

Faculté de Médecine de Batna  
Département de Pharmacie

Cours de chimie thérapeutique  
(3<sup>ème</sup> année)

# Les Antalgiques Anti-inflammatoires

Dr AISSAOUI M.D.

# • INTRODUCTION

## \*Inflammation

- L'inflammation est un processus général de défense et d'adaptation de l'organisme à toute agression tissulaire de diverses natures (infections, traumatismes mécaniques, traumatismes chimiques, troubles métaboliques, brûlures, irradiations...)
- Cette réaction met en jeu de nombreux systèmes biologiques qui visent à détruire ou à éliminer la substance étrangère.

## Schéma des mécanismes de l'inflammation

### AGENT PATHOGENE:

Traumatisme, Agent infectieux, Macromolécule

### REPONSE CELLULAIRE:

Chimiotactisme, Prolifération, Agrégation, Phagocytose, Digestion enzymatique,...

### REPONSE HUMORALE:

Glycolyse, Fibrinolyse, Thrombogénèse, Anticorps, **Synthèse accrue de Prostaglandines** et kinines

### REPONSE DU RECEPTEUR: **INFLAMMATION**

**Rougeur, Chaleur, Douleur, Œdème**

**PATHOLOGIE**

## \*Les anti-inflammatoires

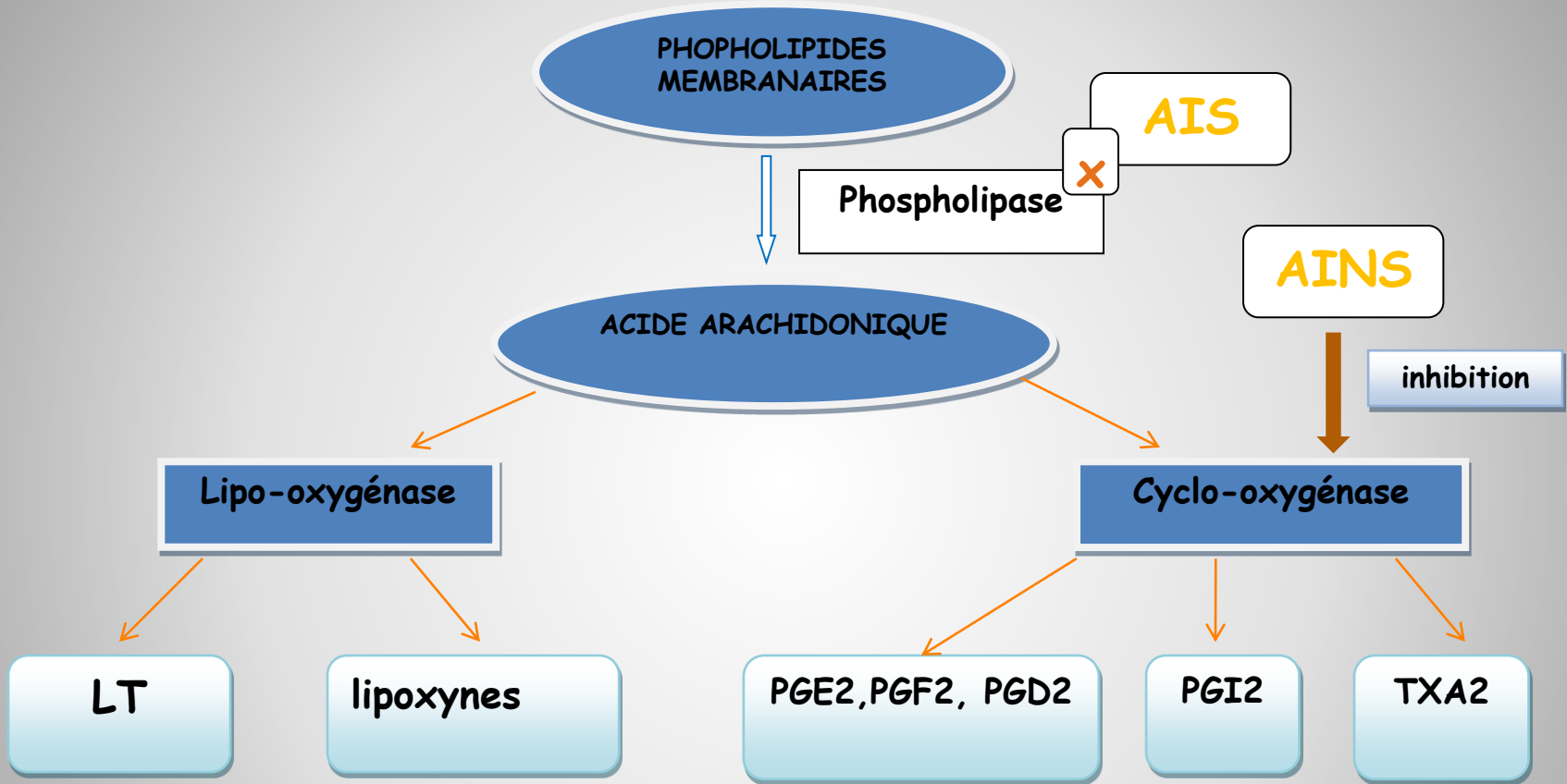
- Ce sont des médicaments qui antagonisent les processus inflammatoires.
- Les anti-inflammatoires sont utilisés quand les processus de réaction inflammatoire sont exagérés par rapport à la cause initiale : maladie rhumatismale, les réactions immunitaires exagérées, ....

## Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS )

Ils appartiennent à des classes chimiques très hétérogènes et variées ce sont les Salicylés, les Indoliques, les Pyrazolés, les Oxicams, les Propionates, les dérivés de l'acide phénylacétique.

## Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

Ce sont des glucocorticoïdes, ils représentent une classe homogène : Prednisone, Prednisolone, Méthylprednisolone, triamcinolone, Dexamthasone...



**Inhibition de la production de prostaglandines par inhibition de la COX**

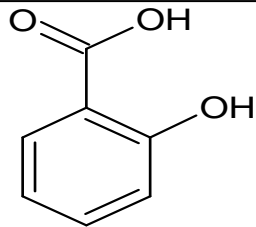
A.I.N.S.

# Classification chimique des AINS

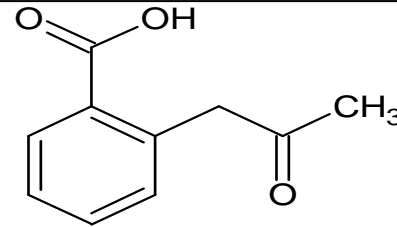


Groupe	Molécule
Salicylates	<p>Acide acétyl salicylique.  Sulfasalazine.  Diflunisal.  Salicylates de sodium.  Salsalate.</p>
Dvés des acides énoïques	<p>•Pyrazolés: <u>phénylbutazone</u>, phénazone, noramidopyrine. (puissants, tox sg)  •Oxicams: piroxicam, ténoxicom, méloxicam.</p>
Dvés anthraniliques	<p>Acide méfanamique.  Méclofénamate de sodium.  Acide flufénamique.  Acide niflumique.</p>
Dvés des acides aryl carboxyliques	<p>*Dvés de l'ac phényl acétique: <u>diclofénac</u> (après ibuprofène), etodolac, kétorolac, tolmétine.  * Dvés de l'ac phényl propionique: AINS de 1<sup>ère</sup> intention naproxène (20&gt;AAS), <u>ibuprofène</u> (le mieux toléré au nv digestif), <u>kétoprofène</u> (composante antalgique centrale), fénoprofène, flubiprofène, pirprofène, alminoprofène, ac tiaprofénique.</p>
Dvés de l'indole	<p>Indométacine.  <u>Sulindac</u>, (ttes les phases de l'inflammation)  essentiellement AI</p>
Autres	<p>Inhibiteurs sélectifs de la COX2: <u>célécoxib</u>, <u>rofécoxib</u>, <u>méloxicam</u>, <u>nabumétone</u>, <u>nimésulide</u>.</p>

# 1. Salicylés (dérivés de l'acide salicylique)

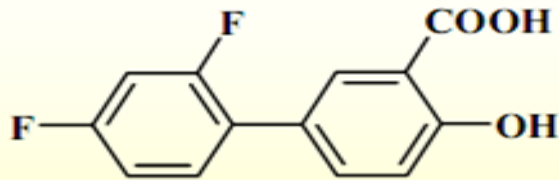


acide salicylique



acide acétylsalicylique

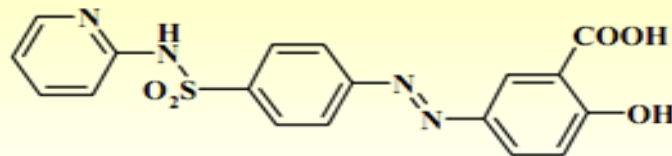
## Diflunisal DOLOBIS



Traitement de la douleur rhumatismale (RAA) ; réservé à l'adulte.

## Sulfasalazine SALAZOPYRINE

Dérivés du 5-ASA (acide 5-aminosalicylique)



Traitement de la rectocolite hémorragique

## Chef de file:

# Acide acétylsalicylique (aspirine)

### → HISTORIQUE

Au **temps d'Hippocrate**, utilisation de décoctions de feuille de saule pour traiter la fièvre et les douleurs.

↓

En **1829**, Leroux (pharmacien), isole le PA de l'écorce de saule: la SALICINE (extraite d'une fleur, la « reine des prés »).

↓

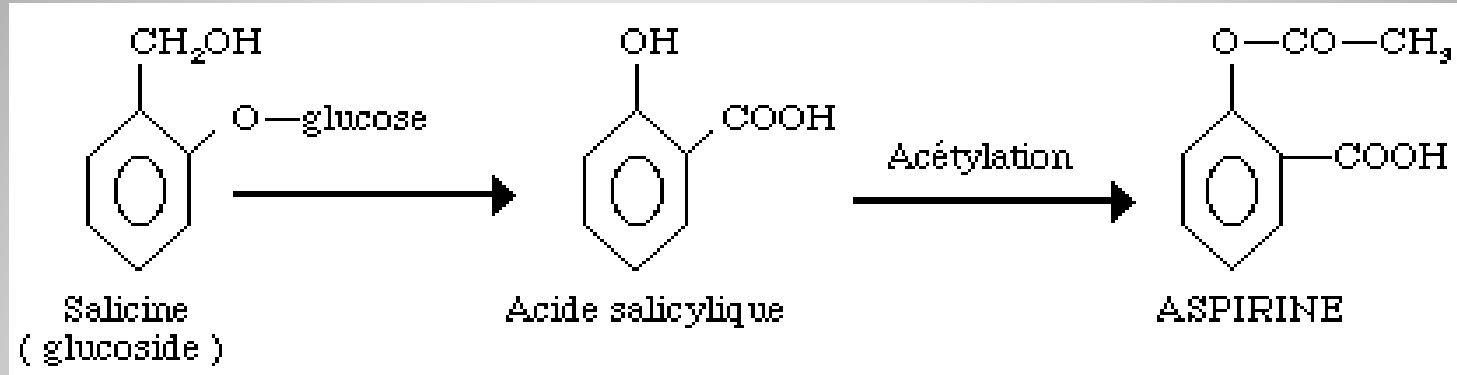
En **1838**, PIRA prépare à partir de la salicine l'acide salicylique

↓

En **1853**, GERHARDT, chimiste français, synthétise à partir de l'acide salicylique l'acide acétylsalicylique

↓

En **1897**, HOFFMAN (chimiste allemand) synthétise de l'acide acétylsalicylique. C'est la naissance de l'Aspirine, mise sur le marché le 1er février 1899.



L'origine de ce nom est la suivante:

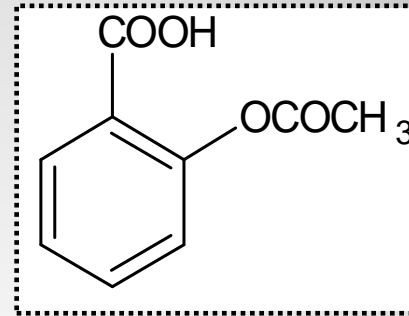
**A**  $\longrightarrow$  pour Acétyl

**SPIR**  $\longrightarrow$  pour Spirea, nom latin de la famille de la Reine de prés

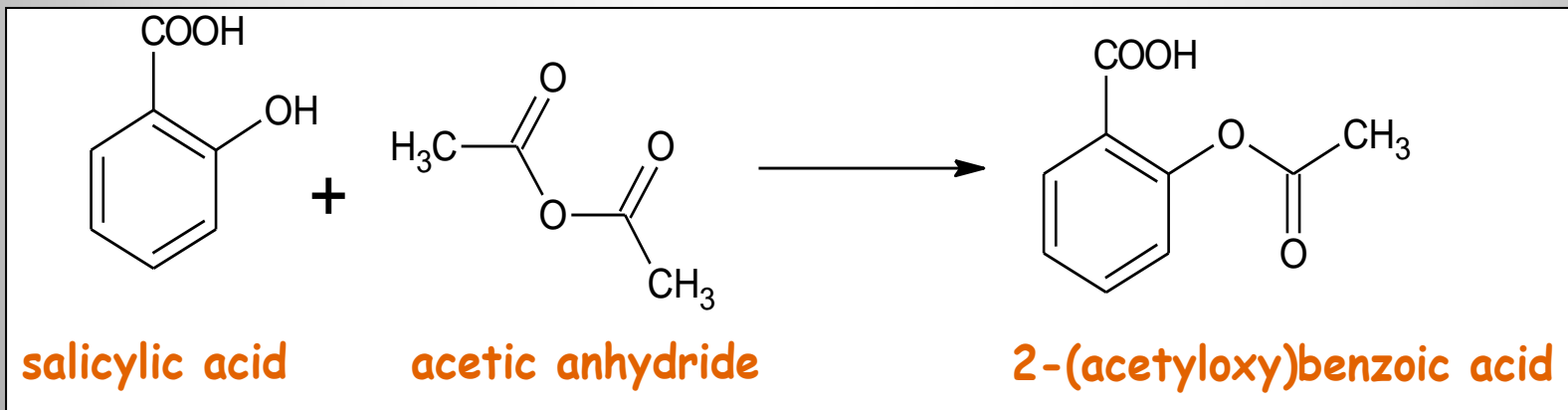
**RINE**  $\longrightarrow$  suffixe classique en chimie industrielle

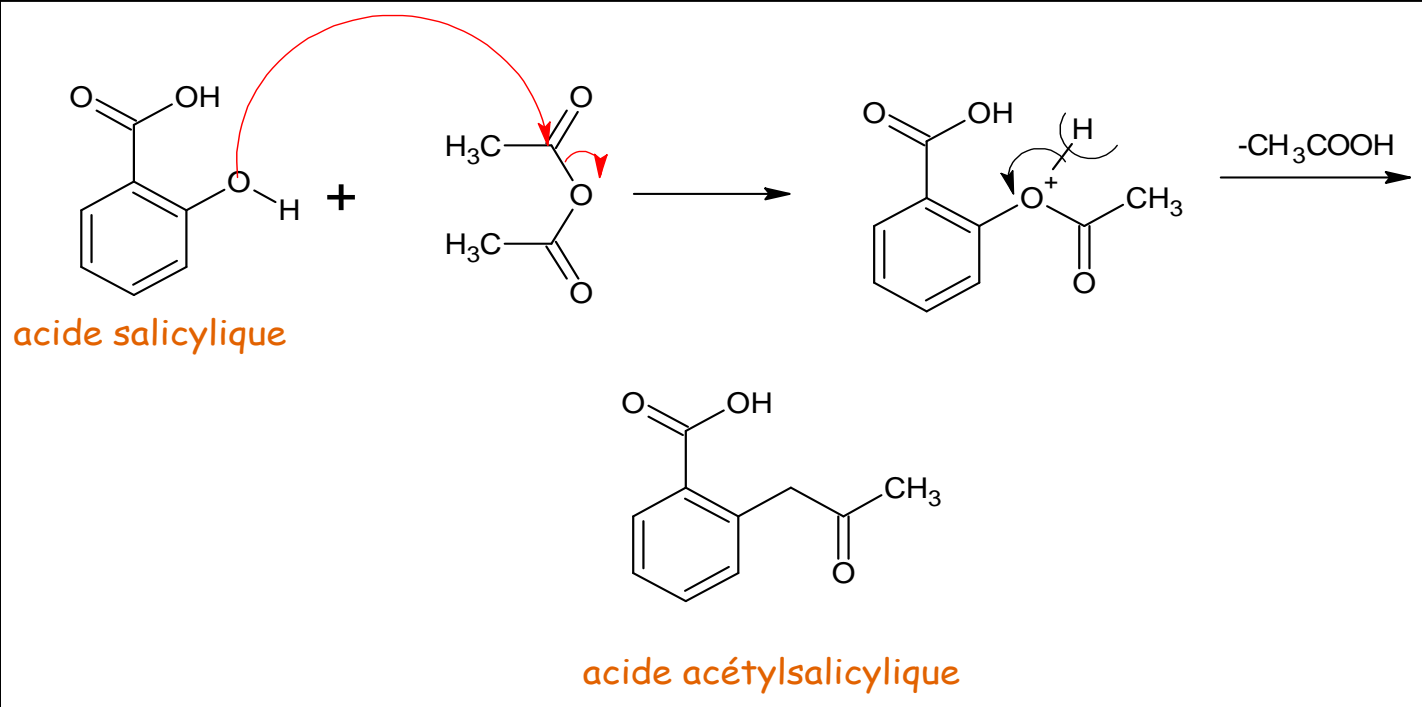
## → STRUCTURE

Acide 2-acétyloxybenzoïque (DS)  
Acide acétylsalicylique (DC)



## → PRÉPARATION







## MÉCANISME D'ACTION DES SALICYLÉS

### ACTION ANTI-INFLAMMATOIRE À DOSE ÉLEVÉE > 3g

- Inhibition de la synthèse des prostaglandines : par inhibition de la cyclo-oxygénase:

Cette inhibition se fait par : **Mécanisme compétitif réversible** : fixation sur le même site hydrosoluble de la cyclo-oxygénase (site actif) de 2 substrats (l'acide arachidonique et Aspirine).

### **ACTION ANALGÉSIQUE À DOSE MODÉRÉE 0.5à3g (COX-)**

Empêche l'accumulation des PG dont les effets sont hyperalgiques

### **ACTION ANTIPYRÉTIQUE À DOSE MODÉRÉE 0.5À3g (COX-)**

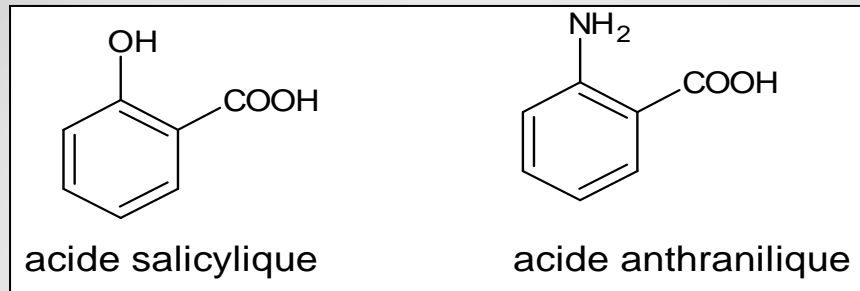
↓ du taux de prostaglandines cérébrales et empêche la réactivité des centres thermorégulateurs

### **ACTION ANTIAGRÉGANT PLAQUETTAIRE À DOSE FAIBLE 350à500mg (COX PLQ -)**

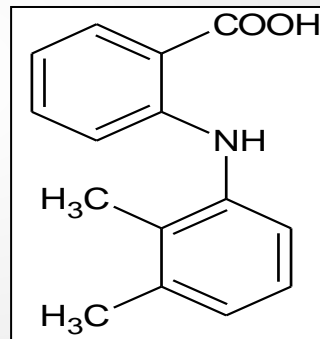
Inhibe la synthèse de la thromboxane A<sub>2</sub> → agrégation des plaquettes et rétrécissement des vx)



## 2. Fénamates (Dérivés de l'acide anthranilique)



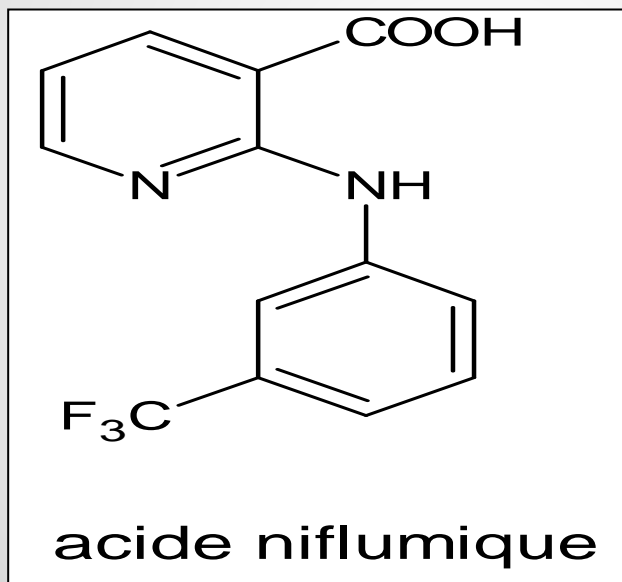
### \*Acide méfénamique (DCI)



Acide 2-(2,3-diméthyl-phénylamino) benzoïque (DS)  
Ponstyl (ND)

## \*Acide niflumique

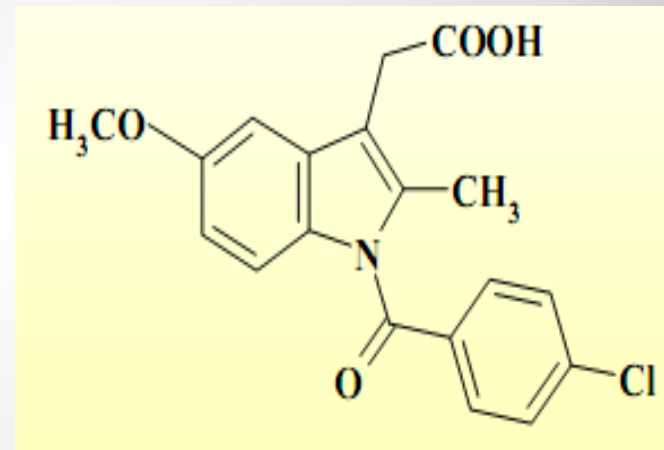
Acide 2-(3-trifluorométhyl)aminophénylnicotinique (DS)  
Nifluril (ND)



- ❖ Ces 2 médicaments sont des anti-inflammatoires à action antalgique et antipyrétique.
  
- ❖ Indiqués dans les;
  - douleurs inflammatoires- ORL- stomatologie
  - Rhumatismes inflammatoires chroniques- arthroses.

### 3. Dérivés de l'indole

- Découverte de l'indométacine Indocid® par SHEN (1963),
- AINS de structure indolique,

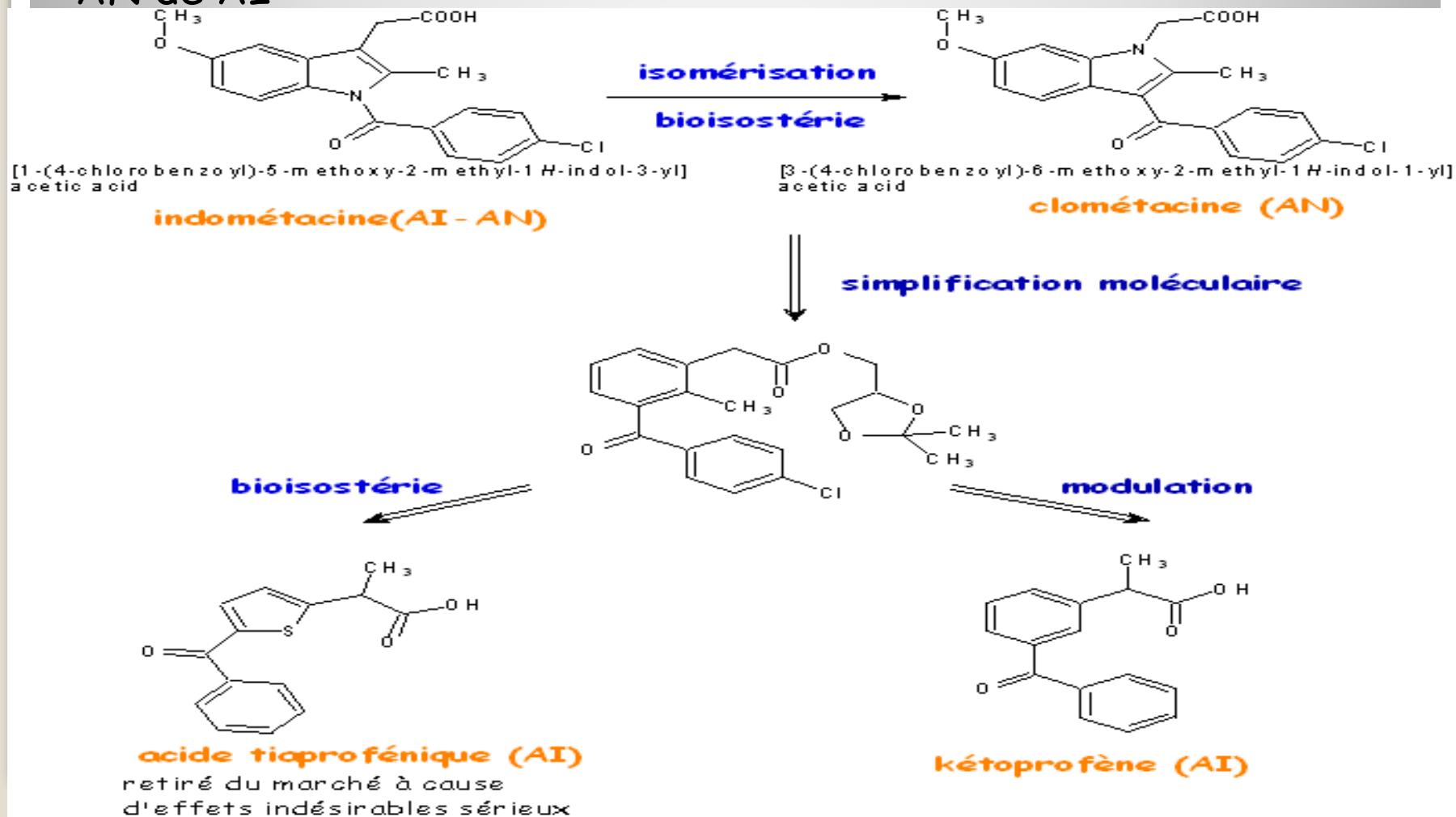


- Antirhumatismal doué de propriétés antalgiques et antipyrétiques
- Indications limitées au traitement symptomatique d'affections rhumatologiques aiguës ou chroniques.

# 4. Acides arylalcanoïques

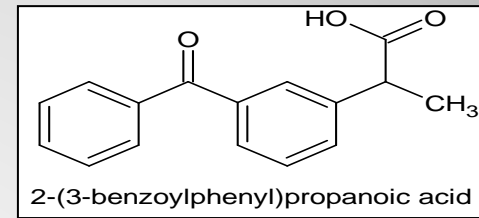
## 4.1. Acides arylpropioniques (profènes)

Évolution de la série : évolution de la série pour séparer l'activité AN de AI

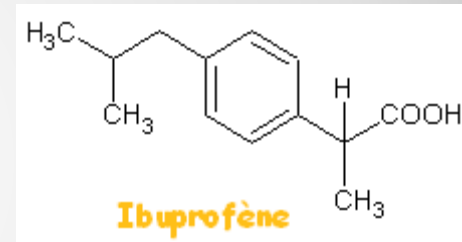


## \*Kétoprofène

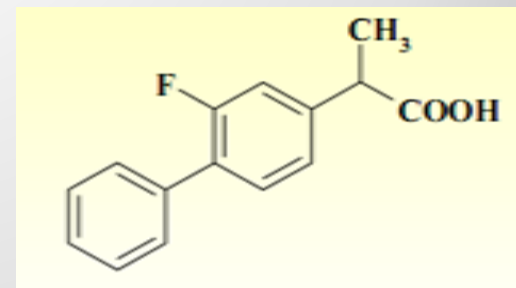
Profénid® (pdre p sol p perf - sol inj),  
(AINS et antalgique réservé aux adultes)



## \*Ibuprofène ( Advil\*, Upfen\*)

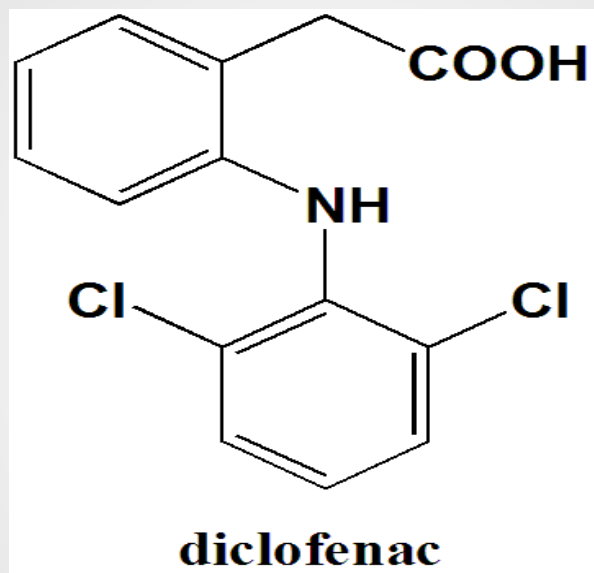


## \*Flurbiprofène (Antadis\*, Cébutid\*)



## 4.2. Acides arylacétiques

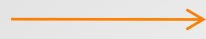
➔ Diclofénac (VOLTARÈNE)



Acide [2-(2,6-Dichloroanilino)phenyl]acétique

## PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES ET INDICATIONS

**Diclofénac**



AI-AN plus puissant que l'aspirine et l'ibuprofène

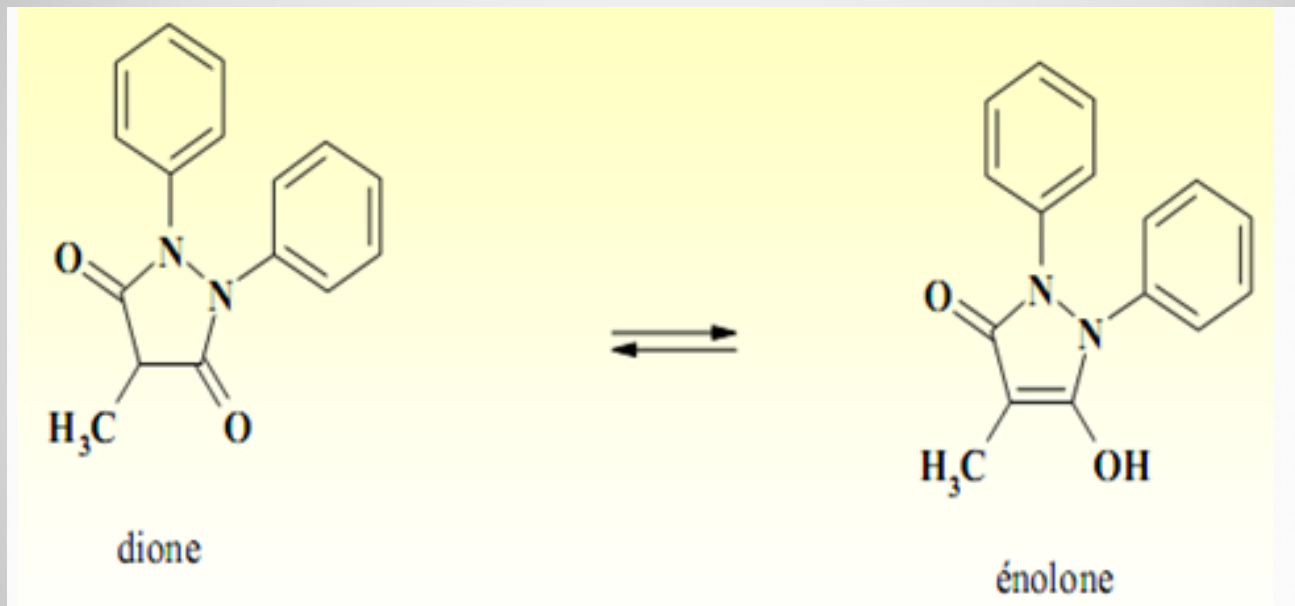


Rhumatismes aigus,  
arthrite rhumatoïde,  
ostéo-arthrite,  
spondylarthrite ankylosante,  
myalgies



# 5. Dérivés des acides énoliques

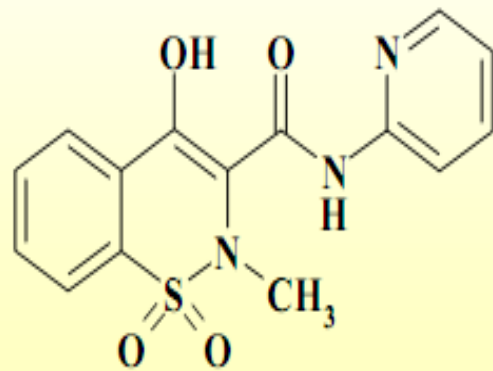
## 5.1. Phénylbutazone



Seule indication en chronique: Spondylarthrite ankylosante

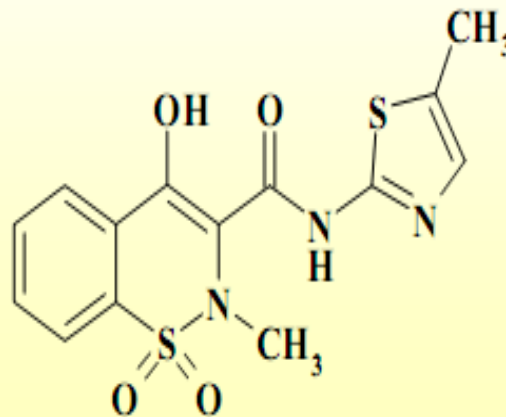
## 5.2. Oxicams

piroxicam



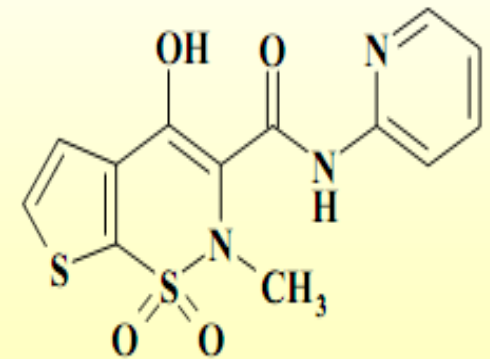
FELDÈNE® BRÉXIN® L.I

ténoxicam



TILCOTIL® L.I

méloxicam



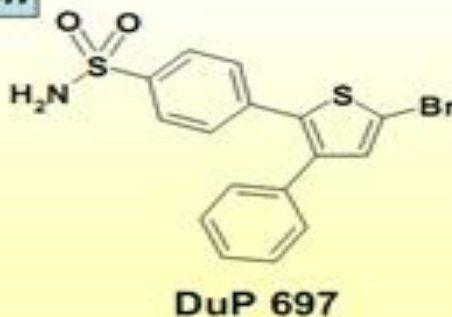
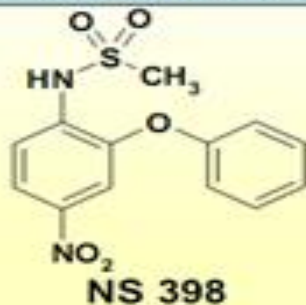
MOBIC® L.I

*Inhibiteurs Cox 2 préférentiels ; 1 prise/jour*

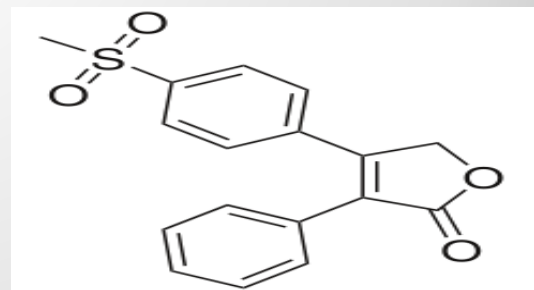
## 6. Arylméthylsulfones et sulfonamides

### Inhibiteurs spécifiques de la COX-2

#### molécules de 1ère génération



#### molécules de 2ème génération



## INDICATIONS

### \*Traitement symptomatique au long cours:

rhumatisme inflammatoire chronique, arthrose, douleur invalidante.

### \*Traitement symptomatique de courte durée:

poussées rhumatismales, arthrite, lombalgies, traumatologie, ORL, cholique nephretique, dysménorrhées, goutte, périarthrite, tendinites.