circulation



Absence de réparation tissulaire

Hémorragies plus au moins graves

**\*Effets sur le SNC**

Les corticoïdes jouent un rôle encore mal défini dans le système nerveux central.

A dose élevée, ils induisent surtout chez l'homme une excitation qui conduit à l'euphorie (bien être) l'excitation, l'agitation, l'insomnie et une augmentation de l'appétit (hyperphagie)

Chez les animaux (observation faite chez les carnivores) un effet inverse caractérisé par une dépression généralisée

Ils ont un effet psychostimulant, lié à **l'hyperglycémie** d'une part et d'autre part à une **baisse de la synthèse de la sérotonine**

**\*Effet sur le sang et la moelle osseuse**

Les corticoïdes élèvent le taux d'hémoglobine, le nombre d'hématies. A l'opposé, ils diminuent le nombre de lymphocytes, d'éosinophiles, de monocytes et de basophiles

**\*Effets cardiovasculaires et respiratoires**

Les corticoïdes augmentent le rythme cardiaque directement et par une action permissive pour les catécholamines, ils stimulent l'expression et la réaction des récepteurs B adrénergiques

**\*Chute de la lactation et de la production de laine**

**\* Avortements**

Chez les ruminants, en particulier chez la vache, l'action de corticoïdes dans le dernier tiers de la gestation peut entraîner l'avortement, même lorsque ceux ci sont employés par une voie locale, comme l'administration intra mammaire.

**\*Augmentation de l'incidence des fourbures**

### \*Syndrome de cushing iatrogène

C'est le risque majeur, lorsque les corticoïdes sont employés à **long terme**, surtout chez le chien, il est rare chez le chat. Ce syndrome se traduit par une alopécie, un amaigrissement de la peau, une calcinose cutanée une polyurie, polydipsie importante, une modification de la silhouette en relation avec la redistribution fascio-tronculaire des masses adipeuses et une amyotrophie.

Les effets néfastes des corticoïdes sont nombreux, ils sont limités lors d'administration unique ou lors de traitement de courte durée même avec des doses massives.

En revanche, on observe des effets indésirables, parfois sévères lors d'une utilisation prolongée ou d'administration répétée de formes retard.

C'est pour ces raisons qu'il faut les utiliser d'une manière rationnelle, En respectant quelques règles d'utilisation.

### III-2-3-Etude thérapeutique

Les indications de la corticothérapie sont multiples. En raison de la **diversité de leurs effets**, les **risques** encourus lors de leur utilisation sont également nombreux.

De ce fait, il est nécessaire de distinguer :

- \*Les **indications absolues** où la corticothérapie est une nécessité,
- \*des indications **relatives** où elle peut apporter une aide certaine,
- \*enfin des indications **accessoires** où l'emploi d'autres substances lui est préférable

#### 1-Indications

En raison de leurs puissantes propriétés **ant inflammatoires, antiallergiques et immunosuppressives**. Les GC ont des indications très variées

Selon la dose, leur utilisation peut être soit **physiologique substitutive** dans le cadre des insuffisances surrénaliennes, soit **pharmacologique, anti-inflammatoire et immunosuppressive**.

Selon la durée du traitement instauré, deux types d'indications peuvent être distingués.



### **5-Interaction médicamenteuse**

Les médicaments inducteurs enzymatiques (rifampicine, phénytoïnes, barbituriques) peuvent diminuer l'efficacité des CG, en augmentant leur dégradation hépatique.

Il faut éviter les médicaments responsables de torsades de pointe, et surveiller la prise d'anticoagulants oraux et antihypertenseurs, d'antidiabétiques, de salicylés, de digitaliques et de médicament hypokaliémiants chez l'homme.

### **6- Modalité d'arrêt du traitement**

L'administration prolongée de GC s'accompagne d'une freination hypophysaire pouvant être à l'origine d'une insuffisance surrénalienne aiguë (maladie d'Addison), bien que rare chez l'animal.

L'arrêt du traitement doit, dans ce cas, être progressif, et se faire selon un rythme qui prend en compte l'évolution de la maladie sous-jacente en s'appuyant sur une surveillance clinique et biologique.

L'injection d'ACTH en cours ou en fin de traitement permet d'éviter l'atrophie de la corticosurrénale.

### **BILAN :**

Les corticoïdes sont largement distribués dans l'organisme en regard de leur caractère neutre et liposoluble

Leur pharmacocinétique se caractérise par des temps de  $\frac{1}{2}$  vie biologiques beaucoup plus longs que les temps de  $\frac{1}{2}$  vie plasmatiques.

Au cours de leur cheminement dans l'organisme les corticoïdes exercent leur activité pharmacologique.

Les corticoïdes sont des inhibiteurs de la phospholipase A<sub>2</sub>, d'où une inhibition de la cascade de l'acide arachidonique. Ils possèdent de ce fait une action anti inflammatoire puissante, mais aussi anti allergique.

Ils sont des médicaments efficaces mais responsables de nombreux effets secondaires. Il ne faut les administrer qu'avec une grande précaution, en traitement de courte durée et sauf s'ils sont réellement nécessaires

D'une manière générale, le recours à la corticothérapie doit faire suite à un raisonnement clinique et un diagnostic complet, pour cela il est impératif de respecter les règles thérapeutiques de base.

## **IV-ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS**

### **IV-1-Définition**

AINS = Substances organiques artificielles

Les AINS forment une classe chimiquement hétérogène mais présentant un caractère aromatique liposoluble à prédominance acide non stéroïdiques. Douées de propriétés **anti-inflammatoires, analgésiques** et/ou **antipyrétiques**.

### **IV-2-Pharmacie chimique**

- **Acides faibles +++**

Propriétés anti-inflammatoire dominantes

- **Neutres ou bases faibles**

Propriétés analgésiques et antipyrétiques dominantes

Principaux groupes :

- 1. Salicylés ( Acide salicylique, Salicylate de méthyle)
- 2. Acétanilides (Phénacétine, Paracétamol)
- 3. Pyrazolés (Phénazone, Oxyphenbutazone)
- 4. Fénamates (Flumixine, Acide Niflumique)
- 5. Acides aryl-alcanoïques (Diaclofenac, Kétoprofène)
- 6. Oxicams et nimésulide (Méloxicam et piroxicam)
- 7. Coxibs (Firocoxib , Déracoxib)
- 8. Composés mineurs (Diméthylsulfoxyde : DMSO, Alphachymotrypsine)

### **IV-3-Pharmacocinetique**

Dominée par leur caractère acide faible et la liposolubilité de leur forme non ionisée

- **1** Composés acide faible (pKa : 3 à 6)

Groupement carboxylique ou hydrogène mobile (phénylbutazone)

- **2** Composés neutres ou bases faibles

Dominante analgésique ou antipyrétique

Ces sels permettent la préparation de solutés aqueux d'action immédiate

### **IV-3-1-Absorption**

- **Absorption orale**

Leur absorption digestive est d'une manière générale à la fois rapide et complète chez la plupart des espèces

L'absorption s'effectue aussi bien dans l'estomac que dans le duodénum

Les pics plasmatiques sont le plus souvent atteints en moins d'une demi-heure

- **Absorption parentérale**

Formes injectables des solutions aqueuses qui engendrent une absorption rapide à l'origine d'un effet immédiat.

En application percutanée les AINS diffusent faiblement à l'exception (**DMSO: Diméthylsulfoxyde**)

### **IV-3-2-Diffusion**

Les AINS ont une très grande fixation protéique. Cette même affinité rend les phénomènes de compétition pour le transport sanguin entre AINS et d'autres molécules de médicaments tout à fait gênants (ex : Hypoglycémiant et Aspirine).

Cette même affinité pour les protéines plasmatiques et par contre profitable, car elle existe vis-à-vis des protéines exsudatives dans le foyer inflammatoire.

Ils possèdent une excellente diffusion dans le liquide synovial

Ils passent dans le lait traversent la barrière foeto-maternelle et ± la barrière hémato-encéphalique.

### **IV-3-3-Bio transformation**

Dans la majorité des cas, les métabolites sont inactifs ou doués d'une activité anti-inflammatoire plus faible que celle de la molécule mère.

Des réactions d'oxydation et de conjugaison intenses ont lieu au niveau de l'hépatocyte, ces bio transformations aboutissent (chez certaines espèces) à des manifestations toxiques graves. Cas du Paracétamol chez le cheval

Chat à Déficit en glucuronyl-transférase temps de demi-vie très long (37h)

Risque toxique accru qui conduit à diminuer les doses

Des biotransformations comme les réactions d'hydrolyse ont lieu au niveau de la muqueuse digestive pouvant aboutir chez certaines espèces à des métabolites toxiques :

### Cas de l'Acide Acétyl Salicylique chez le chat

D'autres réactions de biotransformations ont lieu au niveau du rein, dans le plasma et dans le liquide synovial.

### IV-3-4-Elimination

L'élimination urinaire :

La résorption tubulaire a surtout lieu chez les carnivores à cause de l'acidité de l'urine (pH=5-6)

Les AINS sont par contre éliminés plus rapidement chez les herbivores (pH de l'urine plus de 7)

La vitesse de l'élimination des AINS est intermédiaire chez les omnivores (pH= 7cas de l'homme)

Cette influence du pH des urines sur l'élimination des AINS est d'ailleurs exploitée lors d'intoxication avec ces médicaments. **En alcalinisant les urines** par des perfusions de bicarbonates de sodium on accélère l'élimination des AINS.

**Tableau II: Demi vies plasmatiques 'H' comparées de quelques Anti inflammatoires non stéroïdiens**

	<b>Chien</b>	<b>Chat</b>	<b>Vache</b>	<b>Cheval</b>
• Salicylés	9	22-45	0,5-3,7	1-3
• Acide	10,8	5,3	11,3	7,3
• tolfénamique				
• Phénylbutazone	3-6		32-60	5-9
• Mavacoxib	2-3 semaines			
• Déracoxib	3	7-8		12
• Méloxicam	12-36	37	13	3

#### IV-4-Propriétés pharmacologiques

En pratique vétérinaire, l'intérêt thérapeutique des AINS repose sur trois propriétés majeures : Anti-inflammatoire, Anti-pyrétique, Analgésique mineur.

Les AINS agissent sur :

- la phase précoce de l'inflammation : au stade de l'inflammation congestive c'est à dire la phase vasculo-sanguine

Les AINS limitent les réactions vasculaires en s'opposant fortement à la libération d'amines responsables des réactions vaso-actives : C'est l'effet anti-inflammatoire

Par leur action directe sur le centre thalamique de la perception de la douleur d'une part et par la prédominance de **l'inhibition complète des prostaglandines bradykinine histamine, (au niveau périphérique : tissu enflammé)** (la 2<sup>ème</sup> douleur due à l'excitation chimiques des nerfs) : l'effet analgésique

Par leur action au niveau des centres régulateurs de la température corporelle en diminuent la production de la chaleur au niveau cellulaire : C'est l'effet antipyrétique

En pratique médicale humaine une autre propriété à été mise à profit : **l'inhibition de la production du thromboxane A2** qui augmente le temps de saignement.

Leur pouvoir anti-agrégant plaquettaire donc comme anti-coagulants.

#### IV-5-Mécanisme d'action

Les AINS agissent en réduisant la production des médiateurs de l'inflammation par **inhibition de la biosynthèse des prostaglandines et spécifiquement de la Cyclo-oxygénase.**

du mécanisme inflammatoire, la cyclo oxygénase enlève un hydrogène du C13 de l'acide arachidonique, puis elle catalyse l'oxygénation et la cyclisation de cet acide arachidonique aboutissant ainsi aux médiateurs de l'inflammation.

- Lors du mécanisme anti-inflammatoire, la zone active de la cyclo oxygénase qui accepte la fonction COOH de l'acide arachidonique accepte celle de l'AINS ce qui conduit à l'inhibition de l'effet de la cyclo oxygénase sur l'acide arachidonique

L'inhibition sélective de la COX-2 est probablement responsable de l'effet anti-inflammatoire des AINS, ces derniers ne sont qu'en partie sélectifs de l'inhibition des COX-1 qui serait responsable de leur toxicité gastro intestinale.

## **IV-6-Indications des AINS**

Systemes : ostéo-articulaire, urogénital, vasculaire, nerveux et Pathologie infectieuse

\*\*En traitement de longue durée dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, et les arthroses douloureuses

\*\*En traitement de courte durée ; en rhumatologie, traumatologie, ORL, stomatologie, urologie et gynécologie

**Le paracétamol** n'a pas d'effet anti-inflammatoire significatif mais largement utilisé comme analgésique léger lorsque la douleur n'as pas de composante inflammatoire.

## **IV-7-Effets indésirables**

En médecine humaine, les effets secondaires sont fréquents , non seulement parce que les médicaments doivent être administrés à fortes doses pour une longue période mais aussi parce qu'ils sont largement utilisés chez les personnes âgées et qui sont d'avantage sensibles aux effets secondaires.

- **Communs à tous les AINS**

Ils sont irritants pour la muqueuse gastroduodénale, peuvent induire un bronchospasme, insuffisance rénale, accidents cutanées, peuvent réduire les défenses de l'organisme

- **A certaines familles**

**Les pyrazolés** (phénylbutazone) ont une toxicité hématologique (cytopénie) et une toxicité rénale (rétention hydrosodée, et cutanée (allergie).

**Les indoliques** ont une toxicité neurologique (céphalées, vertiges, dépression)

**Les oxicams** peuvent provoquer des troubles auditifs et des allergies cutanées exceptionnelles

**Les salicylés** peuvent provoquer des réactions cutanées allergiques : œdème de Quincke, urticaire ;

Une intoxication (troubles neurologiques respiratoire et digestifs) est possible chez le nourrisson et l'enfant.

**Les formes pédiatriques d'aspirine ne sont plus utilisées comme antalgique ou comme anti-inflammatoire en Grande Bretagne et aux Etats –Unis.**

#### **IV-8-Contre-indications et précautions d'utilisations**

Elles sont peu nombreuses et reposent sur la **sensibilité propre de chaque espèce**, la principale raison relève de l'importance des différences pharmacologiques d'un même produit d'une espèce animale à une autre.

##### **Sont à proscrire :**

- **L'Acide Acétylsalicylique chez le chat** : chez cette espèce la dose toxique est inférieure à la dose thérapeutique.
- **L'Indométacine chez le chien** : chez cette espèce on observe une toxicité hépatique et digestive

##### **Sont à administrer avec précaution :**

- Chez la plupart des félidés : tous les salicylés sont utilisés avec une grande précaution, l'arrêt du traitement s'impose dès que des signes digestifs apparaissent.
- Chez le chat : toujours chez cette espèce l'utilisation du paracétamol doit se faire sous réserve (avis contesté par certains praticiens).
- Chez les herbivores : l'utilisation de la phénylbutazone par voie orale PBZ est à déconseillée car la présence d'aliments annule la bio-disponibilité du médicament par fixation de la PBZ sur la cellulose alimentaire (la voie parentale reste la meilleure pour les ruminants).

- Chez l'homme : lorsque le terrain est ulcérigène, les précautions sont très rigoureuses, selon l'état du tube digestif, les administrations par voie orale doivent être accompagnées de traitements de couvertures (pansement.) ou mieux encore choisir la voie parentérale.

## **CONCLUSION**

Bien que les modes d'action des corticoïdes et des AINS soient différents , leur association thérapeutique est souvent intéressante et limite ainsi l'utilisation abusive des corticoïdes.

Ces deux classes de médicaments permettent au clinicien de mieux cibler son action tout en tenant compte dans son choix, des divers effets toxiques chez les différentes espèces animales.

Il est toutefois important de préciser que l'utilisation des AINS reste préférable dans tout type d'inflammation et évite ainsi les effets secondaires des corticoïdes

## **Références bibliographiques**

- 1) Bensegueni Tounsi L, 2013-2014: Cours pharmacologie spéciale (chapitre les Anti-inflammatoires) 3<sup>ème</sup> année Docteur vétérinaire - ISVK Constantine.
- 2) Ben Youssef Samir, Rim Hadiji, 2016 : Les corticoïdes en médecine vétérinaires. 1<sup>ère</sup> édition, Service de Pharmacie et Toxicologie. Ecole nationale de médecine vétérinaire. SIDI THABET
- 3) Bousquet-Mélou A, 2015: Cours pharmacologie spéciale, école nationale vétérinaire Toulouse.
- 4) Gazengel Jean-Marie et Orecchioni Anne Marie 2013 : Le préparateur en pharmacie. « pharmacologie). 3<sup>ème</sup> réimpression. Office des Publications Universitaires (282p)
- 5) Mallem, M. Gogny, 2014 : Anti-inflammatoires en médecine vétérinaire EMC Vétérinaire
- 6) Neal Jean-Michael, 2013 : pharmacologie médicale. 5<sup>e</sup> édition de boeck (114p)
- 7) Schordert Michel et collaborateurs, 1992 : Pharmacologie (Des Concepts Fondamentaux aux Applications Thérapeutiques) Volume 2. Réimpression. Office des Publications Universitaires (918p)



Vifs remerciements à Madame **Bensegueni Lynda** qui a enseigné la pharmacologie plus de vingt `ans à l'ISVK qui a eu la gentillesse de nous octroyer ses cours, ainsi qu'au **Pr Ben Youssef Samir** de l'école Sidi Thabet de Tunisie et qui on doit des parties de ce polycopié.