



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie xxx (2014) xxx-xxx

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Bases chimiques et pharmacologiques des AINS

Chemical and pharmacological basics of NSAIDs

P. Tréchet^{*}, J.-Y. Jouzeau

CHU de Nancy, hôpital Central, 29, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 54035 Nancy cedex, France

Résumé

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont très largement utilisés en thérapeutique. Deux iso-enzymes de la prostaglandine-H synthase ont été isolées. PGHS-1 ou COX-1, impliquée surtout dans des mécanismes d'homéostasie et PGHS-2 ou COX-2, principalement exprimée lors de processus inflammatoires. Les AINS inhibent la biosynthèse des prostaglandines avec des effets différents selon l'implication de chacune des deux iso-enzymes. Les AINS inhibiteurs sélectifs de COX-2 (coxibs) n'ont pas, entre eux, le même degré de sélectivité et certains coxibs se sont révélés, lors de leur utilisation, être probablement trop sélectifs vis-à-vis de COX-2. Une augmentation du risque cardiovasculaire était alors mise en évidence. Le rofécoxib était retiré du marché et les autres coxibs contre-indiqués chez les patients présentant des troubles cardiovasculaires. Différentes classifications des AINS sont possibles parmi lesquelles une basée sur la notion de génération et l'autre sur leur structure chimique.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : AINS ; COX-1 ; COX-2 ; Sélectivité ; Classification

Abstract

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are used frequently in daily practice. Two iso-enzymes of prostaglandin-H synthase (PGHS) have been isolated. PGHS-1 (COX-1) is above all involved in the mechanism of homeostasis whereas PGHS-2 (COX-2) is mainly expressed during an inflammatory reaction. NSAIDs classically inhibit the biosynthesis of prostaglandins with different effects, depending on the involvement of each of the two PGHS iso-enzymes. When compared, all NSAID inhibitors selective for COX-2 (coxibs) do not have the same degree of coxib selectivity, and some drugs are much too selective for COX-2. It has been shown that their use was associated with an increased cardiovascular risk. Rofecoxib was withdrawn from the market and other coxibs have been contra-indicated for patients with established cardiovascular disease. Different classifications of NSAIDs are possible, among which is one based on the concept of generation and the other on its chemical structure.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: NSAIDs; COX-1; COX-2; Coxibs; Selectivity; Classification

1. Introduction

Après la découverte des anti-inflammatoires glucocorticoïdes, les molécules anti-inflammatoires de structure non stéroïdienne qui suivirent furent naturellement dénommées anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Historiquement, les AINS constituaient un groupe hétérogène de substances qui permettaient de réduire ou de supprimer les conséquences de la

réaction inflammatoire, sans préjuger de l'étiologie, ni du mécanisme de celle-ci. On sait aujourd'hui qu'ils agissent en inhibant plus ou moins sélectivement les iso-enzymes de la cyclo-oxygénase (COX). Très largement utilisées en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques, antalgiques et pour certaines inhibitrices de l'agrégation plaquettaire, ces molécules sont malheureusement à l'origine d'effets indésirables graves qui dépendent, ou non, de leur mécanisme d'action [1]. Au cours des 30 dernières années, de nombreux AINS ont été retirés du marché ou ont vu leur développement s'arrêter prématurément en raison d'une toxicité anormale. Les AINS restent cependant parmi les médicaments les plus

^{*} Auteur correspondant.

Adresse e-mail : p.trechet@chu-nancy.fr (P. Tréchet).

fréquemment prescrits dans le monde, prescriptions auxquelles il convient d'ajouter une consommation de plus en plus importante via l'automédication [2].

La survenue d'événements cardiovasculaires graves liés à l'utilisation des inhibiteurs sélectifs de COX-2 (coxibs) a eu comme effet, entre autres, de freiner la recherche fondamentale sur cette classe thérapeutique.

2. Histoire de l'ancêtre

Du temps d'Hippocrate, les décoctions de feuilles de saules étaient utilisées pour combattre la douleur et la fièvre. En 1829, un pharmacien français, P.-J. Leroux appliqua à l'écorce de saule les recettes utilisées pour extraire la quinine de l'écorce du quinquina. C'est donc lui qui, le premier, récolta le principe actif de l'écorce de saule. À partir de 1500 g d'écorces de saules séchées, il obtint 30 g de cristaux d'un élément qu'il nomma salicine, dont les chimistes isolèrent par la suite l'acide salicylique. En 1874, l'allemand H. Kolb en fit la synthèse [3].

En 1897, un chimiste allemand, F. Hofmann reprend le protocole de Gerhard, le simplifie et synthétise un acide acétylsalicylique pur et stable (34 ans avant, C.F. Gerhard, jeune chimiste strasbourgeois, avait synthétisé l'acide acétylsalicylique à partir de l'acide salicylique ; il l'avait alors dénommé « acide acéto-salicylique »).

En 1899, la firme Bayer commercialise cette molécule sous le nom Aspirin. L'origine de son nom est : A pour acétyl ; spir pour spisaire ; rin suffixe en chimie industrielle.

Bayer devint un géant mondial de l'industrie pharmaceutique en étant le seul distributeur de l'aspirine jusqu'en 1917. Mais avant la fin de la guerre de 1914, le terme aspirine était déjà considéré, en France, comme un terme générique et la marque Aspirine tombée dans le domaine public [4].

En 1982, J. Vane, B. Samuelsson et S. Bergstrom recevaient le prix Nobel de physiologie et de médecine pour avoir prouvé que les effets antalgiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques de l'aspirine étaient liés à une inhibition de la production des prostaglandines (1971).

3. Les prostaglandines

Le nom de prostaglandine (PG) provient de prostate (V. Euler-1935). Cependant, les prostaglandines sont synthétisées dans presque tous les tissus et agissent comme médiateurs de l'activité cellulaire au cours de nombreux processus. Les prostaglandines sont des médiateurs lipidiques appartenant au groupe des eicosanoïdes (chaque PG possède 20 atomes de carbone [eico] dont un cycle à 5 atomes de carbone) issus du métabolisme d'acides gras polyinsaturés dont le principal est l'acide arachidonique (AA, C20:4). Sa libération par hydrolyse enzymatique à partir des phospholipides membranaires est principalement assurée par les phospholipases A2, qu'elles soient cytosoliques ou sécrétées. Le système enzymatique qui assure les étapes initiales de biotransformation de l'acide arachidonique en prostanoïdes est une enzyme bi-fonctionnelle (dioxygénase et peroxydasique) : la prostaglandine-H synthase (PGHS-1 et PGHS-2). Les différentes biotransformations de l'AA conduisent

à de nombreux métabolites oxydés par des voies autres que celles des cyclooxygénases, telles que la voie des lipoxygénases, celle des isoprostanes... [5].

Les prostanoïdes (prostaglandines, prostacyclines et thromboxanes) ont un rôle essentiel dans plusieurs grandes fonctions physiologiques comme : la cytoprotection digestive, l'hémodynamique rénale et tout particulièrement le maintien de la pression de filtration glomérulaire en cas d'hypoperfusion, l'hémostase primaire et la régulation du tonus vasculaire, le maintien de l'ouverture du canal artériel chez le fœtus, l'ovulation, la nidation et la stimulation de la musculature utérine. Ces médiateurs sont également impliqués dans des processus de prolifération cellulaire et d'immunomodulation, notamment au niveau du tractus digestif et contribuent directement à la genèse de la réaction inflammatoire (vasodilatation, œdème, tuméfaction), mais aussi à celles des processus douloureux associés. Les prostanoïdes agissent de façon autocrine et/ou paracrine [6].

Principaux tissus cibles des PGs et du thromboxane :

- prostacycline (PGI2) : endothélium, reins, cerveau, plaquettes ;
- thromboxane (TxA2) : plaquettes, muscles lisses périvasculaires, macrophages, reins ;
- PGE2 : cerveau, reins, muscles lisses périvasculaires, plaquettes ;
- PGF2 α : utérus, voies aériennes, muscles lisses périvasculaires, œil ;
- PGD2 : mastocytes, cerveau, voies aériennes.

4. Inhibition des iso-enzymes de la COX

Le mécanisme d'action des AINS a été précisé par les travaux de Vane en 1971. Celui-ci reposait principalement sur l'inhibition compétitive, réversible ou non, de la COX [7].

L'année 1991 devait constituer une étape essentielle à la compréhension du mécanisme d'action des AINS avec l'identification de 2 iso-enzymes de la COX : COX-1 et COX-2 (Fig. 1). COX-1 est une forme constitutionnelle exprimée dans la plupart des tissus sous l'influence de stimuli physiologiques qui permet la synthèse de différentes prostaglandines exerçant un rôle important dans de nombreux processus physiologiques. Bien que COX-2 soit exprimée de façon constitutionnelle dans certains organes (reins, cerveau), elle n'est a priori pas fortement exprimée à l'état basal. Elle est essentiellement inductible sous l'influence de stimuli comme les cytokines pro-inflammatoires ou les facteurs de croissance. On la retrouve dans différents types cellulaires (monocytes, macrophages, cellules endothéliales, chondrocytes articulaires...) où son expression va conduire à la biosynthèse des prostaglandines responsables de l'inflammation, de la douleur et de la fièvre [1,6].

Aussi, de façon réductrice, l'inhibition de COX-1 rendrait compte des effets indésirables liés à l'inhibition de la production des prostaglandines tandis que l'inhibition de COX-2 conférerait, presque à elle seule, l'activité anti-inflammatoire. Cette opposition des COXs (bonne-mauvaise)

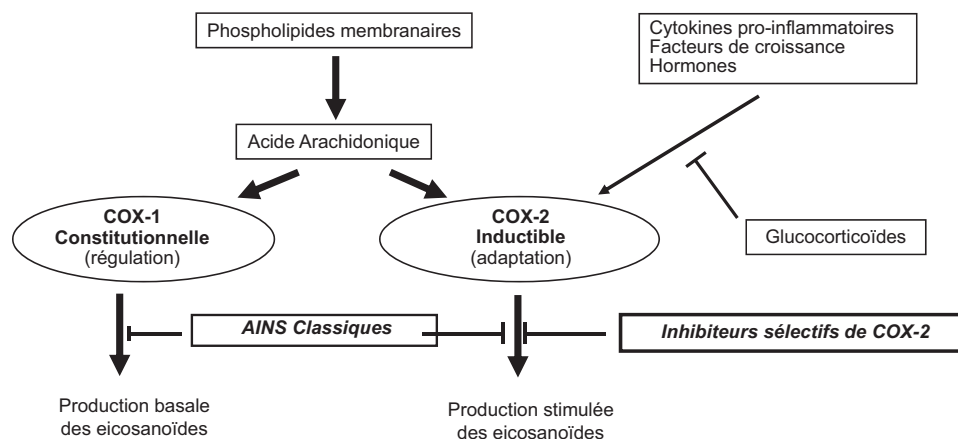


Fig. 1. Mécanisme d'action et effets des AINS [6].

n'a plus cours [1,2]. En effet, la seule inhibition de COX-1 ne rend pas compte de tous les effets indésirables liés aux inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, tandis que de son côté COX-2 joue naturellement un rôle dans des processus physiologiques comme le métabolisme hydrosodé, le métabolisme osseux, la reproduction ou la cicatrisation de la muqueuse gastrique. On admet aujourd'hui que les 2 iso-enzymes ont une répartition uniforme dans les membranes cellulaires où elles sont ancrées de façon monotopique, c'est-à-dire insérées dans un seul des 2 feuillets de la bicouche phospholipidique.

5. Sélectivité des AINS vis-à-vis des iso-enzymes de la COX

La découverte de 2 iso-enzymes de la COX a conduit à créer des systèmes biologiques permettant de comparer le pouvoir inhibiteur des AINS conventionnels, ou en développement, sur chacune des iso-enzymes, puis à cibler des molécules susceptibles d'inhiber sélectivement COX-2 [6,7].

In vivo, la sélectivité d'action des inhibiteurs des COXs est évaluée par la quantification de synthèse de prostaglandines : l'activité inhibitrice sur COX-1 par la production de thromboxane B2 dans le sang total après coagulation et celle sur COX-2 par la synthèse de PGE2 dans le sang total en réponse à une stimulation endotoxinique. Ces évaluations ont confirmé que les inhibiteurs sélectifs de COX-2 étaient avant tout des molécules n'inhibant pas l'activité de COX-1 et non des molécules inhibant plus efficacement l'activité de COX-2 que les AINS classiques (dits « non sélectifs » des COXs) [8].

Certaines molécules qui n'inhibent significativement l'activité COX-1 plaquettaire qu'aux plus fortes posologies recommandées sont appelées « inhibiteurs préférentiels » de COX-2.

Les coxibs de « première génération » se caractérisent chimiquement par :

- l'absence de fonction acide carboxylique qui doit leur conférer un pouvoir irritant digestif moindre ;
- une structure volumineuse comprenant 2 grands cycles aromatiques reliés à un hétérocycle central qui lui confère,

probablement, une liposolubilité supérieure aux AINS classiques ;

- la présence d'un groupement fonctionnel sulfonamide pour célécoxib et parécocix, et d'un groupement fonctionnel méthylsulfone pour rofécoxib et étoricocix.

Cette notion de sélectivité pour les iso-enzymes de la COX a conduit à proposer une classification des AINS avec :

- les inhibiteurs sélectifs de COX-1 (uniquement l'aspirine « faible dose ») ;
- les inhibiteurs non sélectifs des COXs (AINS conventionnels) ;
- les inhibiteurs préférentiels de COX-2 ;
- les inhibiteurs sélectifs de COX-2 (coxibs) [8,9].

Il ne faut pas oublier que certains effets indésirables des AINS peuvent survenir indépendamment de leur niveau de sélectivité et qu'ils ne sont alors pas « COXs-dépendants ».

À noter que le diclofénac, l'ibuprofène, le flurbiprofène et le célécoxib sont métabolisés par l'iso-enzyme CYP2C9 du cytochrome P450. Le parécocix est un précurseur du valdécoxib, lui-même métabolisé par l'iso-enzyme CYP2C9 du cytochrome P450. Les inhibiteurs de cette iso-enzyme exposent à une accumulation de ces AINS et à une augmentation de leurs effets indésirables « dose-dépendants » (exemple d'inhibiteurs de l'iso-enzyme CYP2C9 : cimétidine, fluconazole, voriconazole, fluoxétine, fluvoxamine...).

6. Aspirine « faible dose » et COX-1

L'aspirine est un inhibiteur préférentiel de COX-1 mais l'aspirine à « faible dose » est un inhibiteur sélectif de COX-1.

L'aspirine agit sur la COX par un mécanisme irréversible résultant de l'acétylation d'une sérine située à l'entrée du canal hydrophobe via lequel l'AA migre vers le site catalytique. Cela empêche la formation de PGG2 à partir de l'AA par blocage de l'activité dioxygénase, tandis que l'activité peroxydase reste fonctionnelle. Aucun des autres AINS n'agit selon ce mécanisme particulier et tous sont des inhibiteurs réversibles.

Les plaquettes constituent une cible privilégiée pour l'aspirine car l'absence de noyau les rend incapables de régénérer la COX. Après son absorption digestive, l'aspirine rencontre la majorité des plaquettes au niveau de la circulation portale, c'est-à-dire avant qu'elle ne soit désacétylée par les enzymes hépatocytaires : son activité est alors maximale dans la circulation présystémique, ce qui permet de comprendre qu'une faible dose d'aspirine puisse inactiver la majorité des plaquettes circulantes. Les plaquettes ne contiennent pas de COX-2 mais uniquement de la COX-1. Le thromboxane plaquettaire ne peut donc être issu que de l'activité de la COX-1 (le thromboxane, vasoconstricteur local est un médiateur pro-agrégant). L'affinité de l'aspirine étant plus forte (150 à 200 fois) pour COX-1 que pour COX-2, elle inhibe de façon sélective et durable (à faible dose) la COX-1 plaquettaire, aboutissant à une inhibition totale et irréversible de synthèse de thromboxane A₂. Ce blocage irréversible s'exercera pendant toute la durée de vie plaquettaire (7 jours environ) du fait de leur impossibilité à synthétiser de novo la COX. La prise d'une faible dose d'aspirine est suffisante pour bloquer la production plaquettaire de thromboxane A₂ à plus de 95 % mais, sa prise quotidienne reste nécessaire car la synthèse de thromboxane est présente en quantité significative dès que 10 à 15 % des plaquettes sont reconstitués. Par contre, une prise unique quotidienne d'aspirine n'inhibe pas de façon significative la synthèse de PGI₂ car l'intervalle entre les 2 prises permet à la cellule endothéliale de restaurer une activité COX-1 sans altérer la production de PGI₂ dépendante de COX-2. Les AINS classiques dits « non sélectifs », qui sont des inhibiteurs réversibles de la COX-1 plaquettaire, peuvent, en théorie, inhiber l'agrégation plaquettaire mais uniquement pendant la période où leur concentration sérique est suffisante. Il est probable que la supériorité de l'effet cardioprotecteur de l'aspirine « faible dose » par rapport aux autres AINS soit liée à cette différence pharmacologique. Quant aux AINS récents dits inhibiteurs sélectifs de COX-2, ils inhibent COX-2 sans inhiber la COX-1 plaquettaire et ce, à toutes les concentrations thérapeutiques. L'effet collatéral des inhibiteurs sélectifs de COX-2 est donc l'absence d'inhibition de la COX-1 plaquettaire et, par conséquent, l'absence d'effet anti-agrégant plaquettaire [10,11].

Il paraît alors logique de maintenir la prise d'aspirine « faible dose » en cas de prise concomitante d'un coxib chez un patient à risque cardiovasculaire.

7. Structure des COXs

Les structures tridimensionnelles des deux iso-enzymes ont été établies par radiocristallographie et sont connues depuis 1994 pour COX-1 et 1996 pour COX-2.

Les COXs sont des protéines membranaires monotopiques. Les interactions spatiales entre le domaine enzymatique et le motif de liaison à la membrane délimitent un long canal hydrophobe dans lequel est métabolisé l'acide arachidonique. La comparaison des 2 sites actifs des iso-enzymes de COX a confirmé le rôle commun essentiel de plusieurs acides aminés : arginine, tyrosine, sérine et, d'autre part, les éléments suivants :

- le site actif de COX-2 est plus large (à peu près 25 %) et plus volumineux (à peu près 17 %) que celui de COX-1 ;
- le site actif de COX-2 possède une poche latérale supplémentaire par rapport à celui de COX-1 (substitution d'un acide aminé par un autre de taille différente) ;
- le site actif de COX-2 possède une voûte apicale plus flexible que celle de COX-1 ;
- enfin, COX-2 est plus flexible que COX-1 car elle peut exister sous plusieurs conformations [5,6].

8. La COX-3

L'existence d'une nouvelle iso-enzyme a été suggérée pour expliquer les effets antalgiques du paracétamol. Le clonage de COX-3 a montré qu'il s'agissait d'un variant de COX-1 (vCOX-1) appelé abusivement COX-3 car, non issu d'un nouveau gène.

Même si COX-3 présentait une activité COX chez le chien et que cette activité pouvait être bloquée par le paracétamol, son faible niveau d'expression et sa cinétique ne prêchaient pas en faveur d'une traduction clinique effective. Par la suite, la mise en évidence d'un lien « COX-1–COX-2 - paracétamol », via la régulation de l'activité peroxydasique, ouvrait de nouvelles perspectives pour la compréhension du phénomène douloureux associé aux processus inflammatoires [8,12].

9. Retrait de VIOXX® (rofécoxib) et conséquences

Le 30 septembre 2004, les laboratoires Merck Sharp et Dohme-Chibret annonçaient le retrait mondial de commercialisation de rofécoxib (VIOXX®). Ce retrait faisait suite aux résultats intermédiaires d'un essai clinique montrant que rofécoxib augmentait le risque d'accidents cardiovasculaires graves (infarctus et accidents vasculaires cérébraux) au-delà de 18 mois de traitement quotidien continu [13]. Lors de cet essai, dont le but était de savoir si le rofécoxib pouvait réduire le risque de cancer chez des personnes ayant eu des polypes intestinaux, on observait environ deux fois plus d'accidents cardiovasculaires chez des patients recevant rofécoxib que chez ceux qui n'en recevaient pas (le risque relatif de rofécoxib était de 1,98 [1,20–3,15]) [14].

Ce risque cardiovasculaire identifié pouvait alors être lié à un effet de groupe (COX-2) et/ou aux propriétés pharmacologiques intrinsèques de rofécoxib [13].

Deux hypothèses (H) furent posées :

- H1 - une trop grande sélectivité vis-à-vis de COX-2 provoquait un déséquilibre dans la synthèse des prostaglandines du compartiment vasculaire au profit d'un excès de thromboxane plaquettaire (pro-agrégant) ;
- H2 - des demi-vies plasmatiques (de distribution) trop longues empêchaient le retour à l'homéostasie des cibles vasculaires.

Le rofécoxib, inhibiteur le plus sélectif de COX-2 avec une demi-vie plasmatique longue (17 heures [9–21 h]), répondait aux deux hypothèses.

Le célécoxib, inhibiteur moins sélectif de COX-2 avec une demi-vie plasmatique plus courte (11 heures [8–12 h]), n'y répondait théoriquement pas.

En 2013, Bhala et al. [15] publiaient une étude relative à la toxicité cardiovasculaire des AINS. Les auteurs analysaient 148 essais cliniques ayant comparé un coxib à un placebo et 113 essais cliniques ayant comparé un coxib à un autre AINS (diclofénac, ibuprofène, naproxène). Par rapport au placebo, le risque d'évènement vasculaire majeur était augmenté d'un tiers chez les patients traités par coxib ou par diclofénac 150 mg/j.

Ils concluait :

- que la toxicité cardiovasculaire du diclofénac était proche de celle des coxibs ;
- que des posologies élevées d'ibuprofène (2400 mg/j) étaient probablement associées à une toxicité cardiovasculaire similaire ;
- que des posologies élevées de naproxène (1000 mg/j) étaient associées à un risque plus faible d'évènement vasculaire majeur comparé aux coxibs, au diclofénac ou à l'ibuprofène (probablement en raison de ses effets bénéfiques sur le thromboxane plaquettaire).

Conséquences : lettre aux professionnels de santé - Information transmise sous l'autorité de l'ANSM. Août 2013 [16].

« Bien que les bénéfices du diclofénac soient supérieurs aux risques, les données actuellement disponibles indiquent une augmentation du risque d'évènements thrombotiques artériels associés à un traitement par diclofénac, comparable à celle observée lors d'un traitement par les anti-inflammatoires dits inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (coxibs).

Le diclofénac est désormais contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive avérée (stades II–IV de la classification de la New York Heart Association [NYHA]), de cardiopathie ischémique, d'artériopathie périphérique et/ou de maladie vasculaire cérébrale. Le traitement des patients présentant ces contre-indications devra être réévalué. »

Le diclofénac présente donc une plus forte inhibition vis-à-vis de COX-2 que de COX-1 avec augmentation du risque d'évènements thrombotiques artériels par rapport aux AINS dits conventionnels (RR = 1,41 [1,12–1,78]) et comparable à celui des coxibs.

10. Classifications des AINS

Plusieurs classifications des AINS sont proposées.

10.1. Classification selon le suivi de pharmacovigilance

Les effets indésirables des AINS sont, pour la plupart, des réactions attendues car liées à leur mécanisme d'action et principalement à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. La gravité des effets indésirables induits par les AINS est surtout associée aux atteintes de la muqueuse digestive, qui sont responsables de la majorité des décès. D'autres organes peuvent

être atteints, le rein, la peau, l'appareil respiratoire, le foie. Les effets indésirables neuropsychiques sont plus bénins [17]. Toutefois, des réactions d'hypersensibilité, qui se distinguent par leur imprévisibilité, sont également bien décrites avec les AINS qui sont, avec les bêta-lactamines, les médicaments les plus fréquemment impliqués dans ce type de réactions [18].

C'est une classification qui n'a pas d'intérêt dans des investigations de sensibilité aux AINS. Elle ne peut servir qu'en 2^e intention pour le choix des différents AINS à proposer (si besoin), après bilan allergologique.

Nous avons tenté, en 1996, d'établir une classification des AINS selon leur hépatotoxicité en comparant avec une méthodologie strictement identique, les notifications obtenues en 1985 à celles obtenues en 1989 par les 31 centres régionaux de pharmacovigilance. Le seul intérêt de cette classification a été de constater en 1989, le retrait de 2 AINS classés comme les plus hépatotoxiques en 1985 (oxyphenbutazone et isoxicam) [19].

10.2. Classification liée à l'action respective des AINS

Elle fait suite à la mise en évidence des rôles probables des inhibiteurs de COX-1 et/ou de COX-2. Elle est la suivante :

- inhibiteurs sélectifs de COX-1 : l'aspirine à faible posologie ;
- inhibiteurs non sélectifs des COXs : la majorité des « AINS classiques » ;
- inhibiteurs préférentiels de COX-2 : méloxicam, nimésulide, nabumétone ;
- inhibiteurs sélectifs de COX-2 : coxibs.

10.3. Classification « générationnelle » des AINS

Cette classification a le mérite de préciser la mise à disposition des AINS en fonction des époques. Elle peut s'adapter aux autres classifications (Tableau 1). Elle permet, lors de l'anamnèse et en fonction de l'âge du patient, « d'identifier » les molécules auxquelles il a pu être exposé.

Tableau 1
Classification générationnelle des AINS.

	Groupes	dci	Nom de spécialité (®)
1 ^{re} génération (≈ 1950–1960)	Salicylés	Aspirine	
	Pyrazolés	Phénylbutazone	(Butazolidine®)
	Indolés	Indométacine	(Indocid®)
	Anthraniliques	Acide niflumique	(Nifluril®)
2 ^e génération (≈ 1970–1980)	Arylpropioniques	Ibuprofène	(Brufen®)
	Arylacétiques	Diclofénac	(Voltarène®)
	Oxicams	Piroxicam	(Feldène®)
3 ^e génération (≈ 1990–2000)		Nimésulide	(Nexen®)
		Méloxicam	(Mobic®)
		Nabumétone	(Nabucor®)
4 ^e génération (≈ 2000–2010)	Coxibs	Rofécoxib	(Vioxx®)
		Célécoxib	(Célébrex®)
		Parécocix	(Dynasta®)
		Étoricocix	(Arcoxia®)

Tableau 2
Classification chimique des AINS.

AINS à fonction acide

- Salicylés {acide acétylsalicylique}
- Anthraniliques {acide niflumique}
- Arylpropioniques <ibuprofène> ;[nabumétone]
- Arylacétique
 - Indolés {indométacine}
 - Non indolés <diclofénac>

AINS à fonction sulfone

- Phénoxyphényl [nimésulide]
- Oxicams : <piroxicam> ; [méloxicam]
- Coxibs
 - (Célécoxib)
 - (Étoricoxib)

AINS à caractère acide sans fonction sulfone

- Pyrazolés [phénylbutazone]

{ } : 1^{re} génération ; <> : 2^e génération ; [] : 3^e génération ; () : 4^e génération ;
AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.

10.4. Classification selon la formule chimique des AINS

C'est cette classification qui nous paraît la plus intéressante dans le cadre de l'activité des allergologues (Tableau 2).

Associée à la classification que nous avons appelée « générationnelle », elle donne une vue d'ensemble des AINS. Ces deux classifications se complètent.

11. Conclusion

Même si aujourd'hui les AINS ont « perdu du terrain » sur le front des grandes pathologies inflammatoires, ils n'en demeurent pas moins une grande classe thérapeutique.

Non homogène, cette classe partage dans ses groupes et dans ses générations des effets thérapeutiques et indésirables communs qui résultent de leur structure chimique, de leur(s) cible(s) enzymatique(s) mais aussi de leur sélectivité vis-à-vis des Cox.

En 2014, trois points forts se détachent pour les AINS :

- leur mécanisme d'action peut être tout à la fois « COX et posologie » dépendant ;
- certaines molécules de cette classe sont considérées, à tort, comme « anodines » alors que leur utilisation et leur prescription, comme pour tout médicament, doivent être conseillées et/ou raisonnées par des professionnels de santé ;
- la « ligne blanche » à ne plus franchir avec cette classe de molécules réside dans une hypersélectivité d'action non détectée avant mise sur le marché.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Vial T. Pharmacologie des anti-inflammatoires non stéroïdiens. In: Aspirine et AINS : intolérance et allergie. Montrouge, France: John Libbey Eurotext; 2001: 55–60.
- [2] Viel E, Cuvillon P, Ripart J, Eledjam JJ. Pharmacologie et utilisation péri-opératoire des anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs et coxibs. Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Essentiels 2007;341–54.
- [3] Queneau P. La « saga » de l'aspirine : des ancêtres multimillénaires pour une vieille dame indigne... de mourir. Therapie 2001;56:723–6.
- [4] Lévesque H, Lafont O. L'aspirine à travers les siècles : rappel historique. Rev Med Interne 2000;21(Sp1.):8–17.
- [5] Nuhric, A. Anti-inflammatoires non stéroïdiens, 2009. <http://unt-ori2-crihan.fr/unsfp/2009>. Site visité le 09/12/2013.
- [6] Jouzeau JY, Daouphars M, Benani A, Netter P. Pharmacologie et classification des inhibiteurs de la cyclooxygénase. Gastroenterol Clin Biol 2004;28:C7–17.
- [7] Terlain B, Jouzeau JY, Gillet P, Lecompte T, Netter P. Cyclooxygénase inducible. Du nouveau sur les relations entre anti-inflammatoires non stéroïdiens et inhibition de la synthèse des prostaglandines. Presse Med 1995;24:491–6.
- [8] Crofford LJ. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens non spécifiques de la COX-2 ont-ils encore une place dans le traitement des maladies articulaires ? Rev Rhum 2002;69:4–7.
- [9] Blain H, Jouzeau JY, Netter P, Jeandel C. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2. Intérêt et perspectives. Rev Med Interne 2000;21:978–88.
- [10] Berenbaum F. AINS et aspirine : amis ou ennemis ? Rev Rhum 2003;70:7–8.
- [11] Hachulla E, Jude B, Pasturel-Michel U. Inhibiteurs spécifiques de la COX-2 et hémostasie. Sang Thromb Vaiss 2002;14:147–52.
- [12] Berenbaum F. La COX-3 existe-t-elle ? Rev Rhum 2004;71:1095–7.
- [13] Berenbaum F. Vioxx et complications cardiovasculaires : une affaire de famille ? Rev Rhum 2005;72:1–3.
- [14] Afsaps. Point d'information sur le retrait du rofécoxib (VIOXX). Afsaps; 2004.
- [15] Bhala N, Emberson J, Merhi A, “the Coxib and traditional NSAID trialists” (CNT) collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Lancet 2013;382:769–79.
- [16] Lettre aux professionnels de santé. Information transmise sous l'autorité de l'ANSM. Diclofénac par voie systémique - nouvelles contre-indications et mises en garde après une revue européenne de son profil de sécurité cardiovasculaire; 2013.
- [17] Larousse C, Veyrac G. Les inhibiteurs de COX-1 et COX-2, données cliniques : quelles alertes possibles en pharmacovigilance ? Therapie 2000;55:21–8.
- [18] Brandstätter H, Samer CF, Ribi C, Piguet V. Réactions d'hypersensibilité immédiates aux anti-inflammatoires non stéroïdiens : allergie ou pseudo-allergie ? Rev Med Suisse 2010;6:1345–50.
- [19] Tréchet P, Gillet P, Gay G, Hanesse B, Netter P, Castot A, et al. Incidences of hepatitis induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). Ann Rheum Dis 1996;55:936.