60

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS

par

H. Brouilhet et J.P. Giroud

Depuis la plus haute antiquité, la médecine a cherché les moyens de traiter l'inflammation, quelle qu'en soit la cause, car ce processus, parfois utile pour l'organisme, se manifeste par les cinq symptômes décrits par Celsius puis Galien : rougeur, tuméfaction, chaleur, douleur et perte de la fonction.

Dès cette époque, l'écorce de salix alba était utilisée dans ce but, elle contient un glucoside, la salicine, qui par hydrolyse libère l'acide salicylique. Depuis, la chimie organique a multiplié les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens.

GROUPE DES MÉDICAMENTS UTILISÉS

Salicylés (fig. 61.1)

— Acide acétylsalicylique ou aspirine.
— Acétylsalicylate de lysine : Aspégic*.
— Bénorilate : Bénortan*.

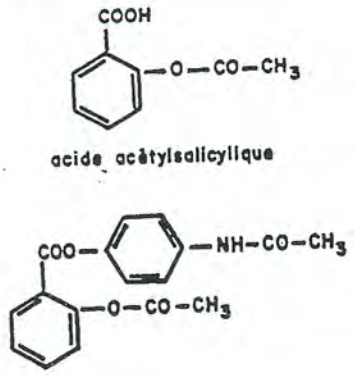


Fig. 60.1
Anti-inflammatoires salicylés.

Pyrazolés (fig. 60.2)

— Phénylbutazone : Butazolidine*.
— Oxyphenbutazone : Tandéril*.
— Kébuzone : Kétazone*.
— Pipébuzone : Elarzone*.
— Pyrazinobutazone : Carudol*.
— Bumadizone : Eumotol*.
— Clofézone : Perclusone*.
— Suxibuzone : Calibène*.
— Azapropazone : Prolixan*.

Indoliques et dérivés (fig. 60.3)

— Indométacine : Indocid*.
— Chlorhydrate de benzydamine : Imotryl*.
— Sulindac : Arthrocine*.

Propioniques (fig. 60.4)

— Kétoprofène : Profénid*.
— Naproxène : Naprosyne*.
— Ibuprofène : Brufen*.
— Acide tiaprofénique : Surgam*.

Anthraniliques (fig. 60.5)

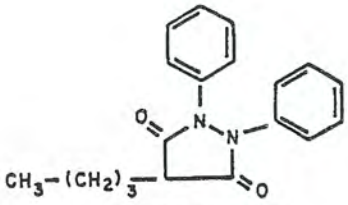
— Acide flufénamique : Arlef*.
— Acide méfénamique : Ponstyl*.

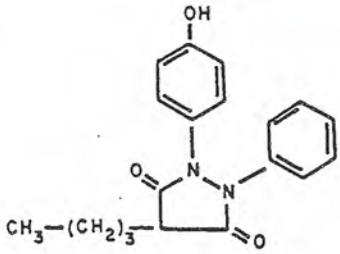
Phénothiaziniques (fig. 60.6)

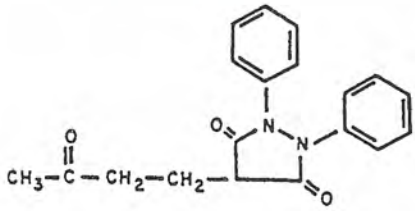
— Acide métiazinique : Soripal*.
— Acide protizinique : Pirocrid*.

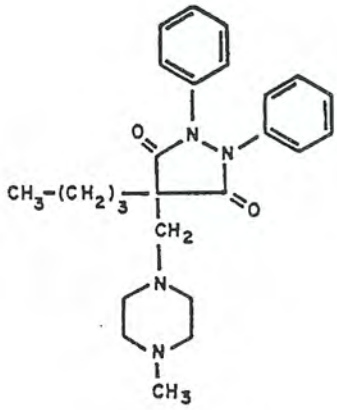
Divers (fig. 60.7)

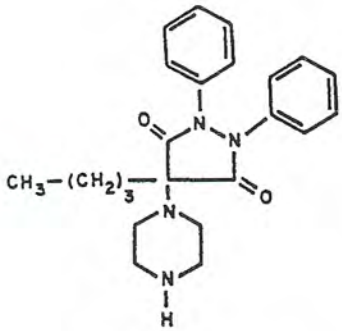
— Acide niflumique : Nifluril*.
— Acide bucloxique : Esfar*.
— Diclofénac : Voltarène*.

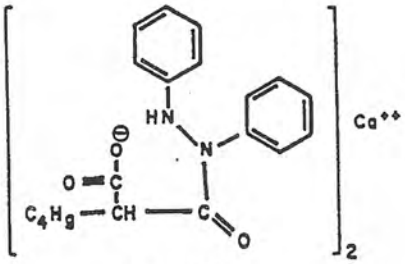


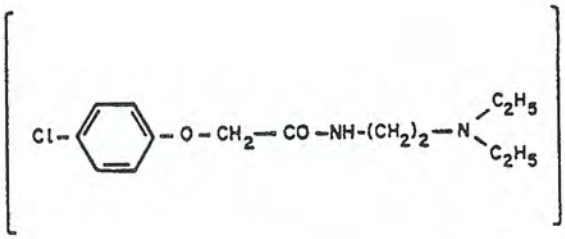


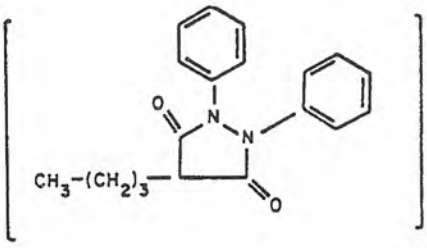




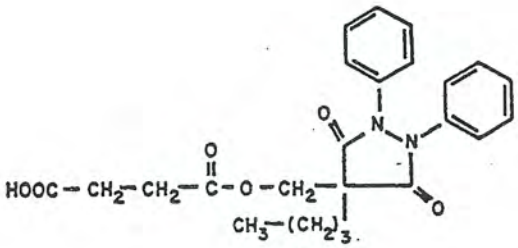








clofézone



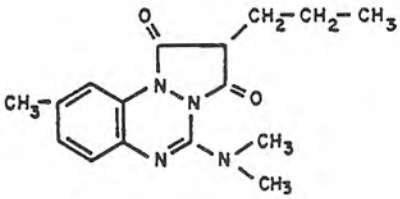
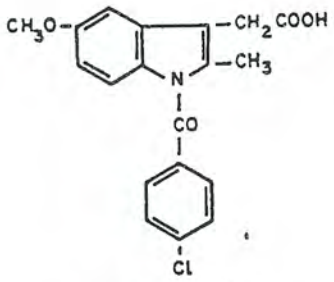
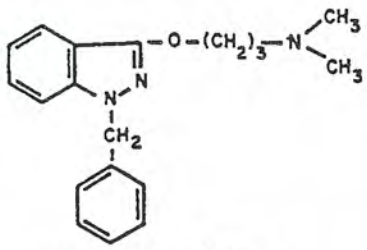


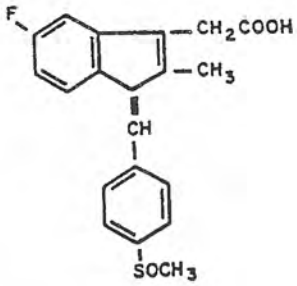
Fig. 60.2
Anti-inflammatoires pyrazolés.



indométacine

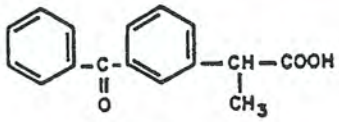


chlorhydrate de benzydamine

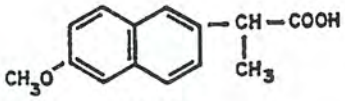


sulindac

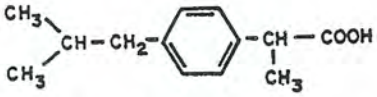
Fig. 60.3
Anti-inflammatoires indoliques.



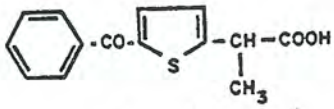
kétoprofène



naproxène

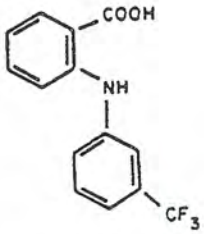


ibuprofène

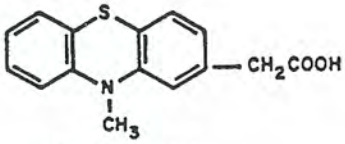


acide tiaprofénique

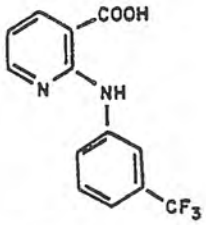
Fig. 60.4
Anti-inflammatoires propioniques.



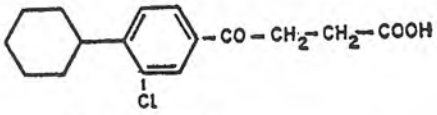
acide flufénamique



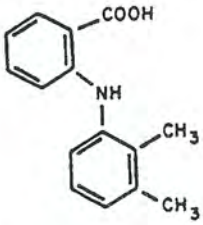
acide métiazinique



acide niflumique

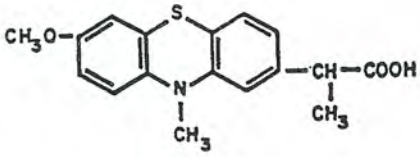


acide bucloxique



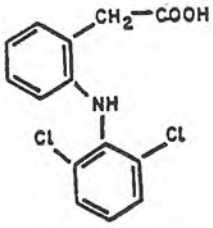
acide méfénamique

Fig. 60.5
Anti-inflammatoires anthraniliques.



acide protizinique

Fig. 60.6
Anti-inflammatoires phénothiaziniques.



diclofénac

Fig. 60.7
Divers anti-inflammatoires non stéroïdiens.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Nous ne mentionnerons que les propriétés qui ont pu être mises en évidence chez l'homme. Certaines d'entre elles sont communes à tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens, d'autres sont plus spécifiques d'une classe de médicaments. Les propriétés communes seront traitées plus particulièrement au cours de l'étude des dérivés salicylés et pour les autres médicaments nous renvoyons aux paragraphes correspondants.

SALICYLÉS

Action anti-inflammatoire sur les phénomènes précoces

Phase vasculaire

Les salicylés et les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibent l'augmentation de la perméabilité capillaire; l'action sur les différents médiateurs (histamine, kinines, endoperoxydes, thromboxanes, prostaglandines) est très complexe et encore mal élucidée. Ce point sera traité dans le paragraphe concernant les mécanismes d'action.

Phase cellulaire

Les salicylés et les anti-inflammatoires non stéroïdiens diminuent la migration des polynucléaires et des monohistiomacrophages.

Action anti-inflammatoire sur les phénomènes tardifs

Les salicylés et les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens ont un pouvoir anti-inflammatoire limité et, en particulier, ils ne peuvent empêcher la formation du tissu de granulation qui, au niveau de la synoviale par exemple, donne le pannus synovial qui détruit le cartilage et l'os sous-jacent. Pour les salicylés, il faut des doses supérieures à 4 g/j d'aspirine pour obtenir un effet anti-inflammatoire notable. A dose inférieure, l'effet est essentiellement antalgique.

Action analgésique

Aux doses de 1 à 3 g/j, les effets des salicylés sont limités à soulager les algies peu intenses, localisées ou généralisées et, en particulier, celles secondaires à une réaction inflammatoire. Les douleurs d'origine viscérale sont peu sensibles aux salicylés. A côté de cette action analgésique, secondaire à l'effet anti-inflammatoire, les salicylés ont peut-être un effet antalgique par action sur le système nerveux central.

Les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens ont des propriétés antalgiques qui peuvent différer qualitativement. Ainsi, la phénylbutazone présente des propriétés antalgiques très supérieures à celles des salicylés et plus importantes que celles de l'indométacine dans certaines affections rhumatismales.

Action antipyrétique

Les salicylés diminuent la fièvre mais ne provoquent pas d'hypothermie. Ils augmentent la thermolyse en induisant une vasodilatation périphérique qui provoque la transpiration. De plus, ils sont antipyrétiques par leurs actions sur les centres hypothalamiques.

Enfin, il est probable que cette action antipyrétique est liée à l'inhibition des prostaglandine synthétases; ils diminuent, en particulier, la synthèse de la PGE_1 dont on connaît les propriétés pyrogènes. *En clinique*, l'aspirine demeure le traitement de base de toutes les affections inflammatoires douloureuses. D'une façon générale, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, à des degrés divers, possèdent cette propriété.

Action sur l'élimination de l'acide urique

Chez le sujet indemne d'affection rénale, l'effet des salicylés sur l'élimination de l'acide urique est variable selon les doses :

— à faibles doses (1 à 2 g/j), ces médicaments diminuent l'élimination urinaire de l'acide urique par diminution de la sécrétion tubulaire distale;

— à doses moyennes (2 à 3 g/j), l'élimination de l'acide urique n'est pas modifiée;

— à très fortes doses (plus de 4-5 g/j), les salicylés entraînent une hyperuraturie par inhibition de la réabsorption tubulaire proximale.

Parmi les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, seule la phénylbutazone et ses analogues ont une action sur l'élimination rénale de l'acide urique.

Action sur l'appareil respiratoire

L'action des salicylés peut être directe ou indirecte.

L'effet direct est mineur aux doses thérapeutiques mais sera important aux doses subtoxiques. L'effet indirect est constant aux doses usuelles.

— *Effet indirect* : les salicylés entraînent une augmentation de la consommation d'oxygène et, par voie de conséquence, une formation accrue de CO_2 qui induit une augmentation de la ventilation alvéolaire, peu notable au niveau du rythme mais importante au niveau de l'amplitude.

— *Effet direct* : les salicylés stimulent les centres respiratoires d'où augmentation du rythme et de l'amplitude.

Aux doses subtoxiques, à des concentrations de l'ordre de 500 µg/ml de sang, les salicylés induisent une hyperpnée et perturbent l'équilibre acidobasique.

Brouilhet, H. 1978

\ction sur l'équilibre acidobasique

:lle existe déjà aux doses thérapeutiques et justifie a prudence de l'emploi des salicylés chez le nourrisson ·t l'enfant. Ces médicaments induisent une alcalose espiratoire proportionnelle à la durée du traitement. :ette alcalose respiratoire est compensée par une :limination accrue des bicarbonates de sodium et de ›otassium qui normalise le pH sanguin. A doses supé-ieures, surtout chez le nourrisson et l'enfant dont la égulation acidobasique est instable, cette alcalose :st rapidement suivie d'une chute du pH plasmatique ıvec acidose respiratoire et métabolique (voir le :hapitre 17, « Intoxications », p. 275).

\ction cadiovasculaire

A doses thérapeutiques, les salicylés n'ont pas d'effet :ardiovasculaire. A fortes doses, les salicylés indui-:ent une vasodilatation par effet direct sur les fibres nusculaires lisses. A doses toxiques, on note un effet lépresseur sur les centres vasomoteurs. Parmi les ıutres anti-inflammatoires non stéroïdiens, actuelle-nent seule la phénylbutazone et ses analogues ont ıne action cardiovasculaire liée à leur effet de réten-:ion sodique.

Action sur les fonctions hépatique et rénale

Les salicylés n'ont pas d'action sur la fonction hépa-:ique, seul peut être noté un effet cholérétique associé à une diminution des sécrétions des sels biliaires. La phénylbutazone et ses analogues peuvent être respon-sables d'hépatite toxique par cholestase intrahépa-:ique. L'indométacine et les dérivés propioniques ne provoquent que très rarement de tels accidents.

A long terme, les salicylés comme tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être respon-sables de néphropathies toxiques; les mécanismes de :ette action ne sont pas connus; cependant, il a été suggéré que les anti-inflammatoires non stéroïdiens provoqueraient une réduction du flux sanguin dans la médullaire rénale par inhibition de la synthèse des prostaglandines qui ont une activité vasodilatatrice. A doses toxiques, les salicylés induisent une élimina-tion accrue de l'eau et des électrolytes ainsi qu'une diminution de la réabsorption du glucose.

Action sur les glandes endocrines

D'une façon générale, qu'elles soient directes ou in-directes, les actions des salicylés sur les sécrétions hormonales ont des conséquences cliniques mineures. La seule fonction endocrinienne modifiée par un traitement salicylé à long terme est la fonction thy-roïdienne. Les relations salicylés-thyroïde sont étroi-tement liées à leur pharmacocinétique. L'iode est fixé à la pré-albumine plasmatique et l'aspirine in-hibe cette fixation, d'où accroissement de la clearance de l'iode et diminution de la captation de cet halo-gène par la thyroïde. Les salicylés provoquent une diminution de la L-triiodo 3,5,3'-thyronine (T3) et de la tétraiodo 3,5,3',5'-thyronine (T4). L'aspirine inhibe la fixation de T3 et T4 aux protéines plasma-tiques d'où augmentation de leur biodisponibilité, ce qui induit une diminution de la sécrétion de la TSH. Parmi les autres anti-inflammatoires non stéroï-diens, seule la phénylbutazone présente des propriétés similaires sur la fonction thyroïdienne.

Action sur l'hémostase et le système fibrinolytique

Agrégation plaquettaire

A faibles doses (300 mg à 1 g), les salicylés diminuent l'agrégation plaquettaire. Les mécanismes de ce phé-nomène sont vraisemblablement très complexes et mal élucidés. Trois hypothèses ont été proposées :

— l'aspirine inhiberait l'activité des collagène glu-curonyl transférases plaquettaires;

— l'aspirine inhiberait la libération d'ADP induite par l'agrégation plaquettaire. Cette inhibition serait la conséquence d'une compétition au niveau des sites récepteurs de l'ADP sur la membrane plaquettaire; de plus, l'aspirine bloquerait la libération d'ADP intraplaquettaire;

— l'aspirine est connue pour inhiber le système des prostaglandine synthétases et pourrait, de ce fait, inhiber la formation des prostaglandines qui favorisent l'agrégation plaquettaire.

Ces actions sur les plaquettes expliquent l'allongement constant du temps de saignement qui peut être doublé chez les sujets prenant de faibles doses d'aspirine. Il a été suggéré que l'acétylation de l'acide salicylique augmenterait cet effet sur l'agrégation plaquettaire par rapport à celui provoqué par l'acide salicylique.

Dans l'état actuel de nos connaissances, tous les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens sont sus-ceptibles à des degrés divers, mais moindres que l'aspirine, d'altérer l'agrégation plaquettaire.

Facteurs de la coagulation

Aux doses usuelles, les salicylés n'entraînent pas de modification du taux de prothrombine; cependant, il est nécessaire de contrôler minutieusement l'adminis-tration de ces dérivés chez les sujets présentant une hypoprothrombinémie, quelle que soit sa cause. A des doses supérieures à 6 g/j, les salicylés peuvent en-traîner une diminution du taux de prothrombine.

Pour certains auteurs, ce phénomène serait en rapport avec l'interaction salicylés - vitamine K au niveau de la synthèse de la prothrombine.

78

Brouilhet, H. 1978

Fibrinolyse

On a suggéré que l'aspirine à la dose de 2,50 g par jour pouvait inhiber la synthèse du fibrinogène, ce qui expliquerait le raccourcissement marqué du temps de lyse du caillot. De plus, le médicament exalterait les activateurs du plasminogène.

Action sur le fer érythrocytaire

A doses thérapeutiques (3 à 4 g/j) et en traitement à long terme, l'aspirine abaisse le taux du fer plasmatique et de la demi-vie des hématies. Ce phénomène est plus marqué chez les sujets présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase. En outre, les salicylés et les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens en induisant des saignements gastro-intestinaux provoquent une anémie ferriprive.

Action sur le tractus digestif

Action sur la perméabilité aux ions H^+

L'acide salicylique administré per os chez l'homme augmente la perméabilité de la muqueuse stomacale aux ions H^+ et Na^+ et par voie de conséquence leur rétrodiffusion à partir de la lumière gastrique vers la muqueuse. Ce phénomène se traduit par une différence de potentiel transmural gastrique dont la mesure à l'aide de l'ion lithium comme marqueur des ions H^+ permet d'étudier quantitativement l'altération de la barrière gastrique.

Des effets similaires sont observés chez les sujets sains ou atteints de maladie rhumatoïde prenant une seule prise de 3 g d'aspirine per os; cependant, certains malades atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités à long terme par l'aspirine per os présentent une différence de potentiel transmural gastrique normale. Néanmoins, on a montré chez d'autres malades, que l'ingestion répétée d'aspirine induit des altérations de la muqueuse gastrique qui sont directement dépendantes de la concentration en ions H^+. De plus, les traitements qui réduisent l'acidité gastrique comme la vagotomie et les ganglioplégiques protègent de façon constante la muqueuse gastrique contre les effets nocifs de l'aspirine.

Réduction de l'acidité gastrique

L'aspirine, par elle-même, réduit l'acidité gastrique. Ce phénomène a pu être prouvé en utilisant des capsules télémétriques mesurant le pH intragastrique chez des malades prenant des aspirines tamponnées ou non.

Inhibition de la production de mucus par le tractus digestif

L'aspirine diminue le taux des glycoprotéines liées aux protéines, ainsi l'acide sialique est diminué dans la salive et le nombre des cellules caliciformes dans le jéjunum et la muqueuse colique qui contiennent de la mucine est fortement réduit. Il en est de même pour la muqueuse gastrique (Takeuchi et coll., 1972).

Action sur le système des prostaglandine synthétases

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont probablement une action inhibitrice non spécifique sur la synthèse de toutes les prostaglandines. Cet effet a de nombreuses conséquences, à titre d'exemple : la méthyl-15 PGE_2 et la diméthyl-16-16′ PGE_2, qui sont 100 fois plus actives que la PGE_2, peuvent par voie sous-cutanée prévenir de façon importante la formation d'ulcères gastroduodénaux. Aussi, a-t-on pensé que les anti-inflammatoires non stéroïdiens pouvaient léser le tractus digestif en inhibant la synthèse de ces prostaglandines qui seraient protectrices dans les conditions normales.

Si les mécanismes de ces effets sont relativement bien connus pour les salicylés, il n'en est pas de même pour les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Ainsi, la phénylbutazone et ses analogues, très agressifs pour le tractus digestif, ne modifient pas la différence de potentiel transmural gastrique et par conséquent n'altèrent pas sa barrière comme le font les salicylés. Cependant, les médicaments anticholinergiques diminuent les modifications induites par les pyrazolés.

L'indométacine réduit la production de mucus et peut diminuer le pH gastrique, mais ne modifie pas chez l'homme la différence de potentiel transmural gastrique.

Tous les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens ont, à des degrés divers, une action sur le tractus digestif; c'est pourquoi ils sont contre-indiqués chez les malades ayant des antécédents d'ulcères gastriques.

Effet sur l'appareil cochléovestibulaire

Les salicylés affectent la huitième paire crânienne surtout avec des posologies élevées et à long terme. L'atteinte porte sur la cochlée et affecte surtout les hautes fréquences. L'appareil vestibulaire est moins sensible à ces produits. Le plus souvent, ces modifications sont réversibles mais des cas de surdité définitive ont été rapportés. Les mécanismes de cette action sur la huitième paire crânienne sont mal connus. En ce qui concerne les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, seule l'indométacine peut provoquer des vertiges d'origine centrale.

Action sur le fœtus

Les dérivés salicylés traversent rapidement le placenta, mais l'effet tératogène reste discutable. Cepen-

Brouilhet, H. 1978

dant l'étude de McNiel (1973) doit attirer l'attention sur cet effet possible des salicylates.

Action sur la gestation et le travail

Le traitement prolongé par l'aspirine, à fortes doses, peut provoquer, chez la femme enceinte, une augmentation de la durée du temps de gestation et une prolongation de la durée du travail. Ces faits peuvent s'expliquer par une diminution de la synthèse des prostaglandines. Comme tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont susceptibles de modifier le système des prostaglandine synthétases, tous ces médicaments pourraient avoir une action potentielle sur la gestation et le travail. Actuellement, en dehors de l'aspirine, il a été montré que seule l'indométacine pouvait avoir cet effet.

PYRAZOLÉS

Les différents pyrazolés ont des propriétés pharmacologiques voisines de celles de la phénylbutazone.

Chez l'homme, quel que soit le dérivé pyrazolé, il est préférable que les traitements soient de courte durée (15 jours au maximum) car les administrations à long terme conduisent très souvent à des accidents secondaires. Cependant, pour certaines maladies comme la spondylarthrite ankylosante, il est possible de conduire un traitement à long terme sans que surviennent des incidents ou des accidents. Actuellement, les dérivés pyrazolés vendus en France sont au nombre de huit, et aucun argument valable ne permet de les distinguer de la phénylbutazone.

Les pyrazolés comme les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens ont une action sur la coagulation, le tractus digestif et l'appareil rénal. Ces propriétés ont été envisagées lors de l'étude des salicylés.

Action anti-inflammatoire

Comme les salicylés, les pyrazolés agissent essentiellement sur les phénomènes précoces de l'inflammation et sont pratiquement inactifs sur la phase de formation du tissu de granulation.

En pratique, la phénylbutazone reste le meilleur médicament des inflammations aiguës telles que la fluxion goutteuse car la durée de la prescription est courte.

En revanche, son utilisation est limitée dans les inflammations proliférative auto-entretenues telles que la polyarthrite rhumatoïde. Cependant, la phénylbutazone est l'un des meilleurs traitements, à long terme, de la spondylarthrite ankylosante.

Action analgésique et antipyrétique

Dans les affections où la douleur n'est pas secondaire à une réaction inflammatoire, la phénylbutazone a un effet analgésique intrinsèque inférieur à celui de l'aspirine. Cependant, sa puissante activité anti-inflammatoire lui assure en pratique rhumatologique un pouvoir antalgique important. L'action antipyrétique de la phénylbutazone est du même type que celle de l'aspirine, mais elle est nettement inférieure à celle du dérivé salicylé.

Action sur l'élimination de l'acide urique

La phénylbutazone à dose thérapeutique a un faible pouvoir uricosurique qui serait en partie lié à l'un de ses métabolites, la gammahydroxyphénylbutazone [1]. Elle diminue la réabsorption de l'acide urique au niveau du tube contourné proximal. Il faut noter cependant qu'à faible dose la phénylbutazone peut provoquer une rétention d'acide urique.

Action sur les glandes salivaires, le pancréas et le testicule

La phénylbutazone et l'oxyphénbutazone sont susceptibles de modifier les fonctions de ces organes. Les mécanismes de ces actions sont inconnus et leurs conséquences seront traitées dans le paragraphe des effets secondaires.

Action inductrice enzymatique

La phénylbutazone et ses analogues sont des inducteurs des enzymes microsomiales hépatiques qui assurent la biotransformation métabolique des médicaments. Cet effet est à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses.

INDOLIQUES ET DÉRIVÉS

Actuellement, le chef de file est l'indométacine. L'indométacine et probablement le sulindac et la benzydamine ont, comme les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, une action sur la coagulation, le tractus digestif et l'appareil rénal. Ces propriétés ont été envisagées au cours de l'étude des salicylés.

Action anti-inflammatoire

L'indométacine a une activité similaire ou peut-être moindre que celle de la phénylbutazone. Son utilisation dans les inflammations aiguës est très courante car son effet bénéfique est certain. Au contraire, dans

(1) La sulfinpyrazone est un composé de synthèse dont la structure est voisine (cf. chapitre uricosurique).

Brouilhet, H. 1978

les inflammations proliferatives elle ne constitue qu'un traitement d'appoint qui, dans la polyarthrite rhumatoïde, est préféré à celui par la phénylbutazone. Cependant, dans la spondylarthrite ankylosante ou la sciatique hyperalgique, le dérivé pyrazolé est supérieur à l'indolique.

Le sulindac a des propriétés anti-inflammatoires plus limitées, il est proposé actuellement dans le traitement des poussées congestives de l'arthrose.

La benzydamine est un anti-inflammatoire qui agit seulement sur les stades initiaux de l'inflammation aiguë, aussi n'est-elle pas utilisée en pathologie rhumatismale.

Action analgésique et antipyrétique

L'effet analgésique de l'indométacine et de ses analogues est lié essentiellement à ses propriétés anti-inflammatoires.

L'action antipyrétique de l'indométacine est particulièrement importante mais ne devrait pas être utilisée en clinique.

Action sur le système nerveux central

Les effets de l'indométacine sur le système nerveux central sont probablement très complexes mais de mécanisme inconnu. Leurs manifestations cliniques qui seront traitées dans le paragraphe des effets secondaires sont très diverses et vont de la céphalée jusqu'à la psychose en passant par les vertiges. On a suggéré que l'analogie structurale de l'indométacine avec la sérotonine était probablement la cause de ces effets. L'inefficacité des substances anti-sérotonine tel le méthysergide (Désernil*) sur ces effets secondaires semble infirmer cette hypothèse.

Action sur l'appareil oculaire

L'indométacine pourrait exercer des effets indésirables sur la rétine dont le mécanisme est inconnu. D'autres actions sur les vaisseaux et les autres annexes de l'œil sont suspectées d'être à l'origine d'effets secondaires qui seront ultérieurement décrits.

PROPIONIQUES

Actuellement, quatre dérivés sont commercialisés en France : l'ibuprofène, le kétoprofène, le naproxène et l'acide tiaprofénique.

Comme tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens, ces médicaments sont susceptibles d'avoir des actions sur la coagulation, le tractus digestif et l'appareil rénal. Ces actions ont été envisagées dans le paragraphe des salicylés. Enfin, comme tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens, ils inhibent le système des prostaglandine synthétases.

Action anti-inflammatoire

L'acide tiaprofénique n'agit que sur les phases initiales de la réaction inflammatoire aiguë et son utilisation en rhumatologie est très limitée.

Les trois autres dérivés propioniques ont des activités anti-inflammatoires assez voisines. Cependant le kétoprofène et le naproxène sont plus anti-inflammatoires que l'ibuprofène. Ils sont efficaces sur les inflammations aiguës mais à un degré moindre que l'indométacine et la phénylbutazone. Dans les inflammations proliferatives, ils ne constituent qu'un traitement d'appoint mais leur meilleure tolérance à long terme, comparée à celle des dérivés indoliques et pyrazolés, constitue un avantage important.

Action analgésique et antipyrétique

L'effet antalgique des dérivés propioniques est lié essentiellement à leurs propriétés antiphlogistiques. Cependant, l'ibuprofène a des propriétés analgésiques intrinsèques qui sont supérieures à celles du kétoprofène et du naproxène.

Ces dérivés ont une activité antipyrétique qui n'est pas utilisée en clinique.

Action sur le système nerveux central

Les dérivés propioniques peuvent avoir des effets indésirables sur le système nerveux central qui seront exposés dans le paragraphe des effets secondaires.

DÉRIVÉS ANTHRANILIQUES

Actuellement, deux médicaments sont commercialisés en France : les acides méfénamique et flufénamique.

Comme tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens, ces médicaments ont des actions sur la coagulation, le tractus digestif et l'appareil rénal. Ces propriétés ont été envisagées dans le paragraphe concernant les salicylés. De plus, ils inhibent le système des prostaglandine synthétases.

Action anti-inflammatoire

Les deux fénamates présentent des propriétés anti-inflammatoires peu importantes, très nettement inférieures à celles des pyrazolés, des indoliques et des propioniques. Cette action anti-inflammatoire est limitée à la phase aiguë du processus. Cependant l'acide flufénamique présente une activité supérieure à l'acide méfénamique. En clinique, ces médicaments

Brouilhet, H. 1978

sont peu utilisés dans les inflammations proliférative telles que la polyarthrite rhumatoïde.

Action analgésique et antipyrétique

Les acides flufénamique et surtout méfénamique ont des propriétés antalgiques propres qui sont utilisées avec succès en stomatologie. Une partie de leur action analgésique est liée à leurs propriétés antiphlogistiques. Ces deux produits ont un effet antipyrétique qui n'est pas utilisé en clinique.

Action sur le système nerveux central

Les dérivés anthraniliques ont des effets sur le système nerveux central dont le mécanisme d'action est inconnu et qui sont la cause d'effets secondaires qui seront décrits dans le paragraphe les concernant.

DÉRIVÉS PHÉNOTHIAZINIQUES

Actuellement, deux médicaments sont commercialisés, les acides métiazinique et protizinique.

Comme tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens, ils ont des effets sur le tractus digestif et inhibent la synthèse des systèmes des prostaglandine synthétases. Jusqu'à présent, aucune action sur la coagulation et l'appareil rénal n'a été décrite, mais il faut noter que ces deux médicaments sont peu utilisés du fait de leurs faibles actions anti-inflammatoires et analgésiques.

AUTRES DÉRIVÉS

Les acides niflumique, bucloxique et le diclofénac ont des effets sur le tractus digestif. Ces médicaments inhibent le système des prostaglandine synthétases. Leur action sur la coagulation et l'appareil rénal n'a pas été décrite.

Action anti-inflammatoire

Ces trois médicaments ont des propriétés antiphlogistiques certaines sur l'inflammation aiguë, mais plus limitées sur la phase proliférative.

En clinique les acides niflumique et bucloxique ont un intérêt thérapeutique réel mais leurs effets secondaires en limitent l'utilisation [1].

Le diclofénac, bien que d'utilisation récente, semble être bien toléré et actif sur les processus inflammatoires aigus et actuellement on est en droit de le classer dans les anti-inflammatoires non stéroïdiens majeurs comme les pyrazolés, l'indométacine, le kétoprofène et le naproxène. Dans les inflammations proliférative comme la polyarthrite rhumatoïde, le diclofénac du fait de sa bonne tolérance à long terme pourrait constituer un traitement d'appoint.

Action analgésique et antipyrétique

L'acide niflumique a des propriétés antalgiques intrinsèques qui sont notables et auxquelles s'ajoutent celles liées à l'effet anti-inflammatoire.

Pour l'acide bucloxique et le diclofénac, l'action analgésique est essentiellement due aux propriétés antiphlogistiques.

ÉTUDES PHARMACOCINÉTIQUES

ASPIRINE

Absorption

L'aspirine est un acide faible insoluble dans l'eau et très liposoluble.

Dans l'estomac où le pH varie de 1 à 3 suivant les zones, l'aspirine qui est peu ionisée (pK = 3,5), pénètre rapidement dans les cellules de la muqueuse. Dans la partie supérieure de l'intestin grêle où le pH est égal à 6, l'absorption de l'aspirine est moins rapide que dans l'estomac mais plus importante quantitativement en raison de la plus grande étendue de la surface d'absorption.

Du fait du gradient de pH entre la lumière digestive (pH < 7), le milieu intracellulaire digestif (pH $\simeq 7$) et le plasma (pH 7,4), l'aspirine pénètre dans les cellules de la muqueuse digestive par le pôle en regard de la lumière, séjourne dans la cellule sous forme ionisée hydrosoluble, ce qui ne lui permet pas de revenir dans la lumière digestive mais lui permet de passer par le pôle opposé des cellules pour atteindre le plasma.

L'aspirine, per os, apparaît dans le plasma en 30 minutes et sa concentration maximale est atteinte au bout de deux heures. Avec l'aspirine à délitement entérique, la concentration plasmatique maximale est atteinte à la sixième heure. Avec l'aspirine hydrosoluble per os, la concentration maximale est atteinte au bout de 20 minutes.

Distribution

La distribution de l'aspirine per os dans les différents compartiments de l'organisme est rapide. Le volume de distribution est de 0,150 l par kg. Dans le plasma,

[1] A moyen terme, l'acide niflumique est souvent à l'origine de troubles digestifs qui nécessitent l'arrêt du traitement. L'acide bucloxique est fréquemment responsable d'éruptions cutanées qui surviennent soit d'emblée, soit à court terme et impliquent l'interruption de ce médicament actif.

Brouilhet, H. 1978

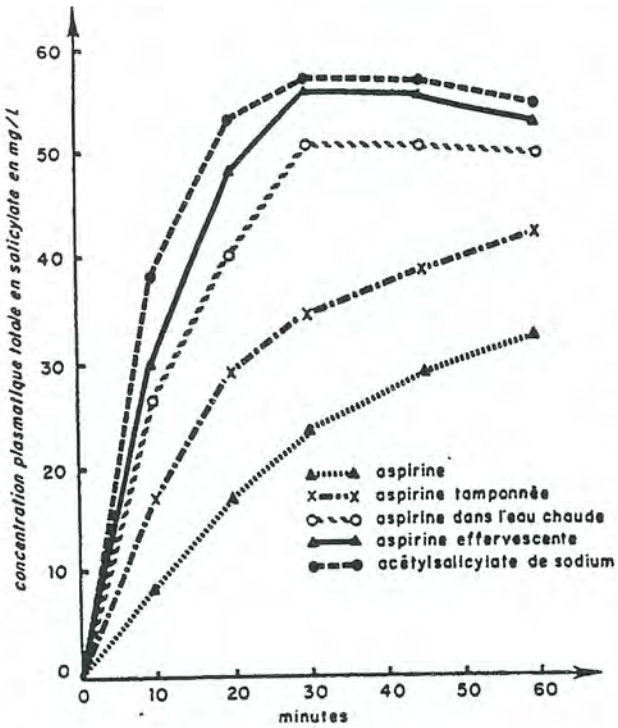


Fig. 60.8

Concentrations plasmatiques totales en salicylate après ingestion orale de différentes préparations d'aspirine à la dose totale de 640 mg dans chacun des cas (d'après Davidson, 1971).

50 à 80 p. cent de l'aspirine sont liés à l'albumine plasmatique.

Sous forme libre, l'aspirine franchit la barrière placentaire.

Demi-vie plasmatique (fig. 60.8)

La demi-vie varie avec la dose mais ne semble pas être modifiée par la voie d'administration (tableau 60.1).

Cependant, avec l'aspirine à délitement entérique, pour une dose unique per os de 1 g, la demi-vie est de 12 à 14 heures.

TABLEAU 60.1

DEMI-VIE PLASMATIQUE DE L'ASPIRINE

VOIE D'ADMINISTRATION	DOSE UNIQUE D'ASPIRINE (mg)	DEMI-VIE (HEURES)
Per os	De 500 à 650 1 000	7 à 8 6
Intraveineuse	500 1 000	7 à 8 4 à 5

Les salicylémies obtenues en thérapeutique sont de 50 mg/l pour une dose unique per os, variant entre 0,50 g et 1 g; pour une dose de 4 à 8 g répartie sur 24 h, la concentration moyenne est de 300 mg/l.

Les quantités de salicylates dans le liquide synovial des synovites inflammatoires sont équivalentes à celles du plasma. Ainsi, il n'y a pas d'accumulation préférentielle d'aspirine dans les tissus inflammatoires.

Biotransformation

Dès le passage de l'aspirine dans les muqueuses gastrique et intestinale, le produit est hydrolysé par une estérase. L'hydrolyse se continue dans le plasma et les tissus. Dix minutes après l'absorption digestive, on retrouve dans le plasma 50 p. cent d'acide acétylsalicylique et 50 p. cent d'acide salicylique mais 30 minutes après, le pourcentage d'aspirine a diminué (30 p. cent) et celui de l'acide salicylique a augmenté (70 p. cent). Le métabolisme se poursuit par la formation des produits de dégradation :

— un dérivé hydroxylé, l'acide gentisique qui a encore une activité thérapeutique; il se trouve en faible quantité dans le plasma et les tissus;

— des dérivés conjugués, les uns avec le glycocolle (acide salicylurique), les autres avec l'acide glucuronique (dérivés glucuronoconjugués); ils représentent la plus grande partie des métabolites.

Elimination

Elle se fait par les urines. Les métabolites sont :

— l'acide salicylique, 10 p. cent;
— l'acide gentisique, 1 p. cent;
— l'acide salicylurique, 69 p. cent;
— dérivés glucuroniques, 20 p. cent.

La *rapidité de l'élimination* dépend de la posologie administrée mais non de la voie d'administration.

Pour des prises uniques :

— à faibles doses (inférieure ou égale à 1 g), 50 p. cent de l'aspirine sont éliminés en 2 à 4 heures;

— à doses fortes (supérieure à 1 g), 50 p. cent de l'aspirine sont éliminés en 15 à 30 heures.

Au niveau du rein, l'aspirine subit :

1) Une filtration glomérulaire.

2) Une réabsorption tubulaire distale partielle du salicylate libre. Plus le pH urinaire devient alcalin, plus la réabsorption diminue et plus l'élimination est importante. A titre d'exemple, à pH 6, 10 p. cent du salicylate sont éliminés et à pH 8, 70 p. cent.

3) Une sécrétion tubulaire proximale qui est faible. Elle est bloquée par les inhibiteurs compétitifs des

Brouilhet, H. 1978

mécanismes de transport (probénécide, sulfinpyrazone) et par l'acidification des urines. Par contre, cette sécrétion est stimulée par l'alcalinisation.

PHÉNYLBUTAZONE ET OXYPHENBUTAZONE

La phénylbutazone est un acide faible (pK 4,4), insoluble dans l'eau mais très liposoluble.

Absorption

La phénylbutazone est rapidement et complètement absorbée par le tractus gastro-intestinal et le maximum de la concentration plasmatique est atteint en deux heures en moyenne, mais la vitesse d'absorption est très variable d'un sujet à l'autre dans une population normale. L'activité anti-inflammatoire maximale après administration per os est obtenue pour une dose de 10 mg/kg, ce qui correspond à des concentrations sanguines de 100 à 175 mg/l.

Le médicament peut être injecté aussi par voie intramusculaire (500 à 1 000 mg).

Distribution

Aux doses thérapeutiques, la phénylbutazone se lie aux protéines plasmatiques à un taux pouvant atteindre 98 p. cent.

A fortes doses donnant des concentrations plasmatiques supérieures à 180 mg/l, les sites de liaison protéique se saturent et seulement 88 p. cent de la phénylbutazone se retrouvent liés. Ainsi l'augmentation de la posologie augmente la quantité de produit non lié et biodisponible.

Aux doses thérapeutiques, 95 p. cent de la phénylbutazone se fixent dans le foie et les reins.

Demi-vie plasmatique

Après injection intraveineuse de 600 mg chez le sujet normal, la demi-vie est en moyenne de 72 heures, mais il existe de grandes variations dues :

— *à l'état hépatique :*

Chez les cirrhotiques, la demi-vie plasmatique est en moyenne similaire à celle des sujets normaux, mais l'importance des variations peut atteindre le triple chez les malades ayant une affection hépatique par rapport aux sujets sains (tableau 60.2).

De plus, en cas d'insuffisance hépatique, le taux des protides totaux diminue et la quantité biodisponible du médicament non lié aux protéines plasmatiques augmente.

TABLEAU 60.2
DEMI-VIE PLASMATIQUE DE LA PHÉNYLBUTAZONE CHEZ LES SUJETS NORMAUX ET CIRRHOTIQUES
(d'après Levi et coll., 1968)

SUJETS	NOMBRE DE SUJETS	AMPLITUDE	M ± 2S
Normaux	55	32 < 70 < 115	70 ± 6
Cirrhotiques	95	18 < 70 < 197	70 ± 24

— *à la quantité d'acides gras plasmatiques :*

Le plasma contient plusieurs substances qui sont liées fortement aux protéines et qui peuvent affecter la liaison protéique des médicaments; c'est le cas des acides gras vis-à-vis de la phénylbutazone (Solomon et coll., 1968).

Aussi, n'est-il pas exclu que chez les sujets hyperlipémiques la quantité du produit libre soit augmentée.

— *à des facteurs génétiques :*

Vessel et Page (1968*a*) ont étudié la demi-vie plasmatique de la phénylbutazone chez sept paires de vrais jumeaux et sept paires de faux-jumeaux.

La moyenne et l'écart-type des différences entre les demi-vies chez chaque jumeau de chacune des paires dans les deux échantillons sont :

— vrais jumeaux (7 paires) : 2,57 ± 2,70;

— faux jumeaux (7 paires) : 23,43 ± 30,15.

La différence W_7^7 [1] est égale à 34,50, < 37, p = 0,05. Chez les faux jumeaux, la variation des différences entre les demi-vies est 9,11 fois plus importante que chez les vrais jumeaux (p = 0,05).

En clinique, la demi-vie plasmatique particulièrement longue de la phénylbutazone justifierait sa prescription discontinue tous les 3 jours.

Biotransformation

La phénylbutazone est presque complètement métabolisée par les enzymes des microsomes hépatiques. Le taux de biotransformation est lent, atteignant 20 p. cent de la dose quotidienne. Les métabolites de la phénylbutazone actuellement identifiés sont au nombre de deux : l'oxyphenbutazone et la gamma-hydroxyphénylbutazone (fig. 60.9).

L'oxyphenbutazone a les mêmes activités pharmacologiques que la phénylbutazone.

(1) Test non paramétrique de Wilcoxon.

Brouilhet, H. 1978

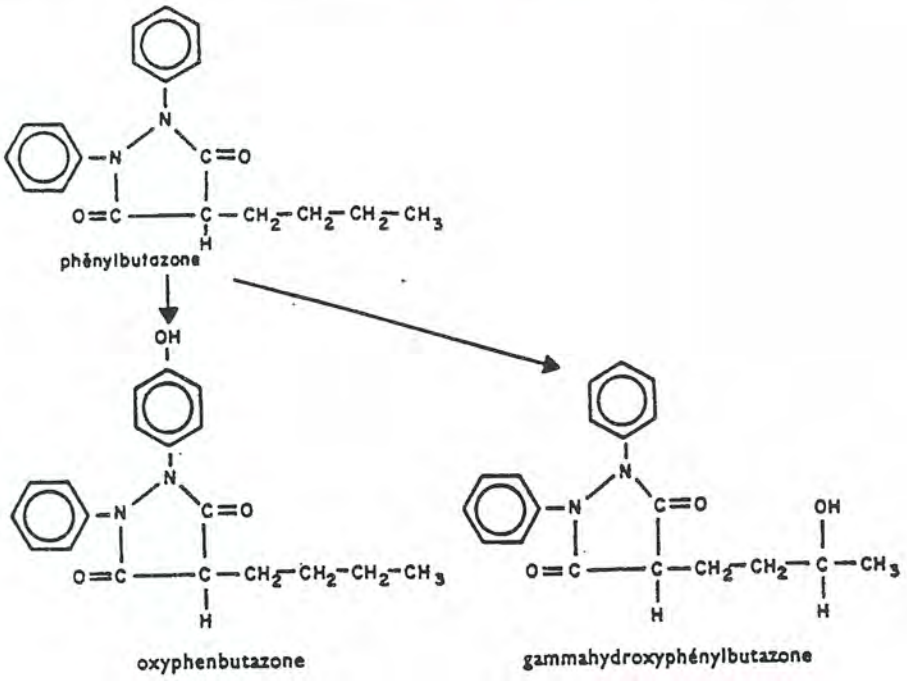


Fig. 60.9
Métabolites de la phénylbutazone.

Il a été suggéré que l'oxyphenbutazone donnait à la phénylbutazone ses propriétés anti-inflammatoires et certains de ses effets secondaires (Burns et coll., 1960) mais cette hypothèse n'a pu être vérifiée avec certitude.

L'oxyphenbutazone comme la phénylbutazone a un pK_a de 4,4, est absorbée aussi rapidement et aussi complètement par le tractus gastro-intestinal. Elle est métabolisée aussi lentement (20 p. cent de la dose quotidienne) et a une demi-vie plasmatique de 72 heures après injection intraveineuse de 600 mg du produit.

La gammahydroxyphénylbutazone a des propriétés uricosuriques importantes mais a peu d'effet anti-inflammatoire et ne provoque pas de rétention sodique. Ce métabolite est rapidement transformé et sa demi-vie plasmatique est de huit heures après injection intraveineuse de 600 mg du produit. Il donne à la phénylbutazone une partie de son activité uricosurique.

Les deux métabolites de la phénylbutazone sont fortement liés aux protéines.

Elimination

Dans les urines, on trouve :

— de la phénylbutazone non métabolisée à l'état de traces,

— de l'oxyphenbutazone : 5 p. cent de la dose de phénylbutazone,

— de la gammahydroxyphénylbutazone : 15 p. cent de la dose de phénylbutazone.

Les 80 p. cent de la dose de phénylbutazone non retrouvés impliquent que les deux métabolites sont presques complètement transformés dans l'organisme en dérivés inconnus.

La phénylbutazone et l'oxyphenbutazone ont un pK_a relativement élevé et sont très faiblement excrétées par les urines du fait de l'importance de la réabsorption tubulaire distale de la partie non ionisée et de la faible excrétion tubulaire proximale.

En raison de la lenteur de son métabolisme et de sa faible excrétion urinaire, l'oxyphenbutazone s'accumule à des taux considérables dans l'organisme quand la phénylbutazone est administrée à long terme.

INDOMÉTACINE

L'étude a été faite chez le sujet sain en utilisant de l'indométacine marquée au ^{14}C (Duggan et coll., 1972; Kwan et coll., 1976).

Brouilhet, H. 1978

ÉTUDE D'UNE DOSE UNIQUE

Absorption

Après administration par voie orale, le médicament est rapidement et presque complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Cependant la vitesse d'absorption est très variable selon les sujets. Par voie rectale, l'absorption du médicament est plus rapide et régulière que par voie orale.

Distribution

DANS LE COMPARTIMENT PLASMATIQUE

Concentration plasmatique maximale.

Chez le sujet à jeun, la concentration maximale est atteinte deux fois plus rapidement après administration rectale que per os; cependant les taux sont similaires.

Volume de distribution

Après injection intraveineuse de 25 mg d'indométacine chez 6 sujets sains, le volume de distribution plasmatique du médicament est de 0,64 ± 0,12 l/kg et représente 80 p. cent du volume de distribution de la radioactivité totale du ^{14}C (au volume de distribution de l'indométacine s'ajoute celui de ses métabolites).

Demi-vie plasmatique

Après injection intraveineuse de 25 mg du médicament, la diminution du taux plasmatique de l'indométacine dans le temps se traduit par une courbe bi-exponentielle qui peut être représentée par deux droites (fig. 60.10) : la première, dont la pente est forte, couvre une période de deux heures; au cours de cette phase, la concentration plasmatique décroît de 50 p. cent en 18 ± 4 min; la deuxième, dont la pente est beaucoup plus faible, permet de déterminer la demi-vie plasmatique de l'indométacine qui est de 2 h 4 min ± 9 min. Cette demi-vie est plus corrte que celle observée pour la radioactivité totale du ^{14}C qui est de 3 h 19 min ± 27 min. La différence est due au fait qu'à la demi-vie de l'indométacine s'ajoutent celles de ses métabolites.

Dans le tableau 60.3 figure la demi-vie plasmatique de l'indométacine après une dose unique et par différentes voies d'administration.

Liaison aux protéines plasmatiques

90 p. cent de l'indométacine se lient aux protéines.

DANS LES TISSUS

L'indométacine se lie fortement aux tissus, sans préférence pour ceux qui sont les plus vascularisés. Dans le liquide céphalorachidien, la concentration est faible. Dans le liquide synovial, la concentration du médicament est voisine de celle trouvée dans le plasma, ceci chez les sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde.

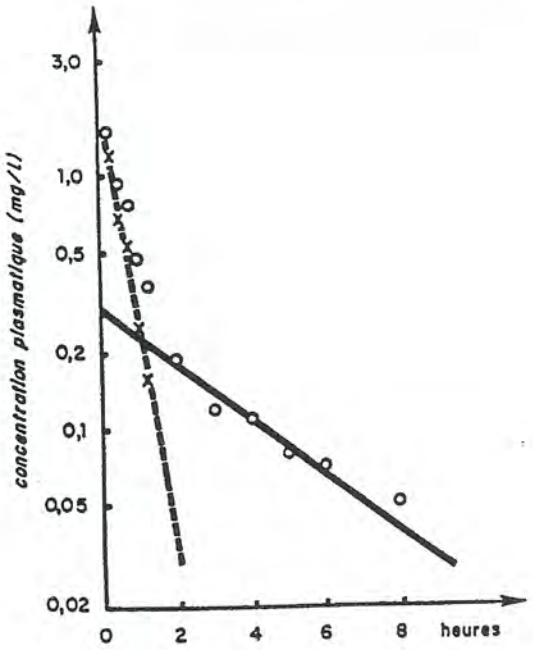


Fig. 60.10

Demi-vie plasmatique de l'indométacine chez un sujet sain, après injection unique de 25 mg d'indométacine ^{14}C par voie intraveineuse.

TABLEAU 60.3

DEMI-VIE PLASMATIQUE DE L'INDOMÉTACINE SELON LA VOIE D'ADMINISTRATION D'UNE DOSE UNIQUE

	VOIE INTRA-VEINEUSE (25 mg)	VOIE ORALE (50 mg)	VOIE RECTALE (50 mg)
Demi-vie	2 h 4 min ± 9 min	4 h 17 min ± 1 h 8 min	2 h 43 min ± 45 min
Nombre de sujets	6	20	20
Comparaison avec la voie rectale	NS	$p < 0,001$	—

Biotransformation (fig. 60.11)

La plus grande partie de l'indométacine est transformée sous l'action d'une déméthylase du système microsomial hépatique en un dérivé 0-déméthylé (DMI) dont le taux moyen est de 50 p. cent par rapport à l'indométacine. Cette déméthylation est suivie

Brouilhet, H. 1978

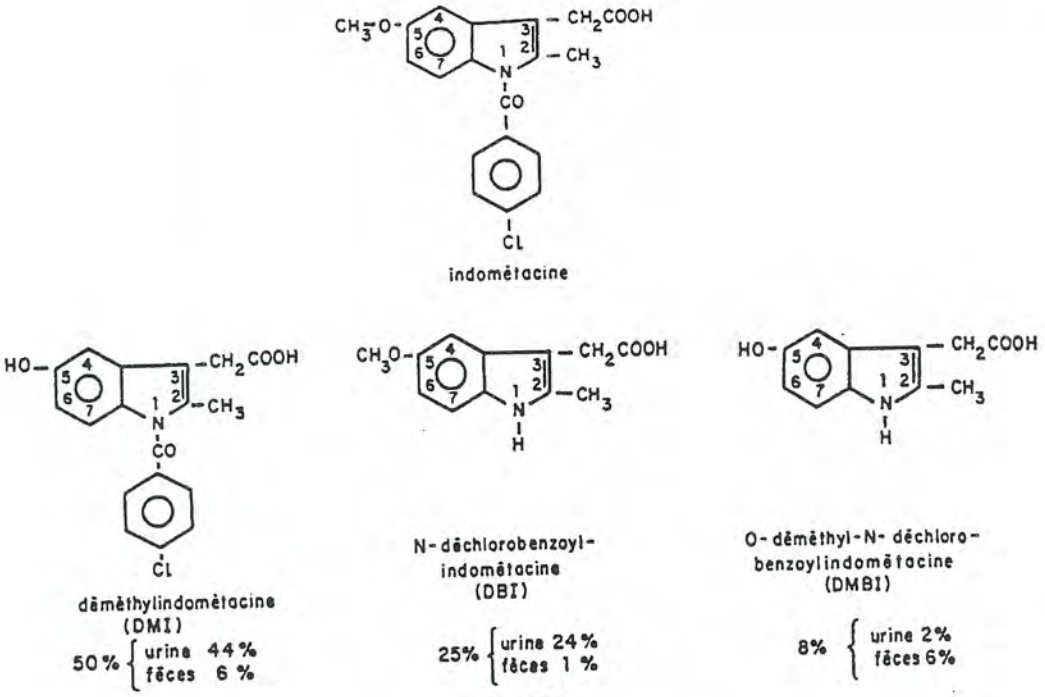


Fig. 60.11
Biotransformation de l'indométacine.

d'une désacylation sous l'effet d'une désacylase non microsomiale. Cette double dégradation aboutit à un dérivé 0-déméthylé-N-déchlorobenzoyl (DMBI) dont le taux moyen est de 8 p. cent par rapport à l'indométacine. Une faible partie de l'indométacine est désacylée directement pour donner le N-déchlorobenzoyl indométacine (DBI) qui représente en moyenne 25 p. cent de l'indométacine.

Les trois métabolites de l'indométacine sont retrouvés dans le plasma et sont dénués d'activité pharmacologique.

Elimination

L'excrétion urinaire et fécale a été étudiée chez six sujets sains.

Excrétion urinaire

L'indométacine, ses trois métabolites et les quatre dérivés glucuronoconjugués correspondants sont retrouvés dans l'urine.

Son taux de biotransformation et son excrétion urinaire sont indépendants de la voie d'administration :

— Après administration d'une dose unique d'indométacine ^{14}C par voie intraveineuse (25 mg) ou orale (50 mg) ou rectale (50 mg), on trouve dans les urines au bout de 48 heures les huits produits dont les pourcentages moyens de la dose administrée figurent dans le tableau 60.4.

— La demi-vie de l'élimination urinaire de l'indométacine libre + conjuguée varie entre trois et quatre heures après l'injection intraveineuse et entre deux et trois heures après administration orale, ceci pour des prises uniques respectives de 25 mg et 50 mg.

Excrétion fécale

L'indométacine et ses métabolites sont éliminés en partie par la bile et sont ainsi retrouvés dans les fèces. On ne retrouve pas de dérivés conjugués dans les matières fécales.

Les pourcentages moyens de la dose administrée pour chacun des quatre produits figurent dans le tableau 60.5. Les résultats sont obtenus quatre jours après l'administration intraveineuse, orale ou rectale.

Excrétion totale

La moyenne et l'amplitude chez 6 sujets sains du total d'excrétion urinaire + excrétion fécale en pourcentage de la dose d'indométacine administrée sont de :

14,8 p. cent < 65,52 p. cent < 146,6 p. cent

Brouilhet, H. 1978

TABLEAU 60.4

POURCENTAGES MOYENS DE LA DOSE ADMINISTRÉE D'INDOMÉTACINE ET DE SES DÉRIVÉS RETROUVÉS DANS L'URINE (1)

PRODUITS	FORME LIBRE (p. cent)	FORME CONJUGUÉE (p. cent)	TAUX DE CONJUGAISON (p. cent)	TOTAL FORMES LIBRE + CONJUGUÉE (p. cent)
Indométacine	11,42 (1,7 à 25)	16,36 (6,6 à 39,7)	59	27,78 (8, à 64,7)
DMI	8,19 (2,5 à 16)	5,33 (0 à 9,9)	39	13,53 (2,5 à 25,9)
DBI	5,06 (2,0 à 7,5)	2,01 (0,3 à 4,9)	28	7,07 (2,3 à 12,4)
DBMI	2,0 (1 à 3)	0,3 (0,1 à 0,5)	13	2,3 (1,1 à 3,5)
Total	26,67 (7,2 à 51,5)	24,00 (7 à 55)		50,67 14,2 à 106,5)

(1) Les amplitudes figurent entre parenthèses.

TABLEAU 60.5

POURCENTAGES MOYENS DE LA DOSE ADMINISTRÉE D'INDOMÉTACINE ET DE SES DÉRIVÉS RETROUVÉS DANS LES FECES (1)

PRODUITS	FORME LIBRE (p. cent)
Indométacine	1,53 (0,2 à 4,4)
DMI	5,93 (0,1 à 11,1)
DBI	1,00 (0 à 3,8)
DMBI	6,40 (0,3 à 20,8)
Total	14,86 (0,6 à 40,1)

(1) Les amplitudes figurent entre parenthèses.

Recirculation entérohépatique

L'amplitude du pourcentage d'excrétion totale par rapport à la dose administrée d'indométacine montre que chez certains sujets la quantité de médicament éliminée est supérieure à celle administrée.

Pour expliquer cette discordance, Kwan et coll., (1976) ont montré à l'aide d'une étude pharmacocinétique très approfondie que 50 p. cent (compris entre 24 et 115 p. cent) de l'indométacine, injectée par voie intraveineuse, est soumise à une recirculation entérohépatique. Après l'administration du médicament, son recyclage entérohépatique fait apparaître dans le plasma de nouvelles quantités de produit dont l'élimination s'ajoute à celle de la quantité injectée. Par voies orale et rectale, il n'est pas possible d'évaluer mathématiquement les quantités du médicament soumises à la recirculation entérohépatique, mais Kwan et coll. (1976) indiquent des ordres de grandeur : entre 10 et 90 p. cent (moyenne : 45 p. cent) après administration orale et entre 14 et 97 p. cent (moyenne : 36 p. cent) après administration rectale.

En 1972, Duggan et coll. avaient déjà entrevu la possibilité de ce recyclage entérohépatique car ils avaient pu, chez un malade ayant subi un tubage duodénal après la prise d'un suppositoire d'indométacine ^{14}C, montrer que la bile contenait de l'indométacine (I), du DMI (rapport DMI/I = 2) et des quantités insignifiantes de DBI et de DMBI. Cependant, pour expliquer la discordance entre l'élimination et l'absorption, Duggan et coll. (1972) avaient émis l'hypothèse que l'indométacine pouvait s'accumuler dans un « organe hypothétique » ayant une affinité particulière pour le médicament et qui serait situé entre le compartiment vasculaire et l'urine. A partir de cet « organe hypothétique », l'indométacine stockée serait remise dans la circulation sanguine, ce qui augmenterait sa biodisponibilité dans le temps malgré une demi-vie plasmatique relativement courte.

Biodisponibilité

Sur la base de « l'organe hypothétique », Duggan et coll. (1972), ont estimé la concentration de l'indométacine dans les trois compartiments plasmatique, tissulaire et hypothétique.

Deux heures après une seule injection intraveineuse de 25 mg d'indométacine ^{14}C, c'est-à-dire après la phase de distribution du médicament, sa concentration plasmatique est 2,7 fois plus faible que celle du compartiment tissulaire.

D'autre part, 10 heures après l'administration, l'indométacine a disparu du compartiment plasmatique et, après 13 h 20, du compartiment tissulaire, alors qu'à ce moment sa concentration dans « l'organe hypothétique » est encore importante (un tiers de la dose injectée).

ETUDE DE DOSES RÉPÉTÉES

Sur le plan pratique, ces phénomènes d'accumulation du médicament dans « l'organe hypothétique » et de la libération à partir de celui-ci ont un grand intérêt en cas d'administration répétée du médicament comme c'est le cas en clinique.

Duggan et coll. (1972) ont estimé les variations, pendant trois jours et demi, de la quantité d'indomé-

Brouilhet, H. 1978

tacine dans les trois compartiments après administration per os de 25 mg du par jour produit :

— *Dans le plasma*, il n'y a aucune accumulation de l'indométacine, la variation de sa concentration est de 1 à 80 après chaque dose.

— *Dans le compartiment tissulaire*, la variation de sa concentration n'est que de 24 fois; toutes les 24 heures, il y a une légère accumulation du médicament.

— *Dans « l'organe hypothétique »*, la variation de sa concentration n'est que de deux fois et demie et elle se maintient à un niveau presque stable.

EN RÉSUMÉ

En thérapeutique, bien que la demi-vie plasmatique de l'indométacine soit relativement courte et très variable selon les sujets et la voie d'administration, le fait qu'une partie importante du médicament soit soumise à un recyclage entérohépatique donne à la biodisponibilité du médicament dans le plasma, la possibilité d'être supérieure à celle de la dose administrée chaque jour. Par rapport à l'administration intraveineuse, 80 p. cent de l'indométacine sont biodisponibles après administration orale et 100 p. cent après administration rectale. L'absorption et/ou la réabsorption du médicament est plus rapide et plus homogène par voie rectale que par voie orale, mais les concentrations plasmatiques maximales sont similaires quelle que soit la voie d'administration.

KÉTOPROFÈNE

Comme la plupart des anti-inflammatoires non stéroïdiens, le kétoprofène est un acide faible.

Absorption

Chez le sujet sain

Son absorption est rapide et presque complète quelles que soient les voies d'administration. La concentration plasmatique maximale est atteinte au cours des deux premières heures après une seule dose orale ou rectale et au bout de 30 minutes après une injection intramusculaire.

Chez les sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde

Après une seule dose per os de 50 ou de 100 mg, la vitesse d'absorption est similaire à celle constatée chez les sujets sains. Le pic maximal du taux plasmatique apparaît autour de la deuxième heure. Il n'y a pas de corrélation entre la hauteur de ce pic et la dose administrée (Mitchell et coll., 1975).

Distribution

Quelles que soient les voies d'administration, la diffusion du produit dans les compartiments de l'organisme est presque complète (fig. 60.12 et 60.13). La diffusion la plus rapide est obtenue après injection intramusculaire. La demi-vie plasmatique après administration orale ou rectale de 100 mg de kétoprofène est comprise, en moyenne, entre trois et cinq heures, cependant chez certains sujets sains ou atteints de maladie rhumatoïde, elle peut être plus courte : 1 h 05 à 2 heures.

Le kétoprofène est lié à l'albumine plasmatique à un taux supérieur à 90 p. cent et le passage entre la partie liée et la partie libre est facile car la liaison à l'albumine est très labile.

Chez les malades atteints de polyarthrite rhumatoïde et recevant 50 mg du médicament per os, le taux maximal (en moyenne 0,91 mg/l), dans le liquide synovial est atteint deux heures après le pic plasmatique. Après une dose orale de 100 mg, le taux dans le liquide synovial (en moyenne 0,70 mg/l) reste stable pendant trois à six heures.

Elimination

L'élimination rénale représente 99 p. cent de l'élimination totale.

En plus du kétoprofène non métabolisé (10 p. cent), les métabolites urinaires sont au nombre de quatre (fig. 60.14) : deux produits d'hydroxylation du premier noyau phényl dont la quantité totale est faible, et deux dérivés glucuronoconjugués essentiellement.

Le maximum de l'élimination (50 à 80 p. cent de la quantité excrétée en 24 heures) se situe au cours des six premières heures.

Le temps d'élimination totale du produit est indépendant de la voie d'administration, mais est très variable d'un sujet à un autre. Au bout de 24 heures, suivant les sujets, le taux d'élimination varie de 30 à 100 p. cent de la dose administrée.

L'élimination fécale est très faible (inférieure à 1 p. cent).

NAPROXÈNE

(Runkel et coll., 1973; Segre 1973)

Absorption

Le naproxène est un acide faible. Son absorption digestive per os est complète comme le montre la comparaison des bioéquivalences obtenues après administrations orale et intraveineuse d'une seule dose de produit (250 mg). Les surfaces sous-jacentes aux courbes de concentration plasmatique (CP) en fonc-

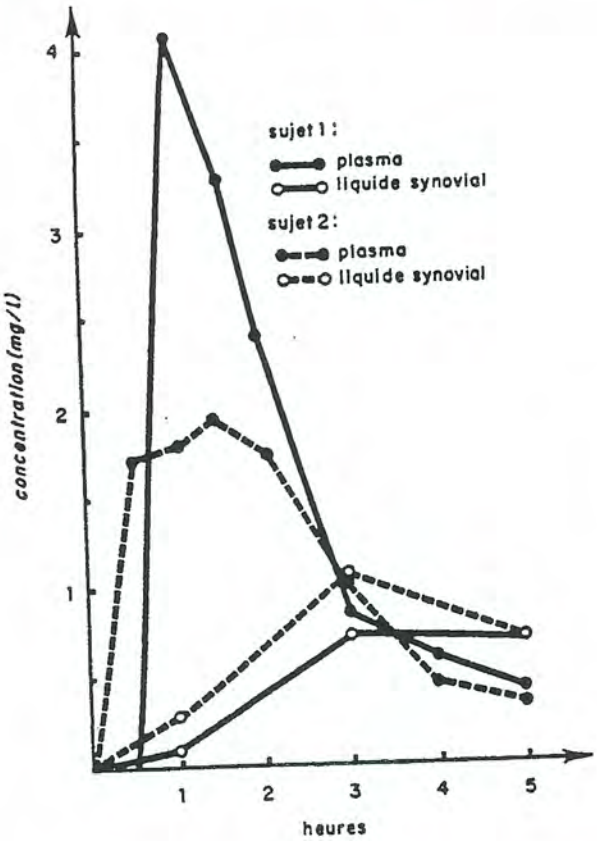


Fig. 60.12
Concentration du kétoprofène dans le plasma et le liquide synovial chez deux malades atteints de polyarthrite rhumatoïde et ayant reçu une seule dose de 50 mg du médicament par voie orale (d'après Mitchell et coll., 1975).

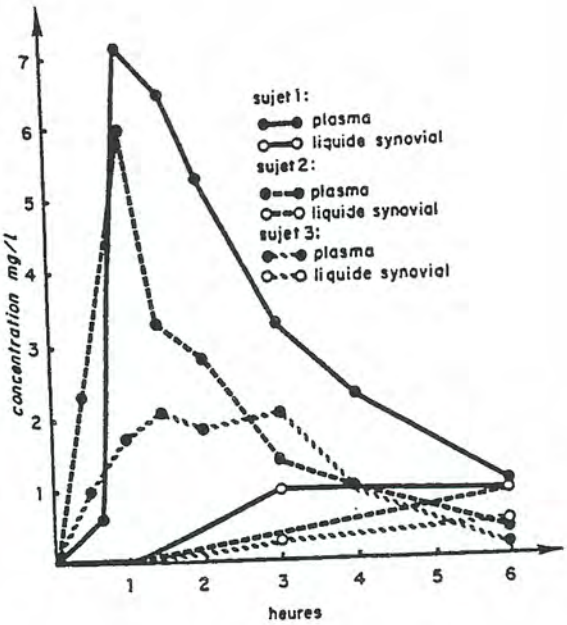


Fig. 60.13
Concentration du kétoprofène dans le plasma et le liquide synovial chez trois malades atteints de polyarthrite rhumatoïde et ayant reçu une seule dose de 100 mg du médicament par voie orale (d'après Mitchell et coll., 1975).

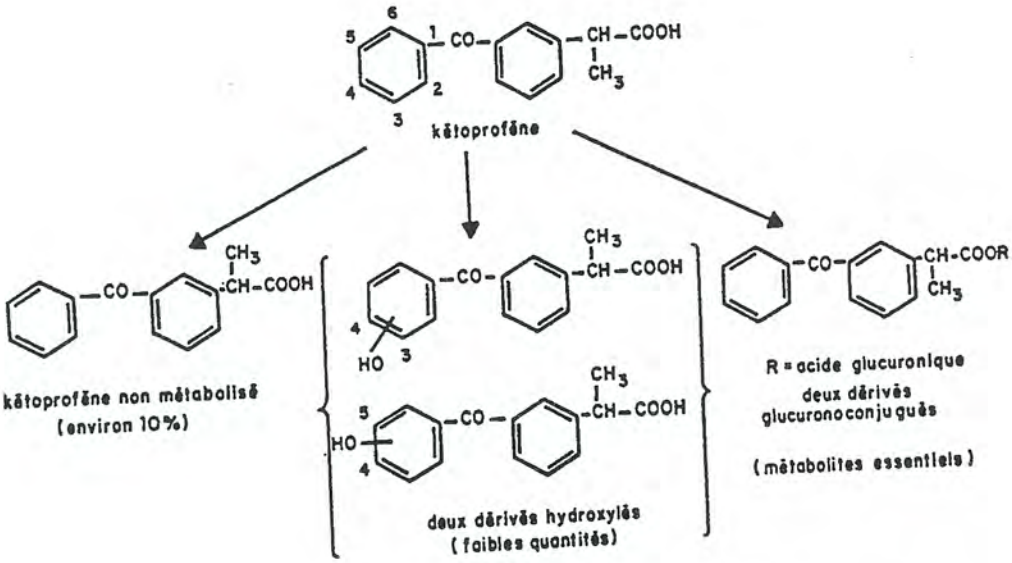


Fig. 60.14
Répartition des métabolites urinaires du kétoprofène chez l'homme.

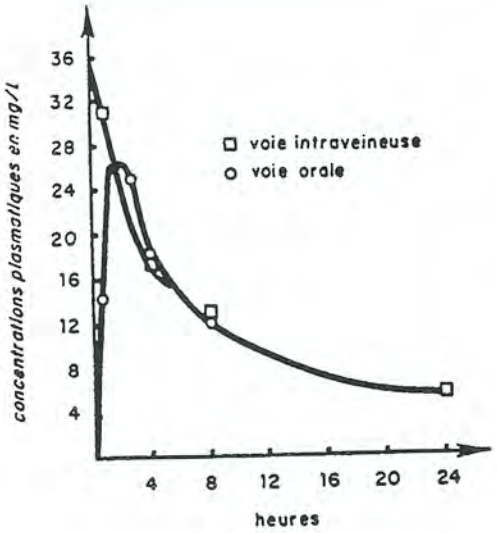


Fig. 60.15
Concentrations plasmatiques du naproxène après administration orale et intraveineuse de doses équivalentes (injection unique de 250 mg).

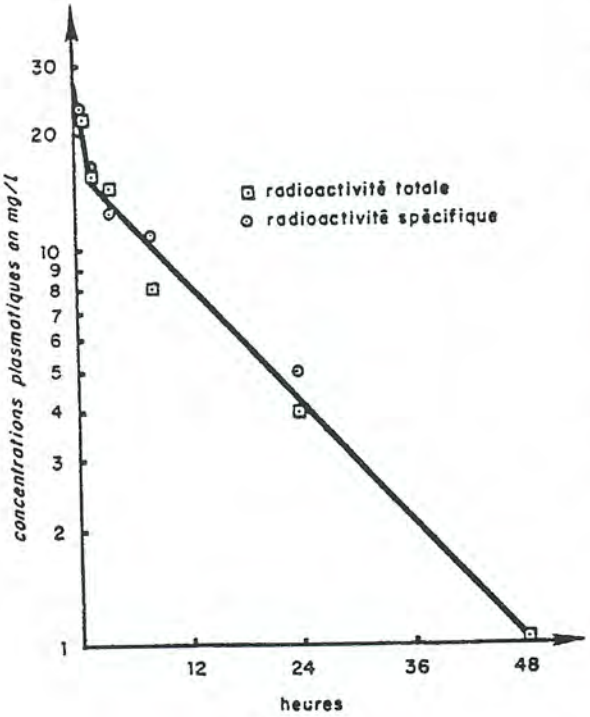


Fig. 60.16
Concentrations plasmatiques du naproxène après administration d'une seule dose du médicament par voie intraveineuse (250 mg).

tion du temps (t) après injection intraveineuse ou administration per os sont identiques (fig. 60.15).

D'autre part, cette absorption est rapide, la pente de la courbe CP/t est très forte. La concentration plasmatique maximale est obtenue 30 à 90 minutes après la prise orale du produit.

Distribution

1) Après injection intraveineuse du produit, la courbe CP/t montre deux phases linéaires (fig. 60.16) :

— la pente de la première phase est très forte. Cette phase dure 1 h 30 à partir de l'injection du produit et représente la distribution du médicament dans les deux compartiments de l'organisme.

— La pente de la deuxième phase est beaucoup moins forte. Elle commence 1 h 30 après l'injection du produit puis la concentration plasmatique diminue progressivement pour devenir nulle au bout de 48 heures. Elle permet de déterminer la demi-vie métabolique du naproxène qui est en moyenne de 14 heures. Cette demi-vie est longue, mais cependant très inférieure à celle de la phénylbutazone. Elle permet d'administrer le produit seulement le matin et le soir pour couvrir efficacement tout le nycthémère.

L'extrapolation de la deuxième partie de la courbe au temps zéro permet de déterminer le volume de distribution du produit qui est de 0,09 l/kg, soit légèrement plus bas que le double du volume plasmatique attendu. Cette relative restriction de la distribution est expliquée par le fait que chez l'homme le naproxène est lié à 99,9 p. cent à l'albumine plasmatique.

2) En cas d'administration orale répétée dans la journée, le taux sanguin s'équilibre à un niveau constant après la 24e heure et reste stable pendant toute la durée du traitement pour une posologie quotidienne totale fixe.

3) Pour des doses uniques per os comprises entre 100 et 300 mg/kg, les taux plasmatiques sont strictement proportionnels aux doses administrées. Par contre, pour les doses supérieures à 300 mg/j, cette proportionnalité disparaît et les taux sanguins tendent vers une asymptote en ne variant pratiquement plus quelles que soient les doses administrées et la durée du traitement. Ainsi le risque d'incidents ou d'accident dû à un surdosage en médicament est limité.

Le mécanisme de cette absence d'accumulation de la partie biodisponible du naproxène dans l'organisme n'est pas expliqué. Cependant, les études pharmacocinétiques ont montré que les taux d'excrétion urinaire ne sont pas une fonction linéaire de la concentration plasmatique totale mais de la concentration plasmatique en naproxène libre ultrafiltrable par le rein.

La comparaison des concentrations plasmatique, urinaire et fécale en naproxène pour des doses per os de 250 mg et de 900 mg, montre que l'absorption du médicament est parfaitement identique et complète quelles que soient les doses.

Brouilhet, H. 1978

L'augmentation des taux de produit circulant à l'état libre est parallèle à celle des concentrations totales du médicament. La clearance du naproxène libre est constante alors que celle du naproxène total ne l'est pas. Ces trois données suggèrent que le passage de la forme liée à l'albumine plasmatique à la forme libre, biodisponible, se fait au fur et à mesure de l'accélération de la clearance induite par l'augmentation des doses (les sites de liaison à l'albumine sont largement saturés dans ces conditions).

Elimination

L'élimination rénale est la plus importante (95 p. cent après injection intraveineuse).

Un seul métabolite du naproxène est actuellement connu, il s'agit du dérivé O-déméthylé en 6 dont le taux représente 30 p. cent de la dose administrée (fig. 60.17).

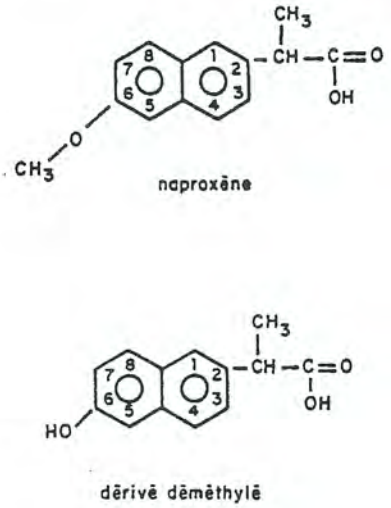


Fig. 60.17
Métabolisme du naproxène

Les concentrations plasmatiques de ce métabolite inactif sont très faibles. Le naproxène et son métabolite sont presque complètement (98 p. cent) conjugués avec l'acide glucuronique.

L'élimination fécale est très faible : 0,5 à 2,5 p. cent de la quantité administrée et représente probablement la partie du naproxène qui est excrétée dans la bile.

MÉCANISMES D'ACTION

Les mécanismes d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens ont été l'objet de très nombreuses études in vivo et in vitro chez l'animal mais exceptionnellement chez l'homme.

Nous nous limiterons à exposer les mécanismes d'action mentionnés par la majorité des pharmacologues et les hypothèses le plus couramment retenues (Famaey, 1975; Famaey et coll., 1975).

Relations avec les propriétés physicochimiques

De nombreuses hypothèses concernant les relations entre leurs propriétés physicochimiques et leurs actions pharmacologiques ont été émises mais aucune n'a un caractère prévisionnel. Nous citerons :

— *les similitudes stéréochimiques et celles des distances interatomiques* entre les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les amines biologiques telles que la sérotonine et l'histamine. Ces hypothèses ne sont pas confirmées par les résultats obtenus en clinique;

— *leur caractère acide :* cependant, les dérivés alcools des anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent présenter des propriétés antiphlogistiques;

— *leur caractère liposoluble* : il n'existe aucun rapport entre le degré de liposolubilité et l'intensité de l'activité anti-inflammatoire;

— *leur pouvoir chélateur* : il n'existe pas de relation entre cette action et les propriétés antiphlogistiques des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Relations avec les propriétés biochimiques

Effet des anti-inflammatoires non stéroïdiens sur le métabolisme des glucides

Les salicylés peuvent augmenter le taux sanguin du glucose. De plus, ces médicaments et la phénylbutazone peuvent diminuer les taux hépatiques du glycogène et le dérivé pyrazolé inhibe la fermentation lactique. Ces différentes propriétés biochimiques des anti-inflammatoires non stéroïdiens induisent une diminution de la formation d'ATP et UTP et par conséquent de D-galactosamine et probablement des déshydrogénases impliquées dans la synthèse des acides uroniques et du galactose qui constituent la plupart des mucopolysaccharides.

Effet sur le métabolisme des lipides.

Au cours de la réaction inflammatoire, il y a une synthèse et une accumulation des lipides dans les tissus enflammés. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens semblent diminuer l'intensité de ces phénomènes qui portent sur les lipides neutres, les phospholipides et le cholestérol. De nombreux anti-inflammatoires non stéroïdiens réduisent l'incorporation de la choline ^{14}C et du ^{32}P dans les phospholipides. Les effets des anti-inflammatoires non stéroïdiens sur le métabolisme des lipides et sur les membranes biologiques sont certainement très importants : leurs actions sur le système des prostaglandine synthétases, la plasticité, les transformations, la migration cellu-

Brouilhet, H. 1978

laires et la phagocytose sont l'objet de nombreux travaux qui ne peuvent être détaillés dans le cadre de ce chapitre.

Effet sur le métabolisme des glucosaminoglycanes

Il a été montré in vitro et in vivo chez l'animal que les anti-inflammatoires non stéroïdiens réduisaient la synthèse des glucosaminoglycanes par les cellules mésenchymateuses en culture et l'incorporation de ^{35}S dans le cartilage costal de rat. Cependant ces propriétés ne sont pas spécifiques des anti-inflammatoires non stéroïdiens. De plus, les études portant sur les enzymes animales comme l'élastase et la collagénase sont discordantes et celles portant sur les enzymes humaines sont encore absentes.

Effet sur le métabolisme du collagène et des protéines

Expérimentalement, les anti-inflammatoires non stéroïdiens diminuent la formation du collagène dans les granulomes induits chez le rat. De plus, l'indométacine et l'oxyphenbutazone mais non l'aspirine entraînent une perte du collagène cutané chez cet animal. In vitro, il est possible de mesurer l'action anti-inflammatoire d'un médicament en étudiant ses effets sur les activités de l'alphachymotrypsine et de la 5-hydroxytryptophane décarboxylase. Ainsi, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, à l'exception de l'indométacine, diminuent ces deux activités enzymatiques. De plus, ces médicaments non stéroïdiens à doses très faibles inhibent l'activité de la N-acétyltyrosine éthylestérase dans des homogénats obtenus à partir de tissus inflammatoires de rat.

Effet sur le métabolisme des acides nucléiques

In vitro, les anti-inflammatoires non stéroïdiens réduisent l'incorporation de thymidine dans l'ADN et l'uridine dans l'ARN de nombreuses cellules (lymphoïdes et épithéliales), ce qui provoque secondairement une réduction de l'incorporation des acides aminés dans les protéines de ces mêmes cellules. La diminution de l'incorporation de ^{3}H thymidine dans les lymphocytes de sujets sains, stimulés par divers mitogènes et antigènes, a été mise en évidence par Panusch (1976) avec de nombreux anti-inflammatoires non stéroïdiens introduits dans les cultures de lymphocytes à des concentrations voisines de celles trouvées dans le plasma après administration de doses thérapeutiques.

Relations avec l'effet de déplacement des peptides et acides aminés de leurs sites de liaison aux protéines plasmatiques

De nombreux travaux se rapportent à cette propriété des anti-inflammatoires non stéroïdiens mais la théorie la plus récente (McArthur et coll., 1971) suggère que ces médicaments modifient le rapport tryptophane libre/tryptophane lié aux protéines. Ces auteurs se sont fondés sur le fait que l'indométacine et la phénylbutazone, en particulier, corrigeaient la réduction du taux du tryptophane libre plasmatique constatée chez les sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde. Pour ces auteurs, cette théorie pourrait s'appliquer à une « substance naturelle anti-inflammatoire » appelée polypeptide X qui, dans la polyarthrite rhumatoïde, serait fortement liée aux protéines. La biodisponibilité de cette substance modifiée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens serait l'un des mécanismes de leur action antirhumatismale dans la maladie rhumatoïde. La principale critique adressée à cette hypothèse est que ce polypeptide X n'a jamais pu être isolé et qu'il n'est pas prouvé qu'il soit spécifiquement présent dans cette affection.

Découplement de la phosphorylation oxydative

La phosphorylation oxydative est le mécanisme biochimique qui permet la transformation des produits terminaux de la digestion des substances alimentaires, tels que les acides aminés succinique ou cétoglutarique, en réserves énergétiques par la formation d'ATP.

Les différentes phases de la réaction inflammatoire (synthèse et activation des médiateurs, migration cellulaire, phagocytose, synthèse des mucopolysaccharides et du collagène et le processus de cicatrisation) créent des besoins considérables en énergie. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens en découplant le processus d'oxydation de celui de la phosphorylation (Whitehouse, 1965) suppriment cet apport énergétique. La principale critique que l'on peut adresser à cette hypothèse est que ces études de la respiration cellulaire ont été réalisées in vitro en utilisant des concentrations de médicaments nettement plus élevées que celles obtenues en thérapeutique. De plus, plusieurs agents découplants sont dénués de propriétés anti-inflammatoires.

Relations avec les effets sur les membranes cellulaires

Les « effets de membranes » des anti-inflammatoires sont complexes et figurent dans le tableau 60.6.

Il est bien connu qu'au cours de la phagocytose les lysosomes des phagocytes (polynucléaires et macrophages) libèrent de nombreuses enzymes phlogogènes.

La labilisation des membranes des lymphocytes et celles des mitochondries induisent une turgescence de ces cellules et organites qui se traduit par une augmentation de la perméabilité de leurs membranes à divers ions et petites particules (Famaey, 1973; Famaey et Whitehouse, 1973). Ces études in vitro sur la labilisation des membranes apportent des données intéressantes sur le plan fondamental. Cependant, elles n'expliquent pas toujours clairement les propriétés anti-inflammatoires de ces médicaments. De

Brouilhet, H. 1978

TABLEAU 60.6

EFFETS DE MEMBRANES DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS

MEMBRANES	LYSOSOMES	MITOCHONDRIES	LYMPHOCYTES	HÉMATIES
Stabilisation	+ (faibles concentrations)			+
Labilisation	+ (fortes concentrations)	+	+	
Perméabilité		+	+	

+ : Effet de membrane

TABLEAU 60.7 (1)

PROPRIÉTÉS IMPORTANTES DES PROSTAGLANDINES (PG) EN RELATION AVEC LES EFFETS DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS

	MODIFICATIONS BIOLOGIQUES
Appareil génital	Contraction du muscle utérin et augmentation de la réponse de l'utérus à l'ocytocine montrant le rôle important des PG dans l'induction du travail.
Appareil digestif	Contraction des muscles lisses, inhibition des sécrétions gastriques et rôle anti-ulcérigène.
Appareil respiratoire	Relaxation des muscles lisses et bronchodilatation (PGE)
Appareil cardio-vasculaire	Vasodilatation à l'exception de la PGF qui a une action vasoconstrictive chez l'homme.
Appareil rénal	Régulation du flux sanguin
Métabolisme lipidique	Effet lipolytique
Plaquettes	Stimulation et parfois inhibition de l'agrégation plaquettaire
Inflammation	Effets phlogogènes : les taux de plusieurs PG sont augmentés dans les tissus inflammatoires. Parfois, effet anti-inflammatoire
Fièvre	Effet pyrogène
Douleur	Effet algogène intrinsèque et par potentialisation de la douleur induite par divers médiateurs : histamine, bradykinine, etc.

(1) Ce tableau très schématique ne tient pas compte des propriétés particulières de chaque PG et nous renvoyons le lecteur au chapitre traitant des prostaglandines.

plus, la stabilisation de la membrane des érythrocytes n'est pas une action spécifique des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Relations avec l'inhibition des systèmes prostaglandine synthétases

Tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibent sans spécificité la synthèse des prostaglandines, ce qui explique certaines des propriétés thérapeutiques et effets indésirables de ces médicaments (tableau 60.7).

Il est probable que l'effet des anti-inflammatoires non stéroïdiens sur la synthèse des prostaglandines est un mécanisme d'action important de ces médicaments sur de nombreux phénomènes biologiques. Cependant, comme le système des prostaglandines participe à un processus de régulation biologique, son inhibition non discriminative par les anti-inflammatoires non stéroïdiens peut comporter autant d'effets bénéfiques que d'effets indésirables.

Autres mécanismes d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens

— l'effet protecteur des anti-inflammatoires in vitro vis-à-vis de la dénaturation des protéines par la chaleur;

— la liaison des anti-inflammatoires non stéroïdiens aux radicaux SH qui réduit la consommation en radicaux sulfhydryle au cours de la réaction inflammatoire; celle-ci s'accompagne d'une augmentation des échanges normaux —S—H ⇌ —S—S—;

— les effets inhibiteurs des anti-inflammatoires non stéroïdiens sur d'autres systèmes enzymatiques telles que les transaminases, l'histidine décarboxylase, etc.

In vivo, il est bien connu que, quel que soit le stimulus, l'altération des protéines tissulaires est le facteur déclenchant de la réaction inflammatoire.

On connaît l'importance des radicaux disulfures dans la structure des immunoglobulines et de nombreuses protéines.

Il est probable que ces différents mécanismes d'action pourraient expliquer les effets des anti-inflammatoires sur les enzymes impliquées dans la biosynthèse des protéines et des médiateurs phlogogènes, sur les immunoglobulines, le système complément et la production des lymphokines par les lymphocytes activés.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

(Cohen et Armstrong, 1974; Garb, 1975; Griffin et d'Arcy, 1975; Hansten, 1976)

Les mécanismes des interactions entre médicaments sont nombreux, complexes et parfois, pour une même

Brouilhet, H. 1978

interaction, plusieurs mécanismes sont impliqués. Dans ces conditions, il n'est pas possible de présenter une classification simple selon leurs mécanismes. D'autre part, toutes sont loin d'être connues et le médecin doit toujours être méfiant devant un malade recevant des prescriptions diverses ou pratiquant l'automédication.

Toutes les interactions n'ont pas la même importance clinique et, selon Hansten (1976), nous les classerons en trois catégories :

1) Celles qui ont une traduction clinique très importante, reconnues par tous et qui sont nocives pour le malade.

2) Celles qui ont une traduction clinique moyenne ou qui ne sont pas suffisamment confirmées ou qui ont un potentiel nocif faible pour le malade.

3) Celles qui ont une traduction clinique mineure : la documentation à leur sujet est pauvre; le potentiel nocif pour le malade est très léger; l'incidence de l'interaction est particulièrement rare.

Cependant, il est important de se souvenir que selon les maladies, les doses des médicaments, les voies et la durée de l'administration, l'état rénal et hépatique..., une interaction classée dans les majeures ne produira aucun effet nocif, alors qu'une interaction classée dans les mineures entraînera des effets secondaires importants dans certaines circonstances.

INTERACTIONS MAJEURES

Anti-inflammatoires et anticoagulants oraux

Salicylés

Ils augmentent l'activité thérapeutique des anticoagulants oraux en les déplaçant de leur liaison aux protéines plasmatiques. De plus, à fortes doses les salicylés peuvent diminuer directement le taux de prothrombine.

En clinique

L'aspirine, dès la dose de 2 g/24 h, augmente l'effet hypoprothrombinémiant des anti-vitamines K. A cet effet, s'ajoutent les actions directes de l'aspirine sur les plaquettes et son action irritante sur le tractus gastro-intestinal qui est à l'origine de saignement. A noter que le salicylate de sodium semble ne pas affecter les plaquettes et produit moins de saignements gastro-intestinaux que l'aspirine.

Il est donc préférable d'éviter l'usage des salicylés chez les malades traités par les anticoagulants oraux.

Phénylbutazone et dérivés

Ils augmentent l'activité thérapeutique des anticoagulants oraux. Comme les salicylés, la phénylbutazone et ses dérivés déplacent les coumarines anticoagulantes de leur liaison aux protéines plasmatiques, aussi chez les malades traités à la fois par les deux types de médicaments, l'effet anticoagulant de la warfarine (Coumadine*) est augmenté par la phénylbutazone comme le montre l'accentuation de la baisse du taux de prothrombine. A cet effet, s'ajoute l'action propre de ces anti-inflammatoires sur les plaquettes et la sphère digestive, il apparaît donc préférable d'éviter un traitement par la phénylbutazone ou ses dérivés chez les malades soumis à un traitement par les anti-vitamines K.

Anti-inflammatoires et sulfamides antidiabétiques

Phénylbutazone et dérivés

L'administration de phénylbutazone prolonge la demi-vie de l'hydroxyhexamide, métabolite actif de l'acétohexamide qui est de la même famille que le glycyclamide (Diaboral*). Cette augmentation de la demi-vie serait due à une inhibition de l'excrétion urinaire de l'hydroxyhexamide. Il faut souligner que la demi-vie de l'acétohexamide n'est pas modifiée par la phénylbutazone.

Le taux plasmatique du tolbutamide (Dolipol) est augmenté par la phénylbutazone qui peut déplacer le tolbutamide de sa liaison aux protéines plasmatiques. D'autre part, l'anti-inflammatoire peut inhiber la carboxylation de ce sulfamide antidiabétique. Dans ces conditions, la phénylbutazone et ses dérivés augmentent le pouvoir hypoglycémiant de l'acétohexamide et du tolbutamide et leur association peut induire une hypoglycémie très grave, voire mortelle. Par conséquent, les malades recevant des sulfonylurées et de la phénylbutazone ou ses dérivés doivent être surveillés étroitement pour déceler les signes d'une hypoglycémie. D'autre part, le médecin doit se souvenir que la phénylbutazone et ses dérivés peuvent potentialiser l'effet hypoglycémiant des autres antidiabétiques oraux.

Anti-inflammatoires et méthotrexate (MTX)

Salicylés

Ils déplacent le MTX de sa liaison aux protéines plasmatiques, ce qui augmente le taux plasmatique de la fraction libre de l'antifolique. D'autre part, les salicylés pourraient bloquer la sécrétion tubulaire rénale du MTX. L'interaction MTX-salicylés se traduit par une augmentation de la toxicité de l'antifolique, aussi faut-il éviter de donner les salicylés aux malades traités par le MTX.

Brouilhet, H. 1978

Anti-inflammatoires et uricosuriques

SALICYLÉS

Ils inhibent l'effet uricosurique de la sulfinpyrazone (Anturan*) et du probénécide (Bénémide*) par compétition au niveau de la fixation sur l'albumine plasmatique. *En clinique*, le pouvoir uricosurique du probénécide est considérablement diminué par de fortes doses de salicylés. En ce qui concerne la sulfinpyrazone, son pouvoir uricosurique est inhibé aussi bien par de faibles que de fortes doses de ces anti-inflammatoires. Aussi faut-il éviter l'utilisation des salicylés chez les malades traités par le probénécide ou la sulfinpyrazone.

INTERACTIONS DE MOYENNE IMPORTANCE

Anti-inflammatoires non stéroïdiens avec les anticoagulants oraux

INDOMÉTACINE

L'indométacine (Indocid*) augmente les risques d'hémorragie chez les malades traités par les anticoagulants oraux. La possibilité que l'indométacine déplace les antivitamines K de leur liaison aux protéines plasmatiques n'a pas été prouvée. *En clinique*, le risque d'hémorragie le plus important est lié à l'effet ulcérogène de l'indométacine. Par contre, l'augmentation par le dérivé indolique de la baisse du taux de prothrombine due aux anticoagulants oraux est discrète.

Si une interaction survient, elle se manifestera, chez le malade déjà traité par un anticoagulant, au moment où l'indométacine sera prescrite. L'indométacine doit donc être administrée avec beaucoup de précautions aux malades sous traitement anticoagulant.

ACIDES MÉFÉNAMIQUE ET FLUFÉNAMIQUE

Les acides méfénamique (Ponstyl*) et flufénamique (Arlef*) accentuent la baisse du taux de prothrombine induite par les antivitamines K, probablement en déplaçant l'anticoagulant de son site de fixation sur l'albumine plasmatique. Cet effet de déplacement a été démontré in vitro et in vivo; il est prouvé que l'acide méfénamique augmente l'effet anticoagulant des antivitamines K.

L'action de déplacement serait plus importante pour la warfarine (Coumadine*) que pour la coumarine et ses analogues (Thiocoumar*, Sintrom*, Stabilène*). *En clinique*, l'interaction entre les fénamates et les anticoagulants oraux se traduit par une augmentation du pouvoir anticoagulant et du risque d'hémorragie gastro-intestinale.

Anti-inflammatoires et antidiabétiques

SALICYLÉS

Ils augmentent l'effet hypoglycémiant des sulfonylurées (Glucidoral*, Dolipol*...). In vitro, il a été montré que le salicylate de sodium déplaçait le tolbutamide (Dolipol*) et le chlorpropamide (Diabinèse*) de leurs liaisons aux protéines plasmatiques et augmentaient ainsi les taux de sulfonylurées libres et actives.

La sécrétion tubulaire est un mécanisme important de l'élimination du chlorpropamide. Les salicylates à fortes doses (3 à 5 g/24 h) peuvent inhiber cette sécrétion tubulaire et augmenter le taux plasmatique du chlorpropamide. De plus, il est possible que les sulfonylurées, en augmentant le taux sanguin des salicylés, augmentent l'action hypoglycémiante intrinsèque de ces anti-inflammatoires.

En clinique

Pour des concentrations plasmatiques de 10 mg/100 ml et moins, les salicylés augmentent l'effet hypoglycémiant des sulfonylurées et l'interaction peut être à l'origine d'un coma hypoglycémique.

Phénylbutazone et digitoxine

Le mécanisme de l'interaction est inconnu mais la phénylbutazone semble augmenter le catabolisme de la digitoxine probablement par induction des enzymes des microsomes hépatiques. Chez un malade traité habituellement par la digitoxine (digitaline), l'administration de phénylbutazone a provoqué une diminution du taux plasmatique de ce tonicardiaque. Il est cependant absolument nécessaire que cette interaction soit étudiée sur un plus grand nombre de cas pour qu'on en connaisse vraiment la signification clinique. Le fait le plus important est que la phénylbutazone provoque une rétention sodée qui doit être prise en considération chez les malades recevant de la digitaline. Aussi, chez de tels malades, on doit veiller très rigoureusement au risque d'hypodigitalisation et de rétention sodée.

Salicylés et éthanol

L'éthanol semble augmenter les saignements gastro-intestinaux produits par les salicylés.

Les saignements gastro-intestinaux induits par les salicylés sont fréquents mais souvent ignorés. L'éthanol est souvent consommé avec l'aspirine sans effet nocif apparent, mais l'utilisation simultanée de doses importantes des deux produits peut induire des hémorragies patentes, en particulier chez les sujets porteurs d'une lésion gastro-intestinale préexistante.

En clinique

Les hémorragies gastro-intestinales induites par les salicylés sont probablement plus fréquentes qu'on ne le suppose habituellement, et tout agent qui peut contribuer à cet effet est dangereux.

Oxyphenbutazone et métandiénone

Le taux plasmatique de l'oxyphenbutazone peut être augmenté par la métandiénone (Dianabol*) : on a suggéré comme mécanisme un effet de l'anabolisant qui modifierait le volume de distribution et inhiberait le métabolisme de l'oxyphenbutazone. Ce phénomène ne semble pas s'observer avec la phénylbutazone.

En clinique, on constate une augmentation considérable du taux plasmatique d'oxyphenbutazone chez les malades traités par la métandiénone. Cependant, l'importance clinique de la toxicité provenant de cette interaction n'est pas prouvée. Dans l'attente d'une meilleure information sur le potentiel toxique de cette interaction, l'administration conjointe d'oxyphenbutazone et de métandiénone demande des précautions.

Indométacine et glucocorticoïdes

L'association de l'indométacine et des glucocorticoïdes peut augmenter la fréquence et/ou la sévérité des ulcérations gastro-intestinales.

Il faut donc augmenter la surveillance gastro-intestinale des malades qui prennent les deux médicaments.

Salicylés et glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes peuvent diminuer la concentration sanguine des salicylés en augmentant leur taux de filtration glomérulaire. L'aspirine serait capable de diminuer la glucuronoconjugaison de ces stéroïdes.

L'association salicylés - glucocorticoïdes n'est pas contre-indiquée; cependant, il faut faire attention à un surdosage en salicylés quand on diminue les doses de glucocorticoïdes et on doit garder à l'esprit que cette association peut augmenter la fréquence et la sévérité des ulcérations gastro-intestinales.

INTERACTIONS DE MOINDRE IMPORTANCE

Dérivés propioniques et anticoagulants oraux

Ibuprofène

Chez les malades traités à long terme par une antivitamine K, l'administration d'ibuprofène ne modifie pas son effet anticoagulant.

Kétoprofène et naproxène

En ce qui concerne le kétoprofène, il n'y a pas eu d'essais contrôlés. Pour le naproxène, l'augmentation de l'effet anticoagulant des coumarines n'a pas été pour l'instant retrouvé en clinique.

Salicylés et para-aminosalicylate de sodium (PAS)

On a suggéré que les salicyclés diminueraient l'excrétion rénale et déplaceraient le PAS de sa liaison protéique plasmatique et, de ce fait, augmenteraient le taux plasmatique du PAS libre. En clinique, dans des observations isolées, il a été observé une augmentation des effets indésirables du PAS chez des malades prenant simultanément de l'aspirine.

Phénylbutazone et insuline, phenformine et autres sulfonylurées hypoglycémiantes

On a signalé que la phénylbutazone pouvait potentialiser l'action de l'insuline. En clinique la signification de cette interaction n'a pu être démontrée.

En outre, les interactions entre la phénylbutazone et les biguanides [phenformine (Insoral*), metformine (Glucophage*)] n'ont pas encore été signalées, mais jusqu'à preuve du contraire elles doivent être considérées comme potentielles. Il en est de même pour les interactions entre la phénylbutazone et les sulfonylurées antidiabétiques autres que celles mentionnées dans les interactions majeures

Salicylés et phénytoïne

Les salicylés pourraient déplacer la phénytoïne de sa liaison protéique plasmatique et augmenter ainsi le taux sanguin de la partie biodisponible de l'anti-épileptique. Bien que des doses importantes d'aspirine soient administrées à de nombreux malades traités par la phénytoïne, il n'a pas été signalé d'augmentation des accidents dus à l'anti-épileptique. Cependant, chez les malades recevant les deux médicaments, le potentiel toxique de la phénytoïne nécessite une surveillance rigoureuse.

Phénylbutazone et phénytoïne

La phénylbutazone et l'oxyphenbutazone augmenteraient la concentration sanguine de la phénytoïne (Di-Hydan*).

Ces deux pyrazolés et l'anti-épileptique auraient un métabolisme hépatique compétitif En outre, in vitro la phénylbutazone peut déplacer la phénytoïne de sa liaison protéique plasmatique.

En clinique, dans une étude portant sur 14 paires de jumeaux en bonne santé, la phénylbutazone a augmenté la demi-vie de la phénytoïne administrée par voie intraveineuse. Cependant, il est étonnant que cette interaction n'ait pas été signalée chez les épileptiques qui, couramment reçoivent les deux médicaments. Néanmoins, chez ces sujets, la surveillance qui vient d'être mentionnée à propos des salicylés doit être rigoureuse.

Salicylés et spironolactone

L'aspirine pourrait déplacer la spironolactone par compétition avec l'aldostérone sur le site récepteur. En clinique, il n'est pas prouvé que l'aspirine inhibe la natriurèse induite par la spironolactone. Cette interaction pourrait avoir toute sa valeur quand l'anti-aldostérone est utilisé pour augmenter l'excrétion du sodium. Cependant, la réalité de cet effet a été mise en doute.

Salicylés et anti-acides oraux

Il a été proposé que les anti-acides pouvaient provoquer une libération prématurée de l'aspirine à délitement entérique et/ou

Brouilhet, H. 1978

peut-être augmenter l'évacuation gastrique, ce qui traduirait une libération précoce de l'aspirine dans l'intestin. En clinique, une étude chez 6 sujets en bonne santé a montré que les hydroxydes de magnésium et d'aluminium avaient provoqué un pic précoce du taux de l'excrétion urinaire de l'aspirine administrée sous la forme de produit à enrobage entérique. Cependant, il existe encore trop peu d'informations sur cette interaction pour que l'on puisse établir une règle sur le plan thérapeutique.

Indométacine et salicylés

Bien que le mécanisme de cette interaction ne soit pas connu, il est peu probable que l'aspirine ait un effet sur l'absorption gastro-intestinale de l'indométacine. Chez l'homme, en utilisant de l'indométacine marquée au ^{14}C, Jeremy et Tonwson (1970) ont montré que l'aspirine diminuait les taux plasmatique et urinaire du dérivé indolique et augmentait son excrétion fécale. Au cours d'une étude ultérieure, cette interaction n'a pas été retrouvée (Lindquist et coll., 1974). En fait, Robin et coll. (1973) ont montré que l'effet de l'aspirine per os sur l'absorption gastro-intestinale de l'indométacine se traduit par un retard de son absorption, ainsi la signification clinique de cette interaction reste à déterminer lorsque les deux médicaments sont administrés pendant plusieurs jours consécutifs. Cependant, jusqu'à plus ample information, la possibilité d'un antagonisme doit être présente à l'esprit.

Phénylbutazone et salicylés

La phénylbutazone inhibe l'effet uricosurique des fortes doses de salicylés. Il est aussi possible que les salicylés et la phénylbutazone soient compétitifs au niveau de leur liaison protéique plasmatique. En pratique, l'administration simultanée de salicylés et de phénylbutazone n'apparaît pas contre-indiquée mais le médecin doit être informé de la possibilité de cette interaction.

Naproxène et salicylés

Il est possible que l'aspirine entre en compétition avec le naproxène au niveau de sa liaison protéique plasmatique et puisse augmenter la clearance rénale du naproxène. Chez les sujets sains, l'aspirine produit une légère diminution du taux plasmatique du naproxène qui n'a vraisemblablement pas d'effet sur son activité thérapeutique.

Phénylbutazone et antidépresseurs tricycliques

La désipramine (Pertofran*) semble diminuer l'absorption gastro-intestinale de la phénylbutazone. Une étude préliminaire chez quatre sujets montre que les pics du taux plasmatique de phénylbutazone peuvent être considérablement retardés par la première administration de désipramine. Cependant, l'absorption totale de phénylbutazone, mesurée par l'excrétion urinaire de l'oxyphenbutazone, n'est pas modifiée. En pratique, jusqu'à plus ample information, on peut s'attendre à une diminution des effets thérapeutiques de la phénylbutazone chez les malades recevant simultanément de la désipramine ou d'autres antidépresseurs tricycliques.

Phénylbutazone et cholestyramine

Cette résine échangeuse d'anions peut fixer les médicaments acides tels que la phénylbutazone dans l'intestin. En clinique, la signification de cette interaction n'est pas établie. En effet, chez l'homme, selon les conditions d'administration, la cholestyramine peut avoir des effets variables sur l'activité thérapeutique de la phénylbutazone. En pratique, jusqu'à plus ample information, il serait prudent d'administrer la phénylbutazone au moins une heure avant la cholestyramine.

Phénylbutazone et lévodopa

La phénylbutazone pourrait inhiber l'activité thérapeutique de la lévodopa mais l'étude trop limitée de cette interaction ne permet pas d'affirmer son existence; néanmoins sa potentialité doit être connue par le médecin.

MODIFICATION DES CONSTANTES BIOLOGIQUES PAR LES MÉDICAMENTS ANTI-INFLAMMATOIRES ANTIRHUMATISMAUX

Ce paragraphe comporte deux parties :

— l'une traitant des modifications de certaines constantes biologiques apportées par les propriétés pharmacologiques de certains médicaments;

— l'autre portant sur les modifications des résultats des techniques habituelles de dosage de ces constantes, dues aux propriétés chimiques des médicaments et de leur métabolites. Dans ce dernier cas, il est nécessaire d'utiliser des techniques particulières de dosages qui suppriment ces artéfacts.

D'une façon générale, il est indispensable de renseigner avec précision le laboratoire sur les thérapeutiques en cours.

MODIFICATIONS DES CONSTANTES BIOLOGIQUES PAR LES PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES DES ANTI-INFLAMMATOIRES

Coagulation

Agrégation plaquettaire

En règle générale, tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont susceptibles, à des degrés divers, d'inhiber l'agrégation plaquettaire. Cet effet est particulièrement important avec les salicylés, même à faibles doses, et il persiste plusieurs jours (96 h) après l'arrêt du traitement.

Facteurs plasmatiques

Avec tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'utilisation de fortes doses est susceptible de modifier les facteurs plasmatiques de la coagulation. L'indométacine, le sulindac et les propioniques seraient les médicaments les moins concernés.

Acide urique

Salicylés

L'aspirine, aux doses comprises entre 500 et 1 500 mg/24 h, diminue la sécrétion tubulaire distale et augmente la réabsorption tubulaire proximale de l'acide urique et induit une élévation de l'uricémie. Aux doses de 2 à 3 g/24 h, elle ne modifie pas le taux de l'acide urique. Aux doses anti-inflammatoires de 4 g et plus, elle a un effet uricosurique.

Brouilhet, H. 1978

Phénylbutazone et dérivés

Ils ont une action uricosurique qui, en grande partie, est liée à leur métabolite, la gammahydroxyphénylbutazone.

Iode et hormones thyroïdiennes plasmatiques

Salicylés

De fortes doses de salicylés induisent une diminution des taux plasmatiques de l'iode, de T3 et de T4.

Phénylbutazone et dérivés

Ils diminuent le taux de l'iode lié aux protéines.

Protéinurie

La phénylbutazone et ses dérivés, les salicylates à fortes doses et les fénamates peuvent provoquer ou augmenter une protéinurie préexistante.

Amylase sérique

Les salicylés, la phénylbutazone et ses dérivés, et l'indométacine, peuvent augmenter les taux d'amylase sérique.

Cholestérol sanguin

Salicylés

A fortes doses, ils peuvent réduire le taux du cholestérol; mais cet effet est discuté.

Glycémie

Aspirine

L'aspirine, à doses thérapeutiques chez le sujet normoglycémique, induit une discrète tendance à l'hyperglycémie mais ne modifie pas l'épreuve d'hyperglycémie provoquée. Chez le diabétique, l'aspirine peut provoquer une hypoglycémie.

L'aspirine, à doses toxiques, peut induire soit une hypoglycémie soit une hyperglycémie.

Indométacine

En traitement continu, elle pourrait provoquer une hyperglycémie et une glycosurie, mais ce phénoméne est probablement rare.

Glucocorticoïdes

Leur effet hyperglycémiant est bien connu.

Electrolytes

Salicylés

Ils produisent une augmentation de la kaliurie par un effet direct sur les tubules rénaux en particulier à fortes doses.

Test de Coombs direct

L'acide méfénamique, en traitement à long terme, peut entraîner la positivité du test de Coombs direct. Un tel phénomène a été également décrit avec la phénylbutazone et l'indométacine.

Dosage des stéroïdes sanguins et urinaires

Salicylés

A doses toxiques, ils augmentent le taux plasmatique des 17-hydroxystéroïdes. A dose thérapeutique, les salicylés ont un effet mineur sur les taux urinaires des 17-OHCS et des 17-cétostéroïdes. Cet effet peut se traduire aussi bien par une augmentation que par une diminution.

Excrétion urinaire de la phénolsulfonephtaléine (PSP)

Les salicylés peuvent entrer en compétition avec la PSP sur la sécrétion tubulaire rénale et induire ainsi une diminution de son excrétion urinaire.

MODIFICATIONS DES RÉSULTATS DES TECHNIQUES HABITUELLES DE DOSAGE DES CONSTANCES BIOLOGIQUES PAR LES PROPRIÉTÉS CHIMIQUES DES ANTI-INFLAMMATOIRES

Dosage de l'uricémie

Salicylés et acide métiazinique

De fortes concentrations plasmatiques de ces médicaments peuvent provoquer une fausse augmentation du taux de l'acide urique quand il n'est pas dosé par l'uricase.

Dosage de la bilirubine sanguine

L'acide métiazinique et ses métabolites perturbent ce dosage par la méthode classique et nécessitent la mise en œuvre de techniques spéciales ou l'arrêt du médicament quatre jours avant le dosage.

Dosage de la glycosurie

Salicylés

L'acide gentisique, métabolite urinaire des salicylés, peut être responsable de fausses réactions négatives,

Brouilhet, H. 1978

quand la glycosurie est recherchée par la méthode de la glucose oxydase, et de fausses réactions positives quand on utilise les Clinitests.

Ces erreurs sont produites par des doses d'aspirine entre 3 et 6 g/j.

Dosage de l'albuminurie

Kétoprofène

Pour de fortes concentrations dans le sang et les urines, il précipite en milieu très acide.

Le dosage de l'albumine urinaire par la réaction de Hellers provoque une précipitation du kétoprofène et l'observation de l'anneau d'albumine devient impossible. Il en est de même quand la protéinurie est recherchée par la méthode de la coagulation.

Acide métiazinique

Chez les malades traités par ce médicament, la recherche d'albumine dans les urines nécessite une technique spéciale.

Recherche des sels biliaires urinaires

Kétoprofène et acide métiazinique

Ils interfèrent dans la mise en évidence des sels biliaires urinaires par la méthode de Hay à la fleur de soufre.

Recherche des pigments biliaires

Les acides métiazinique, flufénamique et méfénamique donnent des réactions faussement positives quand la bilirubine et les autres pigments biliaires sont recherchés dans les urines par les techniques classiques.

Dosage des corps cétoniques urinaires

Les salicylates donnent une fausse réaction positive quand l'acide acétylacétique est dosé par la réaction de Gerhardt. Ils donnent une coloration rouge liée à la présence du radical hydroxyle.

Dosage de l'acide hydroxy-5 indolacétique urinaire (5-HIAA)

Salicylés et acide métiazinique

Ces médicaments interfèrent dans le dosage du 5-HIAA urinaire par la méthode fluorimétrique. Cependant, la méthode colorimétrique par le nitrosonaphtol n'est pas perturbée.

Recherche des porphyrines urinaires

L'acide métiazinique et ses métabolites urinaires interfèrent dans la mise en évidence des porphyrines urinaires par les méthodes habituelles.

Dosage des stéroïdes urinaires

Salicylés

De fortes doses de salicylés (5 g/j) peuvent provoquer une fausse diminution des 17-OHCS quand on utilise pour leur dosage la bêtaglucuronidase pour hydrolyser les stéroïdes glucuronoconjugués avant l'extraction.

Kétoprofène

Dosage des 17-cétostéroïdes : le kétoprofène urinaire donne une fausse réaction positive quand la réaction de Zimmerman est utilisée. Afin d'éviter l'interaction, il faut extraire le kétoprofène par NaOH 0,1 N.

Dosage des 17-hydroxystéroïdes : il en est de même quand ils sont dosés par la méthode de Porter et Silber.

Acide métiazinique

Chez les malades traités par ce médicament les dosages des 17-hydroxystéroïdes et des 17-cétostéroïdes nécessitent des techniques spéciales.

Dosage de l'acide vanilmandélique urinaire

Les salicylés donnent des réactions faussement négatives (réaction de Pisano) ou positives (autres méthodes). Aussi est-il préférable d'éviter d'administrer des salicylés pendant la période qui précède le recueil des urines.

Coloration des urines

Indométacine

Elle peut donner une coloration verte aux urines chez les sujets atteints d'hépatite avec augmentation de la bilirubine sanguine.

INCIDENTS ET ACCIDENTS PROVOQUÉS PAR LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROIDIENS

(Heusghem et Lechat, 1973; Prescott, 1975 et 1977)

Tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont susceptibles d'induire des incidents et accidents, qu'ils soient administrés à court ou à long terme.

La fréquence de ces effets est difficile à déterminer mais il est certain que les médicaments les plus anciens et les plus utilisés sont les plus souvent incriminés. Il est à remarquer que chaque nouveau médicament provoque pratiquement toujours un enthousiasme transitoire qui est souvent suivi d'une phase de déclin

Brouilhet, H. 1978

TABLEAU 60.8

INCIDENCE DES LÉSIONS DU TRACTUS GASTRO-INTESTINAL DANS LES TRAITEMENTS A COURT ET LONG TERME

MÉDICAMENT	GASTRITE ET COLITE	MELÆNA OCCULTE (RECHERCHE SYSTÉMATIQUE)	HÉMORRAGIE DIGESTIVE MASSIVE	ULCERES GASTRO-DUODÉNAUX	ULCÉRATION COLIQUE
Aspirine 2 à 3 g/j	100 % ++++ Dose anti-inflammatoire supérieure à 4 g/j	80 % ++++	0,01 % ±	0,001 % ±	—
Phénylbutazone et oxyphenbutazone 100 à 150 mg/j	10 à 20 % +++	+++	≃ 1 % ++	1 à 3 % ++	+
Indométacine 50 à 150 mg/j	≃ 14 % +++	3 à 5 % ++	0,1 à 0,3 % +	0,3 à 0,6 % +	≃ 0,3 % +
Dérivés propioniques	++	±	±	±	—
Dérivés anthraniliques	+++	Probable	±	±	+
Dérivés phénothiaziniques	+	Probable	±	±	±
Acide niflumique	+++	Probable	+	+	+
Acide bucloxique	±	—	—	—	—
Diclofénac	±	—	—	—	Probable

++++ : très fréquent > 30 p. cent
+++ : fréquent 10 à 30 p. cent
++ : assez fréquent 1 à 9 p. cent
+ : peu fréquent 0,1 à 0,9 p. cent.
± : rare 0,01 à 0,09 p. cent
± : très rare 0,001 à 0,009 p. cent
— : non signalé

plus ou moins prolongée, suivie elle-même parfois d'un abandon, mais plus souvent d'une phase de réalisme qui se situe à un niveau intermédiaire. Cependant, il faut attendre plusieurs années d'utilisation d'un médicament pour connaître réellement l'incidence de ses effets indésirables. En ce qui concerne les médicaments moins utilisés, il existe certainement un biais quand on les compare aux précédents sur le plan des effets secondaires.

Certains de ces effets sont communs à tous ces médicaments. Ce sont des substances irritantes pour le tractus gastro-intestinal et cette toxicité pour l'appareil digestif est, en clinique, l'effet indésirable le plus fréquent. Potentiellement, tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont néphrotoxiques. Beaucoup inhibent l'agrégation plaquettaire et provoquent des troubles de l'hémostase.

Du fait de leurs propriétés anti-inflammatoires, il n'est pas exclu qu'ils puissent masquer une infection latente en supprimant sa symptomatologie inflammatoire, et par leur action antalgique ils sont susceptibles d'aggraver les destructions ostéo-articulaires au niveau des articulations pathologiques rendues non douloureuses. Enfin, tous ces médicaments peuvent être à l'origine de phénomène de sensibilisation. Nous avons vu, lors de l'étude de leurs propriétés pharmacologiques, quelques-uns des mécanismes de ces effets indésirables.

INCIDENTS ET ACCIDENTS DIGESTIFS

Dans le tableau 60.8 figure une approximation, établie à partir de la littérature, de la fréquence des lésions du tractus gastro-intestinal induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Ces approximations doivent être interprétées avec toutes les réserves émises au début du paragraphe précédent.

Ces phénomènes sont très divers et peuvent se manifester par des incidents mineurs comme des troubles dyspeptiques et des douleurs abdominales colitiques transitoires. Parfois, il s'agit d'accidents majeurs comprenant les perforations d'ulcères et les hémorragies digestives massives. Le mécanisme des hémorra-

Brouilhet, H. 1978

gies occultes et massives est complexe car il résulte de l'association de l'effet irritant des anti-inflammatoires non stéroïdiens sur le tractus gastro-intestinal et de leur action sur l'hémostase.

ACCIDENTS RÉNAUX

Tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens administrés à long terme sont susceptibles d'être néphrotoxiques, cependant parmi tous ces médicaments ce sont les dérivés pyrazolés qui sont de beaucoup les plus nocifs. En ce qui concerne l'aspirine, sa toxicité rénale n'est pas toujours reconnue car ce médicament, dont la consommation mondiale est considérable, est souvent associé à d'autres analgésiques tels que le pyramidon et la phénacétine qui sont sûrement responsables de nécrose papillaire rénale et de néphrite interstitielle chronique. Cependant, la plupart des auteurs admettent la néphrotoxicité de l'aspirine seule dans les traitements à long terme et, à dose antirhumatismale, l'incidence de cette toxicité est de l'ordre de 0,75 p. cent.

L'indométacine est certes utilisée dans le traitement de certaines glomérulonéphrites mais plusieurs cas de néphropathies toxiques ont été décrits chez des malades ayant reçu ce médicament.

Jusqu'à présent, il n'a pas été signalé d'accidents rénaux avec les dérivés propioniques comme l'ibuprofène, le naproxène et le kétoprofène mais certains malades traités par le fénoprofène ont présenté une élévation du taux de l'urée sanguine.

Les acides méfénamique et flufénamique sont probablement néphrotoxiques chez l'homme.

L'acide méfénamique est à l'origine d'insuffisance rénale aiguë mortelle mais cet accident est exceptionnel.

L'acide niflumique peut provoquer une hyperazotémie, une protéinurie et une oligurie avec dysurie et pollakiurie.

La néphrotoxicité des anti-inflammatoires non stéroïdiens se traduit par une nécrose papillaire rénale qui est à l'origine d'insuffisance rénale aiguë ou chronique.

Les syndromes néphrotiques sont relativement fréquents avec les pyrazolés mais très rares avec l'indométacine. Les néphrites interstitielles chroniques sont provoquées plus particulièrement par l'aspirine et les pyrazolés. Ces accidents rénaux sont rares dans les traitements à court terme mais toujours à craindre en cas de prescription prolongée. La néphrotoxicité des anti-inflammatoires non stéroïdiens est à distinguer des accidents rénaux par sensibilisation tels que les néphropathies glomérulaires avec lésions des cellules épithéliales ou par dépôt de complexes immuns extramembraneux. Ces effets secondaires seront traités dans le paragraphe des accidents de sensibilisation.

TROUBLES DE L'HÉMOSTASE ET CYTOTOXICITÉ SANGUINE

Les salicylés sont essentiellement responsables des troubles de l'hémostase et les dérivés pyrazolés des accidents cytotoxiques. Avec l'indométacine, ces deux effets secondaires sont rares et en particulier ceux concernant les cellules sanguines sont exceptionnels.

Troubles de l'hémostase

Aspirine

Elle provoque des altérations de l'hémostase par différents mécanismes tels que l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, l'augmentation de la fragilité capillaire, la prolongation du temps de saignement, la diminution marquée du temps de lyse des euglobulines, c'est-à-dire le temps de destruction du caillot après précipitation des euglobulines (test de von Kaulla) et probablement une interférence avec la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants.

Les effets indésirables de l'aspirine sur la coagulation sanguine se manifestent à doses très faibles (de l'ordre du 1/10 des doses thérapeutiques) en ce qui concerne l'action sur la fonction plaquettaire. Les sujets prenant de l'aspirine présentent des troubles de cette fonction similaires à ceux des déficitaires en facteur Hageman. En ce qui concerne l'augmentation du temps de saignement, cet effet secondaire est particulièrement marqué chez les nourrissons et les jeunes enfants. L'aspirine est un médicament particulièrement dangereux pour les hémophiles, les sujets atteints de maladie de Minot von Willebrand et de télangiectasie héréditaire, ainsi que chez les sujets susceptibles de saignements intracrâniens et rétiniens.

Une très grande prudence dans la prescription de l'aspirine s'impose donc chez les nouveau-nés, les jeunes enfants, les personnes âgées et chez les sujets dénutris ou porteurs d'une affection hépatique.

Chez la femme enceinte l'aspirine peut être responsable d'accidents hémorragiques qui peuvent affecter aussi bien la mère que le fœtus et le nouveau-né. Ces effets indésirables seront détaillés dans le paragraphe concernant les anomalies de la grossesse et du travail (p. 988).

Enfin, lorsqu'à l'effet irritant de l'aspirine sur le tractus gastro-intestinal s'ajoutent ceux sur l'hémostase, on comprend la très grande fréquence des accidents hémorragiques digestifs induits par ce médicament.

Phénylbutazone et analogues

In vitro, ces médicaments inhibent l'agrégation plaquettaire induite par le collagène mais la signification clinique de cet effet est incertaine.

Brouilhet, H. 1978

Indométacine

Une dose unique de 50 mg d'indométacine inhibe l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP, l'épinéphrine, la thrombine, le fibrinogène et le collagène.

Cet effet est maximal à la 12e heure et persiste pendant 24 heures. L'altération de la fonction plaquettaire par l'indométacine est obtenue dès la dose de 0,035 mg/kg. Ainsi, ce dérivé indolique augmente le temps de saignement, cependant la traduction clinique de cet effet est nettement inférieure à celle de l'aspirine mais supérieure à celle de la phénylbutazone et de ses analogues.

Dérivés propioniques

L'ibuprofène, le naproxène et le kétoprofène inhibent in vitro l'agrégation plaquettaire induite par le collagène et à doses thérapeutiques ces trois médicaments allongent le temps de saignement mais ne modifient pas le temps de Quick, le temps de coagulation et les activités des facteurs II, VII et X de la coagulation. La signification clinique de cet effet sur le temps de saignement est mineure.

Autres dérivés (anthraniliques, phénothiaziniques et divers)

S'ils peuvent avoir une action potentielle sur l'hémostase, elle n'a pas eu jusqu'à présent de traduction clinique.

Cytotoxicité sanguine

ERYTHROCYTES

A côté de l'anémie ferriprive secondaire aux hémorragies que peut produire n'importe quel anti-inflammatoire non stéroïdien, certains de ces médicaments peuvent avoir une action cytotoxique directe sur l'érythropoïèse.

Aspirine

Elle peut provoquer une anémie hémolytique chez les sujets déficients en glucose-6-phosphate déshydrogénase. Très rarement, ce médicament peut induire une anémie macrocytaire associée à une déficience en acide folique en cas d'administration prolongée à fortes doses chez des sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Phénylbutazone et analogues

La phénylbutazone et l'oxyphenbutazone sont les deux médicaments le plus communément impliqués dans l'étiologie des anémies aplastiques. En Suède, entre 1966 et 1970, la phénylbutazone et ses analogues ont été 14 fois sur 24 à l'origine d'anémie aplastique qui dans sept cas a eu une évolution fatale.

Indométacine

L'anémie aplastique induite par ce médicament est exceptionnelle (Fredrick et Tanaka, 1968).

Autres anti-inflammatoires non stéroïdiens

Aucun cas d'accident cytotoxique concernant l'érythropoïèse n'a été signalé.

PLAQUETTES

Aspirine

Des cas de thrombocytopénie toxique d'origine centrale, sans purpura, induits par l'aspirine ont été décrits.

Phénylbutazone et analogues

Les cas de thrombocytopénie de même type que ceux décrits avec l'aspirine sont rares mais probablement leur fréquence est plus grande avec les pyrazolés qu'avec les salicylés.

Indométacine

Les cas de thrombocytopénie centrale par cytotoxicité médullaire sont exceptionnels.

Autres anti-inflammatoires non stéroïdiens

Ce type d'accidents sanguins n'a encore jamais été rapporté.

LEUCOCYTES

La phénylbutazone et ses analogues peuvent induire des neutropénies toxiques. Les acides flufénamique, méfénamique et niflumique peuvent provoquer des leucopénies transitoires.

PANCYTOPÉNIES

Les pancytopénies toxiques avec cytotoxicité médullaire portant sur toutes les lignées sanguines sont très exceptionnelles avec l'aspirine, relativement rares avec la phénylbutazone et ses analogues et non décrites avec les autres anti-inflammatoires.

LÉSIONS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL ET DES ORGANES SENSORIELS

Salicylés

Les dérivés salicylés provoquent des lésions de la huitième paire crânienne. La surdité, les acouphènes et les vertiges sont des troubles caractéristiques induits par ces médicaments quand ils sont administrés à fortes doses. L'incidence de l'ototoxicité de l'aspirine est de 1 p. cent (11 cas sur 1 000 malades).

Brouilhet, H. 1978

La surdité induite par les salicylés est généralement complètement réversible mais des cas de surdité permanente ont été rapportés.

Pyrazolés

A doses thérapeutiques, la phénylbutazone peut parfois provoquer des troubles du système nerveux central tels que des céphalées, des pertes de connaissance transitoires et des vertiges.

Indométacine

La céphalée induite par le dérivé indolique est un effet secondaire fréquent, il survient chez 20 à 60 p. cent des sujets. Certaines céphalées peuvent être très sévères, prendre un caractère pulsatile et s'accompagner de vomissements.. Les autres manifestations se caractérisent par des pertes de connaissance transitoires, des vertiges, des éblouissements, une sensation de « brume » dans le cerveau, une somnolence, des insomnies, des sensations de flottement ou d'irréalité et parfois même des manifestations psychiatriques à type de dépression. Plus rarement, l'indométacine peut provoquer des tintements d'oreille, un état confusionnel, une ataxie, des hallucinations, des cauchemars et exceptionnellement des convulsions et un coma.

Ce dérivé indolique peut induire des troubles oculaires tels qu'une vision trouble, des anomalies de l'accommodation et des lésions maculaires.

De plus, il peut être à l'origine de cécité transitoire et de rétinopathie avec pigmentation diffuse périfovéale, perte du réflexe fovéal et diminution de l'acuité visuelle (Henkes et coll., 1973). Ces modifications de la rétine sont objectivées par des altérations de l'électrorétinogramme.

Enfin, l'indométacine a été suspectée d'être à l'origine d'hémorragie du corps vitré et de dépôts cornéens.

L'ensemble de ces manifestations oculaires sont probablement très rares et certains auteurs les ont même mises en doute.

Dérivés propioniques

Ces médicaments peuvent provoquer des céphalées, des vertiges, des tintements d'oreille, une somnolence ou des insomnies et des dépressions. Ces effets indésirables ont été signalés lors de l'utilisation de l'ibuprofène et du naproxène qui, de plus, peuvent être à l'origine de pertes de connaissance transitoires, de surdité et d'irritabilité. Cependant, le kétoprofène induit seulement des phénomènes dépressifs, des léthargies, des vertiges et des céphalées. L'ibuprofène à faibles doses peut provoquer une amblyopie toxique pendant la phase de début du traitement.

Dérivés anthraniliques

Les acides méfénamique et flufénamique peuvent être à l'origine de céphalées, de pertes de connaissance transitoires et de dépression.

Acide niflumique

Il pourrait provoquer des céphalées et des vertiges.

Dérivés phénothiaziniques, acide bucloxique et diclofénac

Ils ne semblent pas être responsables d'effets indésirables sur le système nerveux central et les organes sensoriels.

ATTEINTES DE L'APPAREIL CARDIOVASCULAIRE

Phénylbutazone et analogues

Ils peuvent provoquer une rétention de sodium et d'eau avec formation d'œdème et prise de poids chez 10 p. cent des malades. Cet effet semble être la conséquence d'une augmentation de la production de l'hormone antidiurétique par ces dérivés pyrazolés. Cette rétention sodique peut être à l'origine d'oligurie ou même d'anurie transitoire au début du traitement. La rétention d'eau induit une augmentation du volume plasmatique, une anémie par dilution, une hypertension et une défaillance cardiaque chez les malades ayant une fonction cardiaque à la limite du pathologique, ceci avec œdème pulmonaire, pleurésie et œdèmes périphériques.

Indométacine

Bien que l'indométacine ne provoque pas de rétention de sodium et d'eau, elle induit rarement un œdème et une hypertension par un mécanisme inconnu. De plus, quelques auteurs ont suggéré que ce médicament pouvait aggraver une coronarite et prédisposer à l'infarctus du myocarde.

Dérivés propioniques

Le naproxène peut provoquer la décompensation d'une insuffisance cardiaque jusqu'alors bien tolérée mais cet accident est très rare.

Autres anti-inflammatoires non stéroïdiens

Avec l'ibuprofène, le kétoprofène, les dérivés anthraniliques et phénotiaziniques, l'acide niflumique, l'acide bucloxique et le diclofénac, il n'a pas été signalé jusqu'à présent d'effets indésirables sur le système cardiovasculaire.

Brouilhet, H. 1978

ATTEINTES THYROÏDIENNES

La phénylbutazone et l'oxyphenbutazone peuvent manifester une action transitoire antithyroïdienne en inhibant la fixation de l'iode.

Des goitres avec hypothyroïdie ont été signalés après traitement à long terme avec ces deux pyrazolés. Dans certains cas, cet effet indésirable est réversible; cependant, des syndromes de compression ont été observés (Vermeulen et coll., 1972).

GANGLIONS LYMPHATIQUES, ET GLANDES SALIVAIRES

La phénylbutazone et l'oxyphenbutazone peuvent induire une lympho-adénopathie cervicale ou généralisée, une tuméfaction des glandes salivaires qui peut simuler les oreillons. Avec les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, aucun effet de ce type n'a été signalé.

ALTÉRATION DE LA FERTILITÉ (Prescott, 1975)

Aspirine

La stérilité chez certains hommes a été attribuée à l'abus de médicaments analgésiques y compris l'aspirine. Chez l'homme, la consommation de 2,4 g d'aspirine par jour pendant sept jours induit une réduction significative des prostaglandines E et F contenues dans le sperme. Dans d'autres études, les doses de 3,6 à 7,2 g d'aspirine par jour réduisent significativement dans les glandes séminales les concentrations de diverses prostaglandines. A plus forte doses d'aspirine, le taux des protanglandines E est réduit de 80 p. cent.

Cette action de l'aspirine sur les prostaglandines séminales pourrait expliquer le fait que très peu d'hommes, consommateurs abusifs d'aspirine, deviennent pères (période d'observation de 5 à 10 ans). Ces faits suggèrent que l'aspirine à fortes doses et à long terme peut altérer la fertilité.

ALTÉRATIONS HÉPATIQUES

Salicylés

Normalement, les salicylés ne sont pas considérés comme hépatotoxiques. Cependant, il existe plusieurs observations récentes de lésions hépatiques secondaires à des traitements par l'aspirine à fortes doses chez des malades présentant des maladies du collagène, une polyarthrite rhumatoïde ou un rhumatisme articulaire aigu. Dans ces affections, on ne peut formellement exclure des lésions hépatiques latentes.

En l'absence de lésions hépatiques sous-jacentes, les altérations du foie induites par les salicylés ne se traduisent le plus souvent que par une élévation marquée des phosphatases alcalines sans modification de la bilirubine; cette dissociation permet de douter de la signification de cette atteinte. Cette augmentation des phosphatases est le plus souvent réversible et en relation à la fois avec la concentration plasmatique en médicament et la durée de la thérapeutique.

Pyrazolés

A doses thérapeutiques, la phénylbutazone et ses analogues peuvent induire des lésions hépatiques avec atteinte cellulaire. Ces accidents se traduisent parfois par un ictère mais le plus souvent par les seules augmentations de la bilirubine sérique, des transaminases SGOT et SGPT et des phosphatases alcalines, sans manifestation clinique. La biopsie hépatique montre des zones focalisées de nécrose et une infiltration par des cellules mononucléées des espaces portes. Ces phénomènes cytohépatotoxiques peuvent conduire à des hépatites mortelles.

Indométacine

Rarement l'indométacine peut être à l'origine d'anomalies biochimiques de la fonction hépatique. Exceptionnellement, ce médicament peut induire une véritable hépatite.

Dérivés propioniques

L'ibuprofène et le naproxène peuvent provoquer des perturbations de la fonction hépatique. Un seul cas d'hépatite avec ictère a été rapporté au premier de ces deux médicaments.

Acide niflumique

L'acide niflumique peut être responsable d'altérations des tests biologiques de la fonction hépatique.

ANOMALIES DE LA GROSSESSE ET DU TRAVAIL

Salicylés

L'aspirine provoque des anémies pendant la grossesse, des hémorragies anté- et postpartum pouvant nécessiter des transfusions, un allongement de la durée de gestation au-delà de 42 semaines, un prolongement de la durée du travail qui peut rendre nécessaire une césarienne et augmente le taux de mortinatalité (tableau 60.9).

Indoliques

L'indométacine peut prolonger la durée de la grossesse et induire des anomalies du déclenchement du travail.

Brouilhet, H. 1978

TABLEAU 60.9

ASPIRINE ET GROSSESSE
(D'après Collins et Turner, 1973)

	ASPIRINE PRISE DE FAÇON CONSTANTE	ASPIRINE PRISE DE FAÇON INTERMITTENTE	TÉMOINS
Nombre de mères	50	67	60
Anémie pendant la grossesse	40 %	20 %	16 %
Hémorragie anté- et postpartum	24 %	13,5 %	6 %
Transfusions nécessaires	14 %	7,5 %	0 %
Césariennes	14 %	7,5 %	2 %
Gestation de plus de 42 semaines	16 %	15 %	2 %
Mortinatalité	4 %	2 %	0 %

Autres anti-inflammatoires non stéroïdiens

Du fait de leur effet inhibiteur sur le système des prostaglandine synthétases, ils pourraient présenter le même type d'effets mais, jusqu'à présent ces phénomènes n'ont pas été retrouvés en clinique.

ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

Parmi tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens, seule la phénylbutazone est susceptible de provoquer des altérations chromosomiques (chromosomes dicentriques) (Stevenson et coll., 1971).

EFFETS TÉRATOGÈNES

Salicylés

Plusieurs auteurs ont affirmé l'action tératogène de l'aspirine chez l'homme. Cependant, cette action est discutable parce qu'au tout début d'une grossesse, cet état n'est pas toujours reconnu par la femme qui peut prendre des médicaments analgésiques non seulement pour des affections très bénignes et non caractérisées mais aussi pour une affection virale tératogène telle que la rubéole par exemple.

En fait, une étude contrôlée (McNiel, 1973) a montré que dans huit cas l'aspirine pouvait être directement responsable d'anomalie fœtale.

ACCIDENTS DE SENSIBILISATION

En ce qui concerne la fréquence, les mécanismes et les détails des différents accidents de sensibilisation par les anti-inflammatoires non stéroïdiens, nous renvoyons le lecteur au chapitre Allergie médicamenteuse, (chapitre 16).

Nous nous limiterons dans ce paragraphe à présenter un tableau récapitulatif (tableau 60.10) puisque les anti-inflammatoires non stéroïdiens comme tous les autres médicaments entraînent des accidents de sensibilisation.

FORMES PHARMACEUTIQUES, POSOLOGIE ET INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Les formes pharmaceutiques utilisées sont regroupées dans le tableau 60.11.

POSOLOGIE

Salicylés

Aspirine

Par voie orale ou rectale :

— Adultes : 1 à 4 g/24 h. Il faut dépasser 4 g/j pour obtenir un effet anti-inflammatoire.
— Enfants de 7 à 15 ans : 1 g/j.
— Enfants jusqu'à 6 ans : 500 mg/j.
— Nourrissons (0 à 30 mois) : 50 mg/kg/j.

Par voies intramusculaire et intraveineuse :

— Adultes : 500 à 2 000 mg/j jusqu'à 4 g/j.
— Enfants et nourrissons : 10 à 25 mg/kg/j.

*Bénortan**, *Salipran**

— Adultes : per os, 2 à 8 g/j.

Pyrazolés

Phénylbutazone : per os, rectale, intramusculaire
— Adultes : 100 mg à 1 g/j.
— Enfants : 10 mg/kg/j (per os ou rectale).

*Tandéril** : per os et rectale
— Adultes : 100 à 600 mg/j.
— Enfants : 10 mg/kg/j.

*Kétazone** : per os
— Adultes : 250 mg à 1 g/j.

*Elarzone** : per os et rectale
— Adultes : 150 mg à 900 mg/j.

Brouilhet, H. 1978

TABLEAU 60.10
ACCIDENTS DE SENSIBILISATION

MANIFESTATIONS CLINIQUES	MÉDICAMENTS RESPONSABLES PAR VOIE GÉNÉRALE (1)	TYPE D'HYPERSENSIBILITÉ SELON GELL ET COOMBS (2)			
		1	2	3	4
Syndrome type « maladie sérique »	Pyrazolés			++	
Manifestations cutanées :					
— Prurit	Tous les AINS	+			
— Urticaire et œdème de Quinke	Tous les AINS	++	+	++	
— Exanthème maculopapuleux	Pyrazolés				
	Indoliques				
	Propioniques		+	+	
	Anthraniliques				
	Phénothiaziniques				
	Acide bucloxique				
— Dermite de contact	Tous AINS en pommade				++
— Eruptions eczématiformes	Salicylés				
	Autres AINS en pommade	?			++
— Erythème polymorphe	Salicylés			?	+
	Pyrazolés				
— Erythème noueux (vascularite cutanée)	Salicylés			?	+
	Pyrazolés				
— Syndrome de Lyell	Salicylés				
	Pyrazolés	?	?	?	
	Indoliques				
— Syndrome de Stevens Johnson	Salicylés	?	?	?	
	Pyrazolés				
— Purpura	Salicylés				
	Pyrazolés		++	+	
	Indoliques				
Manifestations vasculaires :					
— Vascularite	Salicylés			++	
	Pyrazolés				
— Lupus induit (très rare)	Pyrazolés			++	
Manifestations respiratoires :					
— Asthme (fréquent)	Salicylés (fréquent) (3)				
	Indoliques (fréquent)	++			
	Propioniques (naproxène)				
— pneumopathies à précipitines (très rares)	Phénylbutazone			++	
Manifestations hépatiques :					
— Cholestase intrahépatique	Pyrazolés		?	?	
— Atteinte hépatocellulaire	Pyrazolés			?	?
Manifestations rénales :					
— Glomérulonéphrites aiguës avec vascularite	Pyrazolés (rare)			++	
— Néphropathies glomérulaires avec lésion des cellules épithéliales	Pyrazolés	?			
— Glomérulonéphrite extramembraneuse	Pyrazolés			++	
Manifestations hématologiques :					
— Thrombocytopénie périphérique avec purpura	Salicylés				
	Pyrazolés		++	?	
	Propioniques : naproxène				
— Anémie hémolytique	Anthraniliques : acide méfénamique		++		
— Agranulocytose	Salicylés				
	Pyrazolés		++	?	
	Indométacine				

(1) AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.
(2) Très probable : ++; probable : +; évoqué : ?
(3) « La maladie de l'aspirine » qui se manifeste par de l'asthme et des polypes nasaux n'est pas un accident de sensibilisation.

Brouilhet, H. 1978

TABLEAU 60.11

FORMES PHARMACEUTIQUES DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS

MÉDICAMENTS	CONCENTRATION EN PRINCIPE ACTIF DE L'UNITÉ
Salicylés	
• Aspirine	(acide acétylsalicylique)
- Comprimé à délitement gastrique :	
Usine du Rhône - Bayer	500 mg
Aspirisucre*	400 mg
Juvépirine*	100 mg
- Comprimé forme de micrograins enrobés :	
Rhonal*	500 mg
- Comprimé avec enrobage entérique :	
Aspirine Sarein*, Aspirine pH 8*	500 mg
- Comprimé effervescent	
Usine du Rhône	500 mg
- Granulés :	
Aspirine Vicario*	1 cuillérée à café = 500 mg
- Suppositoire :	
Suppopirine*	
— Forme adulte	1 000 mg
— Forme enfant	500 mg
— Forme bébé	250 mg
- Poudre soluble dans l'eau	
• Acétyl salicylate de lysine	
Per os : Aspégic 500*	1 sachet = 500 mg
Injectable intramusculaire ou intraveineuse : Aspégic*	1 flacon = 500 mg
• Bénorilate (ester acétylsalicylique du paracétamol)	
- Bénortan*, Suspension buvable à 40 %	1 mesure = 1 000 mg d'aspirine
- Salipran* : sachet = 2 g	1 sachet = 1 000 mg d'aspirine
Pyrazolés	
• Phénylbutazone : Butazolidine*	
- Comprimé :	
Phénylbutazone	200 mg
Butazolidine*	100 mg
- Suppositoire :	250 mg
- Injectable :	
Phénylbutazone	500 mg et 1 000 mg
Butazolidine*	600 mg
• Oxyphnebutazone : Tandéril*	
- Comprimé	100 mg
- Suppositoire	100 et 250 mg
• Azapropazone : Prolixan*	
- Gélule	300 mg
• Bumadizone : Eumotol*	
- Dragée	100 mg
• Kébuzone : Kétazone*	
- Comprimé	250 mg
- Suppositoire	250 mg
Pyrazolés (suite)	
• Clofézone : Perclusone*	
- Gélule	200 mg
- Suppositoire	400 mg
• Pipébuzone : Elarzone*	
- Gélule (adulte)	150 mg
- Suppositoire :	
— Adulte	300 mg
— Enfant	125 mg
• Pyrazinobutazone : Carudol*	
- Gélule (adulte)	300 mg
- Suppositoire :	
— Adulte	425 mg
— Enfant	125 mg
• Suxibuzone : Calibène*	
- Comprimé	250 mg
- Suppositoire	500 mg
Indoliques et dérivés	
• Indométacine : Indocid*	
- Gélule	25 mg
- Suppositoire	50 et 100 mg
- Suspension buvable à 0,5 %	1 cuillerée à café (5 ml) = 25 mg
• Chlorhydrate de benzydamine : Imotyl*	
- Dragée	50 mg
• Sulindac : Arthrocine*	
- Comprimé	100 mg
Propioniques	
• Ibuprofène : Brufen*	
- Dragée	200 et 400 mg
- Suppositoire	500 mg
• Kétoprofène : Profénid*	
- Gélule	50 mg
- Suppositoire	100 mg
- Injectable intramusculaire	50 mg
• Naproxène : Naprosyne*	
- Comprimé	250 mg
- Suppositoire	250 mg
• Acide tiaprofénique : Surgam*	
- Comprimé	100 mg
Anthraniliques	
• Acide flufénamique : Arlef*	
- Gélule	100 et 200 mg
• Acide méfénamique : Ponstyl*	
- Gélule	250 mg
- Suppositoire	500 mg
Phénothiaziniques	
• Acide métiazinique : Soripal*	
- Gélule	250 mg

TABLEAU 60.11 (suite)

MÉDICAMENTS	CONCENTRATION EN PRINCIPE ACTIF DE L'UNITÉ
Phénothiaziniques (suite)	
• Acide protizinique : Pirocrid*	
- Gélule	200 mg
Autres dérivés	
• Acide bucloxique : Esfar*	
- Comprimé :	
— Enfant	200 mg
— Adulte	400 mg
• Diclofénac : Voltarène*	
- Comprimé	25 mg
• Acide niflumique : Nifluril*	
- Gélule	250 mg
- Suppositoire	700 mg

*Carudol** : per os et rectale
— Adultes : 300 mg à 1 200 mg/j.
— Enfants : 10 mg/kg/j.

*Eumotol** : per os
— Adultes : 110 à 660 mg/j.

*Perclusone** : per os et rectale
— Adultes : de 200 mg à 1 200 mg/j.

*Calibène** : per os et rectale
— Adultes : de 250 mg à 1 g/j.

*Prolixan** : per os
— Adultes : 300 mg à 1 800 mg/j.

Indoliques et dérivés

*Indocid** : per os et rectale
— Adultes : de 25 mg à 200 mg/j.

*Imotryl** : per os
— Adultes : de 50 mg à 200 mg/j.

*Arthrocine** : per os
— Adultes : 100 à 400 mg/j.

Propioniques

*Proféníd**

Per os et suppositoire :
— Adultes : de 50 mg à 300 mg/j.

Intramusculaire :
— Adultes : de 50 à 100 mg/j.

*Naprosyne** : per os et rectale
— Adultes : de 250 à 500 mg/j.

*Brufen** : per os et rectale
— Adultes : de 100 à 1 200 mg/j.

*Surgam**
— Adultes : de 100 à 600 mg/j.

Anthraniliques

*Arlef** : per os, 100 à 800 mg/j.

*Ponstyl** : per os et rectale
— Adultes : 250 à 1 500 mg/j.
— Enfants au-dessus de 30 mois : 18 à 30 mg/kg/j.

Phénothiaziniques

*Soripal** : per os
— Adultes : 250 à 1 500 mg/j.

*Pirocrid** : per os
— Adultes : 200 à 1 200 mg/j.

Divers

*Nifluril**
— Adultes : voie orale, 250 à 1 000 mg/j; voie rectale, 700 à 1 400 mg/j.

*Esfar** : per os
— Adultes : 400 à 1 200 mg/j.
— Enfants : 20 à 40 mg/kg/j.

*Voltarène** : per os
— Adultes : 25 à 150 mg/j.

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Les indications thérapeutiques des anti-inflammatoires non stéroïdiens sont extrêmement étendues et concernent tous les domaines de la pathologie. Généralement, aux doses thérapeutiques moyennes ces médicaments sont actifs essentiellement dans les processus inflammatoires aigus et aux posologies élevées ils n'ont peu ou pas d'effet sur les phénomènes prolifératifs. En aucun cas, ils ne sont capables de prévenir et, mieux, de faire rétrocéder les destructions tissulaires secondaires à l'inflammation proliférative.

Rhumatologie

L'indication la plus courante des anti-inflammatoires non stéroïdiens est la rhumatologie. Dans ce domaine, ces médicaments sont surtout utilisés à long terme pour leur action analgésique intrinsèque et secondaire à leur effet anti-inflammatoire. Ils ne constituent qu'une thérapeutique symptomatique et ne doivent être prescrits que pendant les phases douloureuses de ces affections quelle que soit leur nature (dégénérative, inflammatoire, traumatique). A des degrés divers,

tous les anti-inflammatoires, quels qu'ils soient, présentent des effets indésirables qui deviennent inéluctables dans les traitements à long terme surtout à doses élevées.

En pratique, il faut distinguer les doses d'attaque et d'entretien en sachant que même à faibles doses un traitement continu de longue durée (15 jours à plusieurs mois selon les médicaments) comporte le risque d'accidents secondaires qui peuvent obliger à interrompre le traitement.

Beaucoup de ces accidents sont communs à tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens mais ils se manifestent de façon très variable d'un malade à un autre. Aussi, s'il est possible dans les traitements à court terme de distinguer selon l'effet thérapeutique les anti-inflammatoires non stéroïdiens majeurs des autres, il est impossible à long terme de les classer selon leur coefficient thérapeutique. Certains malades ont supporté et supportent remarquablement un traitement continu et prolongé par l'indométacine alors qu'ils sont intolérants à l'aspirine ceci en dehors de tout accident de sensibilisation. La phénylbutazone et l'oxyphenbutazone sont rarement bien tolérées en cas d'administration continue à long terme, cependant des malades atteints de spondylarthrite ankylosante tolèrent parfaitement la phénylbutazone en traitement régulier et prolongé. Les nouveaux dérivés pyrazolés semblent constituer un progrès sur le plan de la tolérance digestive, mais l'utilisation de ces médicaments est trop récente pour que l'on puisse donner un avis définitif. Parmi les dérivés propioniques, il semble que le kétoprofène et le naproxène aient un coefficient thérapeutique antirhumatismal supérieur à celui de l'ibuprofène mais, là encore, le manque de recul ne permet pas d'être affirmatif. De même, il est difficile de comparer les coefficients des pyrazolés, indoliques et propioniques. Il est cependant probable que ces trois classes de médicaments constituent les anti-inflammatoires non stéroïdiens majeurs en rhumatologie. En ce qui concerne les nouveaux dérivés, il semble que l'on puisse classer le diclofénac dans les anti-inflammatoires non stéroïdiens majeurs.

Un autre aspect pratique en rhumatologie est qu'en dehors de tout accident de sensibilisation, il pourrait être intéressant, pour augmenter l'effet thérapeutique et diminuer les effets indésirables au cours des traitements au long cours et à doses élevées, d'alterner tout au long de la thérapeutique anti-inflammatoire plusieurs séries chimiques d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Autres indications

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens les plus anciens [aspirine, phénylbutazone et ses premiers analogues et l'indométacine (Indocid*)] sont proposés dans le traitement des réactions inflammatoires autres que celles concernées par la rhumatologie. Au contraire, les nouveaux anti-inflammatoires non stéroïdiens ont été essentiellement expertisés par des rhumatologues et par conséquent leurs indications sont limitées à cette spécialité. Jusqu'à preuve du contraire, sur le plan fondamental cette limitation n'a aucune raison d'être. Aussi, nous mentionnons leurs autres indications : en *chirurgie* traumatologique, odontostomatologique et orthopédique, en *orthopédie non chirurgicale*, en *rééducation fonctionnelle*, en *phlébologie* (périphlébite, phlébite, thrombophlébite, inflammations lymphatiques), en *otorhinolaryngologie*, en *pneumologie*, en *ophtalmologie*, en *gynécologie* et en *urologie*.

Dans ces indications, il s'agit le plus souvent de traitements à court terme dans lesquels pourront être utilisées des posologies élevées avec un risque moindre d'effets secondaires.

REMERCIEMENTS

Nous remercions nos collègues J.C. Le Douarec et J.M. Lwoff qui ont bien voulu relire et commenter cet article.

BIBLIOGRAPHIE

- BURNS J.J., YU T.F., DAYTON P.G., GUTMAN A.B., BRODIE B.B. — Biochemical pharmacological considerations of phenylbutazone and its analogues. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1960, *86*, 253-262.
- COHEN S.N., ARMSTRONG M.F. — *Drug interactions*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1974.
- COLLINS E., TURNER G. — Salicylate and pregnancy. *Lancet*, 1973, *2*, 1494.
- DAVIDSON C. — Salicylate metabolism in man. *In* : Drug metabolism in man. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1971, *179*, 249-268.
- DUGGAN D.E., HOGANS A.F., KWAN C., McMAHON F.G. — The metabolism of indomethacin in man. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1972, *181*, 563-575.
- FAMAEY J.P. — Interactions between non-steroidal antiinflammatory drugs and biological membranes. I - High amplitude pseudo-energized swelling and membrane permeability changes induced by various non-steroidal antiinflammatory drugs. *Biochem. Pharmacol.*, 1973, *22*, 2693-2705.
- FAMAEY J.R. — More recent non-steroidal antirheumatic drugs. Part. I - Mode of action. *In : Current management of rheumathoid arthritis* (Clinics in rheumatic diseases, vol. 1, n° 2), p. 285-293. Philadelphia, W.B. Saunders, 1975.
- FAMAEY J.P., WHITEHOUSE M.W. — Interactions between non-steroidal antiinflammatory drugs and biological membranes. II - Swelling and membrane permeability changes induced in some immunocompetent cells by various non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Biochem. Pharmacol.*, 1973, *22*, 2707-2717.

- FAMAEY J.P., BROOKS P.M., DICK W.E. — Biological effects of non-steroidal antiinflammatory drugs. *Semin. Arthritis Rheum.*, 1975, *5*, 63-81.

- FREDRICK G.K., TANAKA K.R. — Indomethacin and aplastic anemia. *New Engl. J. Med.*, 1968, *279*, 1290-1291.

• GARB S. — *Undesirable drug interactions*. New York, Springer, 1975.

• GRIFFIN J.P., D'ARCY P.F. — *A manual of adverse drug interactions*. Bristol, J. Wright and Sons, 1975.

• HANSTEN P.D. — *Drug interactions, 3e édit.* Philadelphia, Lea and Febiger, 1976.

- HENKES H.E., VAN LITH G.H.M., VAN CANTA L.R. — Indomethacin retinopathy. *Amer. J. Ophthal.*, 1973, *73*, 846-856.

• HEUSGHEM C., LECHAT P. — *Les effets indésirables des médicaments*. Paris, Masson, 1973.

- JEREMY R., TOWSON J. — Interaction between aspirin and indomethacin in the treatment of rheumatoid arthritis. *Med. J. Aust.*, 1970, *2*, 127-129.

- KWAN K.C., BREAULT G.O., UMBENHAUER E.R. McMAHON F.G., DUGGAN D.E. — The kinetics of indomethacin absorption, elimination and enterohepatic circulation in man. *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, 1976, *4*, 255-280.

- LEVI A.J., SHERLOCK S., WALKER D. — Phenylbutazone and isoniazid metabolism in patients with liver disease in relation to previous drug therapy. *Lancet*, 1968, *1*, 1275-1279.

- LINDQUIST B., JENSEN K.M., JOHANSSON H. — Effect of concurrent administration of aspirin and indomethacin on serum concentrations. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1974, *15*, 247-252.

- McARTHUR J.N., DAWKINS P.D., SMITH M.J.H. — The displacement of L. Tryptophan and dipeptides from bovine albumin in vitro and from human plasma in vivo by antirheumatic drugs. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1971, *23*, 393-398.

- McNIEL J.R. — The possible teratogenic effect of salicylates on the developping fetus (Brief summaries of eight suggestive cases). *Clin. Pediatr. (Philad.)*, 1973, *12*, 347-350.

- MITCHELL W.S., SCOTT P., KENNEDY A.C., BROOKS P.M., TEMPLETON R., JEFFRIES M.G. — Clinico-pharmacological studies on ketoprofen (Orudis). *Curr. med. Res. Opin.*, 1975, *3*, 423-430.

- PANUSCH R.S. — Effect of certain antirheumatic drugs on normal human peripheral blood lymphocytes. *Arthr. and Rheum.*, 1976, *19*, 907-917.

• PRESCOTT L.F. — Antiinflammatory analgesics and drugs used in the treatment of rheumatoid arthritis and gout. *In* : DUKES M.N.G., *Meyler's Side effects of drugs, Vol. 8*, pp. 207-240. Amsterdam, Excerpta Medica, 1975.

• PRESCOTT L.F. — Antiinflammatory agents and drugs used in rheumatism and gout. *In* : DUKES M.N.G., *Side effects of drugs annual 1*, pp. 86-94. Amsterdam, Excerpta Medica, 1977.

- ROBIN A., RODDA B.E., WARRICK P., GRUBER C.M., RIDOLFO A.S. — Interactions of aspirin with non steroidal antiinflammatory drugs in man. *Arthr. and Rheum.*, 1973, *16*, 635-645.

- RUNKEL R., FORCHIELLI E., BOOST G., CHAPLIN M. HILL R., SEVELIUS H., THOMPSON G., SEGRE E. — Naproxen-metabolism, excretion and comparative pharmacokinetics. *Scand. J. Rheum.*, 1973, suppl. 2, 29-36.

- SEGRE — Naprosyn metabolism in man. *In* : CHRISTIE G.A., *Naprosyn in the treatment of rheumatic diseases*, pp. 11-16. Londres Synthex pharmaceutical, 1973.

- SOLOMON H.M., SCHROGIE J.J., WILLIAMS D. — Displacement of phenylbutazone-^{14}C and warfarin-^{14}C from human albumin by various drugs and fatty acids. *Biochem. Pharmacol.*, 1968, *17*, 143-151.

- STEVENSON A.C., BEDFORD J., HILL A.G.S., HILL H.F. — Chromosomal studies in patients taking phenylbutazone. *Ann. rheum. Dis.*, 1971, *30*, 487-500.

- TAKEUCHI F., ENSRUD E.R., STEGGERDA F.R. — The effects of large doses of aspirin and cortisone on the goblet cells and the mucosal membranes in the small and large intestine. *Amer. J. dig. Dis.*, 1972, *17*, 49-53.

- VERMEULEN A., VANDERSCHOOT J.B. — Oorpronkelijke stukken. De invloed van fenylbutazon op de schildklier. *Ned. T. Geneesk.*, 1972, *116*, 369-373.

- VESSEL E.S., PAGE J.G. — Genetic control of drug levels in man : phenylbutazone. *Science*, 1968*a*, *159*, 1479-1480.

- VESSEL E.S., PAGE G.J. — Genetic control of dicoumarol levels in man. *J. Clin. Invest.*, 1968*b*, *47*, 2657-2663.

• WHITEHOUSE M.W. — Some biochemical and pharmacological properties of antiinflammatory drugs. *Progr. Drug Res.*, 1965, *81*, 321-429. Basel, Birkhauser Verlag, 1965.