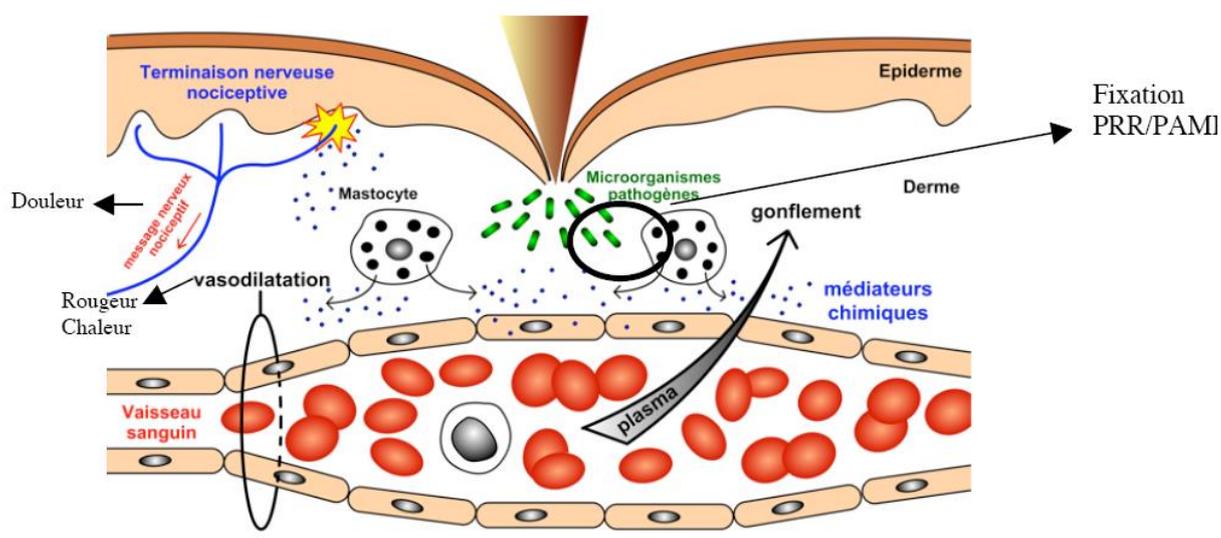


Les anti-inflammatoires

1. Généralité

Inflammation est ensemble des réactions de l'organisme face à toute agression physique (coup, lumière, chaleur ...), chimique ou biologique. Elle peut être aiguë ou superficielle, limitée à la peau, ou plus souvent profonde et pouvant atteindre tous les tissus ou organes, par exemple: les articulations (arthrite), le cerveau (encéphalite), l'intestin grêle (entérite), le colon (colite).



La production par notre organisme de certaines prostaglandines permet le processus inflammatoire.

2.1 Définition et mode d'action des anti-inflammatoires (AINS)

Les Anti-inflammatoires regroupent l'ensemble des médicaments symptomatiques inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines.

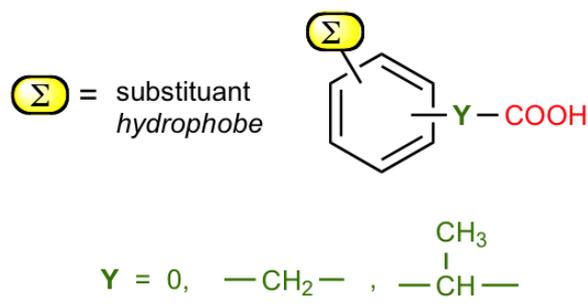
Les AINS agissent en bloquant l'action des cyclo-oxygénases 1 et 2. Ces enzymes cox 1 et cox 2 ont pour rôle de transformer l'acide arachidonique présent au niveau de chaque cellule de l'organisme en prostaglandines.

2.3. Classification des AINS

Schématiquement, les AINS contiennent 3 éléments distincts :

- Un système cyclique central, de nature aromatique ou hétéro-aromatique ;
- Un motif hydrophobe, plus ou moins encombrant porté par le cycle
- Un groupement acide carboxylique, ionisable au pH physiologique.

La charge anionique est fondamentale.



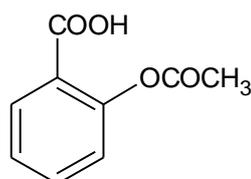
Selon la nature du motif de jonction "Y" entre la partie centrale et le groupement COOH, on peut distinguer 3 sous-familles d'AINS à fonction acide :

- Les acides arylcarboxyliques :(Salicylés et anthraniliques) le groupement acide directement fixé sur la partie aromatique (Y =0).
- Dérivés arylacétiques : présence d'un groupement CH₂ intermédiaire.
- Dérivés "arylpropioniques: (ou ramifiés) : possèdent un groupement CH₂, lui même porteur d'un CH₃.

2.3.1.1. Les acides arylcarboxyliques

a-Dérivés de l'acide salicylique (salicylés)

Structure :



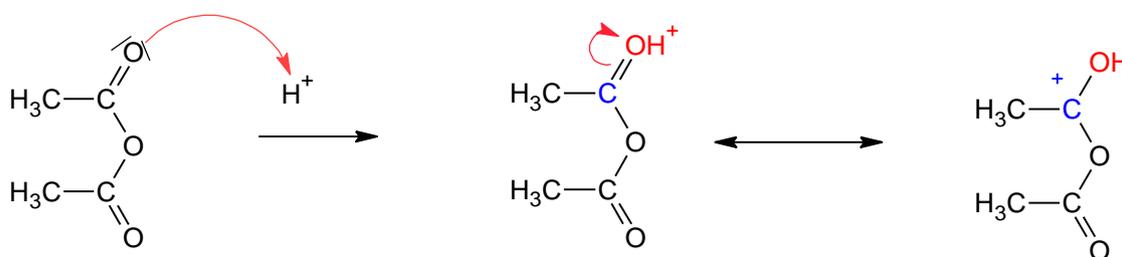
Acide 2-acétyloxybenzoïque (DS)

Acide acétylsalicylique (DC)

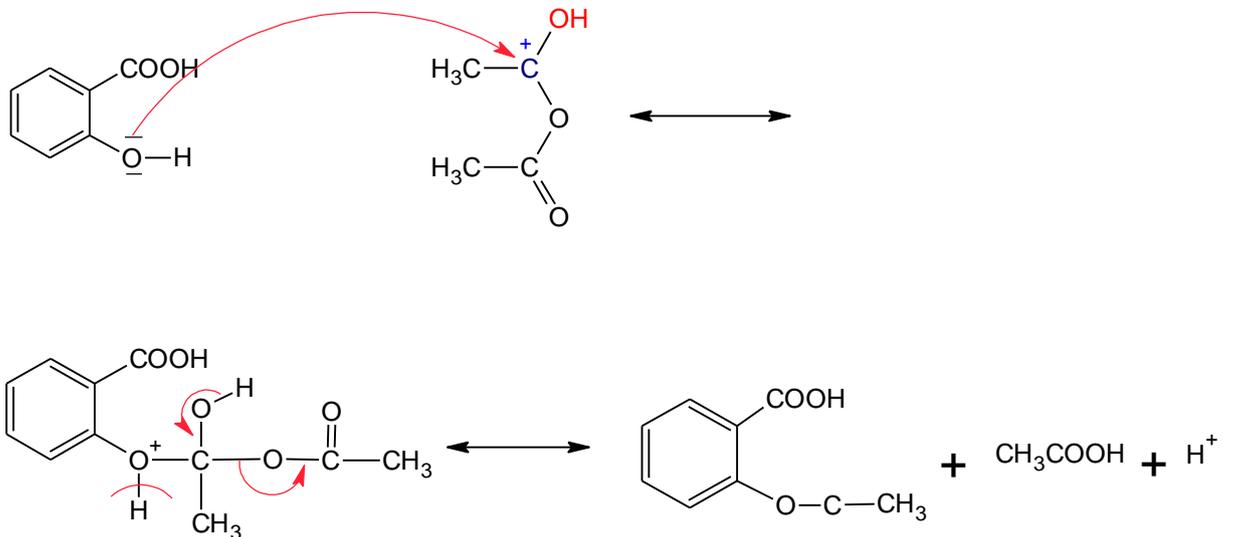
-Préparation :

Acétylation par l'anhydride acétique de l'hydroxyle phénolique de l'acide salicylique

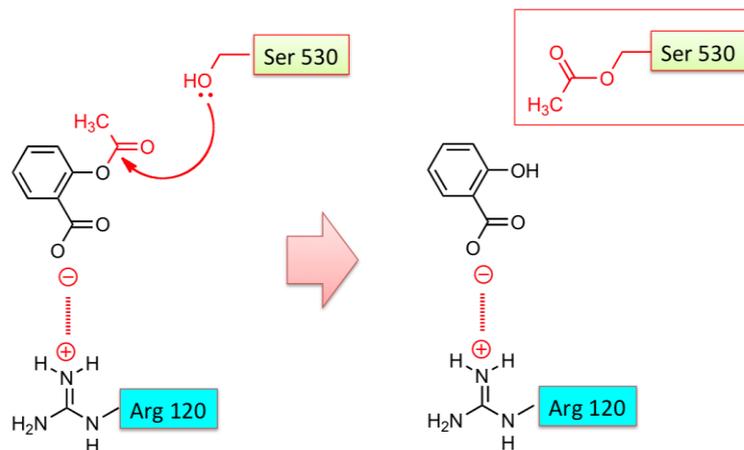
-Catalyse acide :



-Attaque nucléophile

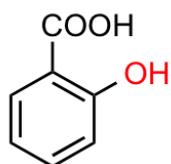


-Mécanisme d'action des salicylés :

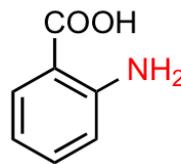


b. Dérivés de l'acide anthraniliques

Il existe certaines similitudes entre les dérivés salicylés et les anthraniliques (les groupements OH et NH sont des groupements bio-isostères).



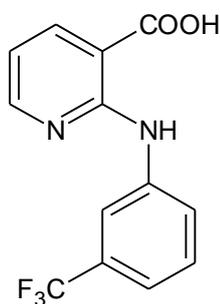
Acide salicylique



Acide anthranilique

a-Acide niflumique

Structure



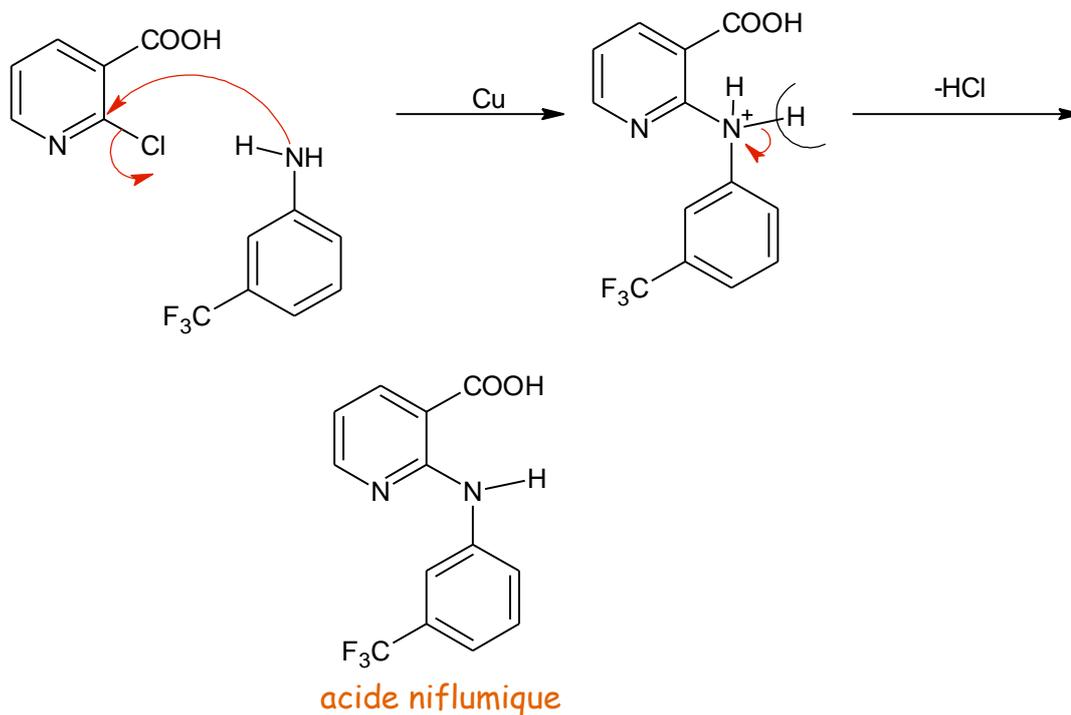
acide niflumique

Acide 2-(3-trifluorométhyl)anilinonicotinique (DS)

Nifluril (ND)

Préparation

Acide 2-chloronicotinique + 3-trifluoroaniline

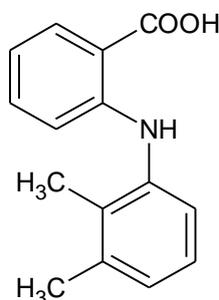


Indication thérapeutique

Il est utilisé dans les douleurs post-opératoires au niveau de la sphère ORL.

b-Acide méfénamique (DC):

Structure:



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

Ponstyl (ND)

Indication thérapeutique

Il est utilisé en gynécologie pour traiter les règles douloureuses.

2.3.1.2. Acides arylacétiques

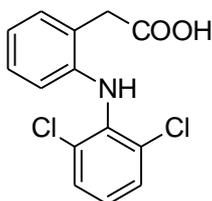
Cette sous-famille correspond aux composés dans lesquels un chaînon CH₂ se trouve intercalé entre le groupement acide et le motif.

Dans ces catégories on trouve :

a-Diclofinac:

Il est l'un des AINS le plus vendue dans le monde.

Structure:

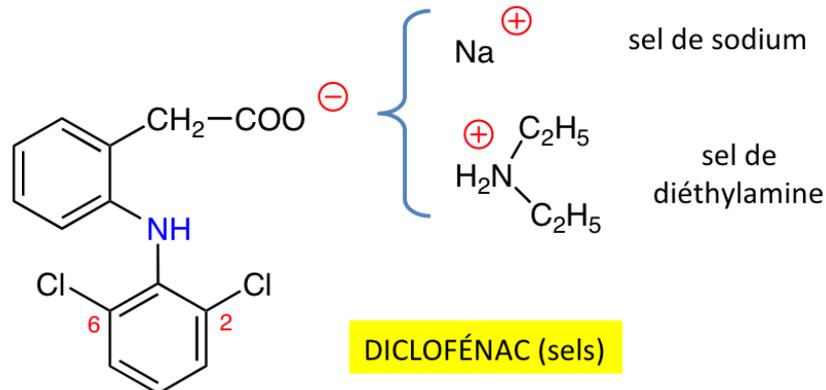


Acide (2-(2,6 dichlorophényl) amino) phényl) acétique

Voltarène

Forme galénique

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

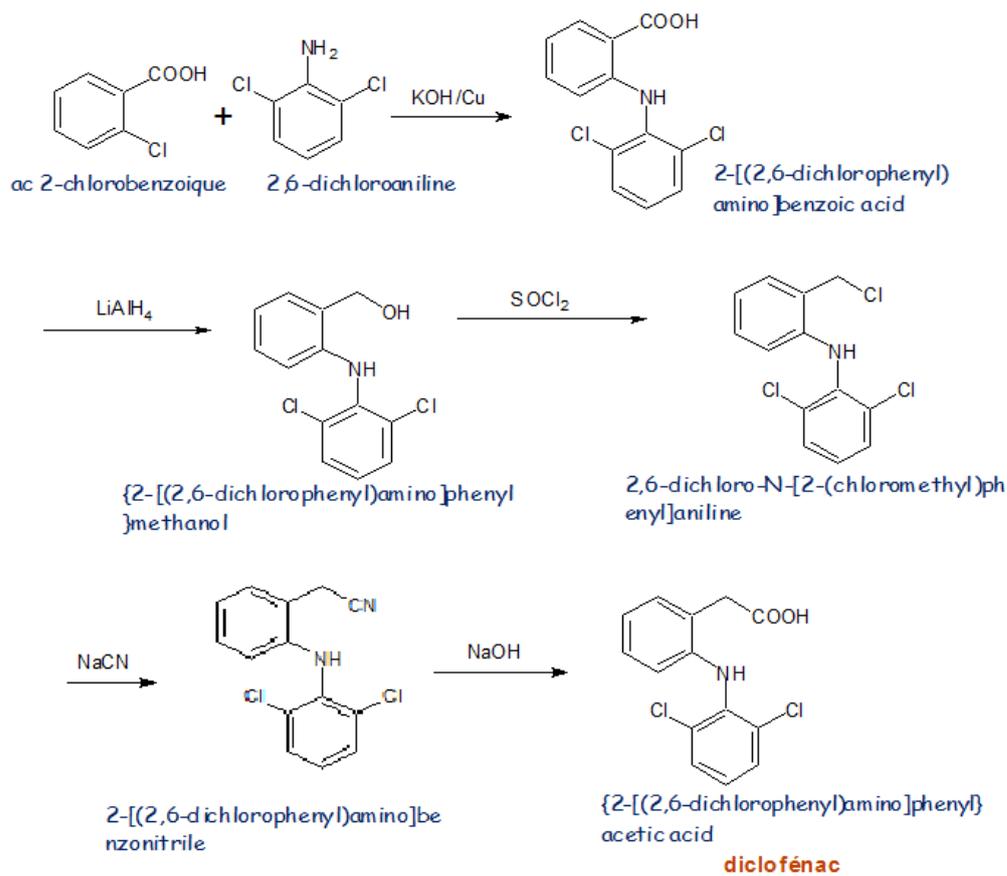


Activité thérapeutique :

Il est utilisé contre les rhumatismes inflammatoires.

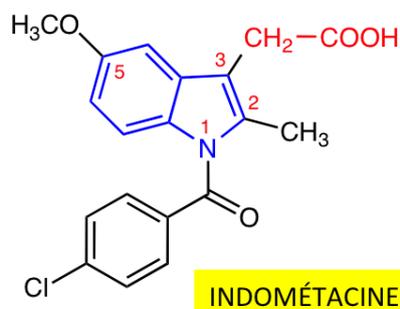
L'activité inhibitrice préférentielle sur la COX-2 contribue à une assez bonne tolérance digestive mais présente des inconvénients d'ordre cardio-vasculaire.

Préparation:



b-Dérivés indoliques :

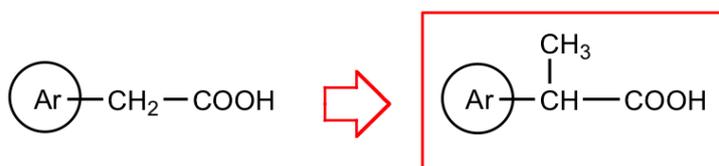
Indométacine est le chef de file de la famille des AINS à structure indolique : le groupement acétique est fixe en position 3. L'azote hétérocyclique est acidifié par un reste *para*-chlorobenzoyle.



Il reste à l'heure actuelle la molécule la plus puissante, avec une activité anti-inflammatoire très élevée, mais il présente plusieurs effets secondaires.

2.3.1. 3. Acides arylpropioniques (profènes)

Schématiquement, les AINS arylpropioniques peuvent être considérés comme des dérivés arylacétiques dans lesquels l'un des H du groupement CH₂ de la chaîne latérale a été remplacé par un groupe méthyle.



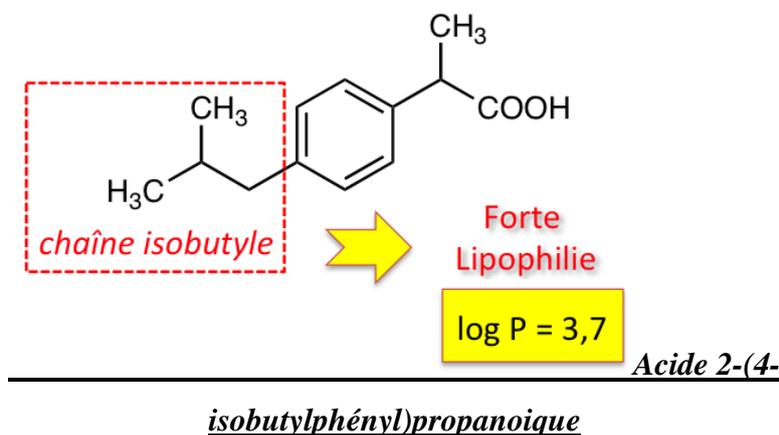
Cette modification crée un **carbone asymétrique**. Seul l'énantiomère de configuration S est actif biologiquement.

Quelques représentations

a) Ibuprofène

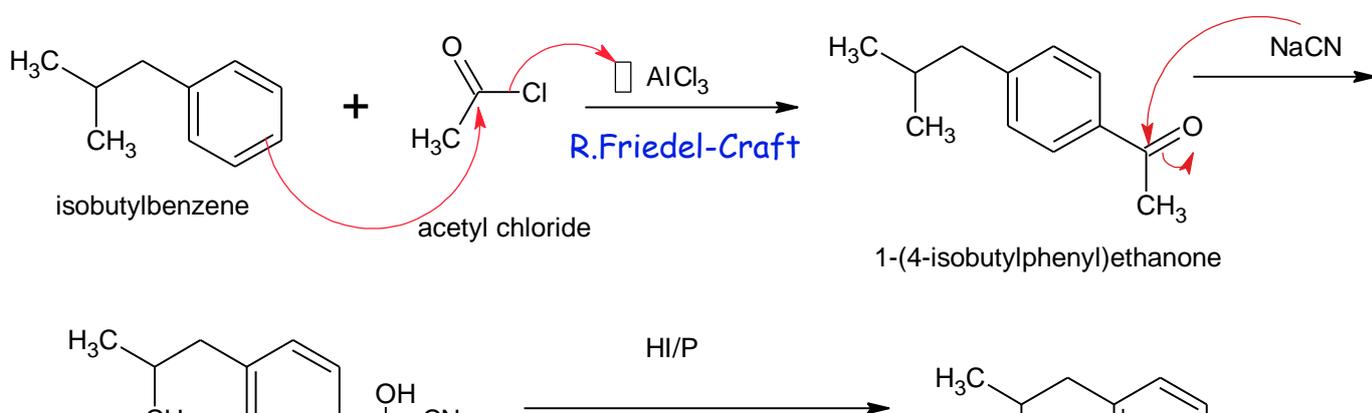
IL est l'un des anti-inflammatoires les mieux tolérés sur le plan gastrique. Il est utilisé comme anti-inflammatoire et antalgique.

Structure

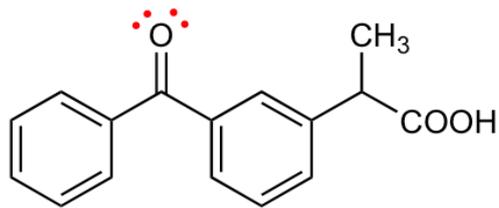


Préparation

Il est préparé selon les étapes suivantes :



b) Ketoprofène



KÉTOPROFÈNE

log P = 2,8
