



N° Ref :.....

## Centre Universitaire Abdelhafid Boussouf-Mila

Institut des Sciences et de la Technologie

Département des Sciences de la Nature et de la Vie

# Mémoire préparé En vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

Thème :

**Étude de l'effet de la consommation des médicaments  
anti-inflammatoire non stéroïdiens sur le système  
immunitaire**

Présenté par :

- LOUCIF Chaima
- BOULBERHANE Djazia
- BOUKAZZOULA Arafa

Devant le jury composé de :

Présidente : Dr. MERZOUG Seyf Eddine M.C.A. Centre Universitaire de Mila.

Examinatrice : Dr. LALAOUI Meriem M.C.B. Centre Universitaire de Mila.

Promotrice : Dr. GHOUT Agena M.C.B. Centre Universitaire de Mila.

Année Universitaire : 2022/2023



## *Remerciements*

*Tout d'abord, nous remercierons "Allah" tous puissant qui nous a donné la santé, le courage, la volonté et la patience, afin de pouvoir accomplir ce modeste travail.*

*Nous remercierons les membres de jury **Dr. MERZOUG Seyf Eddine** d'avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire. Nous remercions également **Dr. LALAOUI Meriem** d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Nous tenons à exprimer tout particulièrement notre gratitude à notre encadreur **Dr. GHOUT Aghena** Maître de Conférence au Centre Universitaire de Mila, pour avoir accepté de diriger ce mémoire, pour ses précieux conseils et son aide durant toute période de travail.*

*Merci à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

*Merci*



## *Dédicace*

*Je dédie ce travail en premier lieu à ma mère, qui s'est sacrifiée pour moi et pour mes études.*

*J'adresse mes remerciements à mon cher père pour son amour et son sacrifice.*

*Mes frères et mon fiancé chacun par son nom pour leur patience et leur soutien pendant mes années d'étude. Je pense que je n'y serai jamais arrivée sans vous, encore une fois merci du fond du cœur à ma famille et mes amis.*

*Je sais que toutes ces lignes ne sont pas suffisantes pour exprimer ma profonde reconnaissance à vous et je vous dis « Grand bien vous fasse »*

*À tous j'adresse mes vifs remerciements, d'après vous je garde des souvenirs inoubliables pendant ces cinq années.*

*" Chaima "*



## Dédicace

*Je dédie ma graduation à celle qui m'a appris à donner et à celle dont je porte le nom avec fierté, et j'espère que Dieu prolongera votre vie "**mon cher père**"*

*A mon ange dans la vie et au sens de l'amour, de la tendresse et de la dévotion et au sourire de la vie et au secret de l'existence et à celui dont la supplication était Le secret de ma réussite est mon bien-aimé le plus cher "**mon bien-aimé mère**"*

*A celle qui a le grand mérite de m'encourager et de me motiver et de qui j'ai appris la persévérance et la diligence et de qui je dépends et à qui avec leur présence je gagne une force et un amour sans limites et avec qui J'ai appris le sens de la vie "**mes frères Fouzi, Sami et ma sœur bien-aimée Amina et son fils Cher Djawadi et ma petite Djana** "*

*A ceux qui les accompagnaient dans les chemins heureux et tristes de la vie universitaire à ceux qui étaient avec moi sur le chemin du succès "**mes chers amis et a toutes les personnes qui occupe une place dans mon cœur.***

*" **Djazia** "*





## *Dédicace*

*Je dédie ce travail à ma chère mère **Zahia** et mon cher père **Zouhira** pour leurs sacrifices et leur amour.*

*À mes frères **Ayoub**, **Noufel** et ma sœur **Aida** chacun par son nom pour leur soutien.*

*À tous mes amis et tous ceux qui m'ont soutenu et m'ont aidé avec tout ce qu'ils avaient.*

*"Arafa"*



---

---

*Table des matières*

Remerciements

Dédicace

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction

*Chapitre I : Le système immunitaire*

I.1. Le système immunitaire.....	4
I.2. Les cellules de la réponse immunitaire adaptative .....	6
I.3. Les cellules de la réponse immunitaire innée .....	8
I.3.1. Les phagocytes.....	8
I.3.1.1. Les monocytes.....	8
I.3.1.2. Les macrophages .....	9
I.3.1.3. Les cellules dendritiques .....	9
I.3.1.4. Les polynucléaires granulocytes .....	10
I.3.1.4.A. Neutrophiles.....	10
I.3.1.4.B. Eosinophiles .....	11
I.3.1.4.C. Basophile .....	12
I.3.2. Les cellules NK.....	13
I.3.3. Les mastocytes .....	13
I.4. Cellules de l'interface entre les deux systèmes .....	14
I.4.1. La cellule NKT .....	14
I.4.2. Lymphocyte T $\gamma$ - $\delta$ .....	15
I.5. Les organes et tissus lymphoïdes .....	15
I.5.1. Les organes lymphoïdes primaires.....	16
I.5.1.1. La moelle osseuse.....	16

I.5.1.2. Thymus.....	17
I.5.1.3. Le foie foetal .....	17
I.5.2. Organes lymphoïdes secondaires .....	18
I.5.2.1. Les amygdales .....	18
I.5.2.2. La rate.....	19
I.5.2.3. Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT) (Mucosae Associated Lymphoid Tissue).....	20
I.5.2.4. Les ganglions lymphatiques .....	20
I.5.2.5. Les plaques de Peyer .....	21

## *Chapitre II : Les médicaments anti- inflammatoires non stéroïdiens*

II.1. Anti- inflammatoires non stéroïdiens AINS .....	24
II.1.1. Généralités sur les AINS .....	24
II.1.2. Définition.....	24
II.1.3. Classification .....	25
II.1.3.1. Classification selon la structure chimique .....	25
II.1.3.1.1. AINS à caractère acide .....	25
II.1.3.1.2. les AINS non acide.....	26
II.1.3.2. Classification en fonction sélective d'action .....	27
II.1.3.3. Classification de la demi-vie .....	31
II.1.4. Mécanisme d'action.....	31
II.1.5. Pharmacocinétique.....	32
II.1.5.1. La voie d'administration .....	32
II.1.5.1.1. Voies générales .....	32
II.1.5.1.2. Voies locales .....	34
II.1.5.2. La distribution .....	34
II.1.5.3. Le demi vie plasmatique .....	34
II.1.5.4. Métabolisme et élimination .....	34
II.1.6. Pharmacologie des anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	34
II.1.6.1. Propriétés thérapeutiques des AINS .....	34

II.1.6.2. Propriétés pharmacodynamiques triples des AINS .....	35
II.1.6.2.1. Action antipyrétique .....	35
II.1.6.2.2. Action antalgique .....	35
II.1.6.2.3. Action anti-inflammatoire .....	35
II.1.6.2.4. Autres actions .....	36
II.1.6.3. Classifications pharmacologiques .....	36
II.1.6.3.1. Classification chimique .....	37
II.1.6.3.2. Classifications pharmacologiques et mécanisme d'action .....	39
II.1.7. Les Inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 : .....	40
II.1.7.1. CELEBREX : .....	41
II.1.8. Effets indésirables principaux des AINS .....	43
II.1.9. Médicaments existants: .....	46
II.1.9.1. Le Paracétamol, un vieux médicament .....	47
II.1.9.1.1. Propriétés pharmacologiques de Paracétamol .....	47
II.1.9.1.2. Chimie du paracétamol .....	47
II.1.9.2. Diclofenac : .....	48
II.1.9.2.1. Indication .....	48
II.1.9.2.2. Mode d'action .....	48
II.1.9.2.3. Effets secondaires .....	48
II.1.9.3. L'Ibuprofène .....	48
II.1.9.3.1. Indication .....	49
II.1.9.3.2. Effets Secondaires .....	49
II.1.10. Les contre-indications des AINS liées à certaines maladies .....	49
II.1.10.1. AINS et grossesse .....	50
II.1.10.2. AINS et allaitement .....	50
II.1.10.3. AINS et covid 19 .....	50

### ***Chapitre III : Effets de l'utilisation des AINS sur le système immunitaire***

III.1. Effets de l'utilisation des médicaments anti –inflammatoires non stéroïdiens sur le système immunitaire .....	53
--	----

---

III.1.1. Au niveau moléculaire .....	53
III.1.1.1. Effet des AINS sur les anticorps.....	53
III.1.1.2. Effet des AINS sur les chimiokines.....	53
III.1.2. Au niveau cellulaire .....	54
III.1.3. Au niveau des organes.....	54
III.1.3.1. Effet des AINS sur la rate.....	54
III.1.3.2. Effet des AINS sur le ganglion lymphatique.....	54
III.2. L'effets des quelques médicaments AINS sur le système immunitaire : Exemple de l'Aspirine et l'ibuprofène.....	54
III.2.1. L'aspirine et système immunitaire .....	54
III.2.1.1. Effets de l'AAS sur les cellules immunitaires.....	56
a) AAS et neutrophiles.....	56
b) AAS et macrophages .....	58
c) Cellules ASA et NK .....	61
d) Lymphocytes T et ASA.....	62
e) Cellule LB et l'AAS .....	65
III.2.2. L'ibuprofène et système immunitaire .....	66
III.2.2.1. L'ibuprofène diminue la synthèse d'IgM dans Cox-2/splénocytes .....	66
III.2.2.2. L'ibuprofène diminue la synthèse d'anticorps en fonction de la concentration et du temps dans les PBMC (peripheral Blood Mononuclear cell) humaines.....	67
Conclusion.....	72
Références bibliographiques.....	75
Résumé	

*Liste des abréviations*

**AACT** : Acétoacétyl-CoA thiolase.

**AAPH**: Hydrochlorure de 2, 2'-azobis (2-amidinopropane).

**ABTS** : Acide 2,2'-azino-bis (3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique).

**ADN** : Acide désoxyribonucléique.

**AG**: Acides gras.

**AGS** : Acides gras saturés.

**AINS** : Anti inflammatoire non stéroïdiens.

**ALAT** : Alanine aminotransférase.

**ARN** : Acide ribonucléique.

**ASAT** : Aspartate aminotransférase.

**C10H16** : Monoterpènes.

**C14** : Acide myristique.

**C15H24** : Sesquiterpènes.

**C16** : Acide palmitique.

**C16:1n**: Acide palmitoléique.

**C17 :1n-8** : Acide héptadécénoïque.

**C17**: Acide heptadécanoïque.

**C18** : Acide stéarique.

**C18 :1n-9** : Acide oléique.

**C18 :2n-6** : Acide linoléique.

**C18 :3n-3** : Acide linoléénique.

**C20** : Acide gadoléique.

**C20 :1n-9** : Acide arachidique.

**C22** : Acide béhénique.

**C22**: Docosanol.

**C24**: Acide lignocérique.

**C24**: Tetracosanol.

**C26**: Hexacosanol.

**C40H64** : Tétraterpènes.

**C5H8** : Isoprène.

**CAD** : Cinnamyl alcool déhydrogénase.

**CAT**: Catalase.

- CCR** : Cinnamate CoA réductase.
- CCR** : Cinnamoyl-CoA reductase.
- CHI** : Chalcone flavanone isomérase.
- CHS** : Chalcone synthase.
- CK-MB** : Créatine phosphokinase-MB.
- CPK** : Créatine phosphokinase.
- CRP** : Polymerase chain reaction.
- DCI** : Dénomination commune international.
- DMAPP** : Dimethylallyl diphosphate.
- DNID** : Diabète non insulino-dépendant.
- DPPH** : Radical 2,2-diphényl-1- picrylhydrazyl.
- DXR** : Doxorubicine.
- EVOO** : Huile d'olive extra vierge.
- FAO** : Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture.
- Fe<sup>2+</sup>** : Fer ferreux.
- Fe<sup>3+</sup>** : Fer ferrique.
- FPP** : Farnésyl diphosphate.
- FRAP** : Ferric ion reducing antioxydant power.
- GGPP** : Géranyl géranyl diphosphate.
- GPP** : Géranyl diphosphate.
- HDL** : Lipoprotéine de haute densité.
- HDL-c** : High-density lipoprotein cholesterol.
- HMG-CoA** : 3-hydroxy-3méthylglutaryl-CoA.
- HMGS** : HMG-CoA synthase.
- HT** : Hydroxytyrosol pur
- IA** : Indice d'athérosclérose.
- IL-6** : Interleukine-6.
- IL-8** : Interleukine-6.
- IPP** : Isopentenyl diphosphate.
- K<sub>3</sub>Fe (CN) 6** : Ferricyanure de potassium.
- LDL** : Lipoprotéines de basse densité.
- LDL-c** : Low-density lipoprotein cholesterol.
- MEP** : Voie du 2-C-méthyl-D-érythritol phosphate.
- MK** : Mévalonate kinase.

- MUFA:** Acides gras mono-insaturés.
- MVA :** Voie du mévalonate.
- NAFLD:** Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.
- OL:** Oleuropéine.
- OLL:** Diolinoléyloléine.
- OLO:** Dioléyllinoléine.
- OMS :** Organisation Mondiale de la Santé.
- OOO:** Trioléine.
- ORAC:** Oxygen radical absorbance capacity.
- PAI-1 :** Inhibiteur des activateurs du plasminogène de type1.
- PAL :** Phénylalanine ammonialyase.
- PCM:** Mévalonate-5-phosphate kinase.
- PEP :** Phosphoénolpyruvate.
- PLL:** Diolinoléylpalmitine.
- PLO:** Linoléyloléylpalmitine.
- POLn:** Palmitoléylinolényl.
- POO:** Dioléylpalmitine.
- PPO:** Oléyldiopalmitine.
- PT :** Rényltransférases.
- RCT :** Transport inverse du cholestérol.
- ROS:** Reactive oxygen species.
- SOD:** Superoxyde dismutase.
- SOO:** Dioléylstéarine.
- TAL :** Tyrosine ammonialyase.
- TC:** Total cholesterol.
- TEAC:** Trolox Equivalent Antioxydant Capacity
- TG:** Triglycerides.
- TNF- $\alpha$ :** Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ .
- TR :** Transférases.
- UV :** Ultra-Violet Visible.
- VIH :** Virus de l'immunodéficience humaine.

*Liste des figures*

<b>Figure 01</b> : Organisation générale du système immunitaire.....	6
<b>Figure 02</b> : La cellule lymphocytaire T et B.....	7
<b>Figure 03</b> : Monocyte .....	8
<b>Figure 04</b> : Macrophage.....	9
<b>Figure 05</b> : Cellule dendritique.....	10
<b>Figure 06</b> : Cellule neutrophile.....	11
<b>Figure 07</b> : Cellules éosinophile .....	12
<b>Figure 08</b> : Cellule basophile.....	12
<b>Figure 09</b> : Cellule NK .....	13
<b>Figure 10</b> : Mastocytes .....	14
<b>Figure 11</b> : La cellule NKT .....	14
<b>Figure 12</b> : Lymphocyte T $\gamma$ - $\delta$ .....	15
<b>Figure 13</b> : Localisation des organes lymphoïdes primaires et Secondaires.....	15
<b>Figure 14</b> : La moelle osseuse .....	16
<b>Figure 15</b> : Structure et localisation de thymus .....	17
<b>Figure 16</b> : Le foie foetale .....	18
<b>Figure 17</b> : La structure tissulaire des amygdales .....	19
<b>Figure 18</b> : Structure de la rate .....	20
<b>Figure 19</b> : Structure d'un ganglion lymphatique.....	21
<b>Figure 20</b> : Structure tissulaire de la plaque de Peyer .....	22
<b>Figure 21</b> : Structure générale d'AINS à fonction acide carboxylique. ....	25
<b>Figure 21</b> : OXICAMS : acidité du groupe énolique.....	26
<b>Figure 23</b> : Structure générale des COXIBS .....	27
<b>Figure 24</b> : Concentrations d'AINS nécessaires pour inhiber de 50 % l'activité COX-1 et COX-2 .....	29
<b>Figure 25</b> : Mécanisme d'action des AINS .....	32
<b>Figure 26</b> : Les cibles d'action des AINS conventionnels et des coxibs 40	
<b>Figure 27</b> : Structure chimique du paracétamol .....	47
<b>Figure 28</b> : La structure chimique d'acide Acityle salicilique.....	55
<b>Figure 29</b> : Comprimée de l'aspirine.....	55
<b>Figure 30</b> : Aspects immunosuppresseurs de l'AAS et de ses dérivés sur différentes étapes de la réaction inflammatoire à médiation immunitaire innée.....	57

<b>Figure 31 :</b> L'AAS et l'induction de la tolérance immunitaire.....	62
<b>Figure 32 :</b> L'ibuprofène ne parvient pas à diminuer la production d'IgG chez les souris déficientes en Cox-2. ....	67
<b>Figure 33 :</b> L'ibuprofène inhibe la synthèse d'anticorps par les PBMC humains d'une manière dépendante de la concentration. Des PBMC stimulés.....	68
<b>Figure 34 :</b> Évolution dans le temps de l'ajout d'ibuprofène et de l'inhibition de la synthèse des anticorps .....	70

*Liste des tableaux*

<b>Tableau 01</b> : Ratios de puissance inhibitrice des isoformes COX-1 et COX-2 des principaux AINS. D'après .....	27
<b>Tableau 02</b> : Classification des principaux AINS proposés pour le traitement de la douleur postopératoire en fonction de leur sélectivité d'action anti-COX. D'après .....	28
<b>Tableau 03</b> : Les formes pharmaceutiques des différents AINS .....	30
<b>Tableau 04</b> : Classification des AINS suivant leur structure chimique.....	37
<b>Tableau 05</b> : Principales formes d'AINS destinés à l'adulte .....	46

# *Introduction*

## Introduction

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comptent parmi les médicaments les plus couramment prescrits dans le monde. Chaque jour, plus de 30 millions de personnes utilisent les anti-inflammatoires non stéroïdiens à travers le monde

Les AINS sont des médicaments symptomatologiques s'opposent au processus inflammatoire. Ils possèdent trois propriétés thérapeutiques : antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires (**Becker *et al.*, 2006**).

Ils appartiennent à plusieurs familles chimiques (absence de structure stéroïdienne). Ces substances sont administrées le plus souvent par voie orale et passent donc par le système digestif, puis dans la circulation, pour être enfin métabolisées selon leurs propriétés individuelles soit par le rein, soit par le foie. Les AINS peuvent également être délivrés sous forme topique ou par injections intramusculaires, ces voies d'administration étant moins étudiées que la voie orale (**Fournier *et al.*, 2008**).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont comme principal mode d'action l'inhibition de la synthèse des prostaglandines (PG) par inhibition d'une enzyme : la cyclo-oxygénase (COX). Il en existe de très nombreuses molécules. Leur bénéfice thérapeutique est cependant limité par la survenue d'effets indésirables potentiellement graves, principalement digestifs mais aussi rénaux, pulmonaires, cutanés...etc qui les placent au premier rang de la pathologie iatrogène médicamenteuse (**Bannwarth *et al.*, 2012**).

Les AINS inhibent l'activité des deux isoformes de cyclo-oxygénases (COX-1 et COX-2). Classiquement, Cox-1 a été décrit comme l'isoforme qui est exprimé de manière constitutive dans la plupart des tissus et cellules et joue un rôle dans l'homéostasie, est impliquée dans la régulation de multiples fonctions physiologiques. Tandis que Cox-2 génère des PG qui agissent comme médiateurs de la fièvre, de l'inflammation et des promoteurs de la carcinogénèse (**Stafford *et al.*, 2007**).

La COX-2 est un isoforme exprimée essentiellement lors d'un processus inflammatoire. A l'exception de deux molécules récemment commercialisées (celecoxib, rofecoxib) qui sont réellement sélectives pour la COX-2, tous les autres AINS ne sont pas ou peu sélectifs. L'inhibition de la COX-1 explique en partie les effets secondaires classiques des AINS non sélectifs (**Brunton *et al.*, 2011**).

Tous les AINS exposent virtuellement aux mêmes complications, mais l'incidence d'un effet indésirable donné dépend de la nature de l'AINS et souvent de sa posologie ainsi que du terrain du malade et des médicaments associés. Les facteurs physiopathologiques et pharmacologiques favorisant la survenue des accidents graves constituent les principales contre-indications et précautions d'emploi des AINS (**Brunton *et al.*, 2011**).

En effet le traitement au long cours par les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont des effets néfastes sur les différents éléments du système immunitaire. Ils entraînent des modifications sur le poids des organes lymphoïdes, la prolifération des cellules lymphoïdes et sur la concentration de production des molécules immunitaires (immunoglobuline, cytokine...etc) et ces médicaments peuvent provoquer des perturbations de la fonction immunitaire comme la reconnaissance d'antigène (**Gungormez, 2015**).

L'objectif de notre travail est de mettre l'accent sur certains effets secondaires survenu suite à la consommation des AINS notamment sur le système immunitaire et pour cela nous sommes intéressé dans un premier chapitre aux généralités sur le système immunitaire puis dans le deuxième chapitre nous avons évoqué les AINS leurs définition, classification ,mécanisme d'action , indication ...etc. suivi dans le troisième chapitre par les effets indésirables des AINS sur le cellules immunitaire et organe lymphoïdes selon les résultats des études publié récemment.

*Chapitre I :*  
*Le système immunitaire*

## I.1. Le système immunitaire

Le système immunitaire a essentiellement pour but physiologique de maintenir l'intégrité biologique d'un organisme pluricellulaire en éliminant les agents reconnus comme étrangers dont la prolifération à l'intérieur de cet organisme entraînerait sa destruction, ou en éliminant de cet organisme les constituants dont la structure serait altérée. La survie de l'espèce humaine au sein d'un environnement hostile où sont présents des agents potentiellement pathogènes tels que bactéries, virus, champignons, parasites, molécules chimiques plus ou moins toxiques dépend de deux grandes catégories de moyens de défense dont les fonctionnements sont étroitement intriqués. Ces moyens de défenses se sont développés au cours de l'évolution des espèces et comprennent schématiquement chez les organismes supérieurs d'une part l'immunité «naturelle» encore appelée «innée» ou «non spécifique» dont la mise en jeu est rapide et d'autre part l'immunité dite «acquise» ou «adaptative» ou encore «spécifique», qui, contrairement aux moyens de défense naturels, se développe en plusieurs jours, est plus efficace lors d'un deuxième contact avec l'agent pathogène, et est caractérisée par une mémoire immunologique (Becker *et al.*, 2006).

Qu'il s'agisse de l'immunité innée ou de l'immunité adaptative, l'ensemble du système immunitaire aura comme contraintes de savoir reconnaître sur le plan moléculaire ses propres constituants (c'est-à-dire le « soi ») et de savoir discriminer ce qui lui appartient de ce qui ne lui appartient pas (le « non-soi ») afin de mettre en œuvre les moyens permettant l'élimination de cet agent étranger ou la neutralisation de ses potentialités pathogènes.

L'immunité adaptative est apparue au cours de l'évolution au moment de la divergence entre vertébrés et invertébrés, il y a environ 500 millions d'années. L'immunité innée correspond à des fonctions de défenses plus primitives mais essentielles pour la survie de tous les organismes pluricellulaires.

Cette reconnaissance, base de l'induction des mécanismes de défense, dépend essentiellement d'interactions entre des molécules présentes à la surface membranaire des cellules du système immunitaire et des molécules présentes à la surface de l'agent reconnu comme le « non-soi ». Les mécanismes de défense sont devenus de plus en plus complexes au cours de l'évolution du règne animal notamment sous la pression de l'environnement infectieux. Les molécules de reconnaissance du système immunitaire correspondent à des molécules se liant avec une certaine affinité à des molécules présentes sur l'agent étranger.

Dans le système de l'immunité innée, il peut s'agir de la reconnaissance de molécules présentes à la surface de différents agents pathogènes et conservées au cours de l'évolution via certains récepteurs tels les Toll-like receptors ou de molécules facilitant les interactions entre cible et effecteur de l'immunité comme des récepteurs pour certaines protéines du complément. Dans le système immunitaire adaptatif la reconnaissance dépend de molécules membranaires présentes à la surface des lymphocytes T ou B, reconnaissant spécifiquement une structure présente sur l'agent pathogène (déterminant antigénique); en d'autres termes, une cellule portant ce type de molécule de reconnaissance se lie avec la plus grande affinité à un seul déterminant antigénique reconnu comme n'appartenant pas au « soi ». Ces structures de reconnaissance du système immunitaire spécifique seront présentées dans la section suivante.

La reconnaissance par une cellule de l'immunité d'une structure portée ou libérée par le «non-soi» entraîne l'induction d'une cascade d'événements biochimiques intracellulaires (que l'on appelle phénomènes de transduction du signal) aboutissant au déclenchement d'une fonction effectrice : par exemple dans l'immunité innée, immédiate, des molécules prêtes à l'emploi sont stockées dans des compartiments séparés lorsque la cellule est au repos; la stimulation entraîne une décompartimentalisation mettant en contact des molécules déclenchant alors la fonction effectrice, rapidement mise en œuvre dans ce type d'immunité et ne possédant pas de mémoire immunologique. La reconnaissance, par les cellules de l'immunité adaptative, du déterminant antigénique induit l'activation d'une cascade d'événements biochimiques qui sont responsables de synthèses protéiques et particulièrement de médiateurs intervenant dans l'activation, la prolifération et la différenciation en cellules effectrices et en cellules mémoire.

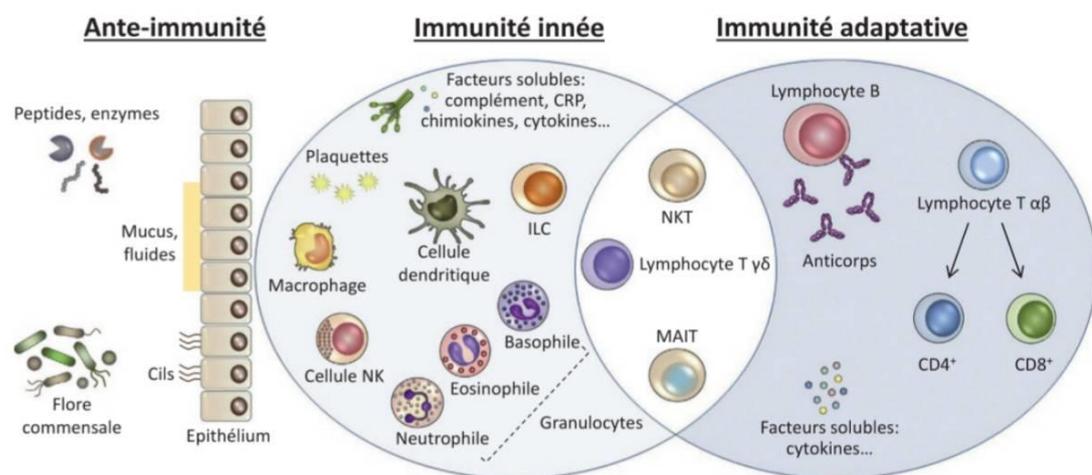
Ces phénomènes sont plus lents à s'établir, nécessitant une synthèse protéique et plusieurs cycles de mitose nécessaires à l'expansion du clone initial spécifique formé initialement d'un petit nombre de cellules (ce qui n'est pas le cas de l'immunité innée). L'étape de différenciation permettra la formation des cellules effectrices et des cellules mémoires, bases de ce type d'immunité dite acquise ou adaptative comme il a été défini ci-dessus.

Le fonctionnement du système immunitaire nécessite une coopération extrêmement complexe des différents acteurs cellulaires ou extracellulaires appartenant à l'immunité innée ou adaptative dont les actions régulées et coordonnées doivent aboutir à l'élimination de l'agent pathogène.

Le système immunitaire a donc physiologiquement un rôle bénéfique maintenant l'homéostasie de l'organisme, comme ceci est illustré à contrario par les états de déficits

immunitaires se manifestant par des épisodes infectieux inhabituels par leur répétition et/ou leur sévérité ainsi que par un pourcentage plus élevé de tumeurs malignes que dans une population dont le système immunitaire est normal (Hill, 2006).

Cependant une dérégulation du système immunitaire peut être source de pathologies : ainsi en est-il des phénomènes allergiques qui au sens propre du terme désignent une réactivité anormale d'un sujet vis-à-vis d'un antigène. Ces phénomènes, dits encore d'hypersensibilité (Beutler *et al.*, 2006). Par ailleurs, le système immunitaire peut mal discerner le « soi » du « non-soi » et autoréagir contre ses propres constituants : ceci correspond aux maladies autoimmunes avec rupture de la tolérance aux éléments du « soi » (Ginglest *et al.*, 2001).

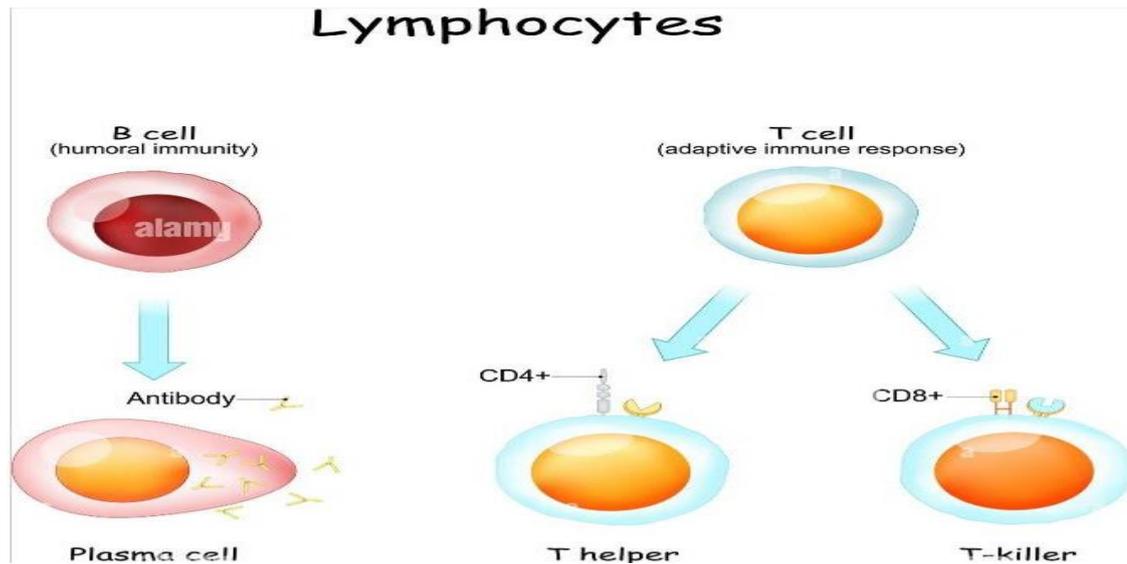


**Figure 01** : Organisation générale du système immunitaire (Abuaf, 2018).

Ce schéma illustre l'ensemble des acteurs du système immunitaire, qu'ils fassent partie de l'ante-immunité, de l'immunité innée et/ou adaptative, qu'ils soient de type moléculaire, microbien ou cellulaire.

## I.2. Les cellules de la réponse immunitaire adaptative

Il s'agit principalement des lymphocytes B et T, les lymphocytes B étant responsables de la réponse immunitaire humorale (production d'anticorps) et les lymphocytes T des réponses cellulaires (auxiliaire, cytotoxique et régulatrice). Les LB et LT ont une morphologie similaire, avec un rapport nucléo– cytoplasmique élevé sans granulation (Adotevi *et al.*, 2018).



**Figure 02 :** La cellule lymphocytaire T et B (Designua, 2012).

### I.2.1. Les lymphocytes T

Les lymphocytes T (cellule T) tirent leur appellation de leur site de maturation dans le thymus. Un lymphocyte T exprime un récepteur unique de liaison à l'antigène appelé récepteurs des cellules T (TCR). Les cellules T peuvent être subdivisées en cellules T auxiliaires (helper), qui expriment la molécule CD4 et reconnaissent des peptides associés aux molécules du CMH de classe II, les cellules T cytotoxiques, qui expriment la molécule CD8 et reconnaissent des peptides associés aux molécules du CMH de classe I, et les cellule T régulatrice identifiées par l'expression des molécules CD4 et CD25 et du facteurs de transcription FoxP3 (Owen *et al.*, 2014).

### I.2.2. Les lymphocytes B

Les lymphocytes B (cellule B) tirent leur appellation de leur site de maturation, qui est la bourse de Fabricius chez les oiseaux ; les cellules B mature se distingue indubitablement des autres lymphocytes et de tout autres cellules par leur expression du récepteur des cellules B (BCR) ; qui correspond à une molécule de immunoglobuline (anticorps), fixé à la membrane et capable de se lier à l'antigène. Elles activées se différencient en plasmocytes, cette dernière perdent l'expression des immunoglobulines de surface et deviennent hautement spécialisés dans la sécrétion d'anticorps (Owen *et al.*, 2014).

### I.3. Les cellules de la réponse immunitaire innée

#### I.3.1. Les phagocytes

##### I.3.1.1. Les monocytes

Les monocytes sont un type de globules blancs (ou leucocytes). Ils représentent 2 à 10% des globules blancs circulant dans notre sang. Ces cellules ont une durée de vie dans le milieu sanguin très courte (environ 24 heures). Elles passent ensuite dans les tissus où elles se différencient en macrophages (principales cellules phagocytaires du système immunitaire). Ils ont le rôle de protéger et de défendre l'organisme contre les bactéries, les substances étrangères, les virus, les parasites, les toxines et les cellules tumorales. Le rôle plus précis des monocytes est de présenter les antigènes aux lymphocytes. Ils sont également responsables de la phagocytose : ils ingèrent et détruisent les agents pathogènes et petits résidus cellulaires (Glover, 2019).

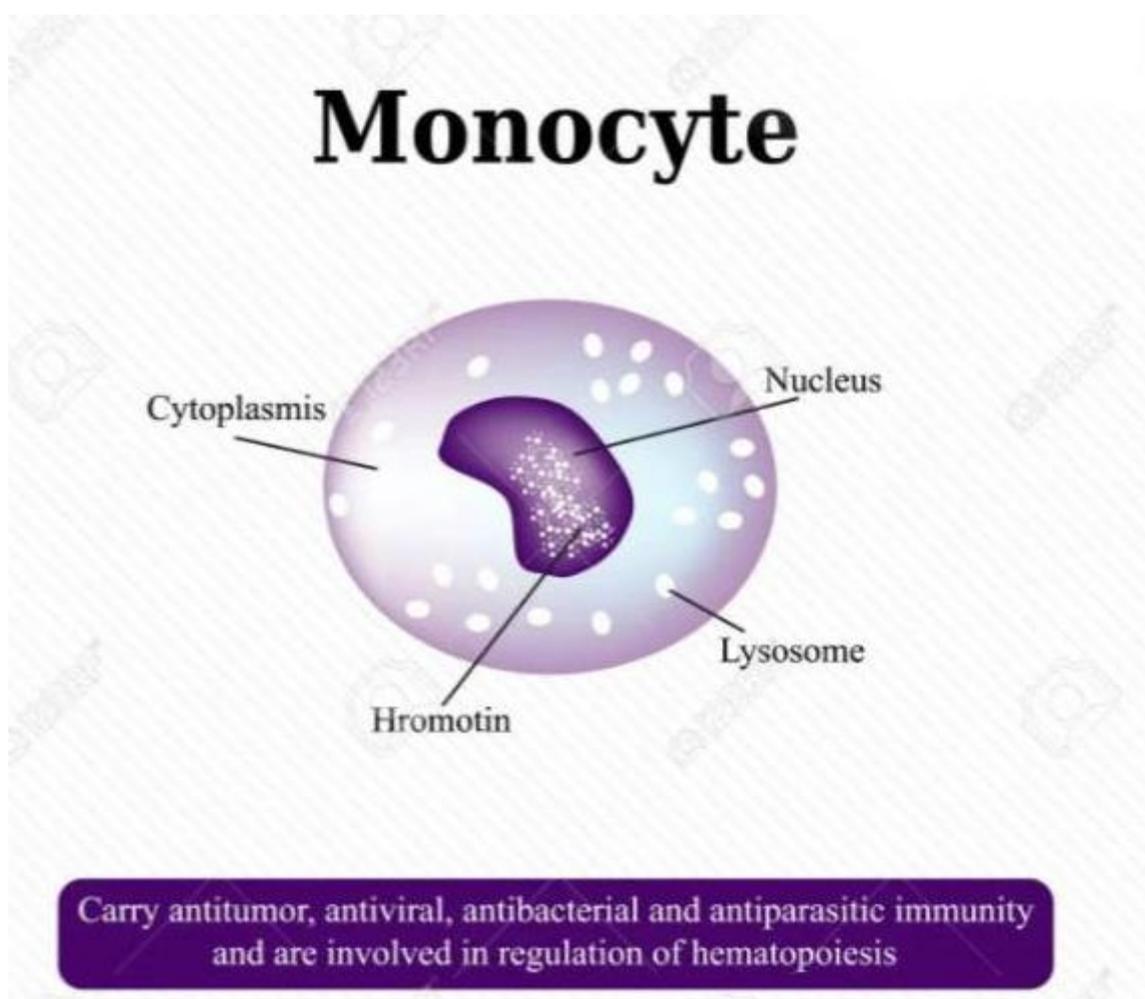


Figure 03 : Monocyte (Iryna, 2020).

### I.3.1.2. Les macrophages

Les macrophages jouent un rôle primordial dans la défense de l'hôte. Ils dérivent de précurseurs sanguins appelés monocytes qui, eux-mêmes, proviennent des cellules souches myéloïdes. Dans l'inflammation, les macrophages ont trois grandes fonctions : la phagocytose, la présentation antigénique et l'immunité modulation. Les macrophages sont considérés comme principales cellules infiltrées répondant aux infections de corps étrangers dans les tissus (Perron, 2010).

Les macrophages tissulaires sont des grandes cellules caractérisées par un cytoplasme abondant avec de nombreuses vacuoles qui contiennent souvent des matériels ingérés. Ce sont éboueurs (scavengers) de l'organisme ; ils phagocytent et transforment les cellules mortes et les débris cellulaires. Dans l'immunité innée bien que dans l'immunité adaptative. Les macrophages disposent des mécanismes pour reconnaître et réagir avec les pathogènes, ce qui rend ces cellules importantes pour les réactions de l'immunité innée. Elles coopèrent également avec les lymphocytes pour développer une réponse immunitaire adaptative (Parham, 2003).

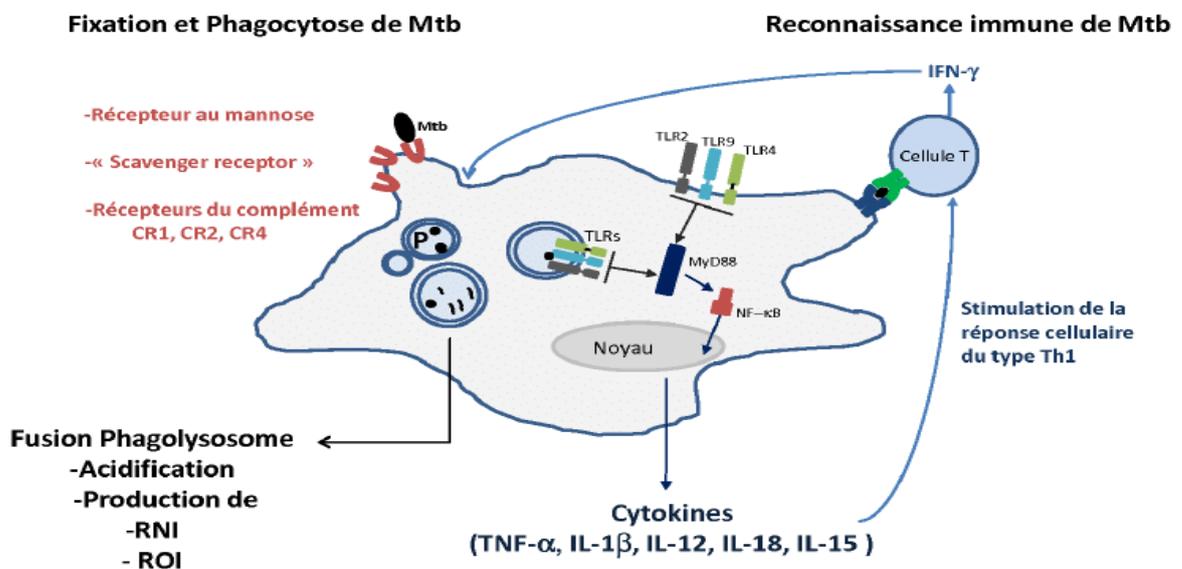


Figure 04 : Macrophage (Chris, 2012).

### I.3.1.3. Les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques sont essentielles pour initier la réponse immunitaire et tirent leur nom de leurs longues extensions membranaires ressemblant aux dendrites des cellules nerveuses. Ces extensions s'étendent et se rétractent de manière dynamique, augmentant ainsi la surface de contact avec les lymphocytes. Ces cellules constituent une population très diversifiée et

semble prendre leur origine à la fois dans les lignées myéloïdes et lymphoïdes des cellules hématopoïétiques. La distinction fonctionnelle entre ces différentes cellules est encore en cours d'étude et paraît cruciale dans l'adaptation des réponses immunitaires aux agents pathogènes et pour guider les cellules effectrices vers les différents tissus. Les cellules dendritiques réalisent les fonctions distinctes de capture de l'antigène dans un site et de présentation antigénique dans un autre (Freeman *et al.*, 1997).

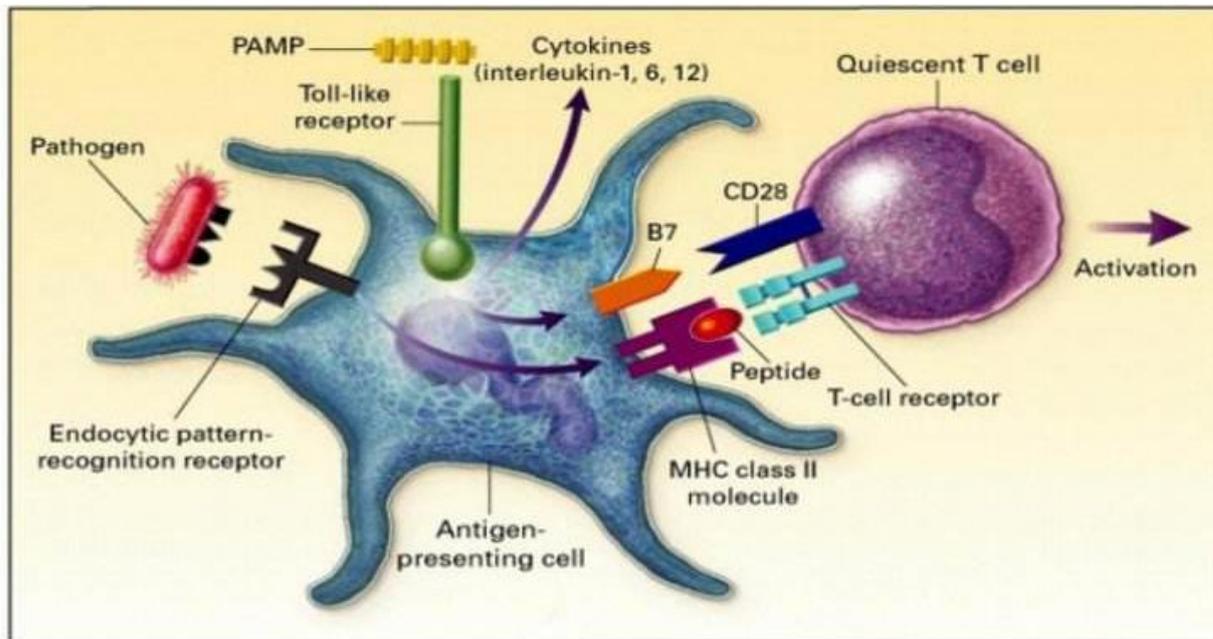


Figure 05 : Cellule dendritique (Sophie, 2013).

#### I.3.1.4. Les polynucléaires granulocytes

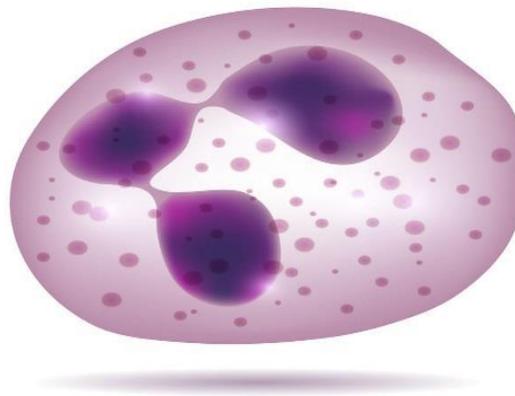
Un granulocyte, aussi appelé polynucléaire (parce que l'on pensait qu'il possédait plusieurs noyaux), est une cellule sanguine de type globule blanc. Les granulocytes possèdent de gros noyaux polylobés, si bien que leur observation au microscope laissait supposer la présence de plusieurs noyaux. En réalité, il n'y en a qu'un. Ces cellules sont issues de la différenciation des cellules hématopoïétiques en myéloblaste, mais les granulocytes sont eux-mêmes les précurseurs de trois types de globules blancs (ou leucocytes) qui réagissent différemment en fonction des types de colorations (neutre, basique ou à base d'éosine) (Witko *et al.*, 2000).

##### I.3.1.4.A. Neutrophiles

Les polynucléaires neutrophiles jouent un rôle essentiel dans la défense de l'hôte contre les agents infectieux et participent aux phénomènes inflammatoires lorsque leurs réponses sont exagérées et/ou inappropriées. Fabriqués dans la moelle osseuse, le neutrophile passe dans le

sang circulant où son temps de séjour est très bref (quelques heures) ; il meurt ou gagne les tissus à la rencontre des micro-organismes pathogènes. La survie tissulaire, difficile à mesurer de façon précise, est d'environ 1 à 2 jours; le neutrophile sénescient est ensuite phagocyté et détruit par les macrophages. Le fonctionnement des neutrophiles peut schématiquement être divisé en quatre grandes étapes: le déplacement des neutrophiles vers la cible (un micro-organisme par exemple), l'adhérence à la cible, la phagocytose et la production de produits toxiques: radicaux libres et dérivés oxygénés, enzymes protéolytiques et protéines cationiques sont responsables de la destruction du microorganisme envahisseur aussi bien que des tissus de l'organisme lui-même (Boxio, 2005).

#### NEUTROPHILE

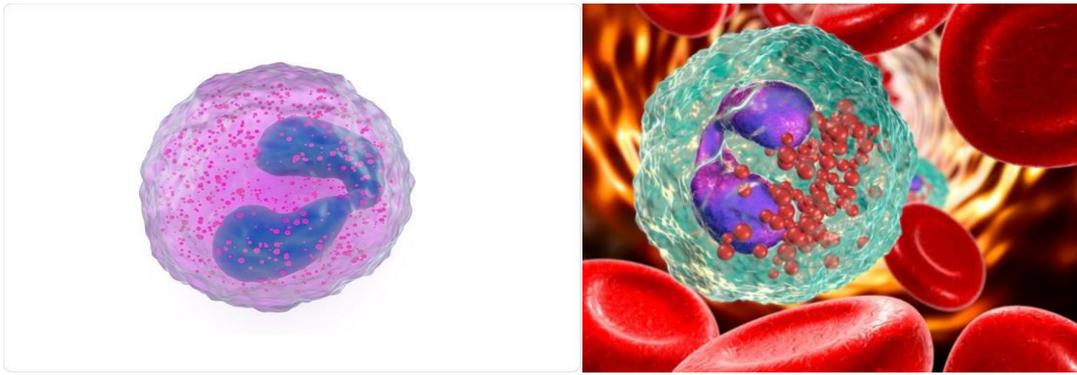


**Figure 06 :** Cellule neutrophile (Darboux *et al.*, 2012).

#### I.3.1.4.B. Eosinophiles

Les éosinophiles sont un type de globules blancs qui jouent un rôle important dans la réponse de l'organisme aux réactions allergiques, à l'asthme et aux infections parasitaires.

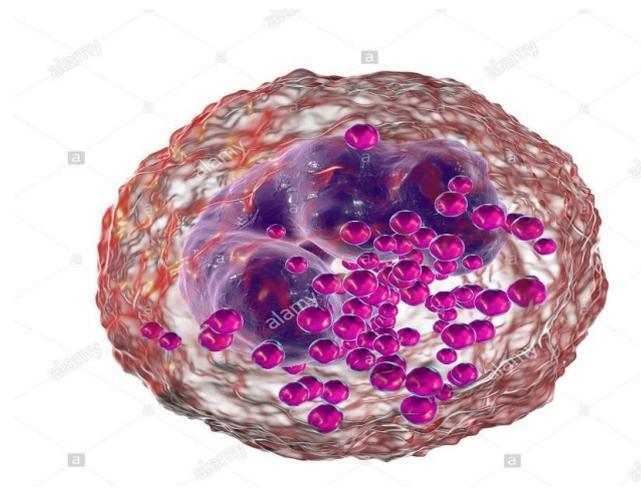
Ces cellules jouent un rôle de défense contre certains parasites, mais contribuent également à la réponse inflammatoire dans les maladies allergiques. Parfois, les éosinophiles causent une inflammation de certains organes et provoquent des symptômes. Les éosinophiles représentent moins de 7 % des globules blancs circulants (100 à 500 éosinophiles par microlitre de sang) (Mary, 2020).



**Figure 07 :** Cellules éosinophile (Samuel, 2019).

#### I.3.1.4.C. Basophile

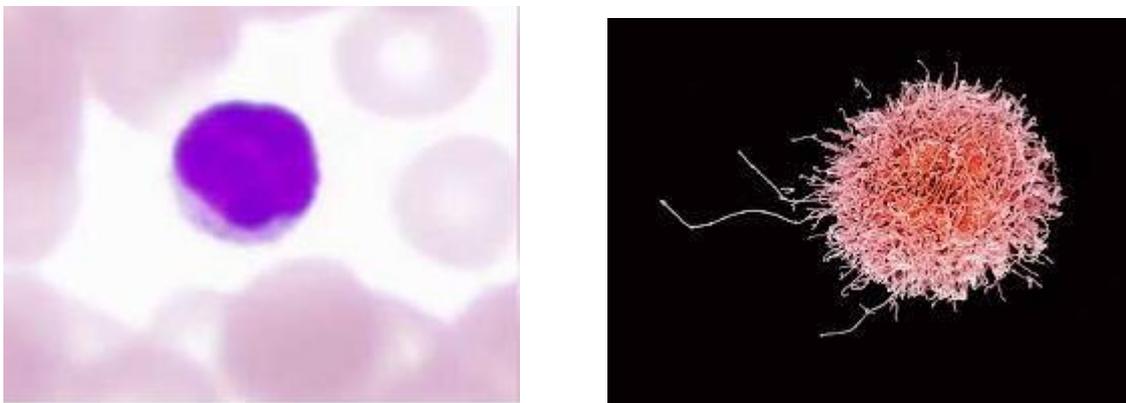
Ces cellules sont les moins nombreuses des polynucléaires, (0 à 1 % de l'ensemble des globules blancs). La durée de vie de ces cellules est de 3 à 4 jours. En microscopie optique, ces cellules ont un diamètre de 10 à 14  $\mu\text{m}$ . Leur noyau est irrégulier. Il peut prendre un aspect de trèfle, qui est généralement masqué par les nombreuses granulations métachromatiques (prennent une coloration rouge avec les colorants acides comme le bleu de toluidine ou le bleu alcian) qui apparaissent pourpres au MGG. En microscopie électronique, les granulations apparaissent homogènes, formées de petits grains denses entourés d'une membrane. Ces granulations basophiles contiennent de l'histamine et de l'héparine (glycosaminoglycanes sulfatés). C'est la cellule des manifestations allergiques de type immédiat. La membrane plasmique des basophiles possède des récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines de type IgE. De ça fait, les IgE fabriquées de façon spécifique contre un allergène sont fixées à la membrane des basophiles (Kohler, 2011).



**Figure 08 :** Cellule basophile (Katryna, 2019).

### I.3.2. Les cellules NK

Les cellules NK ont été co-découvertes au début des années 70 par Rolf Kiessling et Ronald Herberman en tant que cellules lymphocytaires non B et non T ayant une cytotoxicité naturelle vis-à-vis des cellules tumorales. Contrairement aux lymphocytes T ou B, les NK sont des effecteurs de l'immunité innée et ne nécessitent pas une étape de stimulation préalable ou « priming » pour assurer leurs fonctions. Elles constituent ainsi une première ligne de défense rapidement mobilisable et assurent un rôle important dans l'immuno-surveillance contre les infections virales et les processus tumoraux. Les cellules NK n'ont pas de récepteurs spécifiques pour l'antigène obtenu par réarrangement génique comme le « B cell receptor » (BCR) ou le « T cell receptor » (TCR), en revanche, elles possèdent un large éventail de récepteurs inhibiteurs ou activateurs qui ont pour fonction de différencier le « soi » du « non-soi » (ou soi altéré) et de reconnaître différents signaux de danger. L'intégration de tous les signaux reçus à travers ces récepteurs détermine la réponse des cellules NK. Bien qu'effecteurs de l'immunité innée, les cellules NK participent à la régulation de l'immunité adaptative à travers la sécrétion de cytokines et aussi à travers leur capacité à « dialoguer » et à interagir avec d'autres cellules immunitaires telles que les cellules dendritiques et les lymphocytes T (Ferchiou, 2014).



**Figure 09 :** Cellule NK (Darboux *et al.*, 2012).

### I.3.3. Les mastocytes

Le mastocyte est une cellule du système immunitaire qui fascine le monde de la recherche biomédicale depuis de nombreuses années. C'est en 1878, lors de l'analyse de tissus connectifs humains, que le scientifique allemand Paul Ehrlich découvre avec stupeur une grosse cellule au contenu cytoplasmique granuleux et métachromatique. Les mastocytes sont caractérisés par l'expression de deux molécules à leur surface, le récepteur de haute affinité aux immunoglobulines de type E (FcRI) et le récepteur au stem cell factor (KIT ou SCFR). Ils sont facilement visualisables au sein des tissus humains en mettant en évidence la tryptase, une

protéase constitutivement exprimée dans leurs granules cytoplasmiques. Ces cellules sont célèbres pour leur capacité à exocyster leur contenu granulaire riches en histamine, lors des réactions allergiques. Cependant, leur rôle au sein de l'organisme ne se restreint pas à la seule fonction de dé granulation sous l'influence d'allergènes. Leurs localisations stratégiques, près des voies d'entrées de pathogènes, permet aux mastocytes d'être fortement impliqués dans la lutte contre les divers micro-organismes. Ils ont non seulement la capacité d'agir « en première ligne » au sein de l'immunité innée, mais peuvent aussi influencer et moduler la réponse immunitaire adaptative (Gaudenzio, 2012).

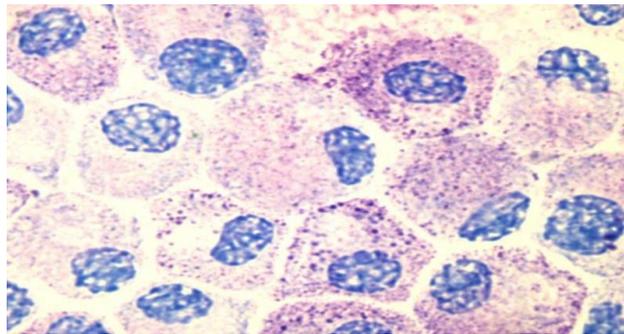


Figure 10 : Mastocytes (Mississauga *et al.*, 2019).

#### I.4. Cellules de l'interface entre les deux systèmes

##### I.4.1. La cellule NKT

Les cellules NKT sont des lymphocytes T non conventionnels, car ils ne reconnaissent pas les molécules du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité), mais la molécule non polymorphe CD1d. Le terme NKT reflète leurs caractéristiques phénotypiques et fonctionnelles partagées avec des cellules natural killer (NK), comme l'expression du marqueur NK1.1 ou CD161 chez l'homme. Les lymphocytes NKT sont considérés comme des lymphocytes T innés ayant un phénotype de cellules activées/effectrices, et ils sont très conservés chez la souris et chez l'homme (Ghazarian *et al.*, 2013).

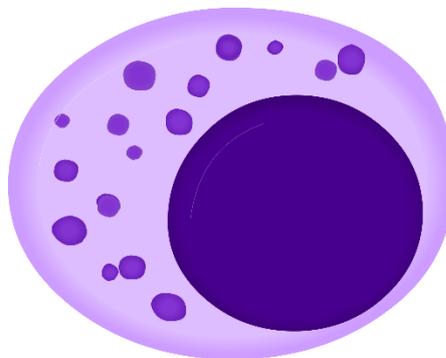


Figure 11 : La cellule NKT (Bubblesdelfuego, 2017).

### I.4.2. Lymphocyte T $\gamma\delta$

Les LT- $\gamma\delta$  sont des lymphocytes T particuliers caractérisés par l'expression d'un TCR-1 associé à un CD3 mais ne présentant ni CD4, ni CD8. Il est beaucoup plus rare que les LT présentant un TCR-2 (Simon, 2009). Ces lymphocytes possèdent des caractéristiques à la fois de cellule de l'immunité innée mais aussi de cellules de l'immunité adaptative (Fanfano, 2017).



Figure 12 : Lymphocyte T  $\gamma\delta$  (Alison, 2019).

### I.5. Les organes et tissus lymphoïdes

Le système immunitaire est composé d'organes et de tissus dits lymphoïdes dévolus à la production de lymphocytes et aux fonctions immunitaires. Ils sont connectés par les vaisseaux sanguins et lymphatiques (Abuaf *et al.*, 2018).

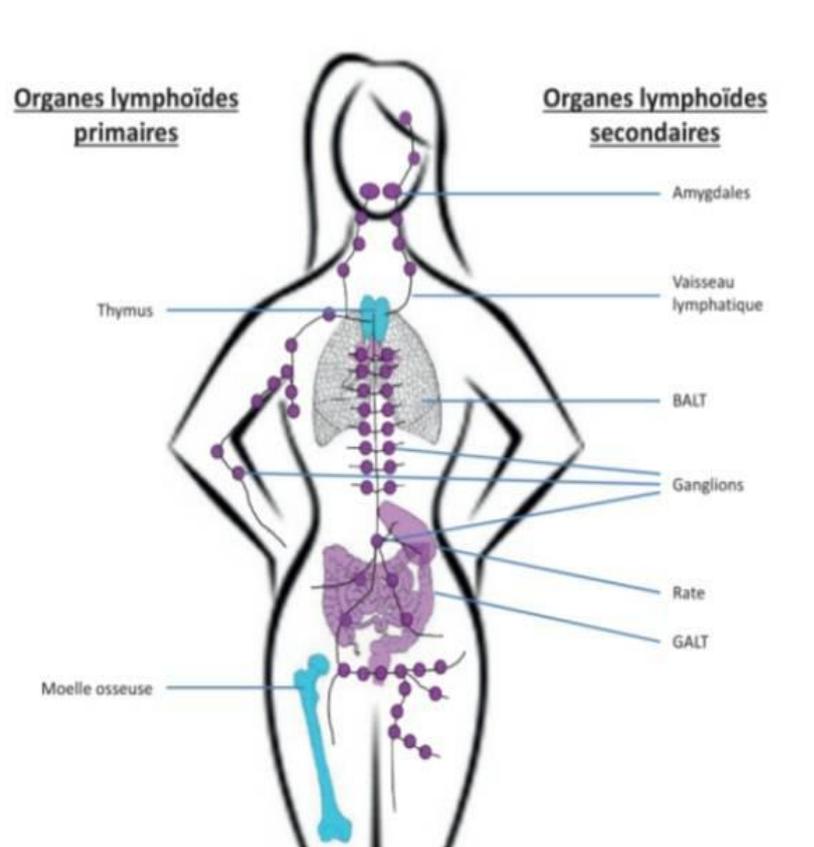


Figure 13 : Localisation des organes lymphoïdes primaires et Secondaires (Abuaf *et al.*, 2018).

Ce schéma précise la position anatomique à gauche des organes lymphoïdes primaires, et à droite des organes lymphoïdes secondaires, y compris le tissu lymphoïde associé aux muqueuses. Ceux-ci sont connectés grâce à un réseau de vaisseaux lymphatiques.

**BALT** : tissu lymphoïde associé aux bronches.

**GALT** : tissu lymphoïde associé à l'intestin (Abuaf *et al.*, 2018).

### I.5.1. Les organes lymphoïdes primaires

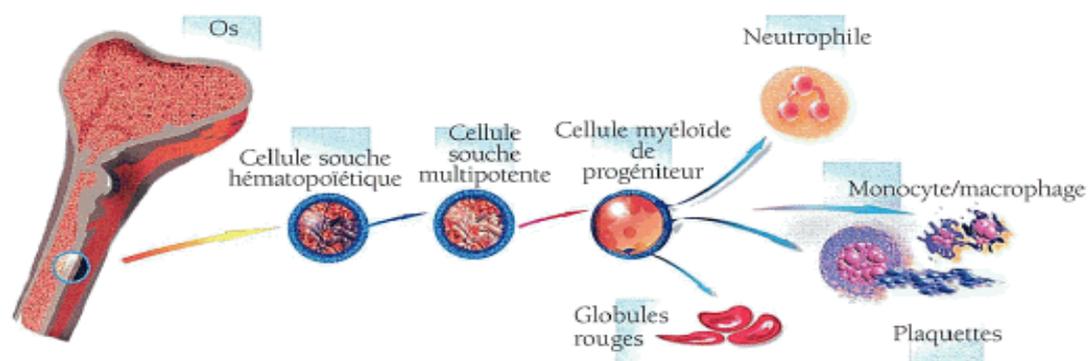
Les lymphoïdes primaires sont les sites où les lymphocytes se développent et effectuent leur maturation (Owen *et al.*, 2014).

#### I.5.1.1. La moelle osseuse

La moelle osseuse est un organe lymphoïde primaire qui permet l'auto-renouvellement et la différenciation des cellules souches hématopoïétiques (CSH) en cellule sanguines matures (Owen *et al.*, 2014).

Les cellules souches se différencient en progéniteurs qui eux-mêmes subiront trois processus de différenciation : l'érythropoïèse ; la leucopoïèse comprenant la granulopoïèse ; la thrombocytopoïèse (Fisher, 2014).

C'est le lieu de maturation des lymphocytes B, allant à l'acquisition du BCR jusqu'aux processus de sélection négative des lymphocytes B autoréactifs générés. Cette maturation a lieu au niveau du stroma médullaire, de la surface externe de la cavité médullaire vers le centre où sont concentrées les cellules matures. Elle se fait grâce à des contacts et des signaux avec les cellules stromales (Adotevi *et al.*, 2018).

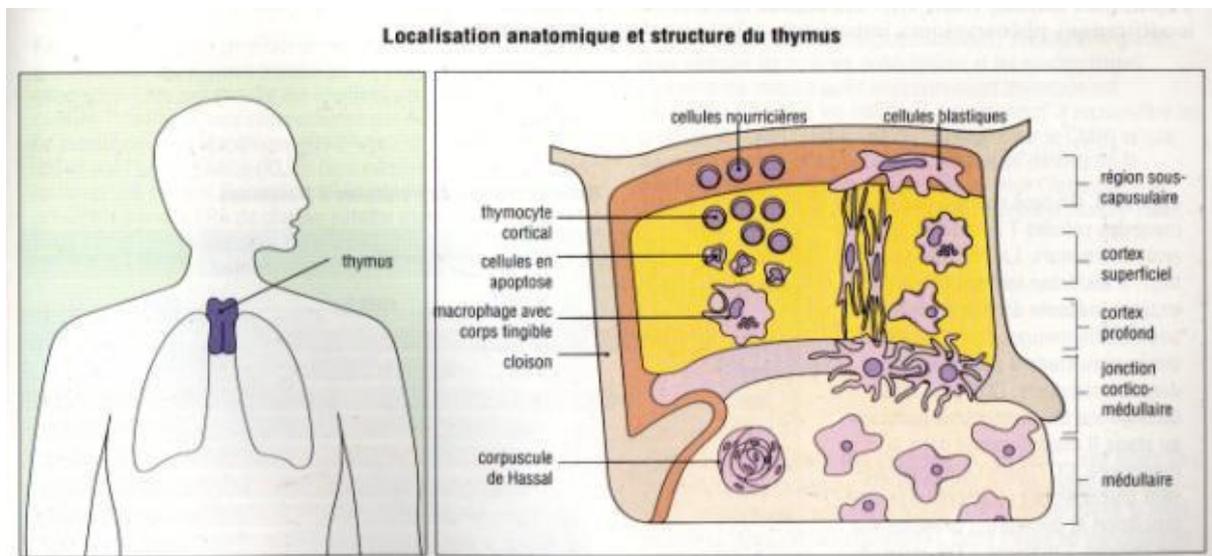


**Figure 14** : La moelle osseuse (Clayes, 2006).

### I.5.1.2. Thymus

Le thymus est un organe lymphoïde de couleur blanchâtre situé dans le médiastin supérieur, reposant sur le péricarde au niveau de la naissance de gros vaisseaux. Il est composé de deux lobes reliés entre eux par du tissu conjonctif. Son rôle principal est la production et la génération de cellules exprimant un récepteur T fonctionnel. En physiologie, le rôle principal du thymus est de contrôler l'émergence et l'élimination des cellules auto réactives au contact des cellules spécialisées et de fournir en périphérie un pool de cellules T naïves (**Berrih *et al.*, 1999**).

Sa fonction et son rendement sont élevés chez les nouveau-nés et les enfants, mais diminuent avec l'âge (**Clave *et al.*, 2018**).

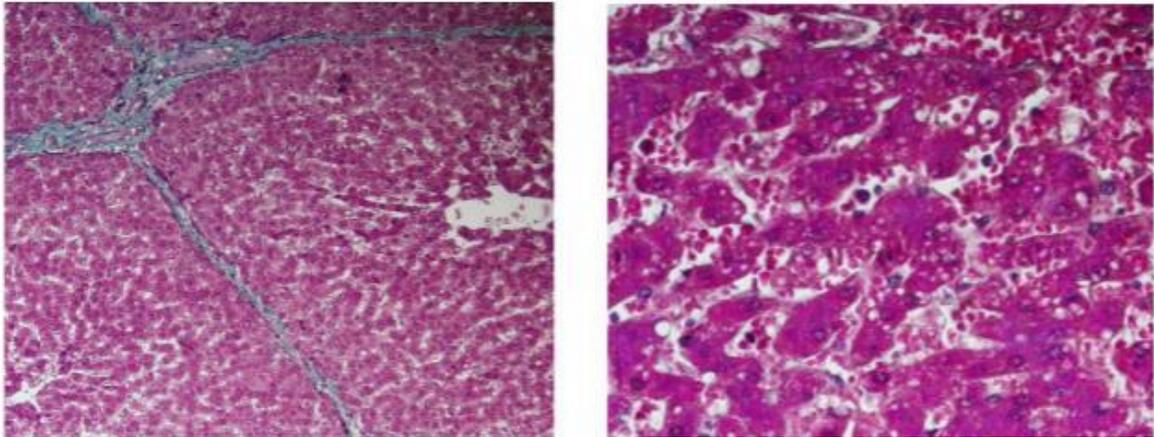


**Figure 15** : Structure et localisation de thymus (**Brostoff, 1991**).

### I.5.1.3. Le foie foetal

Chez les mammifères, le foie foetal joue un rôle majeur, étant le siège de la multiplication de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et de la différenciation de toutes les lignées sanguines à l'exception des lymphocytes T (**Lièvre *et al.*, 2006**).

Les lymphocytes provenant de la rate doivent traverser les sinusoides hépatiques pour atteindre la circulation systémique. Le foie doit donc être le siège de mécanismes immunitaires complexes qui ont pour finalité de permettre le maintien d'un état de tolérance immunitaire envers les antigènes intestinaux tout en étant capable de déployer une réponse efficace contre les agresseurs pathogènes (**Lapierre *et al.*, 2007**).



**Figure 16 :** Le foie foetale (KOHLER, 2011).

### **I.5.2. Organes lymphoïdes secondaires**

Les organes lymphoïdes secondaires sont le lieu d'activation des lymphocytes naïfs, et donc le point de départ de la réponse immunitaire adaptative (Mayol, 2018).

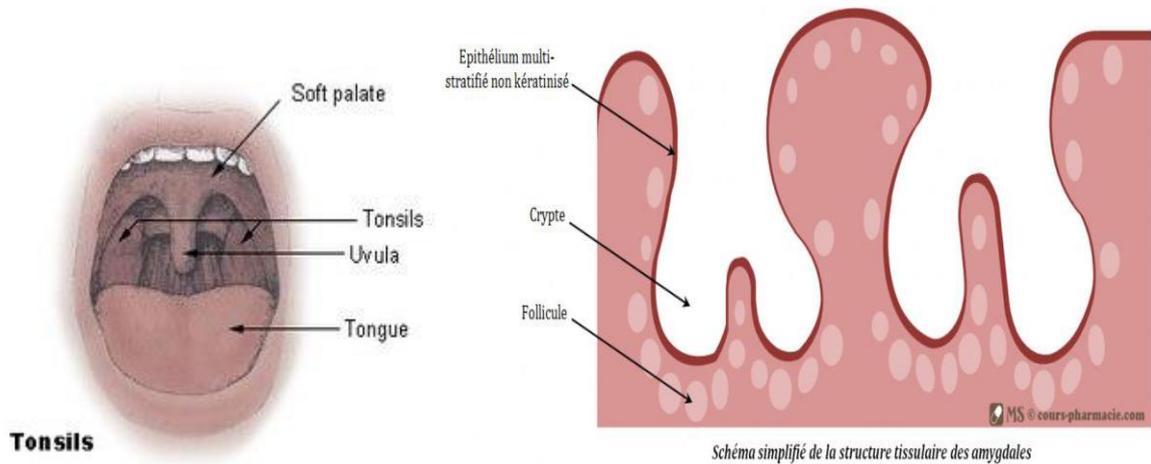
Les ganglions lymphatiques et la rate sont les organes lymphoïdes secondaires les plus organisés et sont séparés du reste du corps par une capsule fibreuse ; les tissus associés aux muqueuses sont les moins organisés (MALT). Les MALT comprennent les amygdales, les plaques de Peyer (Owen *et al.*, 2014).

#### **I.5.2.1. Les amygdales**

Les amygdales (ou tonsilles) sont des formations lymphoïdes pairs, en forme d'amande, situés dans la gorge et jouant un rôle important dans les défenses immunitaires par leur localisation. En effet est sont situées à l'entrée des voies respiratoires sur le pourtour du pharynx (KOHLER, 2011).

L'ensemble des amygdales constituent l'anneau de Waldeyer.

On distingue plusieurs types d'amygdales, dont les plus volumineuses sont les amygdales palatines, les autres ayant des fonctions accessoires (amygdales linguales, amygdales pharyngiennes, amygdales vélopalatines, amygdales tubulaires) (Simon, 2009).



**Figure 17 :** La structure tissulaire des amygdales (Simon, 2009).

### I.5.2.2. La rate

La rate est un organe lymphoïde secondaire volumineux, de forme ovale, situé en haute et à gauche de la cavité abdominale (Carcelain *et al.*, 2018). Elle n'est pas branchée sur la circulation lymphatique, mais sur la circulation sanguine (Simon, 2009).

Elle joue un rôle dans le Développement d'une réponse immune dirigée contre les antigènes (bactéries) pénétrant par voie sanguine.

D'autre fonction Eliminer les substances particulières, les globules rouges âgés ou anormaux et les plaquettes (KOHLEK, 2011).

Au cours de la vie embryonnaire, la rate est d'abord hématopoïétique, comme le foie foetal.

Après la naissance Elle est constituée de deux types principaux de tissus appelée la pulpe rouge (riche en macrophage servant surtout à la dégradation des hématies) et la pulpe blanche (localisé autour des artérielles et correspondant au lieu de mise en place des réponses immunitaires (Carcelain *et al.*, 2018).

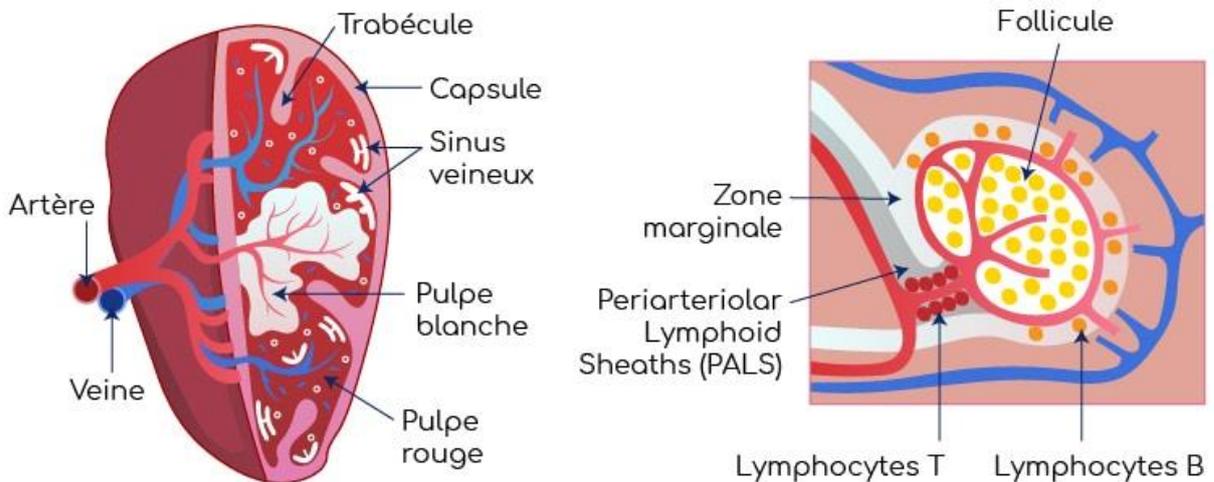


Figure 18 : Structure de la rate (yabka, 2001).

### I.5.2.3. Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT) (Mucosae Associated Lymphoid Tissue)

Sont des tissus externes importantes pour assurer la protection contre les antigènes pénétrant au niveau des épithéliums muqueux (muqueuses respiratoires, digestive, urogénitale) (Carcelain *et al.*, 2018).

On distingue :

Le GALT (formations lymphoïdes associées à l'appareil digestif) qui comprend notamment les amygdales, les plaques de Peyer situées au niveau de l'iléon et l'appendice.

Le BALT (formations lymphoïdes associées aux bronches) situé dans la muqueuse des grosses voies aériennes.

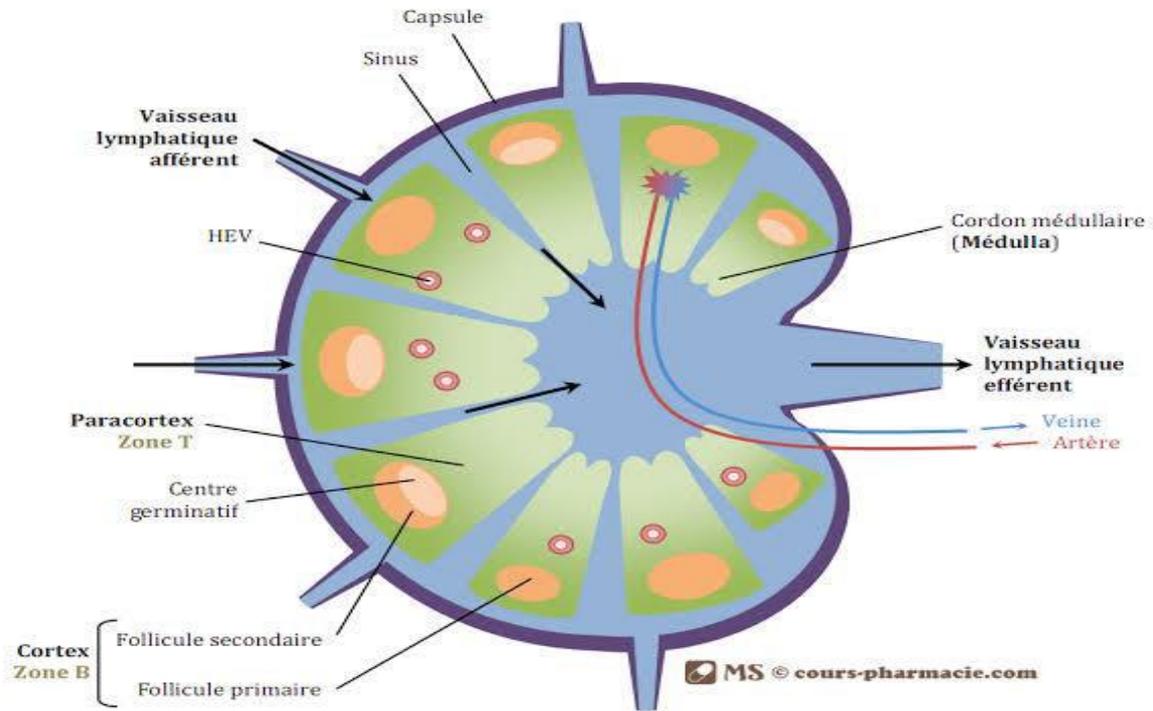
Des lymphocytes B et des plasmocytes disséminés dans le chorion des muqueuses intestinales et respiratoires (KOHLENER, 2011).

### I.5.2.4. Les ganglions lymphatiques

Sont régulés également le taux de globules rouges et leur élimination. Les ganglions lymphatiques sont les premières structures lymphoïdes organisées à rencontrer les antigènes qui pénètrent les espaces tissulaires (Owen *et al.*, 2014).

Les ganglions jouent un rôle principal dans la réponse immunitaire car ils sont le lieu de prolifération et de différenciation des cellules immunitaires, et également car ils jouent le rôle de filtre de la circulation lymphatique (Simon, 2009).

Sont localisés sur le trajet des vaisseaux lymphatiques, et plus précisément dans des régions –carrefours ou ils confluent rarement vers le sang la lymphe collectée par les réseaux lymphatiques distaux (**Hadkinsky et al., 1980**).



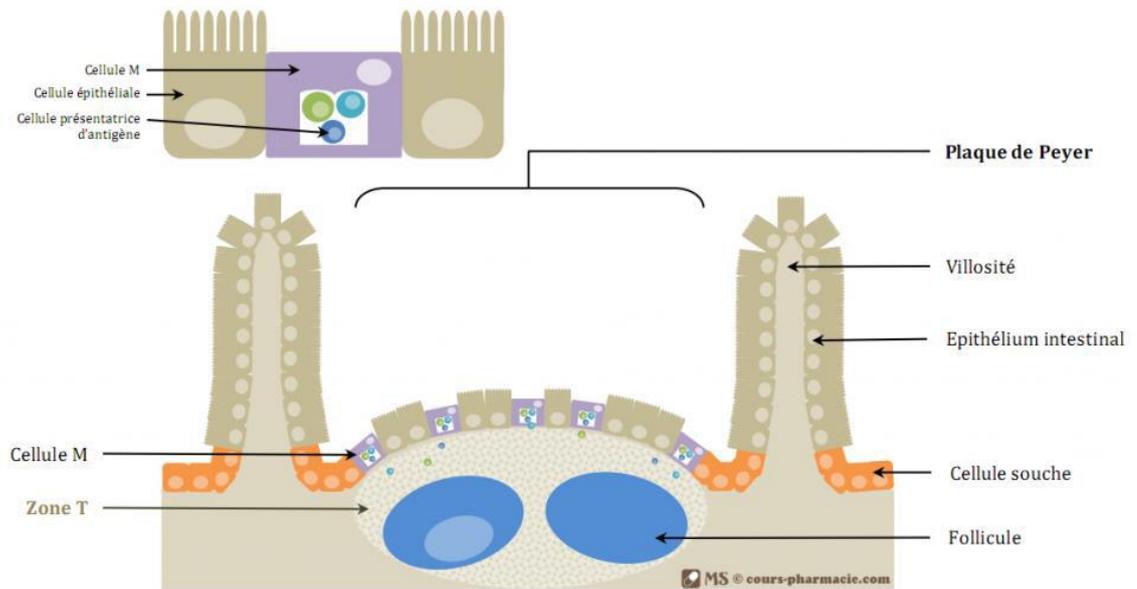
**Figure 19** : Structure d'un ganglion lymphatique (**Simon, 2009**).

#### I.5.2.5. Les plaques de Peyer

Formation lymphoïde située au niveau de l'intestin grêle elle contient des cellules épithéliales (M) qui assurent le transport des antigènes non dégradés vers la plaque de Peyer, elle-même formée de tissu lymphoïde formé des zones (B) séparé par des zones riches en cellules (T) (**Revillard, 2001**).

Follicules lymphoïdes qui font saillie dans la lumière : chaque plaque en contient de 20 à 40 ; environ 250 plaques de Peyer chez l'homme (**KOHLER, 2011**).

Les plaques de Peyer n'ont pas de lymphatique afférent mais elles sont riches en veinules post capillaires assurent le transfert des lymphocytes du sang vers le tissu lymphoïde (**Revillard, 2001**).



*Schéma simplifié représentant la structure tissulaire de la Plaque de Peyer*

**Figure 20 :** Structure tissulaire de la plaque de Peyer (Simon, 2009).

*Chapitre II :*  
*Les médicaments anti-*  
*inflammatoires non*  
*stéroïdiens*

## II.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens AINS

### II.1.1. Généralités sur les AINS

Qu'ils soient délivrés avec ou sans ordonnance, les AINS sont l'une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde. Les consommateurs quotidiens d'AINS sont estimés à plus de 30 millions. En 2013, l'ibuprofène était la seconde molécule la plus vendue en France. L'aspirine se classait en septième position, tandis que le diclofénac était douzième. Ils sont disponibles sous beaucoup de noms et formes différents (**Hörl, 2010**).

Ils font également partie des substances les plus utilisées en automédication, essentiellement à visée antalgique ou antipyrétique. Ils sont ainsi souvent consommés sans prescription pour traiter les douleurs articulaires, musculo-tendineuses, les céphalées, les douleurs d'origine dentaire ou menstruelle, les rhumes, les traumatismes ou la fièvre (**Moore et al., 2015**).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments qui permettent de réduire ou de supprimer les symptômes liés à un phénomène inflammatoire. Certains sont disponibles sans ordonnance. Les AINS ne sont cependant pas sans risque et peuvent avoir des effets secondaires.

### II.1.2. Définition

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) regroupent l'ensemble des médicaments symptomatiques inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines. C'est à ce mécanisme commun d'action que les AINS doivent l'essentiel de leurs propriétés et de leurs effets indésirables (**Bannwarth et al., 2012**).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou non hormonaux regroupent les substances qui diminuent les réactions inflammatoires de l'organisme et ne sont pas apparentés à des hormones (**Nevers, 2017**).

Ce sont des médicaments symptomatiques très utilisés car diminuent la douleur, ils permettent la mobilisation des articulations atteintes par les phénomènes inflammatoires (**Bustany et al., 1993**).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens représentent une classe thérapeutique très largement utilisée en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, antipyrétique et antalgiques (**Bourran, 2005**).

### II.1.3. Classification :

#### II.1.3.1. Classification selon la structure chimique

Elle est classiquement fondée sur le caractère acido-basique des molécules. Deux catégories de substances peuvent être définies :

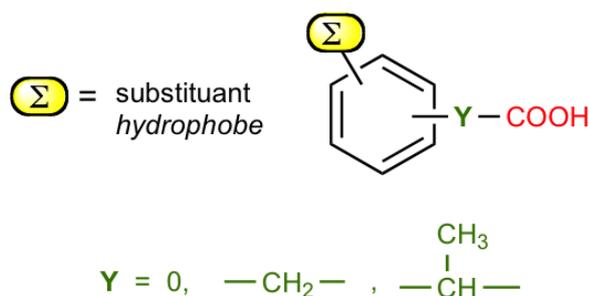
1. d'une part, les composés à caractère acide.
2. d'autre part, les composés non acides. (Alain Nuhrich, 2015).

#### II.1.3.1.1. AINS à caractère acide

##### II.1.3.1.1.1. Molécules possédant une fonction acide carboxylique

Il s'agit de la majorité des anti-inflammatoires disponibles sur le marché (= AINS conventionnels). Schématiquement, ces molécules 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 : elle permet l'ancrage de l'AINS dans le site catalytique grâce à l'établissement d'une interaction électrostatique avec un résidu de l'enzyme, chargé positivement (il s'agit du cation guanidinium fourni par l'Arg 120, le plus souvent). (Alain Nuhrich, 2015).



**Figure 21** : Structure générale d'AINS à fonction acide carboxylique (Alain Nuhrich, 2015).

La nature du motif de jonction "Y" situé entre le système cyclique et le groupe acide permet de définir trois sous-familles d'AINS :

- Dérivés salicylés et anthraniliques : pas de motif intermédiaire (Y=0). Composés possédant un groupement acide directement fixé sur la partie aromatique et anthraniliques.
- Dérivés arylacétiques : Y = 1 chaînon monocarboné. Présence d'un chaînon CH<sub>2</sub>

séparant la fonction acide et le noyau aromatique.

- Dérivés arylacétiques: Y = 1 chaînon monocarboné substitué. Synonyme : dérivés arylacétiques ramifiés. (Alain Nuhrich, 2015).

#### II.1.3.1.1.2. Molécules dépourvues de fonction acide carboxylique

Cette particularité structurale est rencontrée dans la famille des OXICAMS.

Ce sont des composés possédant un groupement sulfone inclus dans un système hétérocyclique et caractérisés par l'absence de fonction carboxylique.

Les OXICAMS conservent toutefois un caractère acide marqué en raison de la présence d'un groupe énolique. L'effet -M du carbonyle voisin augmente la stabilisation de la charge négative de la base conjuguée : le proton énolique s'arrache facilement, ce qui confère à ces composés des propriétés acides. (Alain Nuhrich, 2015).

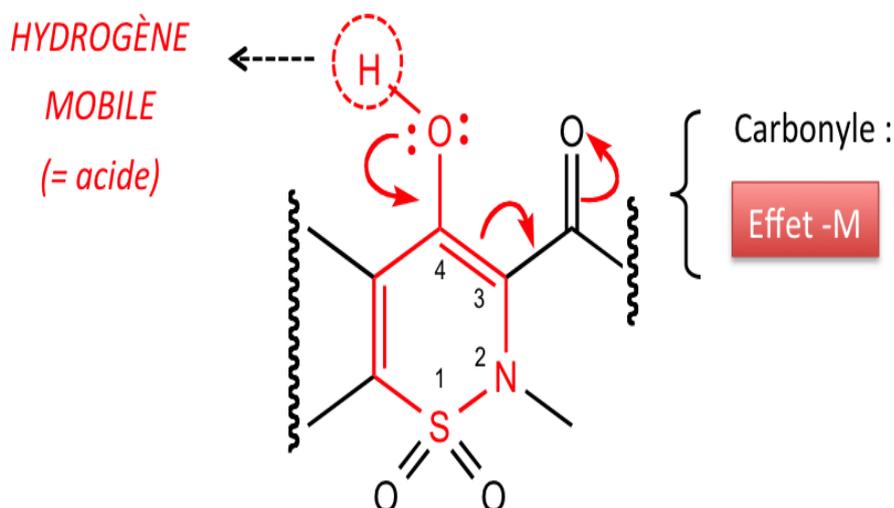


Figure 22 : OXICAMS : acidité du groupe énolique (Alain Nuhrich, 2015).

#### II.1.3.1.2. Les AINS non acide

La famille des COXIBS est caractérisée par une fonction sulfone (SO<sub>2</sub>) portant un motif NH<sub>2</sub> ou CH<sub>3</sub>. Contrairement aux OXICAMS, le groupe SO<sub>2</sub> des COXIBS n'est pas inclus dans un hétérocycle. L'effet électro-attracteur des atomes d'oxygène est responsable d'une forte polarisation du groupe SO<sub>2</sub>. Ce mécanisme favorise des interactions de type dipôle/dipôle entre le COXIB et certains résidus polaires de la poche latérale du site COX-2 (les COXIBS présentent une haute sélectivité vis-à-vis de cette isoforme. (Alain Nuhrich, 2015).



**Figure 23 :** Structure générale des COXIBS (Alain Nuhrich, 2015).

### II.1.3.2. Classification en fonction sélective d'action

Les interactions AINS/cyclooxygénase sont à l'origine de diverses classifications, indépendantes de la structure chimique des inhibiteurs.

- Inhibiteurs non sélectifs (COX-1 + COX-2) : Il s'agit de la majorité des AINS utilisés en clinique. Pour la plupart, ce sont des petites molécules faiblement encombrées d'un point de vue stérique et donc capables de s'adapter aussi bien sur le site actif de la COX-1 que sur celui de la COX-2.
- Inhibiteurs sélectifs COX-2 : Ce sont des molécules généralement volumineuses qui bloquent de façon sélective la COX-2 (Alain Nuhrich, 2015).

La classification fondée sur la sélectivité anti-COX paraît mieux adaptée pour rendre compte de la réalité des effets escomptés. En effet, les différences de structure ne permettent pas de comprendre les différences pharmacodynamiques entre les inhibiteurs COX-2 et les antiCOX-1. Le tableau I montre les ratios d'activité anti- COX-2/anti-COX-1 des principaux AINS utilisés ou prochainement utilisables. Le tableau II propose une classification schématique des AINS fondée sur leur activité anti-COX-2 (Fletcher *et al.*, 2002).

**Tableau 01 :** Ratios de puissance inhibitrice des isoformes COX-1 et COX-2 des principaux AINS. D'après (Gentili *et al.*, 2002).

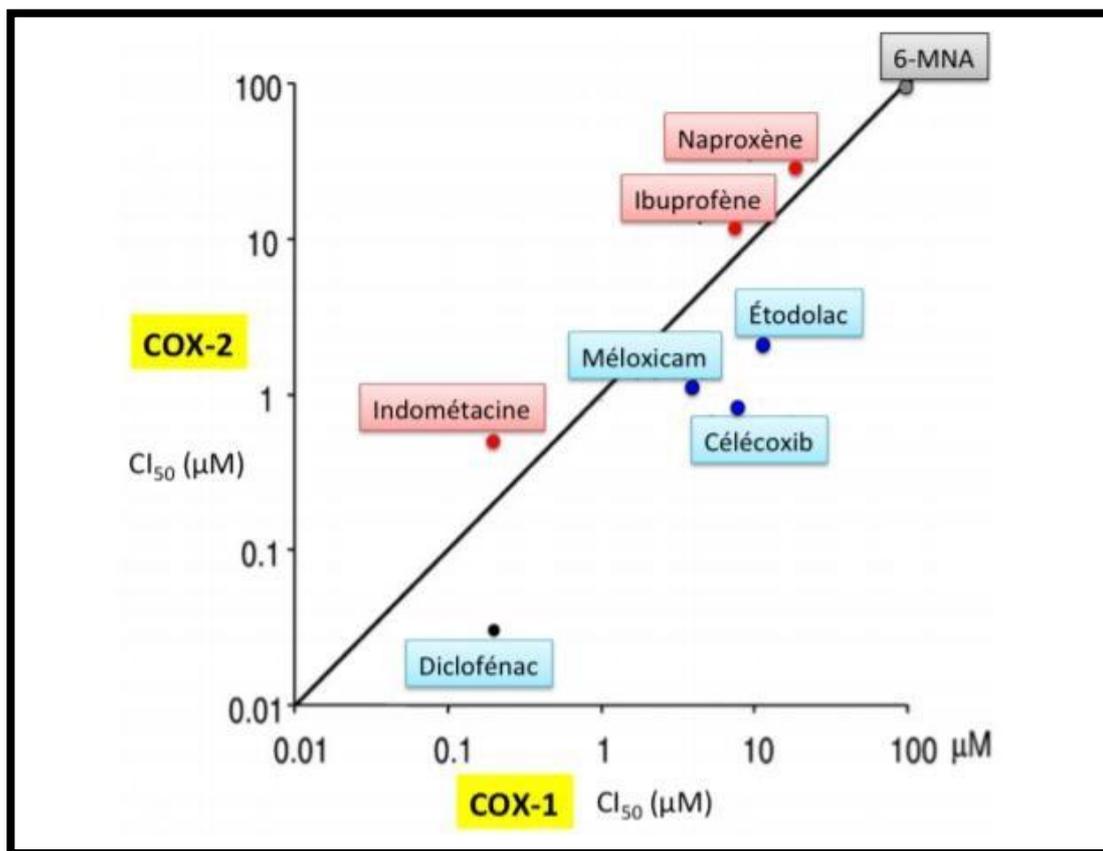
AINS	Ratio COX-2/COX-1
rofécoxib	0,005
célécoxib	0,03
nimésulide	0,038
méloxicam	0,04
piroxicam	0,1
diclofénac	0,3
ibuprofène	2,6
naproxène	3,8
kétoprofène	5,1
indométacine	10

**Tableau 02 :** Classification des principaux AINS proposés pour le traitement de la douleur postopératoire en fonction de leur sélectivité d'action anti-COX. D'après (**Gentili et al., 2002**).

Groupe	AINS
Anti-COX-1 préférentiel	aspirine indométacine piroxicam
Anti-COX non sélectif	diclofénac ibuprofène naproxène
Anti-COX-2 préférentiel	méloxicam nimésulide
Anti-COX-2 sélectif	célécoxib rofécoxib valdécoxib parécoxib

Les AINS peuvent aussi être classés selon le degré de sélectivité (et donc d'inhibition) de l'AINS pour l'une ou l'autre COX. Quatre catégories se distinguent là encore :

- **Le groupe 1 :** correspond aux inhibiteurs sélectifs de la COX-1. C'est le cas de l'aspirine à faible doses (100 à 300 mg), à visée antiagrégant plaquettaire.
- **Le groupe 2 :** est celui des inhibiteurs non spécifiques de la COX, représenté par les AINS classiques (**Tableau 1**) (**Yavo, 2005**).
- **Le groupe 3 :** renferme les inhibiteurs préférentiels de la COX-2, représentés par le méloxicam et le nimésulide. Cette propriété antiCOX-2 est cependant perdue lorsque ces produits sont utilisés à fortes doses.
- **Le groupe 4 :** comporte les inhibiteurs spécifiques de la COX-2 (c'est ainsi qu'il convient de les appeler les non antiCOX2 puisque tous les AINS sont des antiCOX2). Leurs représentants sont le célécoxib et l'étoricoxib (**Figure 24**) (**Neant, 2017**).



**Figure 24 :** Concentrations d'AINS nécessaires pour inhiber de 50 % l'activité COX-1 et COX-2 (Alain Nuhrich, 2015).

Tableau 03 : Les formes pharmaceutiques des différents AINS (Yavo, 2005).

Dénomination commune Internationale	Liste	Spécialités	Présentation (Dosage unitaire en mg)	Posologie (mg/j)	Prises/j
<b>Salicylés</b>					
Acétylsalicylate de lysine	HL	Aspégic®	Sachet (250,500,1000) IM, IV (500, 1000)	3000 à 6000 3000 à 6000	2 à 3 2 à 3
<b>Propioniques</b>					
<b>Ibuprofène</b>					
Flurbiprofène	II	Brufen®	Cp (400) Suppo (500)	1200 à 2400 500 à 1000	3 à 4 à 2
<b>Kétoprofène</b>					
	II	Cébutid®	Cp (50, 100) Cp LP (200) Suppo (100)	100 à 300 200 100	à 3 1 1
	II	Profénid®	Gel (50) Cp (100) Suppo (100)	150 à 300 100 à 300 100 à 200	2 à 3 1 à 3 1 à 2
			Profénid LP® Bi-Profénid®	Cp, Gel (200) Cp (150) IM (100) IV (100)	200 150 à 300 100 à 200 100 à 300
Naproxène	II	Apranax®	Sachet (250, 500) Cp (275, 550) Cp LP (750) Suppo (500)	500 à 1000 550 à 1100 750 500	1 à 2 à 2 1 1
Acide tiaprofénique	II	Surgam®	Cp (100, 200) Suppo (300)	300 à 600 300 à 600	à 3 à 2
Fenbufène	I		Gel (300)	600 à 900	à 3
Alminoprofène	II	Cinopal® Minalfène®	Cp (300)	300 à 900	1 à 3

<b><u>Arvylacétates</u></b> <b>Diclofénac</b>					
<b>Etodolac</b>	II	Voltarène ®	Cp (25, 50) Cp LP (75, 100) Suppo (100) IM (75)	75 à 150 75 ou 100 100 75	1 à 3 1 1 1
	II	Lodine ®	Cp (100, 200) Cp (300) Cp LP (400)	200 à 600 300 à 600 400	1 à 3 1 à 2 1
<b><u>Fénamates</u></b> <b>Acide niflumique</b>	II	Nifluril ®	Gel (250) Suppo (700)	750 à 1500 700 à 1400	2 à 3 1 à 2
<b><u>Inhibiteurs sélectifs dla Cox-2</u></b>					
<b>Rofécoxib</b> <b>Célécoxib</b>	II	Vioxx ® Célébrex ®	Cp (12,5, 25) Gel (100,200)	12,5 100 à 200	1 1 à 2

### II.1.3.3. Classification de la demi-vie :

- 1. Les AINS à demi-vie courte :** kétoprofène, ibuprofène, flurbiprofène, acide niflumique, acide tiaprofénique, diclofénac.
- 2. Les AINS à demi-vie intermédiaire :** naproxène, naproxène sodique, étodolac, méloxicam, sulindac.
- 3. Les AINS à demi-vie longue :** piroxicam, ténoxiam.
- 4. Les formes à libération prolongée (LP) :** indométacine LP, kétoprofène LP, diclofénac LP.

Il est à noter que certains AINS sont commercialisés comme antalgiques anti pyraétiques, à faible dose. Ils exposent aux mêmes effets secondaires que les AINS prescrits avec ordonnance (Masson, 2020).

### II.1.4. Mécanisme d'action

La réaction inflammatoire intervient dans les suites d'une stimulation extérieure de l'organisme comme un traumatisme ou une infection. Les phospholipases A2 sont alors activées, transformant les phospholipides membranaires en acide arachidonique. Celui-ci est ensuite métabolisé en prostaglandines (PG) par des enzymes appelées cyclo-oxygénases (COX) dont il existe deux types.

Les COX 1 sont constitutives et jouent un rôle physiologique en formant d'une part des PG protectrices des muqueuses gastriques et rénales, ainsi que des thromboxanes A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), qui favorisent l'agrégation plaquettaire et la vasoconstriction. Les COX 2, elles, sont inductibles et donc activées en réponse à une réaction inflammatoire. Elles interviennent dans la formation de prostaglandines pathologiques, mais aussi des prostacyclines, qui sont des PG antiagrégantes et vasodilatatrices. Elles seraient aussi impliquées dans certains processus physiologiques comme la cicatrisation ou la fonction rénale. Le principe des AINS consiste à inhiber la synthèse des PG en agissant sur les COX et empêchant ainsi l'inflammation (Thiéfin, 2003).

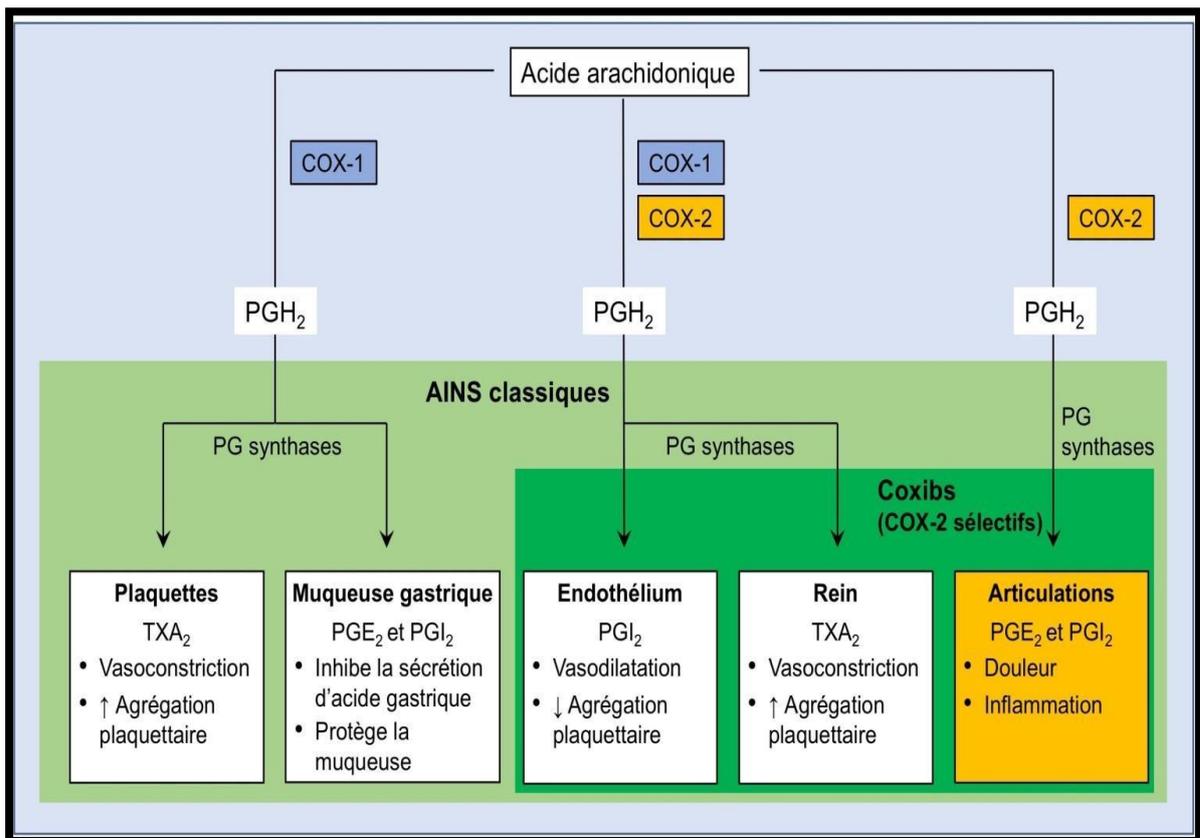


Figure 25 : Mécanisme d'action des AINS (Martin, 2017).

## II.1.5. Pharmacocinétique

### II.1.5.1. La voie d'administration

#### II.1.5.1.1. Voies générales :

- **Voie orale** : excellente biodisponibilité (plus de 90%).
- **Voie rectale** : les suppositoires sont résorbés plus irrégulièrement que la voie orale
- **Voie intra-musculaire** : voie intéressante quand la voie orale n'est pas possible. Son usage

doit être limité à 48-72 heures, uniquement si les autres voies ne sont pas possibles

- **Voie intra-veineuse** : elles sont réservées à certaines indications particulières selon les Autorisations de Mise sur le Marché des molécules. Elles ne doivent pas être maintenues plus de 72 heures (**Masson, 2020**).

Ces voies comportent toutes les mêmes risques auxquels s'ajoutent parfois des complications locales particulières.

#### **II.1.5.1.1.1. Voie orale :**

Selon les médicaments, les AINS sont disponibles par voie orale, c'est à dire en comprimés à avaler, comprimés à dissoudre, gouttes buvables, granulés à dissoudre, etc. A noter que pour les formes à avaler, ils doivent toujours être pris en même temps qu'un repas, afin de protéger l'estomac. C'est aussi la voie mieux adaptée aux traitements prolongés

#### **II.1.5.1.1.2. Voie rectale :**

L'administration par voie rectal est indiquée chez les personnes qui ne peuvent pas prendre les médicaments par une autre voie. La voie rectale peut également être indiquée pour les personnes ayant des problèmes de coagulation, notamment les hémophiles

#### **II.1.5.1.1.3. Voie intramusculaire :**

Cette voie est surtout intéressante quand l'administration orale est impossible, dans un contexte d'urgence, vu sa rapidité d'action (colique, néphrétique). Son emploi en rhumatologie est en revanche discutable : elle n'est pas intrinsèquement plus efficace que la voie orale, mais l'effet placebo est plus marqué, et elle ne met pas à l'abri des complications systémiques, notamment digestives, des AINS, tout en comportant un risque de nécrose ou d'abcès de la fesse. En pratique, il faut limiter son usage à des cures brèves de 2 ou 3 jours (**Bouvenot et al., 2011**).

#### **II.1.5.1.1.4. Voie intraveineuse :**

La voie intraveineuse est la meilleure façon d'administrer une dose précise, de façon rapide et contrôlée, dans tout l'organisme. Elle est également utilisée pour les solutions irritantes qui, si elles étaient administrées par voie sous-cutanée ou intramusculaire, seraient douloureuses et endommageraient les tissus (**Le J, 2020**).

Le diclofénac est un AINS qui peut être administré par injection dans une veine (par voie intraveineuse), ce qui peut être utile lorsque les patients ne peuvent pas prendre de médicaments par voie orale (Ferguson *et al.*, 2020).

#### II.1.5.1.2. Voies locales :

Sous forme de gel ou de pommade (Masson, 2020).

Les AINS sont également présents dans des médicaments pour application locale sous forme de gels, crèmes ou emplâtres. Ils sont destinés au traitement des douleurs d'arthrose ou après un traumatisme (contusions, entorse...) pour lutter localement contre l'inflammation. Les traitements locaux contenant du kétoprofène exposent à un risque augmenté de photosensibilisation (Anonyme, 2020).

#### II.1.5.2. La distribution :

Les AINS sont fortement liées (75 à 95%) à l'albumine plasmatique, ce qui explique certaines interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments à forte affinité pour les protéines plasmatique (anti vitamine K, sulfamide hypoglycémiant) (Bekkai, 2009).

#### II.1.5.3. Le demi vie plasmatique :

Elle est très variable et conditionne la fréquence des prises. Ainsi on distingue les AINS à demi-vie :

- **Courte** : inférieure à 8 heures (salicylés).
- **Moyenne** : entre 10 et 18 heures (diflunisal, sulindac, naproxènes).
- **Longue** : supérieure à 48 heures (oxicams, pyrazolés) (Bekkai, 2009).

#### II.1.5.4. Métabolisme et élimination :

La plupart des AINS sont métabolisés par le foie et certains, qualifiés de promédicaments ou prodrogues (fenbufène, sulindac) ne sont actifs qu'après cette transformation hépatique. Les AINS sont éliminés de l'organisme par biotransformation au niveau hépatique, le plus souvent consécutivement à une oxydation par les cytochromes p450 (Bekkai, 2009).

### II.1.6. Pharmacologie des anti-inflammatoires non stéroïdiens

#### II.1.6.1. Propriétés thérapeutiques des AINS

Les mécanismes d'action restent encore imparfaitement connus, mais on sait que les AINS:

- Diminuent la production de radicaux libres responsables des lésions tissulaires du foyer inflammatoire ;
- Inhibent plusieurs enzymes membranaires des polynucléaires neutrophiles, des macrophages et des plaquettes ;
- Stabilisent les membranes lysosomiales, limitant la libération d'enzymes ;
- Inhibent la formation des kinines ;
- Inhibent la migration leucocytaire et leur chimiotactisme ;
- Inhibent l'incorporation de l'acide arachidonique dans la membrane cellulaire du macrophage ;
- Inhibent de la synthèse des prostaglandines (PG) et en conséquence, diminuent de la réaction inflammatoire au stade aigu ou chronique (**Bertin et al., 1999**).

En inhibant l'activité enzymatique des cyclo-oxygénases qui synthétisent les prostaglandines, les AINS stoppent les signes cliniques de l'inflammation précédemment décrits. Cette inhibition peut être irréversible (aspirine) ou réversible (les autres AINS). Elle explique en partie les propriétés des AINS (anti-inflammatoire, antipyrétique, antalgique et antiagrégant plaquettaire) mais aussi la plupart de leurs effets indésirables (toxicité digestive, bronchospasme...) (**Allain, 2005**).

### **II.1.6.2. Propriétés pharmacodynamiques triples des AINS**

#### **II.1.6.2.1. Action antipyrétique**

Les AINS diminuent la fièvre, quelle que soit son origine (infectieuse, inflammatoire ou néoplasique) en contrariant la synthèse des PGE<sub>2</sub>, induite par l'action de l'IL-1 sur le centre hypothalamique de la thermorégulation. Ils n'induisent pas d'hypothermie chez le sujet normal. (**Monnassier, 2006**).

#### **II.1.6.2.2. Action antalgique**

Les AINS sont des antalgiques périphériques. Ils agissent au sein du foyer algogène, là où les PG jouent un rôle étiopathogénique dans la nociception. (**Monnassier, 2006**).

#### **II.1.6.2.3. Action anti-inflammatoire**

Cette action est souvent intriquée avec la précédente. Les AINS agissent surtout sur la composante précoce, vasculaire de l'inflammation, responsable de la tétrade classique "douleur, rougeur, chaleur, tumeur". Elle est mise à profit au cours des accès aigus microcristallins

(goutte, chondrocalcinose) et des rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde et spondylarthropathie). (Monnassier, 2006).

**NB** : L'action anti-inflammatoire requiert généralement des posologies d'AINS plus élevées que celles nécessaires dans les autres variétés de douleurs ou lors d'accès fébrile. Aussi certaines spécialités d'AINS sont commercialisées à faible dose en tant qu'antalgique et/ou antipyrétique (certaines formes d'aspirine, l'ibuprofène 200 mg, le kétoprofène 25 mg).

#### II.1.6.2.4. Autres actions

##### 1) action antiagrégante

Elle est le fait de tous les AINS mais surtout de l'aspirine dont l'action sur la cyclo-oxygénase est irréversible. Or la voie de la cyclo-oxygénase conduit à la formation de TXA<sub>2</sub> (thromboxane A<sub>2</sub>), puissant agent agrégant et vasoconstricteur. L'effet antiagrégant de l'aspirine ne requiert que de faibles doses (< 300 mg/j) et persiste environ une semaine après l'arrêt du traitement. (Monnassier, 2006).

##### 2) Une action sur l'acide urique

La phénylbutazone et l'aspirine à fortes doses ( $\geq 4$  g/j) sont uricosuriques. L'aspirine inverse cet effet et devient hyperuricémiant pour des doses inférieures à 2g/j. (Monnassier, 2006).

#### II.1.6.3. Classifications pharmacologiques

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens constituent une classe pharmacologique :

- **Homogène** : de part leur propriété commune d'inhiber la synthèse des prostaglandines et donc la réaction inflammatoire qu'elle soit aigue ou chronique,
- **Hétérogène** : de part leurs effets pharmacodynamiques triples : antipyrétiques, antalgiques et anti inflammatoires. Plusieurs types de classifications sont décrites par les auteurs : classification pharmacologique, chimique et classification au regard de la législation. Selon les auteurs, les AINS sont classés selon :
  - Leur structure chimique (familles des pyrazolés, des indoliques, des dérivés aryl-carboxyliques, des oxicams et les divers inclassables).
  - Leur type d'inhibition pharmacodynamique.
  - Leur point d'impact pharmacologique sur les différents types de COX. (Monnassier, 2006).

## II.1.6.3.1. Classification chimique

Le tableau 3 classe les AINS suivant leur structure chimique (Dorosz, 2010).

**Tableau 4 :** Classification des AINS suivant leur structure chimique.

Famille chimique des AINS	DCI	Spécialités
AI salicylés et dérivés		ASPIRINE 500mg VITAMINE C OBERLIN®, ASPIRINE UPSA®, ASPIRINE UPSA® TAMPONNEE, ASPRO®, ASPRO® 500 VITAMINE C, ASPROACCEL®, CLARAGINE®, DETOXALGINE®, ASPIRINE DU RHONE®, ASPIRISUCRE®, ASPRO®, ASPIRINE pH®  ASPEGIC, ASPEGIC®CODEINE CATALGINE®, CATALGINE®, CARDIOSOLUPSAN®, CEPHALGAN®, KARDEGIC®, MIGPRIV®, SALIPRAN®, ACTRON®, ALKA-SELTZE®, ASPEGIC®, ASASANTINE LP®, CEPHYL®, METASPIRINE® NOVACETOL®, PRAVADUAL®, SEDASPIR®
AINS arylcarboxyliques	Acéclofenac	CARTREX® cp pellic
	Acide tiaprofénique	FLANID® <u>Gé</u> , cp séc SURGAM® cp séc
	Alminoprofène	MINALFENE® cp pellic
	Diclofénac	FLECTOR® gél, sol buv, gel, tissugel VOLDAL® gél, cp gastro-resist, sol inj, suppos  VOLTARÈNE® cp enr gastro-resist, solinj, suppos  VOLTARÈNE® LP cp enr, emulgel VOLTARENDOLO® cp  XÉNID® <u>Gé</u> cp enr, gel
	Diclofénac +	ARTOTEC® cp gastro-resist

	misoprostol	
	Naproxène	ALEVE® cp APRANAX® cp, cp pellic, cp séc, gél, susp buv, suppos NAPROSYNE® cp, suppos
AINS indoliques et derives	Indométacine	CHRONO-INDOCID® gél INDOCID® gél, suppos
	Sulindac	ARTHROCINE® cp séc
AINS fénamates	Morniflumate	NIFLURIL® suppose
	Acide niflumique	NIFLURIL® gél
	Acide méfénamique	PONSTYL® gel
AINS dérivés oxicams	Méloxicam	MOBIC® cp, cp séc, sol inj, suppos
	Piroxicam	BREXIN® cp eff, cp séc CYCLADOL® cp eff, cp séc FELDENE® gél, sol inj, suppos, disp cp, cp séc GELDENE® INFLACED® Gé gel, pdr eff, susp buv PROXALYOC® lyoph oral
	Ténoxiam	TILCOTIL® cp pellic séc, pdr, sol inj, Suppos
AINS pyrazolés	Phénylbutazone	BUTAZOLIDINE ® cp enr
Autres AINS	Nimésulide	NEXEN® cp, gél, susp buv
Inhibiteurs sélectifs de la	Célécoxib	CELEBREX® gél
	Etoricoxib	ARCOXIA® cp

COX-2	Parécoxib	DYNASTAT® sol inj (confirmation de la commercialisation par Pfizer le 16/12/2010)
-------	-----------	---

### II.1.6.3.2. Classifications pharmacologiques et mécanisme d'action

Les AINS sont tous des inhibiteurs de cyclo-oxygénases (COX). Mais sur le plan du mécanisme d'action, il existe deux types de classifications pharmacologiques. Ainsi, deux pourront être envisagées selon :

- Le degré et le type d'inhibition pharmacodynamique,
- Et selon l'inhibition préférentielle des COX. (**Jouzeau *et al.*, 2004**).

Les AINS présentent des degrés d'inhibition pharmacodynamique différents conduisant ainsi à distinguer 3 familles de produits :

- **Les inhibiteurs compétitifs réversibles** se fixent sur le site catalytique de l'enzyme en empêchant ainsi la liaison de son substrat naturel : l'acide arachidonique. La majorité des AINS entrent dans cette catégorie.
- **Les inhibiteurs irréversibles** tels que l'indométacine, le flurbiprofène ou l'acide méfénamique produisent une inhibition enzymatique définitive. Une nouvelle synthèse protéique est nécessaire pour que réapparaisse l'activité enzymatique.
- **Les inhibiteurs compétitifs réversibles** dont l'action est liée à la capture des radicaux libres. En effet, la cyclo-oxygénase est couplée à une peroxydase pour former un complexe enzymatique : la prostaglandine endoperoxyde synthétase. Ce complexe forme la PGH<sub>2</sub>, plaque tournante de la synthèse des prostaglandines, du thromboxane et de la prostacycline. Cette réaction nécessite la présence de radicaux libres. Si ces derniers sont fixés par des capteurs de radicaux libres (AINS dérivés phénoliques), la réaction enzymatique est bloquée. La synthèse des prostaglandines n'est donc plus possible (**Lechat, 2007**).

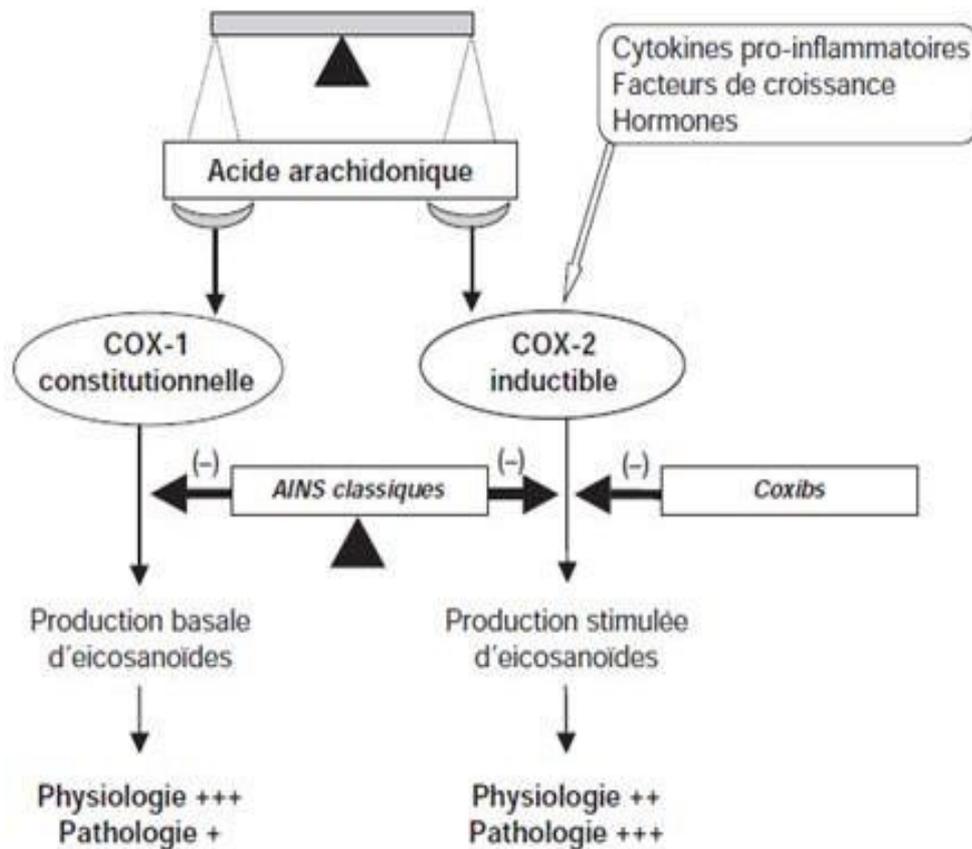
En dépit d'un mode d'action commun, certains AINS ont moins d'effets indésirables que d'autres. Ces différences pourraient s'expliquer par des différences d'affinité pour les deux principales isoformes de cyclo-oxygénases : la COX-1 et la COX-2 (**Bertin *et al.*, 1999**).

L'inhibition plus ou moins sélective des iso-enzymes de la COX a conduit certains auteurs à répertorier les AINS selon une autre classification :

- **Inhibiteurs sélectifs de COX-1** : représenté par l'aspirine à faible dose (300 mg/j),

employé comme anti-agrégant à visée anti-thrombotique ;

- **AINS classiques, qui tous inhibent COX-2 et COX-1** aux doses thérapeutiques. Ils partagent 4 propriétés : activité antipyrétique, antalgique, anti-inflammatoire et inhibition des fonctions plaquettaires. Ils exposent en outre à des complications communes digestives, rénales, gynéco-obstétricales et à des réactions d'intolérance cutanéo-muqueuses ;
- **Inhibiteurs sélectifs de COX-2**, représentés par les coxibs (depuis le retrait du rofécoxib, seuls le célécoxib et l'étoricoxib sont disponibles en France par voie orale), qui se démarquent des précédents par leur moindre risque ulcérogène l'absence d'effet anti-agrégant plaquettaire (Monnassier, 2006). (figure 2).



**Figure 26** : Les cibles d'action des AINS conventionnels et des coxibs (Monnassier, 2006).

### II.1.7. Les Inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 :

Les anti Cox2.

- Les COX sont présents sous deux isoformes appelés COX 1 et COX 2 : les effets adverses des AINS résultent pour l'essentiel de l'effet anti-COX 1.

- L'effet d'épargne morphinique des coxibs est constant et varie de 25 à 50% selon les AINS et selon les opiacés dont ils réduisent l'incidence des effets collatéraux.
- Les AINS peuvent être utilisés seuls ou en association à d'autres agents et/ou d'autres techniques analgésiques dans le cadre de protocoles d'analgésie multimodale.
- Les anti-COX 2 actuellement proposés sont des anti-COX 2 préférentiels, définis par leur ratio anti-COX 1/anti-COX 2 et non des anti-COX 2 sélectifs : leur index thérapeutique plus élevé ne met pas totalement à l'abri d'effets adverses potentiels.
- L'avancée majeure en terme de sécurité d'emploi s'inscrit en terme de tolérance digestive haute (gastro-duodénale).
- La toxicité rénale reste peu différente de celle des AINS traditionnels, non sélectifs et les mêmes règles de surveillance et d'utilisation s'imposent eu égard à la fonction rénale.
- Par voie intraveineuse, le seul coxib disponible, et qui possède à l'AMM la mention « traitement de la douleur aiguë » est le parécoxib.
- Les coxibs n'altèrent pas la fonction plaquettaire et leur utilisation périopératoire n'induit pas de risque hémorragique. À l'inverse, les AINS traditionnels majorent le risque hémorragique postopératoire.

L'utilisation au long cours des coxibs majore le risque vasculaire de nécrose myocardique et d'accident vasculaire cérébral. L'utilisation périopératoire ne s'accompagne pas d'un risque d'accident coronarien ou vasculaire cérébral supplémentaire

Un travail récent conclut à l'efficacité du valdécoxib et du parécoxib chez les patients de chirurgie majeure non cardiaque, sans surmorbidity cardiovasculaire ou thromboembolique.

- Malgré son coût, le parécoxib reconnaît donc des indications spécifiques pour l'analgésie postopératoire dans certaines chirurgies (**Muster, 2005**).

#### **II.1.7.1. CELEBREX :**

Celecoxib CELEBREX 100 mg Gélule Boîte de 30.

La cyclo-oxygénase est responsable de la synthèse des prostaglandines. Deux isoformes, COX-1 et COX-2, ont été identifiées. La cyclo-oxygénase-2 (COX-2) est l'isoforme de l'enzyme induite par des stimuli pro-inflammatoires et est admise comme étant le principal responsable de la synthèse des médiateurs prostanoides de la douleur, de l'inflammation et de

la fièvre. La COX-2 est également impliquée dans l'ovulation, l'implantation et la fermeture du canal artériel, la régulation de la fonction rénale, et certaines fonctions du SNC (induction de la fièvre, perception de la douleur et fonction cognitive). Elle pourrait également jouer un rôle dans la cicatrisation des ulcères. La COX-2 a été mise en évidence dans les tissus autour des ulcères gastriques chez l'homme mais son implication dans la cicatrisation des ulcères n'a pas été établie.

La différence d'activité antiplaquettaire entre certains AINS inhibiteurs de la COX-1 et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 peut avoir une signification clinique chez les patients à risque de réactions thromboemboliques. Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 réduisent la formation de prostacycline systémique (et par conséquent, possiblement endothéliale), sans altérer le thromboxane plaquettaire.

Le célécoxib est un dérivé du pyrazole substitué par deux groupements aryl, analogue chimique d'autres sulfamides non-arylaminiques (par exemple thiazides, furosémide) mais il diffère des sulfamides arylaminiques (par exemple sulfaméthoxazole et autres antibiotiques sulfamides).

Un effet dose-dépendant sur la formation de TxB2 a été observé après des doses élevées de célécoxib. Cependant, chez des sujets sains et dans des études à faible effectif, à doses multiples avec 600 mg deux fois par jour (équivalant au triple de la plus forte posologie recommandée), le célécoxib n'a eu aucun effet sur l'agrégation plaquettaire, ni sur le temps de saignement comparativement au placebo (**Bourdillon et al., 2011**).

### II.1.7. Les indications des AINS

En dépit de leurs similitudes pharmacologiques, les AINS n'ont pas tous les mêmes indications. Cela tient à des différences dans leur rapport bénéfice/risque et dans les essais cliniques menés en vue de l'obtention de leur AMM (**Chiolero, 2000**).

Les AINS sont indiqués dans :

- ✓ Le traitement symptomatique au long cours des rhumatismes inflammatoires chroniques et de certaines arthroses douloureuses et invalidantes,
- ✓ Le traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des rhumatismes articulaires, arthroses, arthrites, lombalgies, radiculalgies.
- ✓ Les douleurs post-opératoires, les crises de coliques néphrétiques, les dysménorrhées les douleurs en traumatologie et en stomatologie (**Chiolero, 2000**).

### II.1.8. Effets indésirables principaux des AINS

#### a) Troubles digestifs

Les AINS, en agissant sur les COX, inhibent la formation des PG qui ont une activité protectrice sur la muqueuse gastro-intestinale. Les troubles fonctionnels (gastralgies, dyspepsies, nausées, diarrhées...) sont ainsi fréquents et réversibles à l'arrêt du traitement (**Brunton, 2011**).

Ils favorisent également la survenue d'ulcères gastroduodénaux, 3 à 5 fois supérieurs, pouvant se compliquer de manifestations sévères comme des perforations ou des hémorragies digestives parfois létales (**Nagata et al., 2016**).

Une étude italienne a montré récemment que les enfants sont également exposés aux saignements digestifs dus aux AINS, y compris lors d'une utilisation de quelques jours (**Cardile et al., 2016**).

Les effets indésirables (EI) des AINS peuvent affecter l'ensemble du tube digestif, essentiellement estomac et duodénum, mais aussi oesophage, intestin grêle et colon. De plus, ils augmentent les poussées de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI). L'utilisation de coxibs réduit le risque d'EI digestifs. Toutefois, ils majorent le risque de troubles cardiovasculaires graves, ce qui limite leur utilisation (**Bhala et al., 2013**).

#### b) Réactions cutanéomuqueuses et allergiques

Elles peuvent apparaître sous forme de prurit, d'urticaire, d'éruptions diverses ; mais également de rhinite, de bronchospasme voire d'oedème de Quincke ou de choc anaphylactique. Il existe également un risque, bien que rare, de dermites graves comme les syndromes de Lyell ou Stevens-Johnson. Le syndrome de Widal a été décrit comme associant allergie à l'aspirine, asthme et polypose nasosinusienne (**Asero et al., 2013**).

A noter que des réactions cutanées avec les AINS topiques sont régulièrement rapportées (essentiellement le kétoprofène), allant de l'eczéma ou la photosensibilisation jusqu'à la réaction bulleuse sévère (**Francès et Guillot, 2012**).

#### c) Troubles rénaux

Les COX 1 interviennent dans la perfusion rénale et le débit de filtration glomérulaire (DFG), alors que les COX 2 jouent un rôle dans l'excrétion du sodium et de l'eau. Leur blocage par les AINS va donc avoir des conséquences sur la fonction rénale. Il peut s'agir d'une rétention hydro-sodée, à l'origine d'oedèmes des membres inférieurs, d'une hausse de la

pression artérielle ou d'une décompensation cardiaque. Les AINS, en diminuant le DFG, exposent également au risque d'insuffisance rénale aiguë. Cela s'observe notamment en cas d'hypoperfusion rénale (déshydratation, sujet âgé, néphropathie sous-jacente...) ou en association avec un diurétique, un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) (**Brunton, 2011**).

Enfin, et plus rarement, peuvent apparaître des néphrites interstitielles, des nécroses tubulaires aiguës ou des glomérulopathies. Aux États-Unis, on estime à 2,5 millions d'EI rénaux annuels liés aux AINS (**Hörl, 2010**).

#### **d) Troubles cardiovasculaires**

Les EI cardiovasculaires (CV) des AINS ont commencé d'être rapportés au début des années 2000, notamment avec les coxibs. Ces anti-COX 2 sélectifs, développés au départ pour réduire la toxicité digestive, se sont avérés associés à un risque augmenté d'événements vasculaires thrombotiques. Le rofécoxib a même été retiré du marché en 2004 (**Meek, 2010**).

Ces risques ont également été décrits chez d'autres AINS comme le diclofénac ou l'ibuprofène à fortes doses de 2400 mg par jour. Ce risque serait plus faible, mais aussi présent, pour le naproxène. La Food and Drug Administration (FDA), agence du médicament aux États-Unis, a rapporté le risque d'accident CV lié aux AINS. Des auteurs Taïwanais ont aussi souligné un risque accru d'infarctus du myocarde associé à la prise d'AINS pendant une infection respiratoire aiguë (**Bhala et al., 2013**).

D'autre part, les AINS, en bloquant la synthèse des PG, peuvent favoriser la rétention hydro-sodée et, comme cité précédemment, majorer le risque d'hypertension artérielle ou d'insuffisance cardiaque. Une récente étude européenne a d'ailleurs démontré un risque significativement supérieur d'insuffisance cardiaque pour 7 AINS (dont diclofénac, ibuprofène et naproxène) et 2 anti-COX 2 (dont rofécoxib), de manière dose-dépendante pour certains. Enfin, une hausse faible mais significative de risque de fibrillation atriale a été rapportée (**Brunton, 2011**).

#### **e) Complications obstétricales et fœtales**

Les AINS augmentent le risque d'avortements spontanés durant le premier trimestre de grossesse (**Moore et Butkerait, 2015**).

Ils sont contre-indiqués à partir de 24 semaines d'aménorrhée (correspondant au 6ème mois de grossesse), également sur de courtes durées ou par voie locale, en raison d'une toxicité

foetale grave. Certains AINS comme le célécoxib et l'étoricoxib sont même contre-indiqués pendant toute la grossesse. Le blocage de synthèse de PG chez le fœtus expose à des fermetures prématurées du canal artériel, des hypertensions artérielles pulmonaires ou des insuffisances rénales parfois irréversibles voire mortelles (**Kassaw et al., 2012**).

Une étude menée en France a montré que 5000 à 6000 femmes enceintes sont exposées chaque année au-delà du 6<sup>ème</sup> mois à un AINS sur prescription médicale, hors automédication (**Moore et al., 2015**).

#### **f) Troubles infectieux**

En supprimant la réponse inflammatoire produite par une infection, les AINS peuvent en masquer les premiers signes, retarder le diagnostic et en assombrir le pronostic. Des cas d'aggravation d'infections dentaires, ORL, cutanées, de pneumopathies, de varicelles ou zonas ont été décrits chez des patients sous AINS (**Parker et al., 2011**).

Le syndrome de Reye est une maladie pédiatrique rare mais gravissime, qui associe en céphalopathie et défaillance hépatique, et pouvant survenir dans les suites d'une infection virale comme la varicelle, une grippe ou une gastro-entérite. Bien que le mécanisme reste flou, l'association avec la prise d'aspirine durant l'infection virale initiale a bien été prouvée (**Daniel et al., 2011**).

#### **g) Interactions médicamenteuses**

Dans certaines situations, les EI des AINS peuvent apparaître en raison d'interactions médicamenteuses avec des traitements courants. C'est le cas notamment des anticoagulants oraux, des antiagrégants plaquettaires, des corticoïdes ou des inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) qui majorent le risque hémorragique s'ils sont associés aux AINS.

De même, la prise concomitante d'AINS avec diurétiques, IEC ou ARA II aggrave le risque d'insuffisance rénale aiguë chez les sujets à risque (âgés et/ou déshydratés) (**Moore et al., 2015**).

Ils peuvent aussi générer des surdosages (**Parker et al., 2011**).

Avec certains traitements comme les sulfamides hypoglycémifiants par exemple.

Ces interactions expliquent notamment le fait qu'un patient puisse développer un EI en prenant un AINS, même s'il n'avait jamais développé de réaction avec ce même AINS auparavant.

**h) Autres effets indésirables**

D'autres effets indésirables plus rares sont rapportés à travers la littérature. Certains peuvent être soulignés comme les troubles hématologiques (cytopénies, effets antiagrégants plaquettaires notamment avec l'aspirine à faible dose), neurosensoriels (céphalées, vertiges, acouphènes...) ou encore hépatiques (**Parker et al., 2011**).

Il semble important de préciser que la plupart des EI des AINS peuvent être également observés avec les formes autres que la voie orale ou injectable comme les gels, pommades, collyres... Bien que cela soit plus faible, ces formes d'AINS ont un passage systémique et elles présentent aussi des risques d'effets indésirables. Le danger vient du fait que ces risques sont peu connus des patients et parfois même des professionnels de santé (**Dreiser, 2008**).

**II.1.9. Médicaments existants****Tableau 05 : Principales formes d'AINS destinés à l'adulte (Bannwarth, 2005).**

<b>Famille</b>	<b>DCI</b>	<b>Spécialité</b>
<b>Salicylés</b>	Acide acétylsalicylique Acétylsalicylate de lysine Diflunisal	Aspirine Upsa Aspégic Dolobis
<b>Acétates</b>	Acéclofénac Diclofénac	Cartrex Voltarène
<b>Indolés</b>	Étodolac Indométacine Sulindac	Lodine Indocid Arthrocin
<b>Oxicams</b>	Méloxicam Piroxicama Ténoxicam	Mobic Feldène Tilcotil
<b>Propioniques</b>	Acide tiaprofénique Alminoprofène Fénoprofène Flurbiprofène Ibuprofène Kétoprofène Naproxène Naproxène sodique	Surgam Minalfène Nalgésic Cébutid Brufen Profénid Naprosyne Apranax
<b>Pyrazolé</b>	Phénylbutazone	Butazolidine
<b>Divers</b>	Acide niflumique Nabumétone Nimésulide	Nifluril Nabucox Nexen
<b>Coxibs</b>	Célécoxib	Celebrex

### II.1.9.1. Le Paracétamol, un vieux médicament

Paracétamol ou l'acétaminophène sont deux noms officiels du même composé chimique dérivé de son nom chimique : N-acétyl-para-aminophénol (le segment "cet" inséré entre "para" et «Amino») (Nowak *et al.*, 2013).

#### II.1.9.1.1. Propriétés pharmacologiques de Paracétamol

Il est généralement admis que les deux effets systémiques du paracétamol ayant une importance thérapeutique sont l'analgésie et l'antipyrèse, alors que ses activités anti-inflammatoires et antirhumatismales sont négligeables (Bertolini *et al.*, 2006).

#### II.1.9.1.2. Chimie du paracétamol

Le paracétamol est le métabolite actif de l'acétanilide et de la phénacétine, il partage les mêmes propriétés analgésiques et antipyrétiques avec ces deux substances, mais sans leur effet inducteur de la méthémoglobine (Bannwarth *et al.*, 2003).

C'est un acide extrêmement faible (pKa 9,5 à 25 °C), donc neutre à des pH physiologiques (Prescott *et al.*, 1986).

Formule brute .....	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub>
Masse molaire.....	151,2 g/mol
Point de fusion .....	168-172°C

Le paracétamol est très soluble dans l'alcool, assez soluble dans l'eau et très peu soluble dans l'éther et le chloroforme, il se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche, inodore, de saveur amère.) (Garrec *et al.*, 1994).

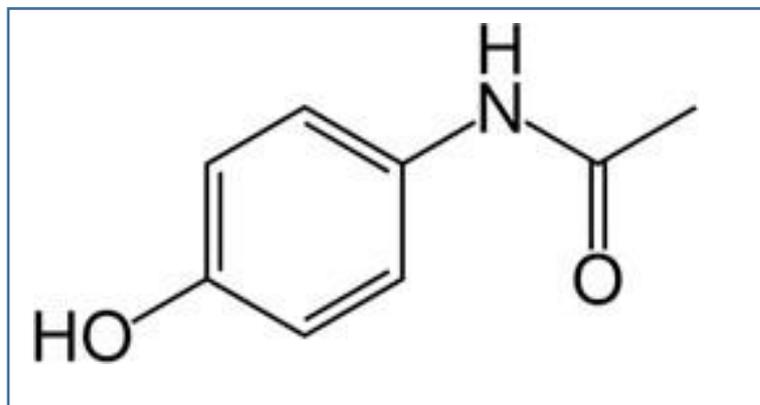


Figure 27 : Structure chimique du paracétamol (Garrec *et al.*, 1994).

### **II.1.9.2. Diclofenac**

Le diclofenac dérivé des Arylacétiques, appartient au groupe des agents stéroïdiens avec des qualités marquées analgésiques et anti-inflammatoires. **(Houston, 1991).**

#### **II.1.9.2.1. Indication**

Diclofénac est utilisé pour traiter l'inflammation et la douleur. Il est employé dans les traitements de courte durée des rhumatismes inflammatoires chroniques. **(Houston, 1991).**

#### **II.1.9.2.2. Mode d'action**

Le Diclofenac est un AINS, il diminue les effets des prostaglandines (produit de l'organisme responsable de la douleur et de l'inflammation.) **(Houston, 1991).**

#### **II.1.9.2.3. Effets secondaires**

Les effets indésirables de Diclofénac sont les suivants : nausées, vomissements, troubles du transit, douleurs abdominales, voir même ulcération du tube digestif.

Dans certains cas il apparait : jaunisse, céphalées (maux de tête), vertiges, somnolence, perte de cheveux, photo sensibilisation.

Enfin, on observe parfois : des manifestations allergiques cutanées et un asthme.

D'autres manifestations peuvent être observées, en cas d'anomalies, arrêter le traitement et le signaler à votre médecin traitant. **(Houston, 1991).**

### **II.1.9.3. L'Ibuprofène**

L'Ibuprofène est un AINS dérivé des acides arylcarboxyliques appartenant au groupe de l'acide propionique. Synthétisé en 1964 et mis sur le marché en 1967, l'Ibuprofène est de loin le plus récent des trois antalgiques de pallier I. c'est un antalgique, antipyrétique, utilisé sur le marché de l'automédication.

Les spécialités qui contiennent jusqu'à 200 mg d'Ibuprofène par unité de prise et jusqu'à 6 g par boîte peuvent être dispensées à l'officine sans ordonnance. Il faut donc être vigilant lors de la dispensation face à la possibilité de surdosage du à la prise concomitante de plusieurs médicaments à base d'ibuprofène. **(Houston, 1991).**

### II.1.9.3.1. Indication

Essentiellement en rhumatologie, dans le traitement symptomatique au long cours des rhumatismes articulaires chroniques de courte durée, des poussées aiguës des rhumatismes, tels que :

- Les tendinites ;
- La goutte ;
- L'arthrose.

En Urologie : crise de colique néphrétique.

En gynécologie : l'ibuprofène est utilisé à dose anti-inflammatoire pour le traitement des dysménorrhées ORL et stomatologie. **(Houston, 1991).**

### II.1.9.3.2. Effets Secondaires

- **Digestifs** : l'atteinte gastro-intestinale demeure toujours (environ 10% des cas, principalement sous forme d'épigastralgie). Il importe donc lors de l'acte de dispensation.
- **Rénaux** : la néphrotoxicité est supérieure à celle de l'aspirine
- **Allergiques** : hypersensibilité sous forme de manifestations cutanées diverses ou de bronchospasme.
- **Neurosensoriels** : trouble de la vue, vertige, céphalée. **(Houston, 1991).**

### II.1.10. Les contre-indications des AINS liées à certaines maladies

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- ✓ Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- ✓ Patients ayant déjà manifesté des réactions d'hypersensibilité (par exemple antécédents d'asthme, de rhinite, d'œdème de Quincke ou d'urticaire) déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proches telles que d'autres AINS, acide acétylsalicylique.
- ✓ Grossesse, à partir du début du 6ème mois (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée) antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- ✓ Hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébro-vasculaire ou autre hémorragie en évolution

- ✓ Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivées)
- ✓ Insuffisance hépatique sévère
- ✓ Insuffisance rénale sévère
- ✓ Insuffisance cardiaque sévère (NYHA Classe IV)
- ✓ Lupus érythémateux disséminé
- ✓ La prise de comprimé ou de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse route (**Chiolero, 2000**).

#### **II.1.10.1. AINS et grossesse**

Les anti-inflammatoires peuvent être pris les 12 premières semaines de la grossesse s'ils sont nécessaires. Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée, ils sont déconseillés et au-delà du début du sixième mois de grossesse, ils sont carrément contre-indiqués du fait de leurs risques sur le développement des poumons, du cœur et des reins du fœtus. Les COX-2, une classe particulière d'anti-inflammatoires, sont contre-indiqués durant toute la grossesse. Comme ils passent dans le lait maternel, la femme qui allaite doit les éviter (**Tourmente, 2021**).

#### **II.1.10.2. AINS et allaitement**

Les AINS passant dans le lait maternel, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite (**Anonyme, 2021**).

Pendant l'allaitement, et selon l'indication, les AINS suivants peuvent être utilisés, quelle que soit leur voie d'administration : L'ibuprofène, Le kétoprofène, Le diclofénac, Le flurbiprofène, Le célécoxib, L'aspirine en prise unique (**Chiolero, 2000**).

#### **II.1.10.3. AINS et covid 19**

Au début de la pandémie, les anti-inflammatoires non stéroïdiens étaient suspectés d'être responsables de certaines formes graves de la Covid-19. Cela avait donné lieu à des articles de presse, un rapport de pharmacovigilance de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et à des recommandations de sociétés savantes telles que la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) et de la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD).

Les recherches ont porté sur 72 000 patients. Prendre des médicaments anti-inflammatoires de la famille de l'ibuprofène n'augmente pas le risque de faire une forme grave

du coronavirus ni d'en mourir, contrairement à ce que l'on craignait au début de la pandémie. «L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) n'est pas associée à une augmentation de la mortalité ou de la gravité du Covid-19», conclut cette vaste étude des autorités de santé britanniques, publiée samedi 8 mai dans la revue médicale « The Lancet Rheumatology » (**Chiolero, 2000**).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a quant à elle également ajouté l'ibuprofène à la liste des médicaments permettant de traiter les douleurs et la fièvre causées par le Covid (**Constance, 2021**).

*Chapitre III :*  
*Effets de l'utilisation des AINS*  
*sur le système immunitaire*

### **III.1. Effets de l'utilisation des médicaments anti –inflammatoires non stéroïdiens sur le système immunitaire**

Les agents anti-inflammatoires sont utiles et efficaces dans le traitement des maladies inflammatoires, mais leur utilisation à un effet particulièrement néfaste sur le système immunitaire.

Les chercheurs travaillent sur ce sujet depuis des années. Plusieurs études publiées sur les effets de l'utilisation des médicaments anti-inflammatoires sur le système immunitaire sont discutées.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent une classe thérapeutique très utilisée en raison de leur activité antipyrétique, antalgique et anti-inflammatoire (**Gungormez, 2015**).

#### **III.1.1. Au niveau moléculaire**

##### **III.1.1.1. Effet des AINS sur les anticorps**

**Bancos et al., 2009** ont rapporté qu'un certain nombre d'AINS largement utilisés émoussaient la synthèse d'anticorps dans les cellules mononucléaires du sang périphérique humain (PBMC) et les cellules B purifiées. En réduisant la synthèse d'anticorps (**Bancos et al., 2009**).

En **2017**, **Gommaa** a soutenu cette découverte en remarquant une diminution des niveaux d'IgG après avoir traité des souris avec du diclofénac et de l'ibuprofène pendant un mois. Paradoxalement, dans la même étude, elle a observé une augmentation des taux d'IgM (**Gommaa, 2017**).

Chose qu'est néfaste pour l'organisme car l'augmentation des taux d'IgM entraîne un épaissement du sang symptomatique et une diminution des taux d'IgG entraîne une hypogammaglobulinémie.

##### **III.1.1.2. Effet des AINS sur les chimiokines**

L'étude d'Emily Leve sur les effets de l'ibuprofène chez les patients atteints de sepsis sévère a révélé que les AINS augmentaient la production de TNF- $\alpha$  (taux de TNF 4 à 10 fois supérieurs à la normale) (**Levet, 2011**).

De même, **Kwast et ses collaborateurs en 2016** ont étudié les effets des AINS sur des chimiokines. Ils ont découvert que l'administration de diclofénac à une dose de 75 mg/kg augmentait l'expression de la chimiokine MIP-2 dans la rate (**Kwast et al., 2016**).

### III.1.2. Au niveau cellulaire

**Bancos et al.** ont découvert que les AINS ont la capacité d'interférer avec la synthèse d'anticorps dans les cellules B purifiées (**Bancos et al., 2009**).

Une autre étude de **Kwast et al 2016**, en examinant les effets des AINS sur les cellules immunitaires, a montré une augmentation du taux de cellules NK et de cellules dendritiques spléniques chez les souris traitées au diclofénac (**Kwast et al., 2016**).

### III.1.3. Au niveau des organes

#### III.1.3.1. Effet des AINS sur la rate

**Kwast et al., 2016** ont découvert que l'administration de diclofénac à une dose de 75 mg/kg augmentait le poids de la rate (**Kwast et al., 2016**).

Ces résultats sont cohérents avec ceux de **Gomaa en 2017**, qui ont constaté que l'administration de diclofénac augmentait significativement le poids de la rate, contrairement à l'effet de l'ibuprofène, qui entraînait une diminution significative du poids de la rate perdue (**Gomaa et al., 2017**).

#### III.1.3.2. Effet des AINS sur le ganglion lymphatique

Le diclofénac augmente considérablement le poids des ganglions lymphatiques. En revanche, il y a eu une diminution significative avec l'ibuprofène (**Gomaa, 2017**).

## III.2. L'effets des quelques médicaments AINS sur le système immunitaire : Exemple de l'Aspirine et l'ibuprofène

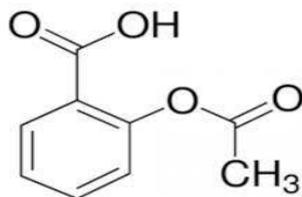
### III.2.1. L'aspirine et système immunitaire

L'acide acétylsalicylique (AAS) ou aspirine représente le prototype des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Initialement, après son suivi innovant de l'acide salicylique par Felix Hoffman (1897), l'ASA avait été signalé comme le premier médicament véritablement synthétique au monde possédant une activité anti-inflammatoire contre les rhumatismes. À l'heure actuelle, l'ASA a acquis une notoriété clinique en tant qu'agent thérapeutique mondialement reconnu, non seulement en raison de son paradigme anti-inflammatoire

traditionnel, mais également pour sa perspective de sauvetage étendue liée aux événements cardiovasculaires (crise cardiaque, accident vasculaire cérébral, etc.) (Leaberry, 2010).

De plus, les dérivés de l'oxyde nitrique (NO) de l'AAS (les NO-aspirines telles que NCX-4016, NCX-4040, etc.) acquièrent également une approbation clinique en raison de leur particularité gastroprotectrice par rapport à l'AAS. Sur le plan pharmacologique, l'AAS exerce ses effets anti-inflammatoires grâce à son mécanisme d'action inhibiteur typique de la cyclooxygénase (COX). Cependant, il a maintenant été définitivement exploré que l'AAS exerce également une variété de ses actions anti-inflammatoires via la biosynthèse de la prorésolution 15 Resolipoxin A4, les soi-disant lipoxines déclenchées par l'aspirine (ATL). De plus, des données clairement évidentes suggèrent que l'ASA possède également certains mécanismes indépendants de la COX, notamment l'induction de la libération de NO, amélioration de la production d'adénosine en augmentant l'hydrolyse de l'adénosine triphosphate, et l'inhibition de la voie transcriptionnelle du facteur nucléaire kappa B (NF-kB) (Botte, 2010).

Dans le prolongement de ses actions pharmacologiques, l'AAS présente également des propriétés immunopharmacologiques. Il convient de noter que l'intérêt pour la capacité immunorégulatrice de l'ASA a explosé au cours des trois ou quatre dernières décennies et qu'un certain nombre d'études ont souligné son rôle immunomodulateur apparent. Dans cette revue, nous discuterons de la régulation immunitaire médiée par l'ASA en nous concentrant sur ses effets sur différentes cellules immunitaires, y compris les neutrophiles, les macrophages, les cellules tueuses naturelles (NK), les cellules effectrices T, les cellules T régulatrices (Treg), et les cellules B. De plus, nous mettrons également en évidence la prospective clinique de l'ASA en termes d'auto-immunité, de rejet d'allogreffe et d'immunotolérance (Gilroy, 2005).



**Figure 28 :** La structure chimique d'acide Acétylsalicylique (Arita *et al.*, 2004).



**Figure 29 :** Comprimée de l'aspirine (Arita *et al.*, 2004).

### III.2.1.1. Effets de l'AAS sur les cellules immunitaires

#### a) AAS et neutrophiles

Les neutrophiles sont les acteurs clés de l'immunité innée. Après extravasation (adhésion, transmigration, chimiotaxie, etc.) du système circulatoire vers le site de l'infection ou des lésions tissulaires, ils produisent une variété de cytokines et de chimiokines inflammatoires par l'implication des voies NF- $\kappa$ B et mitogen-activated protein kinase (MAPK) (Cloutier, 2007).

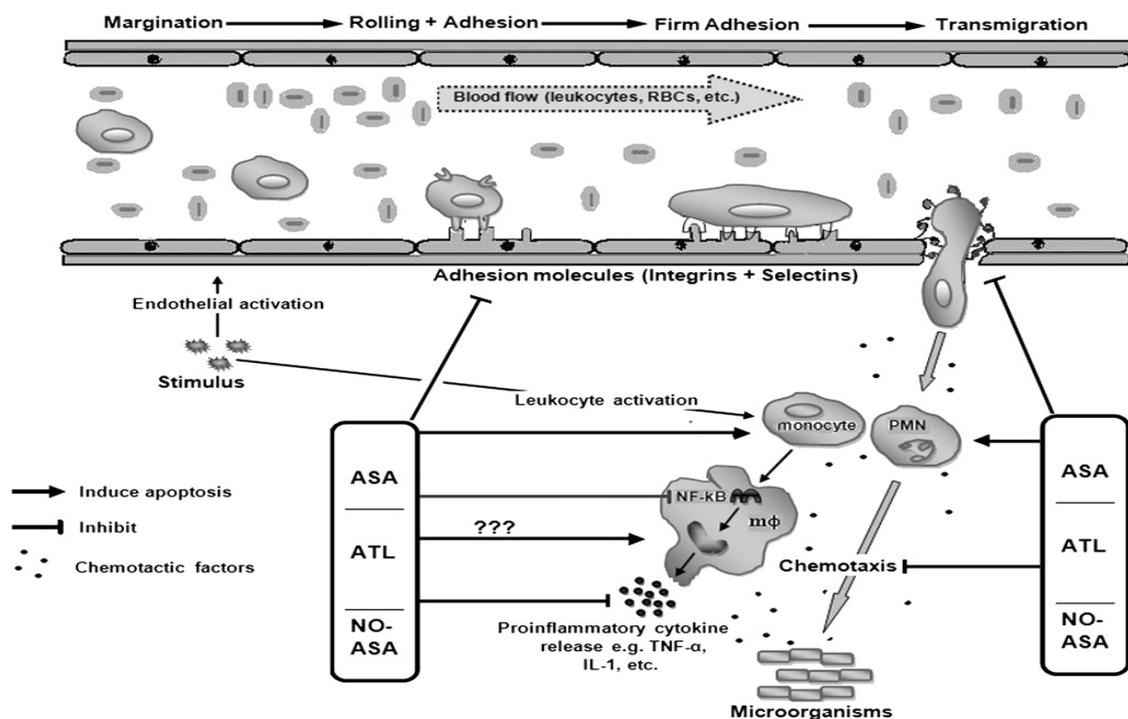
L'AAS peut supprimer les réponses immunitaires innées médiées par les neutrophiles en diminuant leur extravasation, une étape distinctive de l'immunité innée (Fig. 30). Différentes sources de données suggèrent que l'ASA peut diminuer l'adhérence des neutrophiles à la muqueuse endothéliale par ses mécanismes indépendants de la COX. Il peut supprimer l'expression inductible de gènes codant pour une variété de molécules d'adhésion (par exemple la molécule d'adhésion intracellulaire-1 (ICAM-1), la P-sélectine, CD11b/CD18, etc.) via une interférence avec certaines voies de transcription ; inhibe l'activation et la translocation de NF- $\kappa$ B du cytosol au noyau, et bloque l'activation de MAPK ou de la kinase régulée extracellulaire (Erk) signalant la voie de transduction du signal Raf-1/Mek. L'AAS peut également arrêter l'extravasation des neutrophiles par les ATL, qui peuvent inhiber puissamment la cascade de recrutement des neutrophiles lors d'une réponse inflammatoire à médiation immunitaire (Fig.30) (Weissmann, 2007).

Ils peuvent interférer avec l'adhésion des neutrophiles, transmigration, et chimiotaxie par interaction avec leur récepteur spécifique de la lipoxine A4. Ils inhibent les interactions leucocytes-endothélium en produisant du NO antiadhésif, antagonisent l'adhérence et la transmigration des neutrophiles médiées par le facteur de nécrose tumorale (TNF)  $\alpha$  à travers les cellules endothéliales, et bloquent la phosphorylation de la protéine-1 spécifique des leucocytes (un composant en aval de la cascade p38-MAPK), qui est connue pour favoriser la chimiotaxie dans les neutrophiles (Arita *et al.*, 2004).

Une autre étude Abdul Qadir Jilani Road, 2012 a indiqué que l'AAS peut également inhiber la migration trans-endothéliale des neutrophiles par la génération de 17 réprimère-résolvine D1, la soi-disant résolvine D1 déclenchée par l'aspirine. De plus, il a été décrit que le NCX-4016 (une NO-aspirine) inhibe l'adhésion cellule à cellule induite par le lipopolysaccharide (LPS) et l'interleukine (IL) -1 $\beta$  par la formation d'ATL (Acceptance test library) et NO au niveau du neutrophile/ombilical humain, interface veine-cellules endothéliale L'analyse de déplacement sur gel a révélé que le NCX-4016 supprimait la surexpression

d'ICAM-1 et de la sélectine E par inhibition de la voie NF- $\kappa$ B dans la cellule endothéliale de la veine ombilicale humaine. Collectivement, ASA et ses les dérivés peuvent produire des effets immunosuppresseurs en diminuant la réponse d'extravasation des neutrophiles liée à l'immunité innée. Un autre aspect intrigant des attributs immunosuppresseurs de l'AAS contre l'immunité innée est sa capacité à induire l'apoptose des neutrophiles (Fig. 30). Dans une étude **Abdul Qadir Jilani Road, 2012** in vitro, des concentrations thérapeutiques (1 à 3 mM) d'AAS et de son métabolite salicylate de sodium (NaSal) ont provoqué une suppression significative de la signalisation pro-inflammatoire anti- apoptotique médiée par le NF- $\kappa$ B qui a été spécifiquement évoquée par le LPS et l'IL-1 $\alpha$  dans les neutrophiles humains. Dans la même étude, un effet apoptotique direct a également été observé à des concentrations plus élevées d'AAS (**Weissmann, 2007**).

Selon l'étude de **Abdul Qadir Jilani Road, 2012** L'ASA peut également affaiblir la survie des neutrophiles en raison de sa capacité unique à induire des ATL à des concentrations thérapeutiques. Il a été révélé que les ATL peuvent contrecarrer le puissant anti-apoptose des neutrophiles en inhibant la signalisation de la myéloperoxydase, et influençant l'action retardatrice de l'amyloïde A sérique réactif en phase aiguë dans les neutrophiles humains, ouvrant ainsi la voie à la mort cellulaire médiée par la caspase (**El Kebir et al., 2009**).



**Figure 30** : Aspects immunosuppresseurs de l'AAS et de ses dérivés sur différentes étapes de la réaction inflammatoire à médiation immunitaire innée (**El Kebir et al., 2009**).

L'AAS et ses dérivés peuvent entraver la cascade de recrutement des leucocytes en inhibant leur adhésion, leur transmigration et leur chimiotaxie ainsi qu'en inhibant la libération de cytokines pro-inflammatoires (El Kebir *et al.*, 2009).

L'ASA induit l'apoptose des neutrophiles (PMN) et des monocytes, mais son potentiel apoptotique contre les macrophages ( $m\phi$ ) reste encore à élucider (El Kebir *et al.*, 2009).

### b) AAS et macrophages

Les macrophages partagent non seulement une alliance défensive avec les neutrophiles dans l'immunité innée, mais aussi participer à la régulation d'une attaque immunitaire adaptative. Après extravasation du flux sanguin vers le site de l'infection, ils produisent des cytokines et des facteurs de croissance de nature polyvalente et possèdent un large éventail de compétences fonctionnelles, y compris la présentation de l'antigène, la phagocytose, l'engloutissement des débris tissulaires et l'immunomodulation (Fujiwara, 2005).

Semblable à celui des neutrophiles, l'AAS peut également inhiber l'extravasation des monocytes (Fig. 30). Plusieurs expériences en milieu humain et animal indiquent que l'AAS peut inhiber le recrutement tissulaire des monocytes/macrophages en entravant leur processus d'adhésion grâce à ses mécanismes indépendants de la COX. Dans les cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine (HUVEC), Morris, Souza *et al.*, 2009 et ses collaborateurs en 2009 ont démontré que l'ASA supprime l'expression de surface induite par le TNF- $\alpha$  des molécules d'adhésion, telles que la molécule d'adhésion cellulaire vasculaire-1 (VCAM-1) et la sélectine E, par un mécanisme inhibiteur de NF- $\kappa$ B dépendant (plage de concentration de 1 à 10 mM). De même, la préincubation de l'endothélium de la veine saphène humaine avec de l'ASA (10 mM) a démontré une adhérence des monocytes humains significativement réduite *in vitro* par un mécanisme indépendant du NO, ce qui suggère que des doses élevées d'AAS possèdent spécifiquement le potentiel inhibiteur des immunocytes. D'autres expériences *in vitro* réalisées par (Morris, 2009) avec de l'AAS à faible dose (75 mg) a également démontré l'atténuation des interactions leucocytes/cellules endothéliales, ce qui a entraîné une réduction de la migration extravasculaire des leucocytes et de l'accumulation de macrophages. Ceci, néanmoins, s'est avéré être dû au mécanisme anti-adhésif NO dépendant déclenché par l'ASA, induit par ATL4, au lieu de l'inhibition de NF- $\kappa$ B. Dans la même étude, l'effet suppresseur de l'AAS (faible) sur les réponses inflammatoires aiguës topiques induites par la cantharidine chez l'homme a suggéré que l'AAS pourrait également supprimer les réponses immunitaires innées à faibles doses. Dans une étude animale « souris » une réduction de la capacité migratoire des

monocytes due à une diminution de l'accumulation de monocytes/ macrophages et de l'expression des molécules d'adhésion a été observée lorsque des lapins blancs néo-zélandais ont été traités avec de l'AAS (10 mg/kg) pendant 7 jours après la ligature de l'artère fémorale (Morris, 2009).

L'AAS peut également interférer avec la chimiotaxie des monocytes/ macrophages (Fig. 30). Dans un modèle coronaire humain 3D d'attaque leucocytaire (modèle 3DLA), une concentration locale (5 mM) d'AAS a inhibé la chimiotaxie des monocytes *in vitro* de 90 %. De même, une inhibition de 35 % du mouvement des monocytes (chimiotaxie) à des concentrations thérapeutiques d'AAS a également été interprétée *in vitro* dans une étude préalable (Voisard *et al.*, 2001).

De nombreux mécanismes effecteurs médiés par les macrophages de l'immunité innée sont induits par l'expression génétique d'un large éventail de cytokines et de chimiokines inflammatoires. L'AAS peut inhiber la production de cytokines dérivées de macrophages par ses mécanismes indépendants de la COX (Fig. 30). Une étude expérimentale, (Abdul Qadir Jilani Road, 2012) impliquant des lignées cellulaires de macrophages murins a montré que la liaison stimulée par le LPS de NF- $\kappa$ B au site promoteur de TNF- $\alpha$  était supprimée à des doses thérapeutiques d'ASA, ce qui entraînait une diminution de l'accumulation de TNF- $\alpha$ .  $\alpha$ l'ARNm et la sécrétion subséquente de protéines. Des études sur des lignées cellulaires de macrophages murins montrent également que l'ASA peut inhiber la libération de NO, un médiateur qui joue un rôle important dans la régulation immunitaire médiée par les macrophages. Par exemple, l'ASA et la phénylbutazone ont provoqué une puissante atténuation de la production de NO à partir de lignées cellulaires de macrophages murins RAW264.7 stimulées par le LPS. De même, l'ASA (plage de concentration de 3 à 10 mM) a été décrite pour inhiber la production de NO stimulée par le LPS et l'interféron gamma (IFN- $\gamma$ ) et l'expression du gène inductible de l'oxyde nitrique synthase (iNOS) dans les lignées cellulaires de macrophages murins RAW 264.7., mais cela s'est avéré en contradiction avec son effet sur l'induction de l'ARNm iNOS dans les cellules stimulées par le LPS et l'IFN- $\gamma$ , ce qui indique clairement que l'ASA intervient également dans certaines voies supplémentaires liées à la production de NO. Une preuve contradictoire concernant l'expression d'iNOS avait également été rapportée dans une étude antérieure dans laquelle l'ASA, le NaSal, l'ibuprofène et l'indométhacine ont provoqué une suppression marquée de l'expression de l'enzyme iNOS stimulée par le LPS et l'IFN- $\gamma$  dans les macrophages alvéolaires du rat (Bufan *et al.*, 2009).

De nouveaux dérivés d'ASA donneurs de NO peuvent également inhiber la libération de cytokines pro-inflammatoires par les monocytes/macrophages activés. Cela a été mis en évidence par différents groupes de recherche (**Santucci, 2000**). Qui se sont concentrés sur le NCX-4016 et le NCX-4040 (hybrides NO-aspirine) comme principaux agents de sondage dans leur in vitro et in vivo enquêtes. Les résultats les plus intéressants ont été rapportés par (**Fiorucci et al., 2003**). Ils ont découvert que le NCX-4016 peut provoquer une inhibition de 40 à 80 % de la libération de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-12, IL-18 et IFN- $\gamma$  à partir de monocytes humains sollicités par le LPS. De plus, l'incubation de monocytes humains avec NCX-4016 a entraîné une diminution de l'activité de la caspase-1 (l'enzyme nécessaire au traitement intracellulaire et à la maturation de l'IL-1 $\beta$  et de l'IL-18) par la formation de NO intracellulaire. Dans une expérience ultérieure, il a été rapporté que les concentrations plasmatiques d'IL-1 $\beta$  et de TNF- $\alpha$  avaient diminué in vivo après un traitement oral de rats avec NCX-4016 (90 mg/kg) pendant 5 jours. L'effet suppresseur du NCX-4016 a également été significativement impliqué *ex vivo* par le même groupe de recherche contre la libération de la protéine chimiotactique des monocytes-1 (MCP-1) et de l'IL-6 à partir des monocytes humains stimulés par le LPS. Dans la même étude, il a été démontré que le NCX-4016 empêche l'activation des monocytes humains par l'inhibition de l'expression de CD 11b induite par le LPS. Dans le même ordre d'idées, (**Minuz et al., 2018**). Décrit que le NCX-4016 (100–300  $\mu$ M) peut réduire la libération de TNF- $\alpha$  et d'IL-6 par les monocytes humains adhérents soumis au LPS. Notamment, tous les attributs suppresseurs de cytokines décrits ci-dessus des aspirines donneuses de NO étaient principalement invoqués par leur fraction NO (**Fiorucci, 2004**).

Une découverte récente de (**Ricciotti et al., 2012**). A cependant démontré un effet inhibiteur indépendant du NO du NCX-4040 contre la génération de cytokines. Ces chercheurs ont décrit que des concentrations micromolaires de NCX-4040 (mais pas de NCX-4016 ou d'aspirine) peuvent diminuer l'expression protéique de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10 et IL-18 non seulement dans le sang total humain, mais aussi dans monocytes humains isolés stimulés par le LPS *in vitro*. Le NCX-4040 a provoqué une inhibition indirecte dépendante de la concentration de la dégradation et de l'accumulation d'I-kB. Un résultat similaire a été rapporté dans une étude expérimentale antérieure qui impliquait de nouveaux composés hybrides NO-aspirine, la nitroaspirine existante (NCX-4016), l'aspirine et la dexaméthasone. Le nouvel hybride NO-aspirine contenant un groupe libérant du furoxane NO (B8 ; 10  $\mu$ M) a réduit de manière significative la libération de TNF- $\alpha$  par les monocytes et les macrophages humains activés par le LPS par inhibition de NF-kB (**Turnbull et al., 2008**).

En plus de réguler à la baisse la production de cytokines, l'AAS peut également interférer avec la fonction de capacité phagocytaire/présentation de l'antigène des macrophages. Un traitement intrapéritonéal d'une semaine de souris BALB/c avec de l'AAS (0, 6, 60 mg/kg/jour) a entraîné une réduction significative du nombre de cellules, une phagocytose non opsonique et l'immunogénicité de macrophages péritonéaux *in vivo*. Dans la même étude, l'ASA a également provoqué une faible expression de la molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC)-II, qui est cruciale pour la fonction de présentation de l'antigène des macrophages ; cependant, la signification fonctionnelle de ces observations sur la phagocytose opsonique des macrophages reste à déterminer (Javeed *et al.*, 2010).

L'ASA peut induire l'apoptose dans les monocytes, comme par exemple, l'ASA et l'acide salicylique (5 mM) ont induit un léger effet apoptotique dans les lignées cellulaires myélomonocytaires U-937. De même, un comparatif *in vitro* des preuves de l'effet apoptotique de l'AAS et des NO-aspirines (NCX-4016 et NCX-4040) ont également été identifiées dans les monocytes, ce qui suggère que l'ASA peut provoquer une immunosuppression innée en induisant l'apoptose des monocytes. Néanmoins, son potentiel apoptotique contre les macrophages résidents nécessite encore des preuves expérimentales claires.

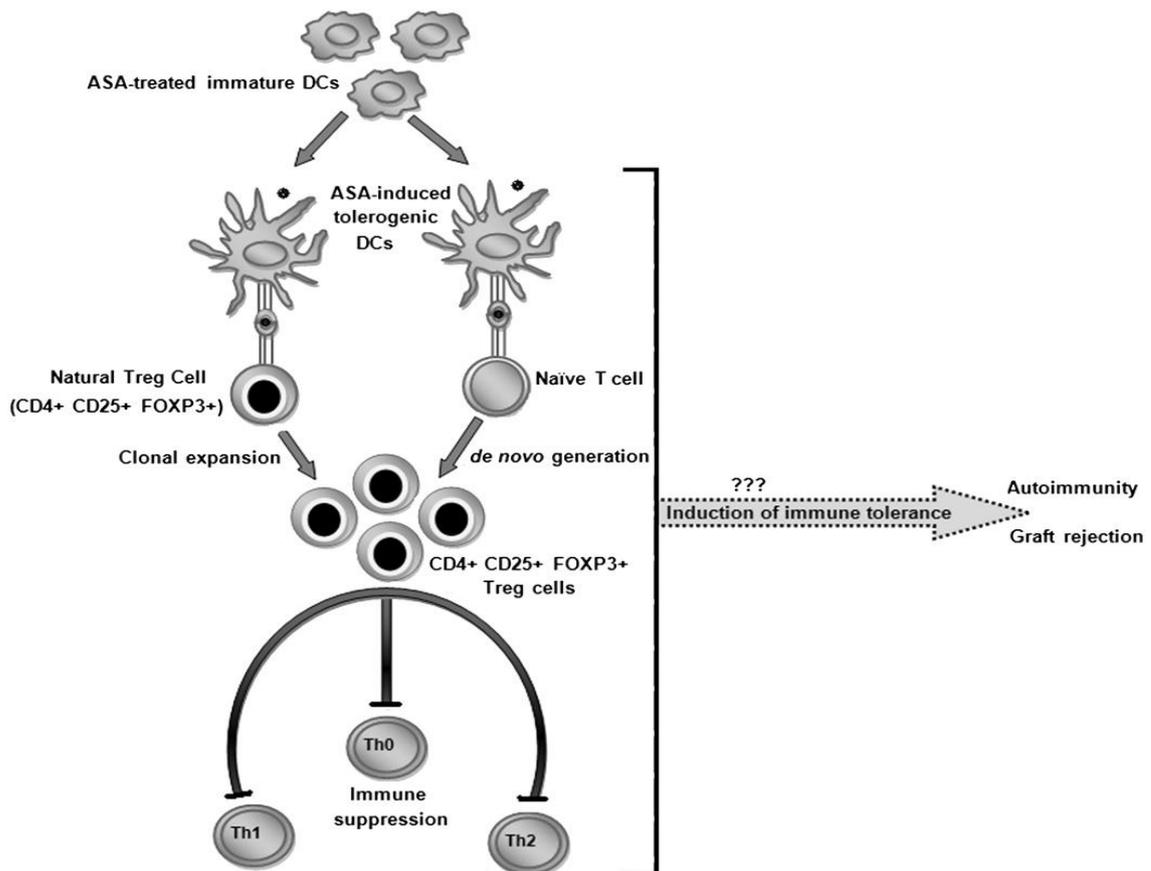
Au contraire, des données à l'appui de plusieurs lignées suggèrent également le rôle immunopotentialisant de l'ASA et de ses dérivés vis-à-vis des réponses innées médiées par les monocytes/macrophages. Il comprend : une augmentation des monocytes circulants chez les volontaires infectés par le rhinovirus; augmentation de l'activation des monocytes/macrophages avec régulation à la hausse du CD-11b; potentialisation de la synthèse de TNF- $\alpha$  induite par le LPS dans les monocytes sanguins; activation et chimiotaxie des monocytes induits par l'aspirine-triggered lipoxin (ATL)-1, et phagocytose macrophage stimulée par ATL des neutrophiles apoptotiques *in vivo* (Yong *et al.*, 2011).

### c) Cellules ASA et NK

Les cellules NK sont un type de lymphocytes cytotoxiques dotés d'une capacité unique à tuer une variété de cellules cibles (cellules tumorales, cellules infectées par un virus, cellules opsonisées par IgG) quelle que soit leur expression du CMH. Ils jouent un rôle important à l'interface entre les immunités innée et adaptative (Moretta *et al.*, 2008).

Le potentiel immunorégulateur de l'ASA vis-à-vis des cellules NK n'a pas été largement étudié. Une divergence apparente concernant la modulation de l'activité des cellules NK médiée par l'ASA a cependant été signalée dans les deux anciennes études. Initialement, il a été

démontré que l'ASA provoquait une suppression de 80 à 100 % de l'activité des cellules NK induite par le mélanome à une dose thérapeutique unique de 660 mg chez les patients atteints de tumeur, mais plus tard une expérience *in vitro* démontre que l'ASA n'a pas affecté l'activité des cellules NK spontanées ou stimulées par l'IFN- $\beta$ . Cette incohérence apparente indique que d'autres études devraient être approuvées pour faire la lumière sur le rôle encore sous-exploré de l'ASA contre les cellules NK (Moretta *et al.*, 2008).



**Figure 31** : L'ASA et l'induction de la tolérance immunitaire (Buckland *et al.*, 2009).

L'ASA peut induire une activité tolérogène dans les CD (cluster de différenciation) qui à son tour provoque non seulement l'expansion clonale des cellules Treg naturelles (CD4+ CD25+ FOXP3+), mais aussi leur de novogénération à partir de lymphocytes T naïfs. L'exploitation immuno-thérapeutique de l'activité des cellules Treg induites/améliorées par l'ASA peut avoir une implication potentielle pour induire une tolérance immunitaire contre l'auto-immunité et le rejet de greffe.

#### d) Lymphocytes T et ASA

Les lymphocytes T sont maîtrisés pour réguler la réponse immunitaire adaptative contre différents antigènes protéiques. En plus de diriger les divers éléments de l'immunité à médiation

cellulaire, ils jouent également un rôle clé dans l'induction de l'immunité humorale dérivée des cellules B.

Le recrutement tissulaire des lymphocytes T est une étape cruciale de la réponse immunitaire adaptative à médiation cellulaire. Le pertinentin vitro et ex vivo files (l'expérimentation ou aux mesures effectuées dans ou sur des tissus dans un environnement artificiel à l'extérieur de l'organisme avec un minimum d'altération des conditions naturelles) résultats indiquent que l'ASA et le NaSal (polyps NaSal) peuvent perturber la liaison médiée par l'intégrine et la L-sélectine des cellules T à l'endothélium dans des conditions statiques et non statiques. De plus, l'ASA a réduit l'adhérence des lymphocytes T jurkat aux cellules musculaires lisses aortiques humaines stimulées par l'IL-1 $\beta$ . Il a supprimé l'activité NF-kB de manière dose-dépendante, ce qui a entraîné une diminution de l'expression d'ICAM-1 et de VCAM-1. L'AAS (5 mM) a également entraîné une légère réduction de la régulation à la hausse d'ICAM-1 ainsi qu'une inhibition de 50 % de l'adhérence des lymphocytes T CD4+ dans le modèle 3DLA. Ces résultats indiquent que l'ASA peut entraver le recrutement tissulaire des lymphocytes T en interférant avec les processus d'adhésion et de transmigration et, par conséquent, peut contrôler les troubles immunitaires adaptatifs intravasculaires et extravasculaires médiés par les lymphocytes T (Gerli *et al.*, 2001).

L'AAS peut également exercer des effets suppresseurs directs sur l'activation ou la prolifération des lymphocytes T. Le traitement de souris BALB/c avec des doses faibles ou élevées d'ASA pendant 4 semaines consécutives a montré une diminution significative du pourcentage et du nombre de lymphocytes T CD4+ en périphérie. De plus, l'ASA a inhibé l'activation des lymphocytes T dans le modèle murin d'ostéoporose induite par l'ovariectomie, viabilité réduite des lymphocytes en culture cellulaire, et a provoqué une atténuation dose-dépendante des lymphocytes T CD4+ stimulés par la concanavaline A (Con A) ainsi que la prolifération des CD8+ CTLL-2 (une lignée de lymphocytes T cytotoxiques murins) induite par l'IL. L'ASA a également provoqué une inhibition dose-dépendante de la prolifération des lymphocytes T dans les cellules mononucléaires du sang périphérique humain (PBMC) en arrêtant leur croissance dans la phase Go/G1. Un arrêt pertinent du cycle cellulaire Go / G1 dans les cellules T jurkat a également été rapporté dans une étude ultérieure dans laquelle l'ASA (5 mM) a été proposé pour inhiber leur croissance par le biais de mécanismes indépendants de la bêta-caténine... Dans le vitiligo, des concentrations sériques accrues des marqueurs immunologiques, tels que les anticorps anti-vitiligo (VIgG) et les récepteurs solubles de l'IL-2 (sIL-2R), indiquent l'intensification des réponses immunitaires humorales et cellulaires. L'ASA

a entraîné une réduction significative des concentrations sériques de V-IgG et de sIL-2R chez les patients atteints de vitiligo actif qui ont été traités à une dose orale unique de 300 mg pendant 12 semaines consécutives, ce qui suggère indirectement son potentiel immunosuppresseur contre l'immunité médiée par les lymphocytes T. De même, le traitement de souris infectées par un adénovirus avec de l'AAS à faible dose et du clopidogrel a entraîné une réduction de la localisation des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques du virus., ce qui indique en outre que l'ASA à faible dose peut également supprimer l'activation des lymphocytes T. De plus, il a été décrit que l'ASA induisait l'apoptose des lymphocytes T jurkat par altération de l'équilibre Mcl-1/Noxa.. Une étude préalable qui a été menée dans des lignées de cellules tumorales du tube digestif a également suggéré que l'ASA peut augmenter le rapport d'apoptose dans les cellules T gammadelta humaines si sa concentration dépasse 3,2 mM. Néanmoins, l'ASA a renforcé l'effet cytotoxique des lymphocytes T gammadelta à la plage de concentration clinique de routine (0,4 mM à 0,8 mM) (**Iglesias-Serret *et al.*, 2010**).

L'AAS et ses dérivés peuvent inhiber la production de cytokines liée à la réponse immunitaire adaptative médiée par les lymphocytes T (Figure 30). Par exemple, les analogues de l'ASA et de l'ATL peuvent réguler à la baisse la production de différentes cytokines telles que l'IL-1 $\beta$ , l'IL-12, l'IL-18, l'IFN- $\gamma$  et le TNF- $\alpha$  à partir des PBMC. Le NCX-4016 a inhibé la réponse de type Th1 en diminuant la production de cytokines/chimiokines dans le T induit par la Con A lésion hépatique à médiation cellulaire. Le NCX-4016 a également induit une hypoxie métabolique dans les lymphocytes costimulés par CD3/CD28, ce qui, à son tour, peut limiter la réactivité des lymphocytes aux molécules costimulatrices. L'IL-4 joue un rôle essentiel dans les immunités humorales et adaptatives en régulant à la hausse les réponses immunitaires de type Th2. À la plage de concentration thérapeutique, l'ASA a provoqué une diminution substantielle de la production d'IL-4 et de son expression d'ARNm dans des cellules CD4+ humaines fraîchement isolées et amorcées par un mitogène, alors qu'il ne pouvait pas affecter l'expression d'IL-13, d'IFN- $\gamma$  et d'IL-2. Notamment, la suppression de la transcription de l'IL-4 causée par l'ASA n'a pas été médiée par son mécanisme inhibiteur de NF-kB précédemment établi, il a plutôt été postulé qu'il s'agissait d'un mécanisme encore non établi qui se caractérise par la diminution de la liaison d'un facteur inductible à une région promotrice de l'IL-4. Dans l'ensemble, les observations décrites ci-dessus impliquent un rôle immunosuppresseur de l'ASA pour l'immunité adaptative médiée par les lymphocytes T (**Liu *et al.*, 2010**).

À l'inverse, des preuves collatérales issues de recherches antérieures indiquent que l'ASA peut favoriser la fonction des lymphocytes T en augmentant leur activation ou leur

prolifération]. Il convient également de noter que l'ASA peut induire la production d'IFN- $\gamma$  typique des phénotypes de cellules T, ce qui suggère que l'ASA peut améliorer les réponses effectrices des lymphocytes T. D'autre part, certaines preuves issues de recherches antérieures indiquent également que l'AAS ne pourrait pas affecter la prolifération ou la viabilité des lymphocytes (Sakaguchi, 2010).

#### e) Cellule LB et l'AAS

La sécrétion d'anticorps induite par l'antigène à partir des lymphocytes B plasmatiques est fondamentale pour la réponse immunitaire humorale. L'AAS peut supprimer la réponse immunitaire humorale médiée par les anticorps (Figure 31) Différent des éléments de preuve suggèrent que l'ASA peut affaiblir la défense de l'hôte, notamment : une diminution de la synthèse des anticorps IgM et IgG dans les PBMC humains stimulés; une chute progressive des taux sériques d'IgA chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde juvénile; suppression de la réponse anticorps dépendante des lymphocytes T chez les mâles juvéniles des rats Sprague – Dawley gravides, et réduction de l'activité sérique des V-IgG chez les patients atteints de vitiligo actif. L'AAS a également supprimé la réponse des anticorps neutralisants sériques dans un essai contrôlé par placebo en double aveugle (Bancos *et al.*, 2009).

D'autres preuves Jilani Road, 2012 montrent que l'ASA a induit l'apoptose des cellules de la leucémie lymphoïde chronique B via des mécanismes indépendants de la COX qui impliquent l'activation des caspases, entraînant ainsi une fragmentation de l'ADN ainsi qu'un clivage protéolytique de la poly (ADP-ribose) polymérase

De même, le NO-ASA a induit l'apoptose dans les cellules B lymphoblastoïdes humaines TK6 par le biais d'un stress oxydatif qui implique l'induction de la phosphorylation de H2AX, un effet pouvant dépendre de sa fraction NO. Il a également été démontré que l'ASA diminue la viabilité des lymphocytes B positifs pour le virus Epstein – Bar en raison de sa capacité unique à réguler négativement l'activité intracellulaire du NF-kB (p65) dans le noyau et, par conséquent, induit la réplication lytique du virus Epstein – Bar.

En revanche, l'AAS n'a pas pu affecter la réponse humorale primaire dans le sang périphérique du lapin (Liu *et al.*, 2009).

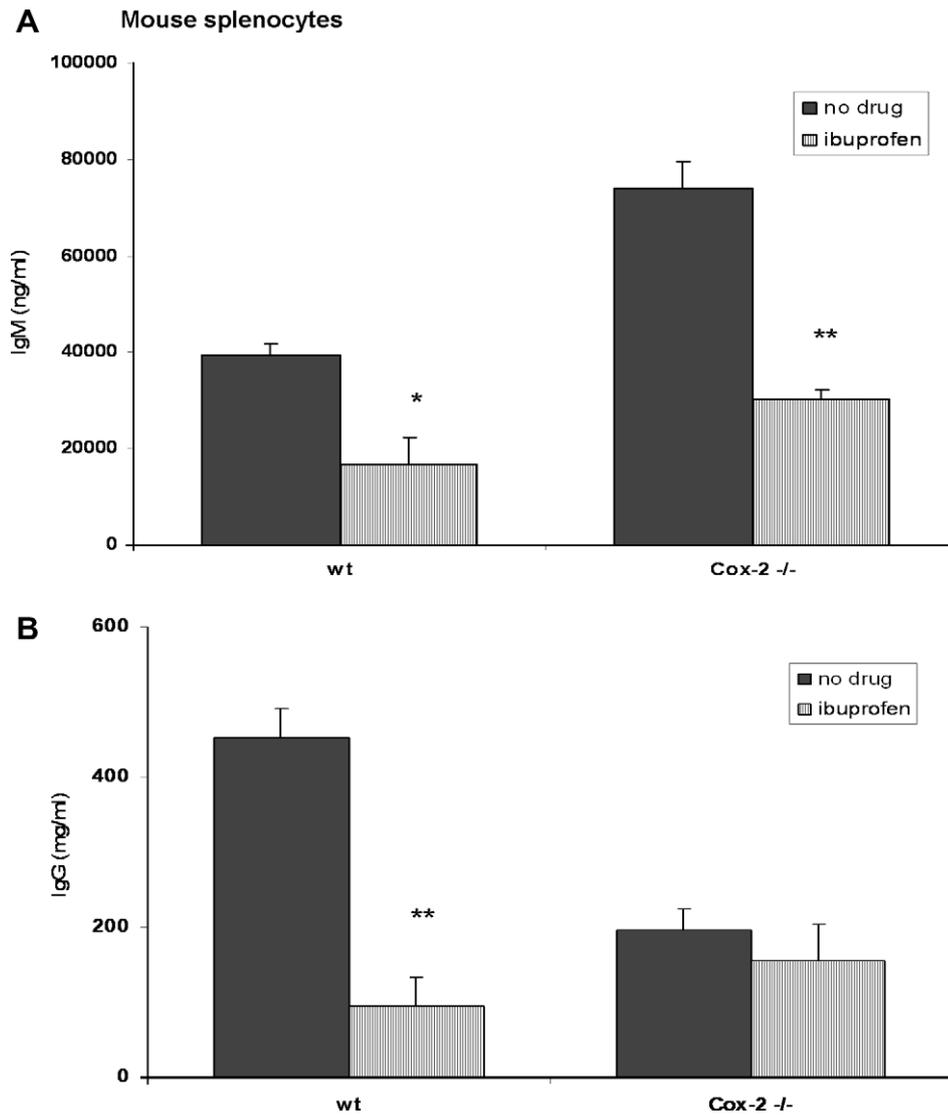
### III.2.2. L'ibuprofène et système immunitaire

#### III.2.2.1. L'ibuprofène diminue la synthèse d'IgM dans Cox-2/splénocytes

L'ibuprofène est un double inhibiteur Cox-1/Cox-2. Par conséquent, **(Bancos, 2009)**. Ont rapporté dans leur étude que la réduction de la synthèse d'anticorps était due uniquement à l'inhibition de Cox-2 ou éventuellement via Cox-1 ou Cox-1/Cox-2. Pour cette raison, ils ont utilisé des souris knock-out Cox-2. Tout d'abord, il se sont assurés que les splénocytes de souris déficientes en Cox-2 ne présentaient pas de défaut dans les populations de cellules B. Les cellules spléniques ont été colorées pour IgD, CD19, CD27 et CD38 et analysées par cytométrie en flux. Ces marqueurs sont généralement utilisés pour distinguer les lymphocytes B naïfs des lymphocytes B mémoire. L'analyse n'a montré aucune différence dans ces marqueurs de surface (données non présentée).

Ensuite, les splénocytes ont été activés *in vitro* avec LPS (10 $\mu$ g/ml) pendant 6 jours en présence ou en l'absence d'ibuprofène (50 $\mu$ eM) après quoi les surnageats ont été collectés et utilisés pour la détection des IgM et IgG par ELISA. Figure 30A montre que chez les souris de type sauvage, il y a une réduction significative de la synthèse d'IgM (60 % de moins) dans les splénocytes traités à l'ibuprofène par rapport au témoin wt (sans médicament). Les souris déficientes en Cox-2 ont montré une production accrue d'IgM par rapport au contrôle de type sauvage (Figure 32A, barres noires). Fait intéressant, l'ibuprofène a provoqué une réduction de -60 % de la production d'IgM dans les splénocytes de souris déficientes en Cox-2.

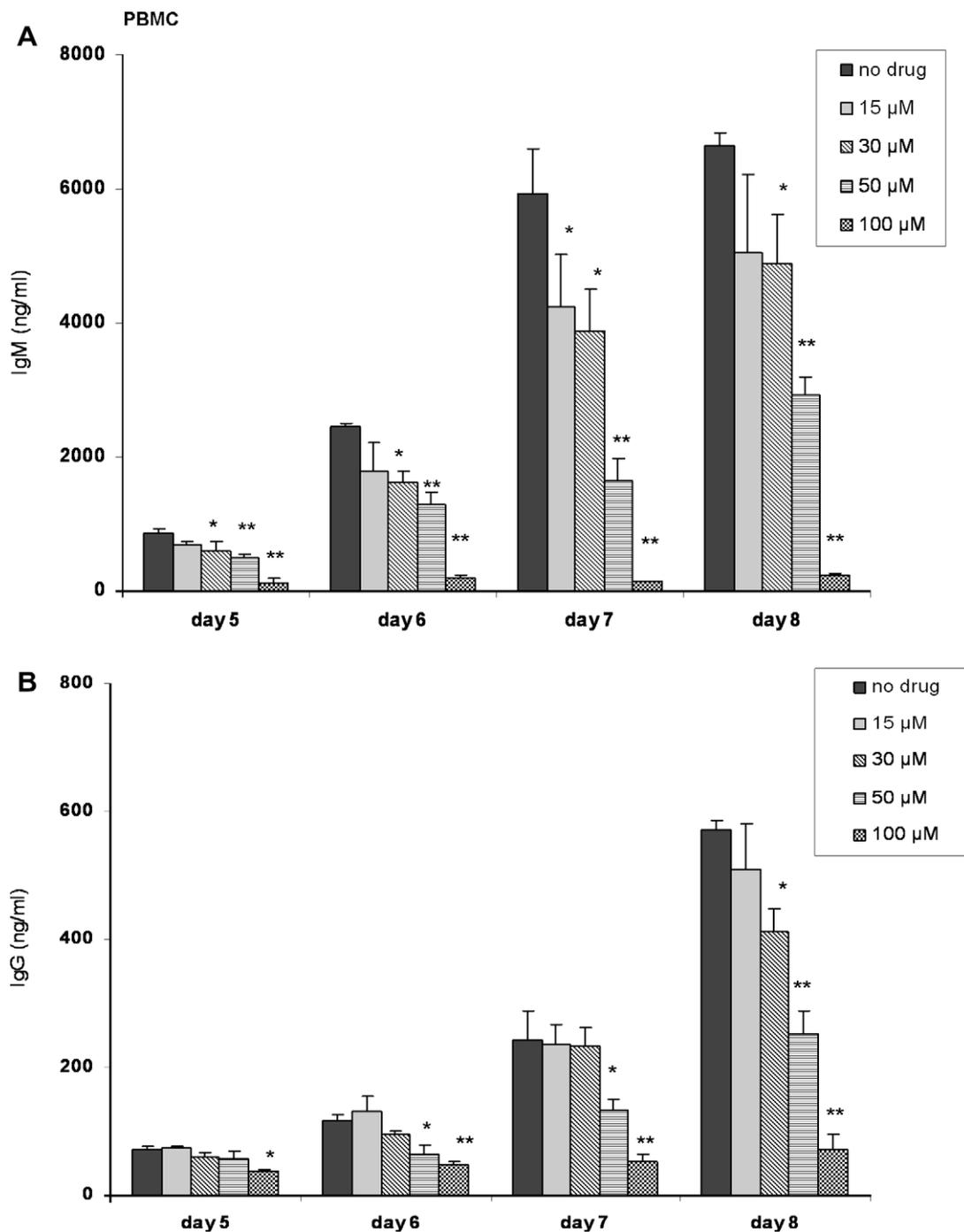
Ces résultats impliquent que Cox-2 n'est pas responsable de l'inhibition des IgM. L'ibuprofène a inhibé de manière significative la production d'IgG uniquement dans les splénocytes de type sauvage (de -70 %) mais n'a pas inhibé la production d'IgG chez les souris cox-2 knock-out (Figure 32B, barres rayées). De plus, les souris déficientes en Cox-2 produisaient moins d'IgG (-200 ng/ml) que les témoins de type sauvage (-450 ng/ml) (Figure 32B, barres noires) suggérant que Cox-2 pourrait être impliqué dans le changement d'isotype **(FitzGerald, 2009)**.



**Figure 32** : L'ibuprofène ne parvient pas à diminuer la production d'IgG chez les souris déficientes en Cox-2 (FitzGerald, 2009).

### III.2.2.2. L'ibuprofène diminue la synthèse d'anticorps en fonction de la concentration et du temps dans les PBMC (peripheral Blood Mononuclear cell) humaines

Ensuite, (Nguyen, 2004) ont mené une expérience pour déterminer les effets de l'ibuprofène sur les PBMC humains. stimulées anti-IgM<sup>+</sup> CpG 2395 ont été exposées à l'ibuprofène et les niveaux d'IgM et d'IgG ont été déterminés entre le jour 5 (les premiers moments où la synthèse d'anticorps a pu être détectée) et le jour 8 (Figure 34 A) montre que des doses aussi faibles que (15µeM : ajouté tous les jours) a atténué la synthèse d'IgM. Pour les IgG, des doses aussi faibles que 30µeM diminution de la production d'IgG (Figure 34 B). En général, il y avait une diminution dose-dépendante de la synthèse d'IgM et d'IgG. (Nguyen *et al.*, 2004).



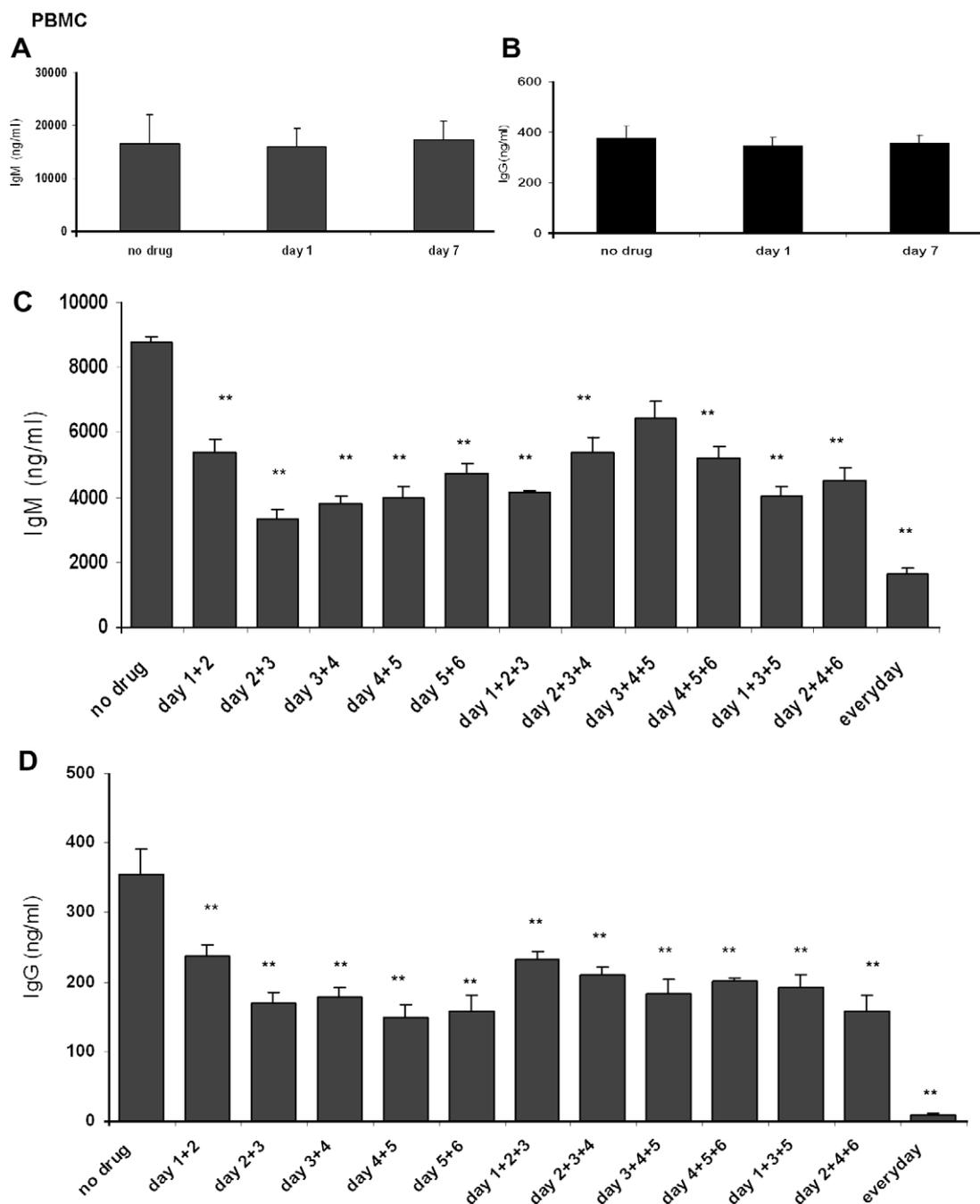
**Figure 33 :** L'ibuprofène inhibe la synthèse d'anticorps par les PBMC humains d'une manière dépendante de la concentration. Des PBMC stimulés (FitzGerald *et al.*, 2009).

L'ibuprofène est prescrit pour une utilisation quotidienne chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et est également recommandé pour l'inflammation ou la douleur transitoire, par conséquent, la posologie et le schéma d'administration varient considérablement.

De plus, les patients prennent des quantités très divergentes d'ibuprofène. Pour simuler cela, l'ibuprofène a été ajouté aux PBMC stimulés une seule fois, ou deux ou trois fois au cours d'une période de culture de 7 jours et la production d'IgM et d'IgG a été déterminée.

Une dose unique d'ibuprofène (au jour 1 ou au jour 7) n'a pas été suffisante pour inhiber la synthèse des IgM ou des IgG (Figure 34 A et B). Au lieu de cela, le traitement quotidien à l'ibuprofène a entraîné une diminution de -4 fois des IgM (Figure 34 C) et des IgG pratiquement éteintes (Figure 34 D) synthèse. De manière inattendue, l'exposition à l'ibuprofène sur aussi peu que 2 jours de culture a diminué les niveaux d'IgM et d'IgG aussi puissamment que trois expositions.

L'inhibition de la production d'IgM était plus frappante lorsque les PBMC étaient exposés à l'ibuprofène pendant les premiers jours de culture (jours 1, 2 et/ou 3), alors que l'administration d'ibuprofène à des moments ultérieurs (jour 5 et/ou jour 6) avait un effet moins dramatique (Figure 34 C) (Nguyen *et al.*, 2004).



**Figure 34 :** Évolution dans le temps de l'ajout d'ibuprofène et de l'inhibition de la synthèse des anticorps (FitzGerald *et al.*, 2009).

La propriété anti-inflammatoire de l'ibuprofène a été principalement attribuée à énantiomère de l'ibuprofène. D'autres études ont été réalisé pour déterminé si S-l'ibuprofène aurait un effet plus dramatique sur les cellules B. démontre que S-l'ibuprofène était pratiquement identique à R- ibuprofène (Bernard *et al.*, 2007).

# *Conclusion*

## Conclusion

Aujourd'hui, les anti-inflammatoires figurent incontestablement parmi les médicaments les plus utilisés, C'est une classe pharmacothérapeutique hétérogène très utilisée aussi bien en prescription qu'en automédication dans des syndromes aigus ou affections chroniques, notamment rhumatismale.

Si la plupart des molécules de cette classe pharmacologique sont maintenant assez anciennes, les connaissances sur leur mécanisme d'action et leur tolérance continuent d'évoluer.

Les AINS peuvent être classés en plusieurs groupes selon leur sélectivité ou non pour les COX on distingue Les anti-COX non sélectifs (la plupart des AINS et l'aspirine à dose anti-inflammatoire) et les anti-COX 1 préférentiels (indométacine, piroxicam et l'aspirine à faible dose) et les anti-COX 2 préférentiels (essentiellement méloxicam) qui perdent leur sélectivité s'ils sont utilisés au-delà des doses thérapeutiques alors que les anti-COX 2 sélectifs appelés « coxibs » (célécoxib, parécoxib, étoricoxib). Ils peuvent également être classés selon leur demi-vie d'élimination, ou encore selon leur famille chimique. Cette dernière classification permet notamment en cas de réaction allergique, d'opter pour une molécule d'un autre groupe dont la composition sera différente.

Ils comprennent de nombreuses molécules telles que l'ibuprofène et agissent en bloquant la formation des prostaglandines, les substances responsables de l'inflammation. Ils ont des propriétés antalgiques (contre la douleur), antipyrétiques (contre la fièvre) et anti-inflammatoire, ce sont des médicaments efficaces, mais en réalité ce ne sont pas des médicaments anodins, ils peuvent être à l'origine d'effets indésirables graves.

Plusieurs études ont évalué l'effet des anti-inflammatoires sur le système immunitaires en effet le traitement au long cours par les anti-inflammatoires non stéroïdien peut conduire à l'inhibition de la réponse humorale, une diminuant la production d'immunoglobulines, une augmentation de la production de TNF- $\alpha$  et une augmentation de nombre des cellules NK et une inhibition de la destruction des agents pathogènes par la phagocytose, l'inhibition de la reconnaissance de l'antigène ainsi qu'une amplification de la réponse par les lymphocytes T, une diminution du taux de lymphocytes B et une augmentation du poids de la rate.

La fréquence et la gravité de leurs effets indésirables, parfois mortels, sont bien réelles, un grand nombre d'hospitalisations d'origine iatrogène médicamenteuse sont imputables aux AINS.

Les risques cardiovasculaire, gastro-intestinal et rénal sont autant d'éléments clés à évaluer également avant d'envisager la prescription d'un AINS et d'arrêter son choix sur une molécule.

Les complications liées aux AINS pourraient pourtant être évitées pour peu qu'on respecte les indications, contre-indications, les interactions médicamenteuses potentielles et quelques recommandations concernant les modalités de prescription.

## *Références bibliographiques*

## Références bibliographiques

### *A*

**Abuaf., Adotévi., Amé-Thomas., André., Arnulf., Aucouturier., Weiss., 2018.** Immunologie fondamentale et immunopathologie: Enseignements thématique et intégré-Tissu lymphoïde et sanguin/Immunopathologie et immuno-intervention. Elsevier Health Sciences, P : 8-13.

**Adotevi, O., Lemoine, F., Béné, M-C., Jean-Daniel Lelièvre et Carcelain, G.. 2018,** Immunologie fondamentale et Immunopathologie, 2<sup>-ème</sup> édition, France, édition Elsevier Masson SAS, ISBN : 978-2-294-75658-0 344,P : 4-16.

**Anonyme 2020.** Anti-inflammatoires non stéroïdiens et allaitement <https://lecrat.fr> (consulté le 16/05/2021)

**Anonyme 2021.** Anti-inflammatoires non stéroïdiens. Quelles indications ? <https://sante.lefigaro.fr/sante/traitement/anti-inflammatoires-non-steroidiens/quellesindications> (consulté le 16/05/2021).

**Anonyme 2021.** Butazoldine250 mg, suppositoire, boîte de 5 <https://www.doctissimo.fr> (consulté le 15/05/2021).

**Anonyme 2021.** Covid-19 : non, l'ibuprofène n'aggrave pas l'infection. <https://www.lepoint.fr> (consulté le 17/05/2021).

**Anonyme 2021.** résumé des caractéristiques du produit <http://agence-prd.ansm.sante.fr> (consulté le 16/05/2021) .

**Anonyme.** Anti-inflammatoires non stéroïdien. Grossesse et allaitement <https://sante.lefigaro.fr> (consulté le 16/05/2021).

### *B*

**Bancos, S., Bernard, M. P., Topham, D. J., 2009.** Ibuprofen and other widely used non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit antibody production in human cells. Cellular immunology, 258(1), P:18-28.

- Bannwarth, B., Pehourcq, F. 2003.** Pharmacological rationale for the clinical use of paracetamol: pharmacokinetic and pharmacodynamic issues. *Drugs*, 63, P : 5-13.
- Becker, K., Hu, Y., Biller-Andorno, N., 2006.** Infectious diseases – a global challenge. *Int J Med Microbiol*, 296 (4-5), P: 179-85.
- Bernard, RP., Phipps, 2007.** Les oligodésoxynucléotides CpG induisent la cyclooxygénase-2 dans les lymphocytes B humains : implications pour l'activité adjuvante et la production d'anticorps, *Clin. Immunol.* P : 148.
- Bertin, O., Vergne, P., 1999.** *Le journal français de l'orthopédie sur le web [en ligne].* Prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens, MO n°89, P : 29-35.
- Bessis, D., Francès, C., Guillot, B., Guilhou, J. J. 2012.** Manifestations dermatologiques des maladies d'organes: Dermatologie et médecine. Vol. 4. Springer Paris.
- Beutler, B., Jiang, Z., Georgel, P., et al, 2006,** Genetic analysis of host resistance : Tolllike receptor signaling and immunity at large. *Annu Rev Immunol*, 24, P : 353-89.
- Bhala, N., Emberson, J., Merhi, A., Abramson, S., Arber, N., Baron, J. A., ... & Baigent, C., 2013.** Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet (London, England)*, 382(9894), P : 769-779.
- Botte, RM., 2010.** La découverte par Vane du mécanisme d'action de l'aspirine a changé notre compréhension de sa pharmacologie clinique. *Pharmacol Rep* ; 62, P : 518–25.
- Bourdillon, F., Cesselin, F., Cornu, H. P., Guérin, G., Laurent, B., Le Gall, J., ... Tran, B., 2011.** Évaluation du plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur 2006–2010. *Douleurs: Evaluation-Diagnostic-Traitement*, 12(3), P : 129-139.
- Brunton, LL., Lazo, JS., Parker, KL., 2011.** Goodman Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12e éd. McGraw-Hill Medical ; P : 2084
- Buckland, M., Lombardi, G., 2009.** L'aspirine et l'induction de la tolérance par les cellules dendritiques. *Handb Exp Pharmacol.* P : 197–213.

**Buckland, M., Lombardi, G., et al ., 2001 .** L'aspirine et l'induction de la tolérance par les cellules dendritiques. *Handb Exp Pharmacol*.P :197–213. Machado FS, Esper L,

**Bufan, B., Mojsilovic, S., Vucicevic, D., Vucevic, D., Vasilijic, S., Balint, B., et al., 2009.** Effets comparatifs de l'aspirine et des aspirines libérant du NO sur la différenciation, la maturation et la fonction des cellules dendritiques humaines dérivées de monocytes in vitro. *Int Immunopharmacol* ; 9, P:910–7.

## C

**Cardile, S., Martinelli, M., Barabino, A., Gandullia, P., Oliva, S., Di Nardo, G., et al, 2016.** Italian survey on non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding in children. *World J Gastroenterol* ; 22(5), P: 1877-83.

**Clissold., Stephen, P., 1986.** "Paracetamol and phenacetin." *Drugs* 32 P : 46-59.

**Cloutier, A., Ear, T., Blais-Charron, E., Dubois, CM., McDonald, PP., 2007.** Implication différentielle des voies NF-kappa B et MAP kinase dans la génération de cytokines inflammatoires par les neutrophiles humains. *J Leukoc Biol* ; 81, P: 567–77.

**Constance M. 2021.** Coronavirus : les anti-inflammatoires sont-ils dangereux ? Quels médicaments faut-il éviter ? <https://www.doctissimo.fr> (consulté le 17/05/2021). Gungormez, H., **2015.** Colorants naturels et sel. *Journal de l'Institut universitaire des sciences et technologies d'Iğdır*, 5(1), P : 57-63.

## D

**Dias, A., Madan, R., Gu, Y., Hildeman, D., et al ., 2008.** Les lipoxines natives et déclenchées par l'aspirine contrôlent l'immunité innée en induisant une dégradation protéasomique de TRAF6. *JExp Med* .P: 1077–86.

**Dorosz, P., 2010.** Guide pratique des médicaments. 26<sup>ème</sup> édition. *Maloine. Paris*, P : 36-57.

**Dreiser, R-L., 2008.** AINS topiques et arthrose. *Médecine*. Nov;4(9) P : 399-403.

**E**

**El Kebir, D., Jozsef, L., Pan, W., Wang, L., Petasis, NA., Serhan, CN., et al., 2009.** La 15-épi-lipoxine A4 inhibe la signalisation de la myéloperoxydase et améliore la résolution des lésions pulmonaires aiguës. *Am J Respir Crit Care Med* ; 180, P:311–9.

**F**

**Fiorucci, S., Mencarelli, A., Meneguzzi, A., Lechi, A., Renga, B., del Soldato, P., et al. 2004.** L'administration concomitante d'oxyde nitrique-aspirine (NCX-4016) et d'aspirine empêche l'activation des plaquettes et des monocytes et protège contre les dommages gastriques induits par l'aspirine chez l'homme. *J Am Coll Cardiol* 44, P:635–41.

**Fujiwara, N., Kobayashi, K., 2005.** Macrophages dans l'inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* ; 4, P:281–6.

**G**

**GA, FitzGerald, C., Patrono ,2009.** Les coxibs, inhibiteurs sélectifs de la 2, *N. Engl. J. Med.* P : 433–442

**Gentili, M.E., Fletcher, D., Mazoit, J.X., 2002.** Recherche.; 1(1).

**Gilroy, DW., 2005.** Le rôle des lipoxines déclenchées par l'aspirine dans le mécanisme d'action de l'aspirine. *Prostaglandines Leukot Essent Fatty Acids* ; 73, P: 203–10.

**Gingles, NA., Alexander, JE., Kadioglu, A., et al, 2001,** Role of genetic resistance in invasive pneumococcal infection : identification and study of susceptibility and resistance in inbred mouse strains. *Infect Immun*, 69 (1), P: 426-34.

**Gomaa, A., Allam, N., Elsharkway, A., El Kassas, M., Waked, I., 2017.** Hepatitis C infection in Egypt: prevalence, impact and management strategies. *Hepatic medicine: evidence and research*, P : 17-25.

**Gungormez, H., 2005.** Colorant naturels et sel *jornale de l'nstitut universitaire des sciences et technologies d'Igdir*, 5(1), P: 57-63.

## H

**H., Hackstein, Morelli, AE., Larregina, AT., Ganster, RW., Papworth , GD., Logar, AJ., et al. 2001** L'aspirine inhibe la maturation in vitro et la fonction immuno stimulatrice in vivo des cellules dendritiques myéloïdes murines *Immunol.* P:7053–7062.

**Hardman Joel, G., Limbird Lee. E., et al., 2005.** Goodman and Gilman's. Analgésiques Antipyrétiques, anti-inflammatoire non stéroïdiens et médicaments utilisés dans le traitement de la goutte. In *The pharmacological Basis of therapeutics.* Ed. Mc GrawHill.

**Hill, AV., 2006,** Aspects of genetic susceptibility to human infectious diseases. *Annu Rev Genet,* 2006, 40, P : 469-86.

**Hörl., WH, 2010.** Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and the Kidney. *Pharmaceuticals.* ;3 (7),P:2291-321.

**HOUSTON., Mark, C., 1991** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives. *The American journal of medicine,* , vol. 90, no 5, p :S 42-S47.

**HT, Nguyen, DN., Juurlink, 2004.** Méningite aseptique récurrente induite par l'ibuprofène, *Ann. Pharmacologue.* P : 408–410.

## I

**Iglesias-Serret, D., Pique, M., Barragan, M., Cosials, AM., Santidrian, AF., Gonzalez-Girones, DM., et al., 2010.** L'aspirine induit l'apoptose des cellules leucémiques humaines indépendamment du NF-kappaB et des MAPK par altération de l'équilibre Mcl-1/ Noxa. *Apoptose.* P : 219–29.

## J

**Javeed, A., Hou, Y., Duan, K., Zhang, B., Shen, H., Cao, Y., et al ., 2010.** L'aspirine diminue significativement la phagocytose non-opsonique et l'immunogénicité des macrophages chez la souris. *Inflamm Res.* P : 389–98.

**Jouzeau, J., Daouphars, M., et al ., 2004.** Pharmacologie et classification des inhibiteurs de la cyclooxygénase. *Gastroenterol Clin Biol ;* 28 :C7-C17.

Κ

**Kassaw, C., Wabe, NT., 2012.** Pregnant Women and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Knowledge, Perception and Drug Consumption Pattern During Pregnancy in Ethiopia. *North Am J Med Sci.*;4(2).P:72-6.

**Kim, HJ., Lee, YH., Im, SA., Lee, CK., et al ., 2010** Les inhibiteurs de la cyclooxygénase, l'aspirine et l'ibuprofène, inhibent la présentation de l'antigène restreint par le CMH dans les cellules dendritiques. *Immune Netw.* P:98

**Kowalski, ML., Asero, R., Bavbek, S. E. V. I. M., Blanca, M., Blanca-Lopez, N., Bochenek, G., Makowska, J., et al 2013.** Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*, 68(10), P : 1219-1232.

**Kwast, L., Aida, T., Fiechter, D., Kruijssen, L., Bleumink, R., Boon, L., Pieters, R., 2016.** Immune responses induced by diclofenac or carbamazepine in an oral exposure model using TNP-Ficoll as reporter antigen. *Journal of Immunotoxicology*, 13(6), P : 918-926.

Λ

**Le Thiec, D., Dixon, M., GARREC, P., J. E. A. N. 1994.** The effects of slightly elevated ozone concentrations and mild drought stress on the physiology and growth of Norway spruce, *Picea abies* (L.) Karst. and beech, *Fagus sylvatica* L., in open-top chambers. *New Phytologist*, 128(4), P : 671-678.

**Le., J. 2020** : Administration des médicaments <https://www.msmanuals.com> (consulté le 14/05/2021)

**Leaberry, BA., 2010.** Aspirine pour la prévention des maladies cardiovasculaires : revue systématique. *J Nurs Care Qual* ; 25, P:17–21.

**Lechat, P., 2007.** Les Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens. Cours de Pharmacologie DCEM 1. Université Paris-VI, Université Paris VI, faculté de médecine Pierre et Marie Curie, Chapitre 13, P : 199-205.

**Liu, JQ., Chen, FX., Zhu, B., Zhang, S., Zhang, J., Tao ZZ., et al. 2008.** L'effet de l'aspirine sur les cellules gammadeltaT humaines tuant les lignées cellulaires tumorales du système digestif. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi* .P : 966–8.

## M

**Masson., 2020.** Item 330. Rhumatologie, 7ème édition , Masson , Chapitre 29, P :418-435.

**Matasic, R., Dietz Vuk-Pavlo vic, S., et al , 2000.** Inhibition indépendante de la cyclooxygénase de la maturation des cellules dendritiques par l'aspirine. *Immunologie*. P : 53–60

**Meek, IL., van de Laar MAFJ., Vonkeman, HE., 2010.** Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Overview of Cardiovascular Risks. *Pharmaceuticals*;3(7), P : 2146-62.

**Messirdi, S., Djaa, B., Mustapha, H., Messirdi, Bekkai, A., 2009.** Stability of almost closed operators on a Hilbert space. *Sarajevo J. of Math*, 5(17), P : 133-141.

**Mondin, M., Labrousse, V., Hosy, E., Heine, M., Tessier, B., Levet, F., Thoumine, O., 2011.** Neurexin-neurologin adhesions capture surface-diffusing AMPA receptors through PSD-95 scaffolds. *Journal of Neuroscience*, 31(38), P : 13500-13515.

**Monnassier, L., 2005/2006.** « L'anti inflammatoire non stéroïdien ». Cours de pharmacologie, faculté de médecine de Strasbourg, module de pharmacologie clinique DCEM 3.

**Moore, N., Pollack, C., Butkerait, P., 2015.** Adverse drug reactions and drug–drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag*;11:1061-75.

**Moore, N., Pollack, C., Butkerait, P., 2015.** Adverse drug reactions and drug–drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag.*;11, P: 1061-75.

**Morris, T., Stables, M., Hobbs, A., de Souza, P., Colville-Nash, P., Warner, T., et al., 2009.** Effets de l'aspirine à faible dose sur les réponses inflammatoires aiguës chez l'homme. *J Immunol*; 183, P :2089–96.

**Mouillot., Witko-Sarsat., Wislez., 2022.** La plasticité des neutrophiles: nouvel élément de compréhension en onco-immunologie. *Revue des Maladies Respiratoires*.

**Muster, D., 2005.** Médicaments de l'inflammation. *EMC-Stomatologie*, 1(1), P : 21-29.

## N

**Nagata, N., Niikura, R., Yamada, A., Sakurai, T., Shimbo, T., Kobayashi, Y., et al. 2016.** Acute Middle Gastrointestinal Bleeding Risk Associated with NSAIDs, Antithrombotic Drugs, and PPIs: A Multicenter Case-Control Study. *PLoS ONE* [Internet] ; 11(3): e0151332. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4792424/>

**Neant, R. 2017.** Effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens et automédication: quel est l'impact dans le temps d'un outil d'information écrite sur les connaissances des patients? (Doctoral dissertation, thèse, l'UFR des Sciences de Santé de Dijon).

**Neant, R., 2017.** Effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens et automédication: quel est l'impact dans le temps d'un outil d'information écrite sur les connaissances des patients (Doctoral dissertation, thèse, l'UFR des Sciences de Santé de Dijon), P : 20.

**Ninove, L., Daniel, L., Gallou, J., Cougard, P-A., Charpentier, A., Viard, L., et al., 2011** Fatal case of Reye's syndrome associated with H3N2 influenza virus infection and salicylate intake in a 12-year-old patient. *Clin Microbiol Infect.*;17(1), P:95-7.

**Nuhrich, ALAIN., 2015.** UFR des sciences pharmaceutiques, université de Bordeaux, P : 10-16.

## O

**Ohira, T., Bannenberg, G., Arita, M, Takahashi, M., Ge Q., Van Dyke TE., et al., 2004.** Un analogue stable de la lipoxine A4 déclenché par l'aspirine bloque la phosphorylation de la protéine 1 spécifique des leucocytes dans les neutrophiles humains. *J Immunol* ; 173, P : 2091–8.

**Owen, JA., Punt, J., Stanford, SA., Jones, P., 2014.** Immunologie, Le cours de Janis Kuby avec questions de révision, 7<sup>ème</sup> édition, édition Dunod , ISBN : 2100713906, 9782100713905.

**P**

**Perron, 2010.** Le macrophage et son implication dans la modulation de la réponse asthmatique dans les voies respiratoires. Université du Québec à Chicoutimi, P :78-82.

**Peter Parham., 2003,** le système immunitaire, 3<sup>ème</sup> édition, France, édition de Boeck supérieur, ISBN : 9782744501463, P :105-122.

**Potolaar., Howrah, G., et al ., 2006.** (L'abus d'alcool améliore la neuroinflammation et altère les réponses immunitaires dans un modèle animal d'encéphalite à VIH-1. Am.. JPatol. 168 (4) P : 1344-1335

**Pr Allain, H., 1999.** Les anti-inflammatoires. Cours de pharmacologie, Laboratoire de Pharmacologie expérimentale et Clinique, Rennes.

**Precott, LF., 1980.** Cinétique et métabolisme du paracétamol et de la phénacétine..Br. JKlein. Pharmacol.dix, P 291-298.

**S**

**Sakaguchi, S., 2011.** Cellules T. régulatrices : histoire et perspective. Méthodes Mol Biol. P:3–17

**Silva, MT., 2010.** Quand deux valent mieux qu'un : les macrophages et les neutrophiles travaillent de concert dans l'immunité innée en tant que partenaires complémentaires et coopératifs d'un système phagocytaire myéloïde. J Leukoc Biol;87,P :93–106.

**Stockley, T. L., Oza, A. M., Berman, H. K., Leighl, N. B., Knox, J. J., Shepherd, F. A., Bedard, P. L., 2016.** Molecular profiling of advanced solid tumors and patient outcomes with genotype-matched clinical trials: the Princess Margaret IMPACT/COMPACT trial. Genome medicine, 8(1), P: 1-12.

**T**

**Thiéfin, G., 2003.** Complications gastro-intestinales des anti-inflammatoires non stéroïdiens et de l'aspirine à faible dose. Gastroentérologie Clin Biol ; 27 , P: 498-510.

**Tourmente C.** Tout savoir sur les anti-inflammatoires <https://mobile.allodocteurs.fr> (consulté le 16/05/2021).

**Turnbull, CM., Marcarino, P., Sheldrake, TA., Lazzarato, L., Cena, C., Fruttero, R., et al., 2008 .** Un nouveau composé hybride libérant de l'aspirine-NO inhibe la libération de TNFalpha par les monocytes et macrophages humains activés par le LPS. *J Inflamm.* P : 5– 12

V

**Vidal, 2010.** le dictionnaire. 86<sup>ème</sup> édition du Vidal.

**Voisard, R., Fischer, R., Osswald, M., Voglic, S., Baur, R., Susa, M., et al., 2001.** Aspirine (5 mmol/ L) inhibe l'attaque leucocytaire et déclenche la prolifération cellulaire réactive dans un modèle coronaire humain 3D in vitro. *Circulation* ; 103, P : 1688–94

W

**Weissmann, G., Montesinos, MC., Pillinger, M., Cronstein, BN., 2007.** Effets non prostaglandiniques de l'aspirine III et du salicylate : inhibition de l'agrégation et de l'inflammation des neutrophiles humains dépendant de l'intégrine chez les souris knock-out COX 2 et NF kappa B (P105). *Adv Exp Med Biol* P : 507:571

**Wiktorowska-Owczarek, A., Józwiak-Bębenista, M., Nowak, J. Z. 2011.** Effects of hypoxia on cyclic AMP signaling and VEGF/bFGF generation in different types of cultured cells. *Pharmacological Reports*, 63(2) P : 574-575.

Y

**Yavo, M. 2005.** Anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les personnes âgées en médecine de ville: enquête sur le suivi des recommandations en Côte d'Or et en Lorraine (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré), P : 34.

**Yong, AS., Pennings, GJ., Chang, M., Hamzah, A., Chung, T., Qi M., et al., 2011.** Régulation à la hausse liée au cisaillement intracoronaire de la sélectine P plaquettaire et de l'agrégation plaquettaire-monocyte malgré l'utilisation d'aspirine et de clopidogrel. *Sang* ; 117, P : 11–20.

*Z*

**Zhang, W., Doherty, M., Arden, N., Bannwarth, B., Bijlsma, J., Gunther, K. P., Dougados, M., 2005.** EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Annals of the rheumatic diseases*, 64(5), P : 669-681.

---

## Résumé

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments qui permettent de réduire ou de supprimer les symptômes liés à un phénomène inflammatoire. Certains sont disponibles sans ordonnance, ils représentent une classe thérapeutique largement utilisée et comptent parmi les médicaments les plus couramment prescrits dans le monde en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et antalgiques. Les AINS ne sont cependant pas sans risque et peuvent avoir des effets secondaires, plusieurs études ont évalué leurs effets sur le système immunitaire, ils entraînent des modifications sur le poids des organes lymphoïdes, la prolifération et la différenciation des cellules lymphoïdes et agissent sur la concentration, la production et la sécrétion des molécules immunitaires (anticorps, cytokines....).

**Mots clés :** système immunitaires, inflammation, les AINS, médicaments, effets indésirables

---

## Abstract

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are drugs that reduce or eliminate the symptoms associated with an inflammatory phenomenon. Some are available without a prescription. NSAIDs are however not without risk and can have side effects, it is a widely used therapeutic class because of their anti-inflammatory, anti-pyretic and analgesic properties, several studies have evaluated the effects of NSAIDs which reduce efficiency of the immune system, they cause changes in the weight of lymphoid organs, the proliferation and differentiation of lymphoid cells on the concentration of production and the secretion of immune molecules (antibodies, cytokines).

**Keywords:** immune system, inflammation, NSAIDs, medications, side effects.

---

## الملخص

العقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهابات (AINS) هي الأدوية التي تقلل أو تقضي على الأعراض المصاحبة لظاهرة التهابية. يتوفر بعضها بدون وصفة طبية، وهي تمثل فئة علاجية مستخدمة على نطاق واسع وهي من بين الأدوية الأكثر شيوعاً في العالم نظراً لخصائصها المضادة للالتهابات وخافضة للحرارة ومسكنات. ومع ذلك، فإن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية لا تخلو من المخاطر ويمكن أن يكون لها الجهاز المناعي، فقد قيمت العديد من الدراسات آثارها على الجهاز المناعي، فهي تسبب تغيرات في وزن الأعضاء اللمفاوية، وتكاثر الخلايا اللمفاوية وتمايزها، وتعمل على تركيز الإنتاج والإفراز. من الجزيئات المناعية (الأجسام المضادة، السيتوكينات، إلخ...).

**الكلمات المفتاحية :** عقاقير غير الستيرويدية، الجهاز المناعي، الالتهاب، التأثيرات غير المرغوب فيها.

---