



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique

Université de Laarbi Tébessi –Tébessa-
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la
Vie Département : Biologie Appliquée

MEMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences biologique

Option : écophysiologie animale

Présenté par :

*L'impact des anti inflammatoires sur la
fonction rénal chez les hommes*

AZZI ALI

BEKKAR DJEMAI

Devant le jury:

ROUCHDIA ROUKAYA

MAA Université de Tébessa

Président

YAHYA HADDA

MAA Université de Tébessa

Examinatrice

Mme. HAMEL Mahdia

MAA Université de Tébessa

Promotrice

Date de soutenance : .././2021

Note :

Mention :



Remerciement

Nous remercions en premier lieu mon Dieu ALLAH le tout puissant pour toute la volonté et le courage qu'il m'a donné pour l'achèvement de cette thèse,

il a été et sera toujours à côté de moi pour réussir à terminer n'importe quel travail. Nous tenons tout particulièrement à exprimer mes plus vifs remerciements et ma profonde Gratitude à mon encadreur Mme.

HAMEL Mahdia

, Docteur à l'université de Tébessa. Qui nous a fait l'honneur d'assurer la direction de ce travail, et qui a su faire preuve de patience, d'indulgence et de compréhension tout au long de ces années, me permettant ainsi de mener à bien cette étude.

Merci monsieur pour sa présence, pour sa patience, ses précieux conseils, le suivi, l'orientation et pour sa confiance. Nos remerciements s'adressent aussiet

de nous ont accordé le privilège de participer à ce jury et d'examiner attentivement cette mémoire. A tous nos collègues et enseignants de l'Université de Tébessa, en particulier : Mr salim G

Nous tenons également à remercier tous ceux et celle que nous ont aidé dans la réalisation de ce travail et qui nous ont soutenu dans les moments difficiles.

Dédicace

A mon père, que Dieu lui fasse miséricorde, et à ma chère mère, pour tous leurs sacrifices et leur amour Tout au long de mes études, ce travail est le fruit de votre soutien indéfectible

A mes chers frères

A mes chers neveux

A tous mes amis avec qui j'ai partagé les plus beaux moments, surtout

ALI

Dédicace

*A mon père, et à ma chère mère, pour tous leurs sacrifices et leur amour Tout
.au long de mes études, ce travail est le fruit de votre soutien indéfectible*

A mes chers frères

.A mes chers neveux

A tous mes amis avec qui j'ai partagé les plus beaux moments, surtout

djemai

SOMMAIER

المخلص

Abstract.....	
Résumé.....	
Liste des abréviations.....	
Liste des tableaux.....	
Liste des figures.....	
Introduction.....	13
I-Anatomie de l'appareil urinaire.....	15
I-1. Anatomie des rein.....	16
I-1-1. Situation et anatomie externe.....	16
I-1-2. Anatomie interne et structure microscope du rein	17
I-1-3. Anatomie structurelle d'un néphron	19
I-1-4. Anatomie et fonction des tubules rénales (néphron-tube collecteur) et leur Fonction.....	20
I-1-4-a. le segment proximal	21
I-1-4-b. le sègment moyen (anse de Henlé).....	21
I-1-4-c. le segment distal (tube contourné distal =TCD.....	21
I-1-4-d. le tube collecteur.....	22
I-1-4-e. appareil juxta-glomérulaire.....	23
I-1-5. Anatomie des voies urinaires excrétrice.....	24
I-1-5.a. Calices.....	24
I-1-5.b. Le pelvis rénal (Bassinet).....	24
I-1-5.c. Uretère.....	25
I-1-5.d. Vessie.....	25
I-1-5.e. Urètre.....	25
I-1-6. La fonction et la physiologie rénale.....	26
I-1-7. La physiologie des tubules du néphron.....	27
Partie ii : L'inflammation.....	28

1. Définition de la réaction inflammatoire.....	28
2. Médiateurs de la réaction inflammatoire.....	
3. Biosynthèse des eicosanoïdes.....	29
3.1. Voie de la lipooxygénases.....	31
3.2. Voie de la cyclo oxygénase.....	32
4. La thérapeutique anti-inflammatoire.....	33
4.1. Définition d'un médicament anti-inflammatoire.....	33
4.2. Classification des médicaments anti-inflammatoires.....	33
Partie II : Généralités sur les médicaments anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS)	
1. Classification des AINS.....	
1.1. Classification selon la structure chimique.....	33
1.2. Classification selon le risque lié à leur utilisation.....	35
1.3. Classification selon leur sélectivité.....	36
1.4. Classification selon la demi-vie.....	36
2. Mécanisme d'action.....	36
3. Propriétés pharmacologiques	
3.1. Action antalgique.....	38
3.2. Action anti-inflammatoire.....	38
3.3. Action antipyrétique.....	38
3.4. Action antiagrégant.....	38
4. Pharmacocinétique.....	39
4.1. Absorption.....	39
4.2. Distribution.....	39
4.3. Métabolisme.....	39
4.4. Elimination.....	39
5. Indications	40
5.1. Utilisation de courte durée.....	40

5.2. Utilisation prolongée.....	40
6. Effets indésirables	
6.1. Atteinte digestive.....	41
6.2. Atteinte rénale.....	41
6.3. Atteinte hématologique.....	41
6.4. Atteinte cardiovasculaire.....	41
Conclusion générale et recommandations.....	50
Références bibliographiques	51
Annexe.....	

الكلية هي بالفعل عضو معرض بشكل خاص لسمية الأدوية الموجودة في الجسم. علاوة على ذلك ، فإن وجود التدرج الاسموزي القشري النخاعي يعزز التراكم الخلالي للعوامل السامة في الحليمات وفي منطقة النخاع. يؤدي الدور الأساسي للنبيبات الكلوية في إعادة امتصاص المواد المذابة أيضًا إلى تعريض الكلية لتركيز عالٍ بشكل خاص من الأدوية في كل من التجويف الأنبوبي والخلية الأنبوبية. وبالتالي ، يمكن أن يؤثر التلف الكلوي الناجم عن الأدوية على البنية الكلوية بأكملها: الكبيبات والأنابيب والأنسجة الخلالية والأوعية. نتعامل مع السمية الكلوية للأدوية من خلال التركيز بمزيد من التفصيل على السمية الكلوية للعلاجات المضادة للعدوى (مضاد للبكتيريا ، مضاد للفطريات ، مضاد للملاريا ومضاد للفيروسات) ، السمية الكلوية للأدوية المسكنة (بما في ذلك العقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهابات) والأدوية المضادة للسرطان. عولجت بالفعل في الموسوعة الطبية الجراحية. نحن نركز على تدابير الوقاية من السمية الكلوية للأدوية والتي تتمثل في تحديد السكان المعرضين للخطر ، مع الأخذ في الاعتبار أو القضاء على العوامل المساهمة وتعديل جرعة الأدوية إلى وظائف الكلية

الهدف من هذه المراجعة هو تلخيص التأثيرات الكلوية لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية ،

ودور Cox-2 في الكلية وتأثيرات مثبطات معينة جديدة لـ Cox-2 على الكلية

الكلمات المفتاحية

الالتهاب، مضاد للالتهاب ، سمية كلوية ، سمية كلوية ، مضاد فيروسات

Abstract

The kidney is indeed an organ particularly vulnerable to the toxicity of drugs present in the body. Furthermore, the existence of a corticomedullary osmotic gradient promotes the interstitial accumulation of toxic agents in the papillae and in the medullary zone. The fundamental role of the renal tubule in reabsorption of solutes also exposes the kidney to a particularly high concentration of drugs in both the tubular lumen and the tubular cell. Thus, drug-induced renal damage can affect the entire renal structure: glomeruli, tubules, interstitial tissue and vessels. We deal with the nephrotoxicity of drugs by focusing in more detail on the nephrotoxicity of anti-infective treatments (antibacterial, antifungal, antimalarial and antiviral), renal toxicity of analgesic drugs (including non-steroidal anti-inflammatory drugs) and anticancer drugs. being already treated in the Medico-Surgical Encyclopedia. We focus on measures to prevent drug nephrotoxicity which consist in determining populations at risk, taking into account or eliminating contributing factors and adjusting the dosage of drugs to renal function

The objective of this review is to summarize the renal effects of NSAIDs, the role of Cox-2 in the kidney and the effects of new specific inhibitors of Cox-2 on the kidney.

Keywords

Anti-inflammatory, Nephrotoxicity, Renal toxicity Inflammation

Résumé

Le rein est en effet un organe particulièrement vulnérable à la toxicité des médicaments présents dans l'organisme. Par ailleurs, l'existence d'un gradient osmotique cortico médullaire favorise l'accumulation interstitielle des agents toxiques au niveau des papilles et de la zone médullaire. Le rôle fondamental du tubule rénal dans la réabsorption des solutés expose également le rein à une concentration particulièrement élevée de substances médicamenteuses tant dans la lumière tubulaire que dans la cellule tubulaire. Ainsi, l'atteinte rénale médicamenteuse peut concerner l'intégralité de la structure rénale : les glomérules, les tubules, le tissu interstitiel et les vaisseaux. Nous traitons de la néphrotoxicité des médicaments en nous arrêtant plus en détail sur la néphrotoxicité des traitements anti-infectieux (antibactériens, antifongiques, antipaludéens et antiviraux), la toxicité rénale des médicaments antalgiques (dont les anti-inflammatoires non stéroïdiens) et des médicaments anticancéreux étant déjà traités dans l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Nous mettons l'accent sur les mesures de prévention de la néphrotoxicité des médicaments qui consistent dans la détermination des populations à risque, la prise en compte ou l'élimination des facteurs favorisants et l'adaptation de la posologie des médicaments à la fonction rénale.

L'objectif de cette revue est de résumer les effets rénaux des AINS, le rôle de la inhibiteurs spécifiques de la Cox- Cox-2 au niveau rénal et les effets des nouveaux 2 sur le rein.

Mots clés

Inflammation, Anti-inflammatoire, Néphrotoxicité, Toxicité rénal

LISTE DES ABRIVIATIONS

Abréviation	Signification
ADH	Anti Diuretic Hormone
AJG	appareil juxta-glomérulaire
AmUr	Ammonium Urate
CaOx	calcium oxalat
CLOA	Combinaison Linéaire d'Orbitales Atomiques
DFG	Debit de Filtration Glomérulaire
AA	Acide arachidonique
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AIS	Anti-inflammatoire stéroïdien
COX	Cyclooxygénase
CSE	Contrôle standard d'endotoxine
DT	Dilution testée
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IL	Interleukines
LP	Libération prolongée
PGI2	Prostacycline
PG	Prostaglandine

LISTE DE TABLEAUX

Tableau	Titre	Page
01	Principaux effets des prostaglandines et des thromboxanes	37
02	Interactions d'ordre pharmacodynamique et d'ordre pharmacocinétique entre les AINS et d'autres médicaments.	48

LISTE DES FIGUER

Fig	Titre	page
01	Anatomie générale de l'appareil urinaire	04
02	La position du système urinaire au voisinage d'autres organes	05
03	Schéma d'anatomie interne et la morphologie externe du rein	07
04	Schéma d'un néphron rénal	08
05	Localisation des principaux processus de transport dans les parties de néphron	09
06	.Schéma morphologique d'un glomérule et l'appareil juxta-glomérulaire	11
07	Structure de la vessie et de l'urètre	12
08	Procédure de formation d'urine dans le néphron	14
09	Forces déterminant la filtration glomérulaire et la pression nette de filtration	17
10	Voies principales de la métabolisation de l'acide arachidonique	21
11	Modelé tridimensionnel de la structure de cyclo-oxygenase	26
12	Inhibition de la COX-2 par un coxib	28

Introduction générale

L'appareil urinaire est un véritable filtre vivant, il assure l'homéostasie du milieu intérieur, comprend les *deux reins* et des organes d'annexes (*les deux uretères, la vessie et l'urètre*) dont la fonction principale consiste à l'élimination des déchets plus l'eau sous forme d'urine après digestion des aliments. Lors de la première étape de la production de l'urine, l'eau et les solutés qu'elle contient passent du plasma dans la lumière de tubules appelés *néphron* (structure tissulaire des deux reins) qui sont les constituants élémentaires de la plus grande partie de tissu rénal. Ces tubules modifient la composition du liquide au cours de son écoulement. Le liquide ainsi modifié quitte le rein et s'écoule dans un conduit tubulaire, l'urètre. Il y a deux uretères, chacun conduisant d'un rein à la vessie. La vessie est un réservoir dans lequel s'accumule l'urine. Elle se remplit puis, par action réflexe, se contracte et expulse l'urine par un unique conduit tubulaire, l'urètre.

L'inflammation est une réaction défensive fondamentale du corps (Sowemimo et al-2013), qui peut être provoquée par de nombreux stimuli (agents infectieux, ischémie, interactions antigène-anticorps, lésions tissulaires,...) (Rotelli et al. 2003), elle est nécessaire pour l'élimination de l'agent nuisible et à restaurer l'homéostasie, conduisant finalement à la résolution et la réparation tissulaire (Coutinho et Chapman, 2011).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde, que ce soit dans le contexte de la prescription médicale, ou de l'automédication.

En effet, plus de 300 millions de personnes dans le monde prennent des AINS. Pour 30 millions de patients, la prise d'anti inflammatoire non stéroïdien est quotidienne.

L'inflammation étant un processus ubiquitaire, on comprend la très grande fréquence de prescription de ces médicaments. Leurs propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires (à des doses plus élevées) expliquent leur large utilisation

Symptomatique. Mais leur bénéfice thérapeutique est souvent limité par la survenue d'effets indésirables : digestifs, cutanéomuqueux, rénaux, vasculaires, gynécologiques obstétricaux.

L'inflammation présentera des aspects morphologiques différents selon son caractère aiguë ou chronique (Fermeax et Maubon, 2004).

L'inflammation aiguë est la réponse initiale du système immunitaire caractérisée par des lésions tissulaires qui dure une courte période, par contre l'inflammation chronique est une réaction de longue durée et qui entraîne simultanément une inflammation continue et une lésion tissulaire aggravée.

Parfois l'inflammation peut être néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, du siège de l'inflammation, par anomalies des régulations du processus inflammatoire, ou par anomalie quantitative ou qualitative des cellules intervenant dans l'inflammation. Elle peut se développer également en certaines maladies comme la maladie d'Alzheimer, l'arthrite rhumatoïde, l'arthrose, l'athérosclérose, l'obésité, le diabète, l'asthme et le cancer (Jain et al., 2014 ; Vildomiu et al., 2016).

La thérapeutique anti-inflammatoire est destinée à contrôler l'excès de réaction aspécifique des tissus et à éviter la transformation de la phase aiguë de l'inflammation en phase chronique.

Les anti-inflammatoires (stéroïdiens et non stéroïdiens) sont utilisés dans tous les domaines de la pathologie. Ils appartiennent à des classes chimiques différentes les unes des autres et sont souvent doués en outre d'une activité antipyrétique et antalgique périphérique (Muster, 2005).

De nos jours, malgré les progrès réalisés en médecine, l'utilisation routinière d'anti inflammatoires de synthèse est remise en question du fait d'effets négatifs sur la santé qui leur ont été récemment attribués, ces effets sont d'autant plus importants que la posologie est élevée et que le traitement anti-inflammatoire est prolongé (Bourkhiss et al., 2010).

I. Anatomie de l'appareil urinaire :

L'appareil urinaire a pour fonction d'épurer le sang d'un certain nombre des déchets

Résultant du métabolisme de l'organisme et le rejeter à l'extérieur sous forme d'urine.

L'appareil urinaire est constitué par :

1. les deux reins qui sécrètent l'urine
2. Les deux uretères qui conduisent l'urine sécrétée des reins à la vessie
3. La vessie qui sert de réservoir aux urines entre les mictions
4. L'urètre qui permet l'évacuation des urines et qui est très différent chez l'homme et chez la femme. Cette évacuation est périodique et appelée la miction. (**Fig 1**)

L'ensemble est situé à l'extérieur de la cavité péritonéale. (**Chevrel et al., 1991**)

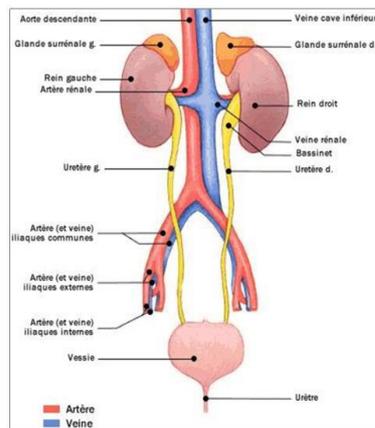


Fig. 1 : Anatomie générale de l'appareil urinaire (**Nicole, 2009**)

I. 1. Anatomie des reins :

I. 1.1. Situation et anatomie externe :

Les reins sont des organes pleins, sécréteurs de l'urine. Ils sont situés de part et d'autre de la colonne vertébrale, dans la région lombaire, contre la paroi postérieure de l'abdomen. La surface des reins est lisse chez l'adulte et polylobulée chez l'enfant. Leur couleur est rouge sombre, leur consistance ferme. Chez l'adulte jeune, leurs dimensions moyennes sont : 12 cm de hauteur, 6 cm de largeur et 3 cm d'épaisseur. La hauteur des reins est proportionnelle à la taille de l'individu. Le hile rénal a une hauteur de 3 cm et une épaisseur de 1,5 cm ; Ils ont la forme d'haricot à grand axe longitudinal, légèrement oblique de dedans en dehors ; le bord externe est convexe.

Chaque rein pèse environ 140 g chez l'homme et 125 g chez la femme. Le rein gauche est légèrement plus dimensionné que le droit. Les reins et les voies urinaires contractent des rapports à des groupes différents d'organes (Sampaio ; 2000).

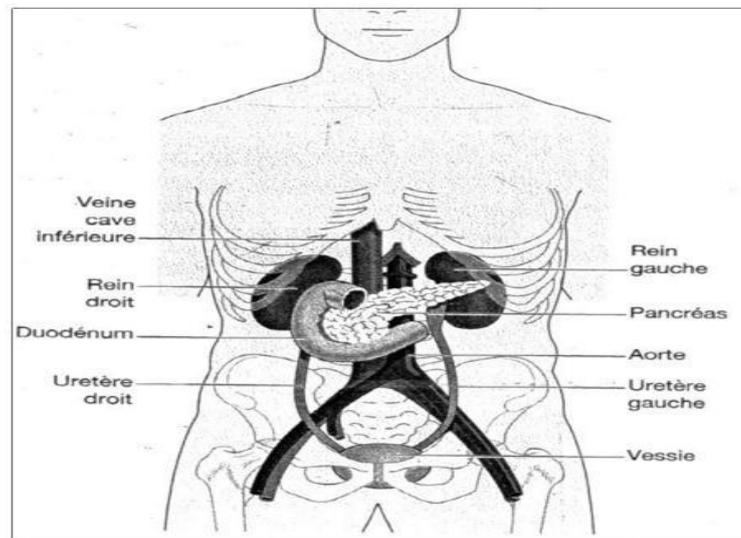


Fig. 2 : La position du système urinaire au voisinage des autres organes (Anne et al., 2007)

Trois couches de tissus enveloppent chaque rein. La couche profonde, nommée capsule fibreuse, est une feuille lisse et transparente du tissu conjonctif dense et irrégulier, situé dans le prolongement de la couche externe de l'uretère, elle sert de protection contre les traumatismes et contribue à maintenir la forme du rein. La couche intermédiaire, appelée capsule adipeuse, est une masse de tissu adipeux qui entoure la capsule fibreuse. Elle protège aussi le rein contre les traumatismes et tient

Fermement en place dans la cavité abdominale. La couche superficielle, nommée fascia rénal, est aussi une fine couche de tissu conjonctif dense irrégulier, qui attache le rein aux structures avoisinantes et à la paroi abdominale. Sur la face antérieure du rein, le fascia rénal se trouve derrière le péritoine (Cavendish, 1995).

I 1.2. Anatomie interne et structure microscopique du rein :

Une coupe frontale d'un rein (Fig. 3D) montre une région externe rougeâtre, appelée Cortex rénal (*cortex* : écorce), et une région interne brune rougeâtre, appelée médulla rénale (*medulla* : moelle).

La médulla est constituée de 8 à 18 pyramides rénales (pyramides de Malpighi) de forme conique (Charier, 2002). Les bases des pyramides font face au cortex, tandis que leur sommets, appelés papilles rénales, sont orientés vers le hile rénal. Les pyramides sont séparées par des prolongements du tissu cortical appelés colonnes rénales. Ensemble, le cortex rénal et les pyramides rénales de la médulla constituent le parenchyme (partie fonctionnel du rein) ; du point de vue structurel, le parenchyme rénal contient approximativement 1 million de structure macroscopique appelées néphrons. L'urine produite par les néphrons se jette dans des conduits larges, les tubules rénaux droits qui traversent les papilles rénales des pyramides et débouchent sur des structures de coupe appelées calices rénaux mineurs et majeurs. Chaque rein possède de 8 à 18 calices mineurs et 2 à 3 calices majeurs. Chacun des calices mineurs reçoit l'urine des tubules rénaux droits qui passent dans une papille rénale et la déverse dans un calice majeur. De là, l'urine se jette dans une grande cavité unique appelée bassinnet, ou pelvis rénal (pelvis : bassin), et s'écoule dans l'uretère pour se rendre jusqu'à la vessie. Le hile s'élargit à l'intérieur du rein pour former une cavité appelé sinus rénal, qui contient une partie du bassinnet, les calices et les ramifications des nerfs et des vaisseaux sanguins rénaux. (Laville et *al.*, 2007) Environ 80% des néphrons sont

contenus presque entièrement dans le corticale (néphrons corticaux), mais 20% restants appelés néphrons juxtamédullaire, plongent profondément dans la médullaire. Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein, chaque rein contient environ 1 million de néphrons (Dee-Ungl et *al.*, 2007)

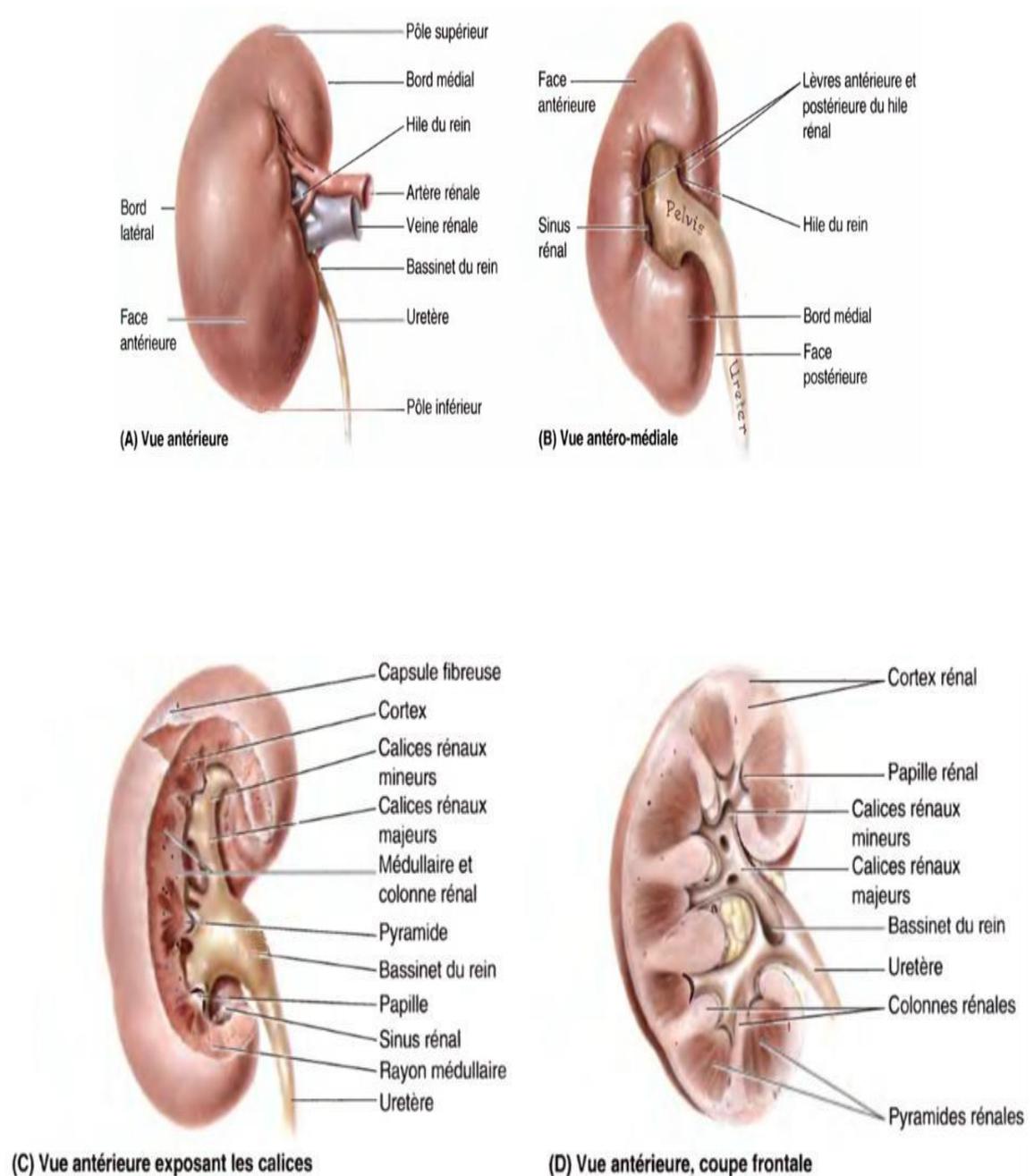


Fig. 3 : Schéma d'anatomie interne et morphologie externe du rein (Tortora et *al.*, 2007)

I. 1-3. L'anatomie structurelle d'un néphron :

Le néphron est un élément qui élabore l'urine, il est constitué par :

- Un segment initial, *le corpuscule de Malpighi*, formé par un peloton de vaisseaux capillaires,

le glomérule, qui est le siège de la filtration initial, il est entouré par une enveloppe à double paroi,

la capsule de Bowmann.

- Un segment distal, formé par un tube long et flexueux, le lieu de contrôle de la concentration

et de la composition chimique du sang ; il comporte lui-même différentes parties et qui décrit un

trajet en épingle de chevaux avant de se terminer au centre du rein ou il s'abouche dans la voie excrétrice (Hadji, 2008)

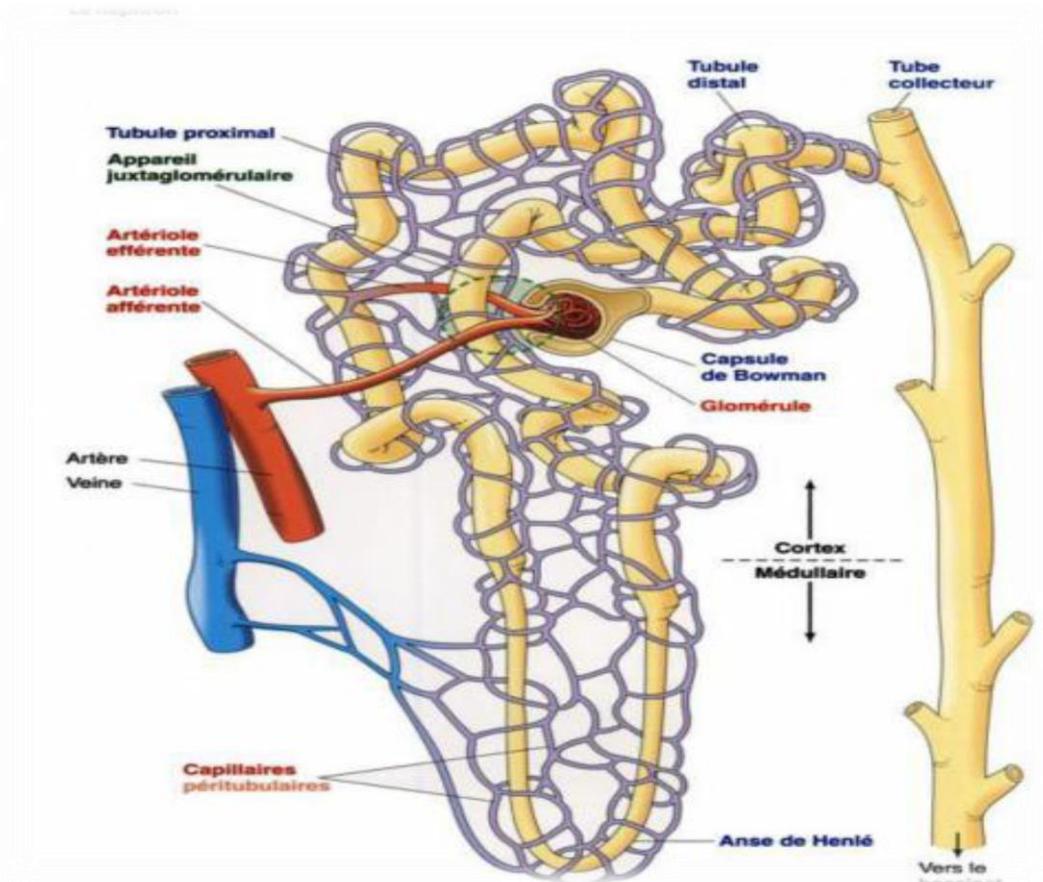


Fig 4 : Structure d'un néphron (Silbernagl et *al.*, 2001)

Le glomérule rénal ou corpuscule de Malpighi est une vésicule de 175 à 200 μm de diamètre formée d'une capsule, la capsule de Bowman disposée autour d'un peloton vasculaire formé de trois à six capillaires en forme d'anse.

Cette vésicule présente deux pôles diamétralement opposés : un pôle vasculaire par elle où pénètre une artériole afférente et sort une artériole efférente et un pôle urinaire d'où part le tube contourné proximal TCP (fig. 4). La capsule de Bowman est composée de deux feuillets :

* l'un pariétal formant la limite externe du glomérule, l'autre dit viscéral tapissant la face externe des capillaires. Les deux feuillets délimitent un espace ou chambre glomérulaire en continuité avec la lumière du TCP (Lacombe, 2006)

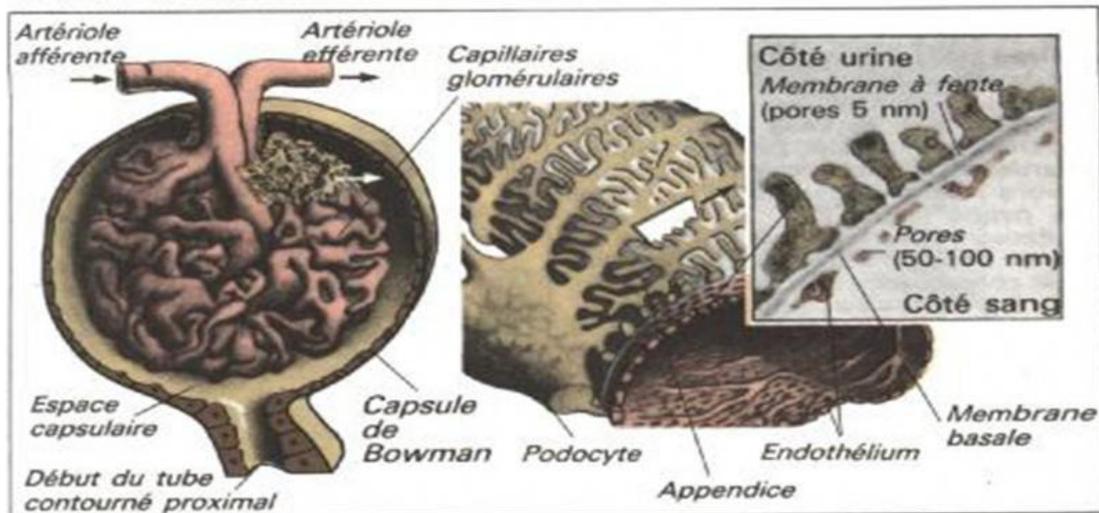


Fig. 5 : Structure d'un glomérule (Silbernagl et *al.*, 2001)

Le corpuscule de Malpighi, est le lieu de filtration du sang sous l'effet de la pression hydrostatique qui entraîne la formation de filtrat (contient l'eau, du glucose, certains acides aminés, des ions Na^+ , Cl^- , HCO_3^- , K^+ , de l'acide urique, de la créatinine et d'autres solutés de même concentrations que celles du plasma sanguin), les protéines plasmatiques et les éléments cellulaires du sang ne traversent habituellement pas cette membrane ; cette filtration va produire l'urine primitive (Silbernagl et *al.*, 2001).

I- 1-4-Anatomie et la fonction des tubules d'un néphron et le tube collecteur:

Le tubule rénal comprend trois segments : un tubule rénal contourné proximal, au contact du corpuscule rénal, puis des tubules rénaux droits descendant et ascendant qui constituent l'anse du néphron (ou anse de Henlé), et enfin un tubule contourné distal qui se jette dans un tubule collecteur (J-P Chevrel, et *al.*, 1991).

I-1-4-a- Le segment proximal :

Il fait suite au glomérule, partant du pôle urinaire. Il est large de 50 à 65 μm . Il est constitué de deux portions : portion contourné (tube contourné proximal =TCP) et portion droite (tube droit proximal= TDP), qui sont situés dans le cortex rénal. Sa paroi

est formée d'un épithélium cubique simple reposant sur une membrane basale à noyau arrondi en position médiane (Lacombe, 2006).

La fonction de tube proximal est la réabsorption des solutés tels que : le glucose, les Acides aminés, les ions Na^+ , Cl^- , HCO_3^- , K^+ , l'urée et la réabsorption d'eau accompagnant la réabsorption de sodium et de glucose. Ainsi que la sécrétion d'ions H^+ , NH_4^+ et d'autre petite quantité de créatinine. Il intervient au processus d'ammoniogénèse (Silbernagl, et *al.*, 2001).

I- 1-4-b-Le ségment moyen (anse de Henlé) :

L'anse de Henlé est une portion en forme de U dont les parties hautes larges sont réunies par une portion basse grêle (fine), qui plonge dans le médulla rénale. Elle comporte deux portions :

1. une descendante grêle de 15 μm de diamètre, bordée par un épithélium endothéliforme
2. Un ascendant large de 30 μm de diamètre, bordée par un épithélium cubique bas pauvre en organites (Lacombe, 2006).

La branche descendante participe à la réabsorption d'eau accompagnant à la réabsorption de sodium et de glucose, ainsi que la sécrétion de l'urée. Par contre la branche ascendante joue un rôle dans la réabsorption des ions Na^+ , Cl^- et K^+ (Silbernagl et *al.*, 2001).

I. 1-4-c. Le ségment distal (tube contourné distal=TCD) :

Il fait suite à la branche montante de l'anse de Henlé. Il a un diamètre moyen de 40 μm .

Il est constitué d'un épithélium cubique simple avec inter digitations basales et latérales, sans bordure en brosse ; les microvillosités apicales sont présentes mais moins développées (moins nombreuses, moins longues) (Lacombe, 2006).

Après un court trajet rectiligne, l'anse de Henlé devient sinueuse et forme le tube contourné distal qui avant de se jeter dans un tube collecteur de la pyramide de Ferrein, marque un bref passage à proximité du pôle vasculaire du glomérule d'origine. A ce niveau il forme la macula dense et participe à la formation de l'appareil juxta-glomérulaire (Lacombe, 2006).

Le TCD est impliqué dans le contrôle de l'équilibre acide-base et de la concentration de l'urine par le processus de réabsorption variable contrôlée d'eau et de Na⁺ et la réabsorption des ions Na⁺, Cl⁻, HCO₃⁻ et du glucose, ainsi participe à la sécrétion de K⁺ et H⁺ (Silbernagl et *al.*, 2001).

I. 1-4-d. Le tube collecteur :

Les tubes collecteurs naissent dans la région corticale et pénètrent dans la médullaire où ils forment les tubes de Bellini. Leur lumière est bordée par des cellules cubiques dont la hauteur augmente au fur et à mesure le calibre des tubes augmente. Le cytoplasme des cellules est clair car pauvre en organites (Lacombe, 2006).

Le TC intervient dans la concentration finale de l'urine sous la dépendance de l'hormone antidiurétique (ADH) par la réabsorption d'eau et aussi les ions Na⁺ sous l'influence de l'aldostérone, ainsi que des ions HCO₃⁻ (nouveaux), Cl⁻ et de l'urée. Elle participe aussi à la sécrétion d'ions K⁺ et H⁺ (Silbernagl et *al.*, 200

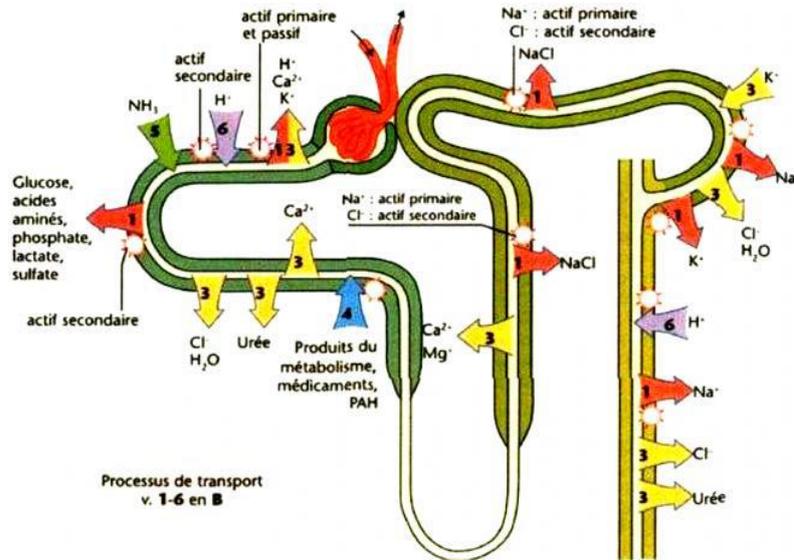


Fig. 6 : Localisation des principaux processus de transport dans les tubules de néphron (Silbernagl et *al.*, 2001)

I. 1.4.e. Appareil juxta-glomérulaire :

L'appareil juxta-glomérulaire (AJG) est formé par l'association au pôle vasculaire du glomérule des artères afférente et efférente, de la macula dense et des cellules du lacis. A ce niveau on distingue une capsule fibreuse : capsule de Bowman (tissu conjonctif dense) tapissée d'un épithélium : un feuillet pariétal qui forme la limite interne de la capsule ; un viscéral (réflexion du feuillet précédent au niveau du pôle vasculaire) qui recouvre les capillaires ; entre les deux feuillets : chambre glomérulaire (ou chambre urinaire) qui se prolonge au niveau du pôle urinaire ;

La macula dense, qui est un amas de grandes cellules situées dans la paroi du tubule.

L'AJG est impliqué dans le maintien de la pression artérielle et de la volémie en produisant une hormone : la rénine (Steven et *al.*, 2006).

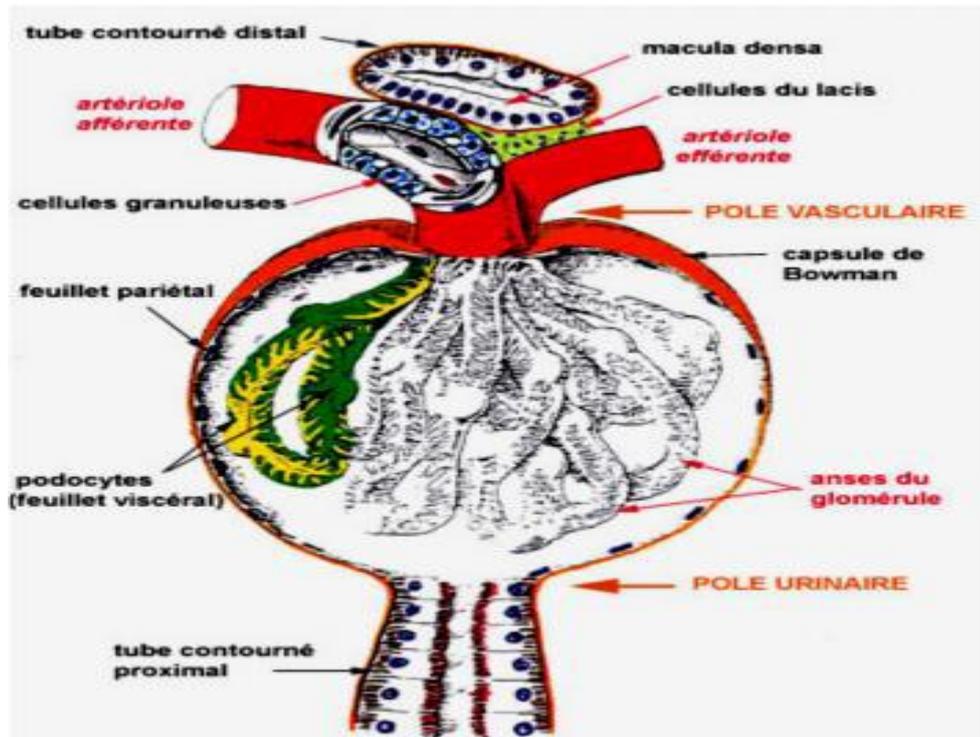


Fig. 7 : Schéma morphologique d'un glomérule et l'appareil juxta-glomérulaire (Nicole, 2009)

I. 1-5. Anatomie des voies urinaires excrétrices :

Les voies urinaires sont constituées par l'ensemble des conduits que l'urine traverse depuis les reins jusqu'au milieu extérieur ; elle comprend : les calices, le bassinet, l'uretère, la vessie et l'urètre.

I. 1-5-a. Les calices :

Ce sont des tubes creux, de deux types :

a. Les petits calices (les calices mineurs) : sont des conduits moulés sur les papilles rénales. Ils forment ainsi des cavités convexes vers l'extérieur, dont le nombre est égal à celui des papilles rénales (de huit à dix). D'une longueur de 1 à 2 cm, ils s'insèrent sur le pourtour des aires criblées par un anneau fibreux circulaire appelé fornix. Les calices mineurs sont multidirectionnels et, comme pour les papilles, il existe des calices

mineurs simples et composés. Un calice mineur composé est plus large et correspond à la réunion de plusieurs calices simples autour d'une papille composée.

Ils s'insèrent autour des pyramides de Malpighi et coiffent leur sommet, ils recueillent l'urine émise par ces pyramides. Les petits calices s'unissent entre eux et forment des tubes plus larges (Vincent et *al.*, 2006).

b. Les grands calices (Les calices majeurs) : sont formés par la confluence de deux à quatre calices mineurs. D'un nombre variant de deux à cinq, les calices majeurs sont disposés dans le plan frontal du rein. Dans 65 % des cas, il existe deux calices majeurs, supérieur et inférieur, et dans 32 % des cas, trois : supérieur, moyen et inférieur. La longueur et la largeur des calices majeurs est variable, mais ils confluent tous vers le pelvis rénal. Le calice majeur supérieur est long et étroit, ascendant vers le pôle supérieur, dans la continuité de l'axe urétéral. Le calice majeur inférieur est plus court et plus large, légèrement descendant vers le pôle inférieur, faisant un angle de 60° avec l'axe urétéral. Il reçoit les calices mineurs moyens, sauf quand il existe un calice majeur moyen qui se draine alors dans le pelvis rénal avec un angle de 90° par rapport à l'axe vertical de l'uretère (Vincent et *al.*, 2006).

I. 1-5-b. le pelvis rénal (Bassin) :

Il résulte de l'union des grands calices, il constitue au niveau de chaque rein un réservoir qui collecte l'urine sécrétée et la déverse dans l'uretère. Il a une forme triangulaire. Il est aplati d'avant en arrière et possède :

- deux faces, antérieure et postérieure ;
- un bord médial presque vertical ;
- un bord inférieur horizontal et concave ;
- un sommet, inférieur, qui répond à l'abouchement de l'uretère pour former la jonction pyélourétérale;
- une base, qui reçoit les calices majeurs dans le sinus rénal.

Le pelvis rénal est un organe contractile ce qui aide à la progression de l'urine dans les voies urinaires (Henry et *al.*, 2008).

I. 1-5-c. L'uretère :

Les uretères, droit et gauche, sont les conduits urinaires rétro-péritonéales qui relient les pelvis rénaux à la vessie. Les uretères s'étendent de la jonction pyélo-urétérale jusqu'au méat urétéral dans la vessie. Chez l'adulte, ils mesurent de 25 à 30 cm de long et ont un diamètre interne de 2 à 5 mm. Ils sont divisés en quatre segments : lombaire (de 10 à 12 cm), iliaque (de 3 à 4 cm), pelvien (de 10 à 12 cm) et intra vésical ou intra mural (2 cm). Ils se terminent dans la vessie par un trajet oblique sous-muqueux et participent à la constitution du trigone vésical ; les orifices des deux uretères sont distants de 2 cm environ l'un de l'autre (Henry et *al.*, 2008).

I. 1.5.d. La vessie :

La vessie est située dans le petit bassin, dont elle est l'organe le plus antérieur, juste derrière le pubis et la symphyse pubienne ; en arrière, elle répond au rectum chez l'homme, à l'utérus et au vagin chez la femme ; en haut, elle est recouverte par le péritoine. La vessie est l'organe réservoir de l'urine, lorsqu'elle est vide, la vessie est aplatie de haut en bas et lorsqu'elle est pleine, elle devient ovoïde à grosse extrémité postérieur et inférieur et sa structure est identique au 1/3 inférieur de l'uretère. La paroi vésicale reçoit trois orifices : les orifices des deux uretères et un orifice médian, celui de l'urètre ; ces trois forment le trigone. L'adventice est riche en adipocytes. L'adventice se transforme en séreuse au contact du péritoine. La paroi de la vessie comporte une couche de fibres musculaire, appelée détrusor ; c'est la contraction du détrusor qui assure l'évacuation de la vessie. La capacité de la vessie est variable : le

besoin d'uriner est ressenti pour une contenance moyenne de 300 ml environ, c'est la capacité physiologique (Henry et *al.*, 2008).

I. 1-5-e. L'urètre :

C'est un canal creux qui va du col vésical au méat urinaire. Son aspect est différent dans les deux sexes :

a. Chez l'homme : L'urètre est long de 16 cm de moyenne et son trajet comporte différentes portions : dès son origine au niveau de la vessie, il s'enfonce dans la prostate et traverse cette glande, c'est l'urètre prostatique ; à sa sortie de la prostate, il est entouré par un muscle, le sphincter strié de l'urètre, dont la contraction permet de résister au besoin d'uriner ; l'urètre traverse ensuite le périnée, c'est l'urètre périnéal ; enfin il pénètre dans un organe érectile, le corps spongieux, c'est

l'urètre spongieux, dont il suit le trajet sur toute la longueur de la verge ; l'urètre se termine à l'extrémité antérieure de la verge, au niveau du gland par un orifice, le méat urétral. L'urètre a un calibre très variable, en moyenne de 7 mm (Henry et *al.*, 2008).

b. Chez la femme : L'urètre est très court, sa longueur ne dépasse pas 3 cm ; il descend en avant du vagin et s'ouvre à la partie antérieure de la vulve. Il est lui aussi doté d'un sphincter strié qui assure la continence volontaire (Henry et *al.*, 2008).

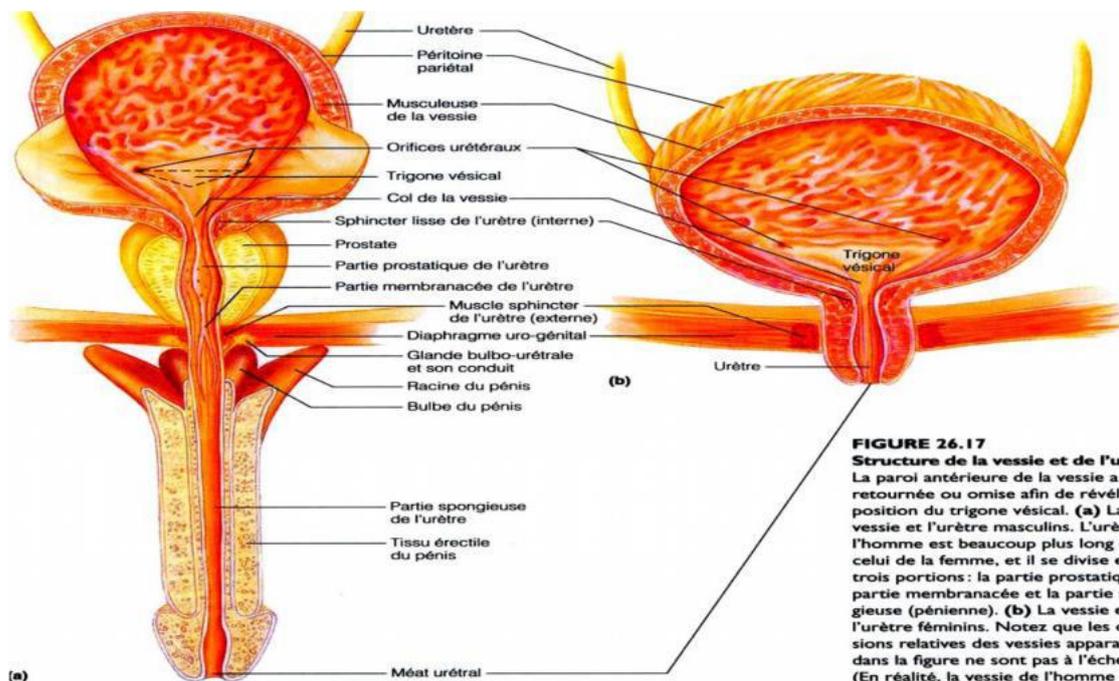


Fig 8: Structure de la vessie et de l'urètre chez les deux sexes (Tortora et *al.*, 2007)

I. 1-6. La fonction et la physiologie rénale :

Les fonctions propres des reins ont pour la plupart un rôle dans le maintien de la

Stabilité du milieu intérieur par ces mécanismes :

1. Maintien de l'équilibre hydrique de l'organisme.
2. Maintien de l'osmolarité appropriée des liquides de l'organisme essentiellement par L'ajustement de l'élimination de l'eau. Cette fonction est importante pour prévenir l'entrée d'eau dans les cellules ou sa sortie hors d'elles par osmose ce qui aurait des conséquences néfastes sur leur volume
3. Régulation de la quantité et de la concentration de la plupart des ions dans le liquide extracellulaire, qu'y compris Na^+ , Cl^- , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , et H^+ . Des variations même faibles de la concentration de ces électrolytes risquent d'avoir des conséquences importantes. Par exemple, la Modification de la concentration de K^+ dans le LEC peut entraîner des troubles mortels du fonctionnement du cœur.
4. Maintien du volume plasmatique normal, ce qui contribue à la régulation à long terme de la pression artérielle et est lié à l'effet des reins sur l'équilibre de l'eau et du sel (Na^+ , Cl^-).
5. Contribution au maintien de l'équilibre acido-basique grâce aux ajustements de l'élimination de H^+ et du HCO_3^- dans l'urine.
6. Excrétion de produits de déchets du métabolisme tels que l'urée, l'acide urique et la créatinine. Si ces déchets s'accumulaient, ils seraient toxiques notamment pour le système nerveux central.
7. Excrétion de nombreuses substances étrangers telles que des médicaments, des additifs alimentaires, des pesticides,...etc. ayant pénétré dans l'organisme.
8. Sécrétion d'érythropoïétine, une hormone qui stimule la production de globules rouges.

9. Sécrétion de rénine, un enzyme qui est à l'origine d'une chaîne de réactions importantes pour la conversation du sel par les reins.

10. Conversation de la vitamine D en sa forme active (Sherwood, 2006).

I. 1-7. La physiologie des tubules du néphron :

Pour produire l'urine, le néphron et le tubule rénal collecteur accomplissent trois

Processus rénaux de base, soit la filtration glomérulaire, la réabsorption tubulaire et la sécrétion tubulaire. Le néphron assure la filtration, mais aussi une fonction de réabsorption et sécrétion. La filtration est le mouvement de liquide du sang vers la lumière du néphron, il a lieu uniquement dans

le corpuscule rénal ou les parois des capillaires glomérulaires et de la capsule de Bowman sont agencées de manière à permettre le flux net de liquide.

Une fois que le liquide filtré (appelé filtrat ou urine primitive) est passé dans la lumière du néphron, il est donc sorti du milieu intérieur. L'urine primitive qui provient de la capsule de Bowman va être modifiée par réabsorption et sécrétion. La réabsorption est le retour vers le sang capillaire péri tubulaire de substances contenues à l'intérieur de la lumière du tubule, dans l'urine primitive. La sécrétion est au contraire l'extraction de molécules particulières contenues dans le

Sang et leur passage dans l'urine primitive du tubule. Bien que la sécrétion soit, comme la filtration glomérulaire, un passage de substances du sang vers le tubule, c'est un processus plus sélectif (Dee-Ungl et *al.*, 2007).

1. Définition de la réaction inflammatoire

L'inflammation constitue l'un des mécanismes les plus importants des défenses de l'organisme. Elle peut être définie comme la réponse locale des tissus à toute sorte d'agression, c'est une réaction caractérisée par des signes cardinaux, rougeur et gonflement, chaleur et douleur (Carole et *al.*, 1998).

L'inflammation est impliquée dans la pathogenèse de nombreuses maladies, telles que le diabète, les maladies cardiovasculaires, neuro dégénératives, le cancer et d'autres

maladies mortelles Il s'agit d'un processus physiologique de défense de l'organisme contre les différentes agressions responsables d'une altération tissulaire et d'une perturbation de l'état général. On parle ici d'un phénomène physiologique bénéfique pour l'organisme, dénommé

»Inflammation aigue ». L'aspect négatif de ce phénomène intervient quand l'inflammation dure et devient chronique. Dans ce cas, elle devient défavorable et doit être contrôlée par des traitements médicamenteux (Philippe, 2008).

2. Médiateurs de la réaction inflammatoire

L'inflammation fait intervenir des cellules (granulocytes, mastocytes, macrophages, plaquettes, fibroblastes, lymphocytes et cellules endothéliales), des vaisseaux, des modifications de la matrice extracellulaire et de nombreux médiateurs chimiques qui peuvent être pro ou anti inflammatoires et qui peuvent modifier ou entretenir la réponse inflammatoire en agissant sur les différentes cellules impliquées dans cette dernière (Muster D, 2005).

Dans ce chapitre, nous s'intéressons aux médiateurs solubles de l'inflammation, qui proviennent du plasma ou des cellules :

•**Les médiateurs d'origine plasmatique** : sont présents dans le plasma sous forme de précurseurs qui doivent être activés pour acquérir leurs propriétés, ce sont les facteurs de la coagulation ; les kinines et le complément.

•**Les médiateurs d'origine cellulaire** : sont soit préformés et séquestrés dans des granules intracellulaires qui se libèrent suite à un stimulus inflammatoire, ce sont la sérotonine et l'histamine.

Soit synthétisés de novo en réponse à un stimulus, tel que : les cytokines et les autacoides.

Les autacoides: médiateurs lipidiques qui dérivent des phospholipides membranaires, deux familles des autocides ont été identifiées:

-Le PAF (Facteur d'activation plaquettaire)

-Les eicosanoïdes.

Dans les conditions physiologiques, la régulation du déroulement de la réaction inflammatoire implique que les médiateurs soient rapidement détruits ou inactivés par un ou plusieurs inhibiteurs (Espinosa et al., 2010).

3-Biosynthèse des eicosanoïdes

Les eicosanoïdes ; sont des dérivés d'acides gras issus des phospholipides membranaires et classés en prostaglandines, prostacyclines, thromboxanes et leucotriènes .

Pour la majorité d'entre eux, il s'agit de dérivés de l'acide arachidonique ou eicosatétraénoïque dont la structure comporte 20 atomes de carbone et 4 doubles liaisons.

L'acide arachidonique est libéré des phospholipides membranaires sous l'influence de la phospholipase A2 activée, au cours de l'inflammation, par des stimuli chimiques ou mécaniques. Cet acide sert de substrat à la cyclo oxygénase et aux lipo oxygénases (Voir annexe I).

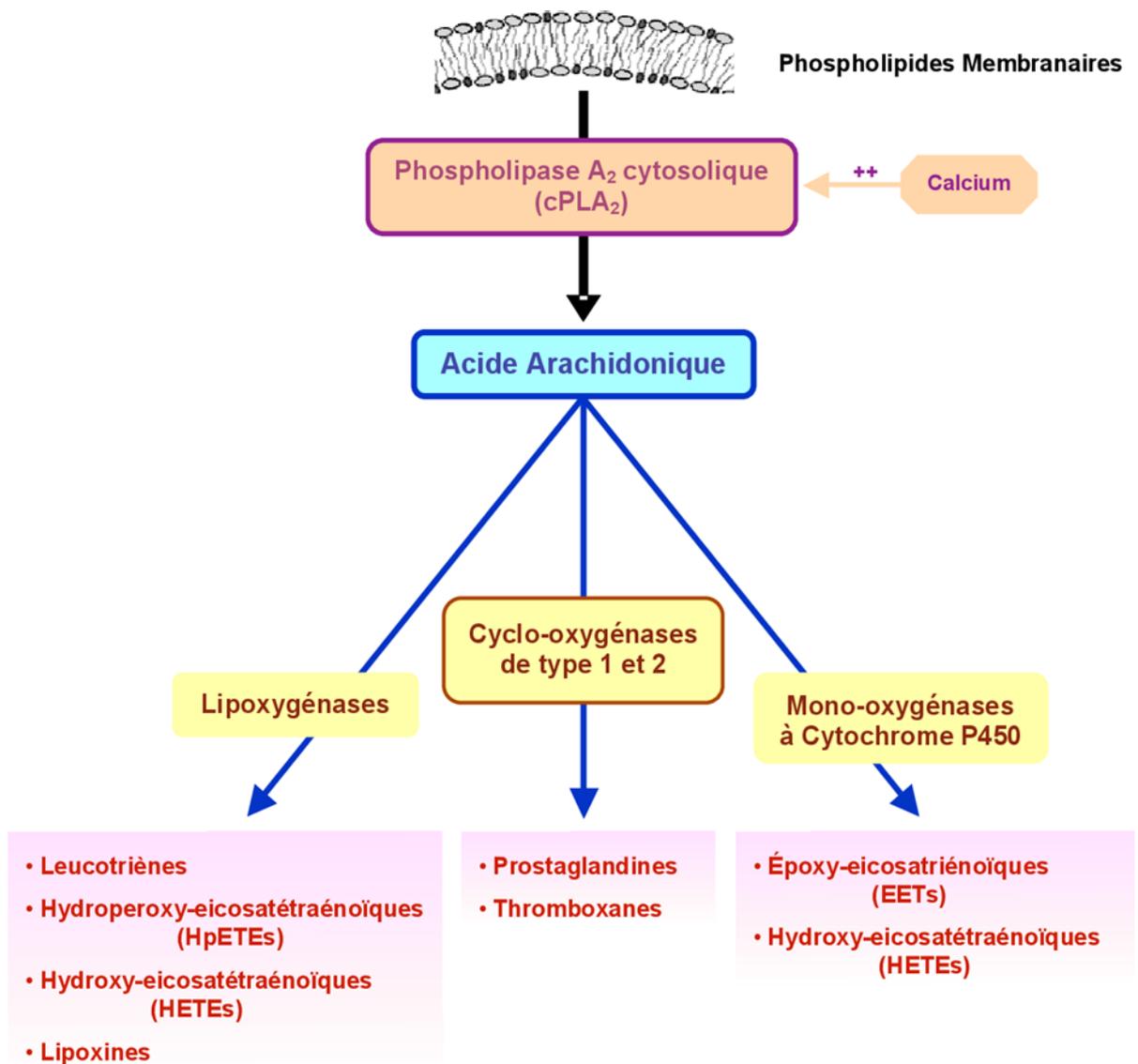


Figure 09 : Voies principales de la métabolisation de l'acide arachidonique

(d'après Attwell et al., 2010)

3.1 .Voie de la lipooxygénase

Les lipooxygénases ; sont des d'oxygénases non héminiques intervenants dans l'oxydation de l'acide arachidonique, ce qui conduit à des hydroperoxy acides et des leucotriènes (LTB₄, LTC₄, LTD₄ et LTE₄), ainsi qu'à d'autres composés dont la structure et les propriétés ressemblent à celles des leucotriènes (lipoxines et [hépoxylines) .(Risser et al., 2009).

Les leucotriènes ; augmentent la perméabilité vasculaire et exercent une action chimiotactique sur les polynucléaires neutrophiles. En association avec les prostaglandines, ils peuvent déclencher l'ensemble des symptômes caractéristiques de l'inflammation (Lelong et al., 2012).

Ils provoquent une agrégation plaquettaire, ainsi qu'une bronchoconstriction avec hypersécrétion bronchique (Nicolas et al., 2001).

3.2 .Voie de la cyclo oxygénase

On distingue deux iso enzymes de la cyclo oxygénase:

- La cyclo oxygénase de type 1 ou COX1 : constitutive, présente au niveau de l'estomac, du rein et des thrombocytes, elle permet la synthèse des

Prostaglandines au niveau d'estomac et des reins, des Prost cyclines au niveau de la muqueuse gastrique et des cellules endothéliales et du thromboxanes A₂ au niveau plaquettaire.

- La cyclooxygénase de type 2 ou COX2 : inductible par des cytokines comme l'IL-1

et le TNF- α et les substances mitogènes. Présente au niveau des fibroblastes, des macrophages, des chondrocytes et de l'utérus. Leur expression est inhibée par les glucocorticoïdes. L'oxydation de l'acide arachidonique par ces cyclooxygénases conduit à la formation des endoperoxydes PGH₂ et PGB₂ qui seront à l'origine des prostaglandines (PGE₂, PGF₂, PGI₂) et des thromboxanes TXA₂

NB : Le terme PG désigne une prostaglandine, les lettres majuscules E, F, I, H ect, dépendent de substituants fixés au cycle cyclopentanique et le chiffre qui suit désigne le

nombre de doubles liaisons présentes au niveau des deux chaînes fixées au cycle. Les lettres α et β caractérisent les isomères [6]. Le tableau 1 ci-dessous résume les principaux effets des prostaglandines et des thromboxanes (Pharmacologie générale, 2006)

Organes	Effets	Prostaglandines et Thromboxanes
Vaisseaux	Vasoconstriction Vasodilatation	PGF ₂ , TXA ₂ PGI ₂ (le plus actif), PGE ₂
Bronches	Contraction Dilatation	PGF ₂ , TXA ₂ PGE ₂ , PGI ₂
Intestin	Nausées, diarrhée	PGE ₂ , PGF ₂
Estomac	Diminution de la sécrétion gastrique	PGE ₂ , PGI ₂
Rein	Augmentation du débit sanguin rénal	PGE ₂ , PGI ₂

Tableau I : Principaux effets des prostaglandines et des thromboxanes

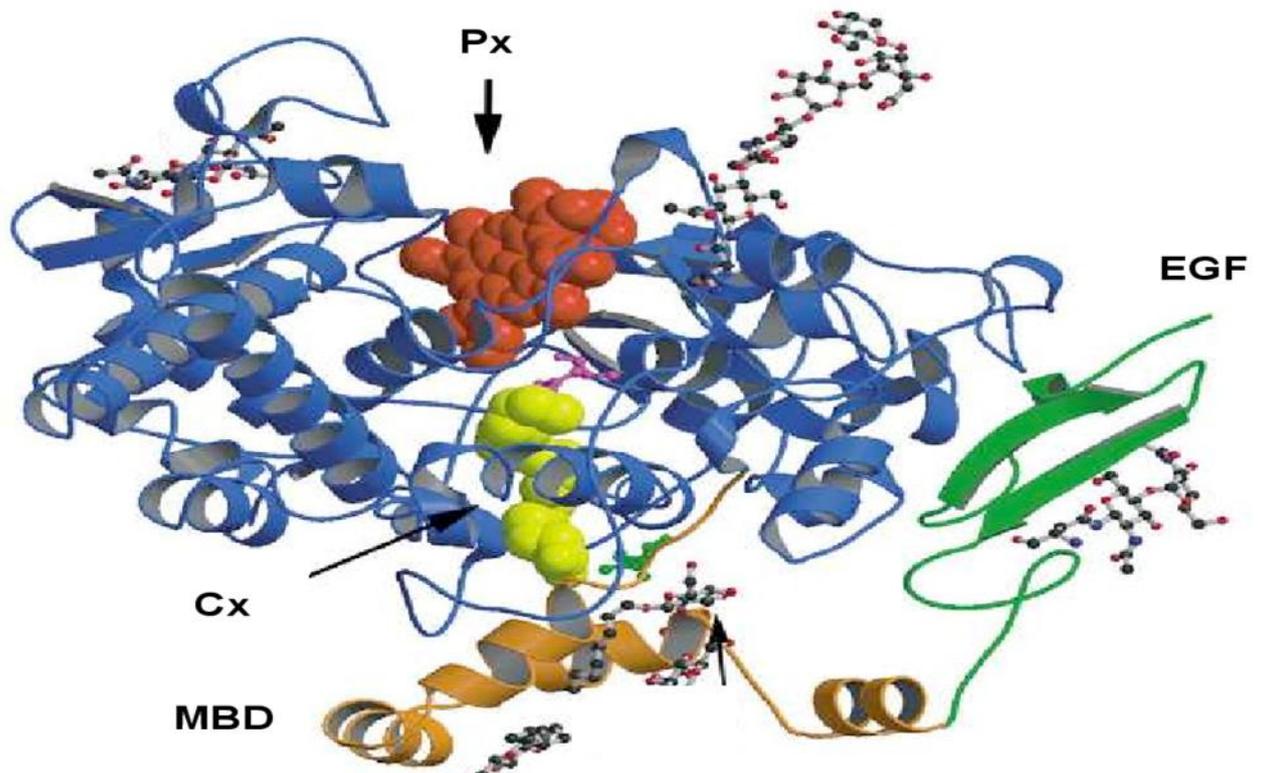


Figure 10 : Modelé tridimensionnel de la structure de cyclo-oxygénase (d'après Garavito et al., 2002)

4- .La thérapeutique anti-inflammatoire

.4.1 Définition des médicaments anti-inflammatoires

Les médicaments anti-inflammatoires sont des médicaments utilisés dans le traitement local ou général de l'inflammation. Ce sont des médicaments symptomatiques, qui n'agissent pas sur l'étiologie de l'inflammation, ils sont indiqués quand ce processus physiologique devient gênant, notamment à cause de la douleur qu'il provoque (Lelong et al., 2012).

4.2. Classification des médicaments anti-inflammatoires

a. Médicaments anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou corticoïdes, sont des dérivés des hormones stéroïdes de la corticosurrénale. Ils agissent sur toutes les composantes de l'inflammation en s'opposant à l'action de la phospholipase A2 qui est l'enzyme catalysant la libération de l'acide arachidonique, à partir de la membrane cellulaire. Ils bloquent donc, la libération de l'acide arachidonique et exercent une action globale et rapide sur l'inflammation (Nicolas et al., 2001).

Les anti-inflammatoire stéroïdiens ou les corticoïdes sont des stéroïdes analogues desynthèse de la cortisone. Cette hormone sécrétée par les glandes surrénale (Lechat P, 2006).

Ils contribuent à la régulation du métabolisme, à la résistance au stress et à la diminution de la réaction inflammatoire (Monassier L, 2013)

Les corticoïdes ont des mécanismes d'action originaux qui sont essentiellement génomiques (transcriptionnels) caractérisés par l'activation (transactivation) ou l'inhibition(transrépression) de nombreux gènes ciblent (Maison P, 2005).

Ils sont capables d'inhiber toutes les phases de la réaction inflammatoire. Ils inhibent la plupart des phénomènes immunitaires, ils inhibent notamment la production des eicosanoïdes (par l'inhibition de la production des prostaglandines, et des leucotriènes par blocage de la phospholipase A2). Ce blocage est obtenu par l'induction de la synthèse de la lipocortine (protéine de 40 kKa) qui inhibe directement la phospholipase A2 (PLA2) (Girgis H , 2012).

Par leur action directe sur les vaisseaux, ils diminuent les phénomènes vasculaires de l'inflammation. Par leur effet antiprolifératif sur les histiocytes, monocytes, macrophages de tous les types, les lymphocytes, les plasmocytes, les fibroblastes et les polynucléaires neutrophiles, ils inhibent les phénomènes cellulaires précoces et tardifs de l'inflammation (Faure S, 2009)

b. Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

La famille des AINS comporte de nombreuses substances appartenant à plusieurs familles chimiques, dont le point commun est d'être des acides faibles (Lechat et al., 2006).

Ils n'agissent que sur une partie de la composante inflammatoire. Ils bloquent la dégradation de l'acide arachidonique par la voie de la cyclo oxygénase, ils s'opposent donc à la production des prostaglandines et du thromboxanes A₂. Les AINS peuvent agir également sur la composante cellulaire de l'inflammation en bloquant la mobilité des cellules (Nicolas et al., 2001). (Voir annexe II).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) demeurent une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde, que ce soit dans le cadre de la prescription médicale ou de celui de l'automédication, en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques ou antalgiques, les plus connus étant l'acide acétylsalicylique (aspirine) et l'ibuprofène (Lelong et al., 2012).

Les AINS étaient classés selon la structure chimique de leur noyau Leur propriété étant un effet inhibiteur sur les deux iso formes de la cyclo-oxygénase (COX1 et COX-2), diminuant ainsi la biosynthèse des prostaglandines E₂ et du thromboxane A₂, à partir de l'acide arachidonique (Monassier et al., 2013).

Schématiquement, la COX-1 c'est l'iso forme constitutive, présente dans la plupart des tissus de l'organisme, elle agit sur la synthèse de prostaglandines ayant un rôle protecteur sur la muqueuse gastrique d'une part, et sur l'agrégation plaquettaire d'autre part ; la COX-2 elle est principalement induites lors de l'apparition de phénomènes inflammatoires [22].(Maison et al., 2005).

Les AINS classiques inhibent à dose thérapeutique les deux iso-enzymes, les nouveaux AINS ont été conçus pour inhiber la forme inductible de la cyclo-oxygénase la COX-2, et respecter la COX-1 avec l'espoir qu'ils aient une activité anti-inflammatoire, sans entraîner d'effets indésirables (Risser et al., 2009).

GENERALITE SUR LES MEDICAMENTS ANTIINFLAMMATOIRES NON STERODIENS

1- .Classification des AINS

Les AINS constituent une classe thérapeutique chimiquement hétérogène, correspondant à un vaste groupe de molécules qui possèdent des propriétés fondamentales: antipyrétiques, anti inflammatoires et antalgiques.

Ils peuvent être classés selon leur structure chimique, selon le risque lié à leur utilisation, ou selon la demi-vie d'élimination.

1. 1.Classification selon la structure chimique

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont des acides faibles liposolubles, selon leur noyau chimique de base, sont répartis en 7 groupes:

salicylés, indoliques, fénamates, arylcarboxyliques, éoliques, sulfonanilides et coxibs .

1. 2 .Classification selon le risque lié à leur utilisation

Selon le niveau de risque lié à leur utilisation, les AINS peuvent être classés en 3 situations

administratives :

-Liste I : présentent des risques plus importants, avec une demi-vie longue et des indications limitées

-Liste II : présentent des risques acceptables

- Hors liste : semblent présenter un risque suffisamment limité et contrôlable pour pouvoir être utilisés sans prescription médicale par exemple : les salicylés et certains AINS à dose antalgique (Ibuprofène et kétoprofène) (Monassier et al., 2013).

1.3 .Classification selon leur sélectivité

Un ratio COX-1/COX-2 est défini pour chaque AINS pour comparer leur activité inhibitrice relative sur la COX-1 et la COX-2.

$$\text{COX-1/COX-2} = \text{IC50COX-1/ IC50COX-2}$$

Avec:

-**IC50COX-1** = Concentration d'AINS inhibant 50% de l'activité enzymatique de la COX-1

-**IC50COX-2**=Concentration d'AINS inhibant 50% de l'activité enzymatique de la COX-2

Les AINS sont classés selon leur sélectivité en 4 groupes:

- Les inhibiteurs non sélectifs : inhibition des deux COX aux posologies usuelles, Aspirine et AINS classiques aux doses thérapeutiques
- Les inhibiteurs sélectifs de la COX-1 : uniquement l'aspirine à faible dose
- Les inhibiteurs préférentiels de la COX-2 : inhibent préférentiellement à dose faible la COX-2, mais perdent leur sélectivité à plus forte dose et inhibent aussi la COX-1:

Nimésulide® et Méloxicam

- Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 : les COXIBS

1.4 .Classification selon la demi-vie d'élimination

-AINS à demi-vie courte (<6 heures) : Ibuprofène, kétoprofène, Acide Niflumique, Furbiprofène, Fénoprofène, Diclofénac, Nimésulide

•AINS à demi-vie intermédiaire (entre 6 et 24h) : Sulindac, Naproxène, Méloxicam

•AINS à demi-vie longue (>24 heures) : Phénylbutazone, Piroxicam.

2 .Mécanisme d'action

Le processus inflammatoire fait intervenir un grand nombre de substances présentes dans le sang, comme de nombreuses hormones, les prostaglandines, l'histamine et les cytokines qui participent toutes au phénomène inflammatoire.

Les AINS sont des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase (Cox), c'est-à-dire qu'ils bloquent son action.

La Cox est une protéine, une enzyme qui intervient au sommet d'une cascade, aboutissant à la formation de substances impliquées dans l'inflammation, la fièvre, l'agrégation des plaquettes sanguines et la protection de la membrane de l'estomac.

Les AINS, en bloquant l'action des Cox, entraînent une baisse des prostaglandines et de thromboxane, ce qui entraîne une diminution des effets de l'inflammation.

Une nouvelle sous-classe d'AINS est apparue : les inhibiteurs sélectifs de la Cox 2 ; ces nouveaux médicaments, en agissant seulement sur l'enzyme non impliquée dans les effets secondaires, gardent la même efficacité, mais entraîneraient moins de troubles digestifs que les AINS classiques.

La résorption, l'élimination et la demi-vie d'un produit sont des paramètres importants car ils déterminent le mode d'administration du produit et le nombre de prises quotidiennes, afin de maintenir l'efficacité du traitement.

Les AINS ont une résorption digestive rapide, une métabolisation hépatique, une élimination par voie urinaire, la demi-vie est d'environ 2 heures.

Les caractéristiques pharmacocinétiques de ces molécules autorisent la prescription de 2 à 3 prises par jour pour les formes orales simples, et à 2 prises par jour pour les formes à libération prolongée.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens présentent un mécanisme d'action commun. En inhibant les cyclo-oxygénases, entraînent une diminution de la production des prostaglandines, de la prostacycline et du thromboxane.

□ **Il existe 4 modes d'inhibition de la cyclo-oxygénase :**

□ Une inhibition compétitive réversible : l'AINS se fixent dans le site catalytique de la COX en empêchant ainsi la liaison de son substrat naturel (l'acide arachidonique)

□ Une inhibition irréversible : l'inhibition enzymatique est définitive, une nouvelle synthèse de protéines est nécessaire pour que l'activité enzymatique réapparaisse

□ Une inhibition compétitive réversible dont l'activité est liée à la capture des radicaux libre : la COX est couplée à une peroxydase pour former la PGH₂ (plaque tournante de la synthèse des prostaglandines, du thromboxane et de la prostacycline). cette réaction nécessite la présence de radicaux libre. En présence des capteurs de radicaux libres (AINSdérivés phénoliques), la réaction enzymatique est bloquée

□ Une inhibition irréversible par l'acétylation d'un résidu sérine : l'acide acétylsalicylique est un inhibiteur irréversible de l'activité de la COX par une acétylation permanente du résidu sérine en position 530 (Ser-530) pour la COX-1, et en position 516(Ser-516) pour la COX-2, prévient ainsi l'accès de l'AA au site catalytique des COX. Alors que l'acide salicylique : produit de la dés acétylation hépatique de l'aspirine, est un inhibiteur réversible des COX (Yukui et al., 2013).

□ Les AINS inhibent tous l'activité des COX mais avec une sélectivité COX-1/ COX-2 différente :

- Les AINS non sélectifs : bloquent l'entrée du site actif de la COX-1 et la COX-2 en reliant via leur groupement carboxyle à un résidu arginine en position 120 (Arg-120) des COX, empêchant ainsi l'AA d'atteindre le site catalytique de l'enzyme (Jain et al.,2014).

-Les AINS inhibant préférentiellement ou sélectivement la COX-2 : une poche annexe existant dans le site catalytique de la COX-2, par la présence du résidu valine en position 523 au lieu du résidu isoleucine plus volumineux à la même position dans la COX-1. Les coxibs pénètrent dans le site actif de la COX-2 mais ne réagissent pas avec l'Arg-120.

Elles se lient par leur groupement phényl-sulfonamide à cette poche latérale de manière lente, irréversible et temps-dépendante, empêchant l'AA d'atteindre le site catalytique de l'enzyme (Carole et al.,1998).

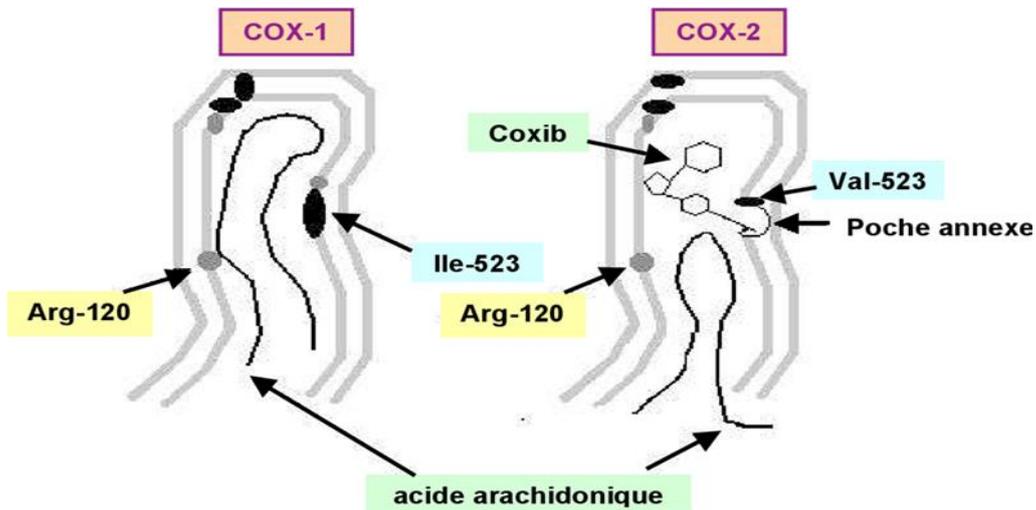


Figure 11: Inhibition de la COX-2 par un coxib [10].

3 .Propriétés pharmacologiques

L'ensemble des effets pharmacologiques des AINS sont la conséquence de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines et vont donc à l'inverse des actions de ces substances (Philippe, 2008).

3.1 .Action antalgique

Les prostaglandines E2 déclenchent un influx douloureux en sensibilisant les nocicepteurs périphériques à l'action des substances allogènes (Bradykinine, IL-1...) libérées lors de l'inflammation.

L'inhibition de la synthèse de ces prostaglandines par les AINS conduit à une diminution, voire à une suppression de la douleur d'intensité faible à modérée, lorsqu'ils sont utilisés à des doses relativement inférieures à des doses anti-inflammatoires (Muster D, 2005).

3 .2Action anti-inflammatoire

L'action anti-inflammatoire porte principalement sur la composante vasculaire de la réaction inflammatoire, responsable de la classique tétrade : œdème, douleur, rougeur, chaleur. Cette action requiert généralement à des posologies d'AINS plus élevées que celles nécessaires dans les autres variétés de douleurs ou dans la fièvre(Françoise et al.,1998).

3 .3.Action antipyrétique

Les pyrogènes provoquent la libération d'IL-1 par les macrophages, ce qui induit la formation des prostaglandines E2 dans l'hypothalamus, provoquant ainsi

L'augmentation de la température corporelle.

L'inhibition de la formation de ces médiateurs par les AINS, abaisse le seuil du thermostat hypothalamique et permet le retour à la normale de la température corporelle(Rotelli et al., 2003).

3. 4. Action antiagrégant

Tous les AINS anti COX-1 interfèrent avec les fonctions plaquettaires par l'inhibition de la cyclo-oxygénase plaquettaire, ce qui inhibe la formation de la TXA2 (pro agrégeant) Cependant, les anti COX-2 sélectifs présenteraient moins d'interférences (Philippe, 2008).

.4 Pharmacocinétique

.4 .1Absorption

Les AINS sont des acides faibles lipophiles, leur absorption est rapide et quasi complète. L'alimentation n'affecte pas habituellement la biodisponibilité

4 .2.Distribution

Dans le plasma, 95% des AINS existent sous forme liée de façon réversible à l'albumine. Ils interfèrent avec d'autres médicaments acides faibles, en se fixant sur les mêmes sites protéiques.

Les AINS franchissent le placenta, la barrière hémato-encéphalique et passent dans le lait maternel.

.4 .3Métabolisme

Pour la majorité des AINS, il existe un métabolisme hépatique aboutissant à la formation de métabolites inactifs à l'exception de ces deux:

-La phénylbutazone est transformée en oxyphénbutazone qui possède une activité anti-inflammatoire.

Le sulindac est un pro-médicament, se métabolise en produit actif au niveau du foie.

.4 .4Élimination

Les AINS sont principalement éliminés par les reins sous forme des métabolites actifs et des métabolites inactifs. Cependant, certains possèdent une élimination biliaire avec ou sans un cycle entéro-hépatique (Jain et al., 2014).

5- Indications

5-1-Utilisation de courte durée

Les AINS de liste II sont utilisées en:

- Traumatologie (entorse)
- Gynécologie (dysménorrhée primitive)
- Urologie (colique néphrétique)
- Traitement adjuvant des manifestations inflammatoires en ORL et en stomatologie

La phénylbutazone (liste I) et certains AINS de liste II sont utilisés dans le traitement symptomatique de courte durée (inférieure à 7 jours) des poussées aiguës de rhumatisme articulaire, d'accès microcristalline et de spondyl-arthropathies inflammatoires (Françoise et al., 1998).

5-2-Utilisation prolongée

Les AINS sont utilisés dans le traitement symptomatique à longue durée des rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique). Ainsi dans certaines arthroses douloureuses et invalidantes (Espinosa et al., 2010).

	Médicaments / Nature de l'interaction	AINS impliqués	Conséquence
D'ordre pharmacodynamique	Anticoagulants oraux, AVK : - Association déconseillée - Contre-indication	-Tous les AINS -pyrazolés	Favoriser le saignement des lésions ulcéreuses induites par les AINS.
	Antihypertenseurs : - β -bloquants : à prendre en compte. - Diurétiques : précaution d'emploi - IEC : Précaution d'emploi	Tous les AINS	Diminution de l'effet anti-hypertenseur, de la natriurèse et de la diurèse. Les IEC et les diurétiques augmentent le risque de l'insuffisance rénale.
	Ciclosporine : précaution d'emploi Tacrolimus : précaution d'emploi	Tous les AINS	Néphrotoxicité augmentée.
	Acide acétylsalicylique : - Association déconseillée à doses anti-inflammatoires, antalgiques ou antipyrétiques - A prendre en compte à doses antiagrégants	Tous les AINS	Risque ulcérogène et hémorragique digestives augmenté.
	Lithium : Association déconseillée	Tous les AINS (sauf	Entravent l'excrétion urinaire, aboutissant

		l'aspirine)	parfois à une intoxication.
D'ordre pharmacocinétique	Anticoagulants oraux, sulphonylurées, phénytoïne, acide valproïque, warfarine	Pyrazolés	L'AINS inhibe le métabolisme du 2 ^{ème} médicament associé.
	Digoxine, lithium, aminoglycosides, Méthotrexate	Nombreux AINS	Les AINS diminuent l'excrétion rénale du 2 ^{ème} médicament.
	Warfarine, acétazolamide, acide valproïque	Aspirine (forte dose)	<ul style="list-style-type: none"> - Potentialisation de l'anticoagulant - Diminution de la sécrétion tubulaire rénale - Inhibition de l'oxydation
	Phénytoïne, acide valproïque, acétazolamide	Salicylés	Compétition sur les sites de fixation protéique plasmatique.

Tableau II : Interactions d'ordre pharmacodynamique et d'ordre pharmacocinétique entre les AINS et d'autres médicaments.

6. Effets indésirables

6.1. Effets digestifs

Les prostaglandines protègent la muqueuse gastro-intestinale par la production du mucus, la régulation de l'acidité et de la vascularisation locale. (Dangoumau et al)

Les AINS en s'opposant à l'action des prostaglandines peuvent provoquer selon l'état physiopathologique de l'individu : des gastralgies, des nausées, des dyspepsies, un

ulcère gastroduodéal avec ou sans présence de saignements ou de perforations (Fermeax et al., 2004).

6.2. Effets rénaux

Les prostaglandines interviennent dans la régulation du flux sanguin rénal et la filtration glomérulaire. L'inhibition de l'action des prostaglandines par les AINS, s'oppose à ces mécanismes en favorisant l'installation d'une insuffisance rénale aigue, en particulier en cas d'antécédent d'hypovolémie et chez les personnes âgées ou traitées par un diurétique (Dangoumau ., et al)

Les AINS perturbent aussi l'équilibre hydro-électrolytique ; une rétention hydro-sodée qui se traduit par une augmentation de la pression artérielle, l'apparition d'œdème des membres inférieurs et la décompensation d'une insuffisance cardiaque congestive (Fermeax et al., 2004).

.6.3 Effets hématologiques

Les AINS inhibiteurs de la COX-1 plaquettaire perturbent les tests d'agrégation plaquettaire. Mais seulement l'aspirine à faible dose allonge le temps de saignement. L'action anti-thrombotique de l'aspirine, ne dispense pas de la Co-administration d'un AINS classique avec l'aspirine à faible dose si le terrain cardiovasculaire du malade l'impose (Fermeax et al., 2004).

.6.4 Effets cardiovasculaires

Les coxibs accroissent le risque d'accidents cardiovasculaires par l'augmentation de la pression artérielle systolique, en induisant un déséquilibre de la balance TXA2/PGI2 chez les patients présentant des antécédents cardiovasculaires récents. Alors que les AINS non sélectifs, présenteraient ce risque à des posologies élevées et lors d'utilisation à long terme (Françoise et al., 1998).

Conclusion générale

La réaction inflammatoire est déclenchée pour lutter contre une agression extérieure, et de ce point de vue elle est indispensable pour préserver le bon fonctionnement de l'organisme. Par contre, lorsque cette réaction prend trop d'ampleur, elle devient

néfaste et peut perturber différents processus physiologiques régissant le corps humain. Nous nous sommes intéressés à deux enzymes clés de l'inflammation : la

protéine kinase C et les cyclo oxygénases Les AINS sont des médicaments symptomatiques partageant 3 propriétés thérapeutiques (antipyrétique, antalgique et anti-inflammatoire) et exposant à des complications communes, liées à leur mécanisme d'action, l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. • L'incidence d'un effet indésirable donné varie selon l'AINS (type, posologie) et le terrain du malade (antécédents, comorbidités, médicaments associés) d'où la notion De « patients à risque » notamment du point de vue digestif (ulcères gastroduodénaux simples ou compliqués) et rénal. • Les coxibs sont des AINS inhibiteurs sélectifs de COX-2 qui se différencient des AINS classiques par leur absence d'activité antiagrégant. Cette caractéristique explique, au Moins en partie, leur surcroît de risque thrombotique chez les patients prédisposés. Leur avantage digestif a surtout été démontré par les études endoscopiques.

Et Les effets indésirables graves, notamment rénaux et digestifs, sont en partie évitables pour peu qu'on suive quelques règles simples : prescription raisonnée des AINS après une évaluation personnalisée du rapport bénéfice/risque, pour la durée et à la Posologie minimales requises, en l'absence d'alternative thérapeutique plus sûre, dans le strict Respect de leurs indications et contre-indications.

REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE

- [01] Alessandra B., Ammar B., Tiziana S. et Nunziatina D. T., (2008) Secondary metabolites from *Pranynchia argentea* ; Magn. Reson. Chem.46 : 88-93.
- [02] Allinger N. L., (1976) Adv. Phys. Org. Chem. p 116-120.
- [03] Andrews D. H. (1930) Phys. Rev., 36, 544.-[04] Anne W., Allison G., Joulie C. (2007) ROSS et WILLSON Anatomie et physiologie normales et pathologique ; Elsevier Masson édition, p371-372.
- [05] Asper R. (1984) Epidemiology and socioeconomic aspects of urolithiasis. Urol Res ; 12:1-5.
- [06] Augier M.A., (1922)- Disposition des artères dans le rein de l'homme. - CR Assoc. Anat.,27-36.
- [07] Basavaraj D. R., Biyani C. S., Browning A. J. Cartledge J. J., (2007) The role of urinary kidney stone inhibitors and promoters in the pathogenesis of calcium containing renal stones, eau-ebu update series 5; p: 130.
- [08] Barjon Paul (1991) ; Néphrologie ; éditions Marketing, p 374-398.
- S, Henchiri C, Migianu-Griffoni E, et al. (2010) Pharmacological and
- [09] Bruneton, J. (2002). Phytothérapie - Les données de l'évaluation, 256 p., Tec & Doc.
- [10] Cramer C. J. (2004) Essentials of computational chemistry: theories and models. Wiley, 2eme edition, p 1-5.
- [11] Carmona, M.D., Llorach, R., Obon, C., Rivera, D., (2005). "Zahraa', a Unani multicomponent herbal tea widely consumed in Syria: components of drug mixtures and alleged medicinal properties. Journal of Ethnopharmacology 102, 344–350.
- [12] Cavendish P. (1995) Atlas du corps humain. Edition Marshall. P: 126-128
- [13] Chaquin P. ; (2000) Manuel de chimie théorique –Application à la structure et à la réactivité en chimie moléculaire-, Ellipses Edition Marketing ; p186-191.
- [14] Charier E., (2002) Urologie 4^{éd}, 12 rue de Texel –Paris, p: 12.
- [15] Chevrel J.-P, Gueraud J.-P, Levy J.-B; (1991) Anatomie générale 5^{émé} édition ; Masson, Paris ; p131-134.

- [16] Cynthia J. Denu-Ciocca, Romulo E., Colindres ; (2013), calculs urinaires (néphrolithiase), Elsevier Masson S.A.S ; p 1059-1065.
- [17] Dahel R.-Wilaya D'Alger, Mairie de Paris (2009) Guide illustré de la flore Algérienne : p 68.
- [18] Daudon M. (2007) Pourquoi et comment analyser un calcul urinaire, E.M.C, service de biochimie-Hôpital Necker, Paris, p2-3.
- [19] Daudon M., (2009) Du calcul urinaire à la lithiase, OptionBio Edition_ dossier du Formation, n°423, p17-20.
- 20-Daudon M, Bader CA, Jungers P., (1993) Urinary calculi: review of classification methods and correlations with etiology. *Scanning Microsc*; 7:1081—106.
- [21] Daudon M., Dore B. (1999) Cristallographie des calculs urinaires: aspects néphrologiques et urologiques. Edition E.M.C, Elsevier; Paris, Néphrologie-Urologie ; p18-104.
- [22] Daudon M, Jungers P.; (2012), Stone Composition and Morphology Etiology; Springer-Verlag London, p -125-130.
- [23] Dee-Ungl, Silverthron, (2007) physiologie humain, une approche intégrée 4^{ème} édition, Pearson Education Edition, p 583.
- [24] De Debre, P. Teyssier, P. Evrard, B. Dufour ; (1992), Urologie, Masson Edition – Paris, p273-291.
- [25] Djelloul Z., Djelloul A., Bedjaoui A, Kaid-Omar Z., Attar A., Daudon M.,
- [26] Addou A.(2006) Lithiase urinaire dans l'Ouest algérien : étude de la composition de 1354 calculs urinaires en relation avec leur localisation anatomique, l'âge et le sexe des patients ; *progrés en urologie* ; p 328
- Sowemimo A, Onakoya M, Fageyinbo M S, Fadoju T. (2013). Studies on the [27] anti-inflammatory and anti-nociceptive properties of *Blepharis maderaspatensis* leaves. *Rev Bras Farmacogn* .23(5) : 830-835
- [28] Rotelli E A, Guardia T, Juarez A O. (2003). Comparative study of flavonoids in experimental models of inflammation. *Pharmacological Research* 48 (6): 601–606.
- [29] Coutinho A, Chapman K. (2011). The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. 335(1) : 2–1

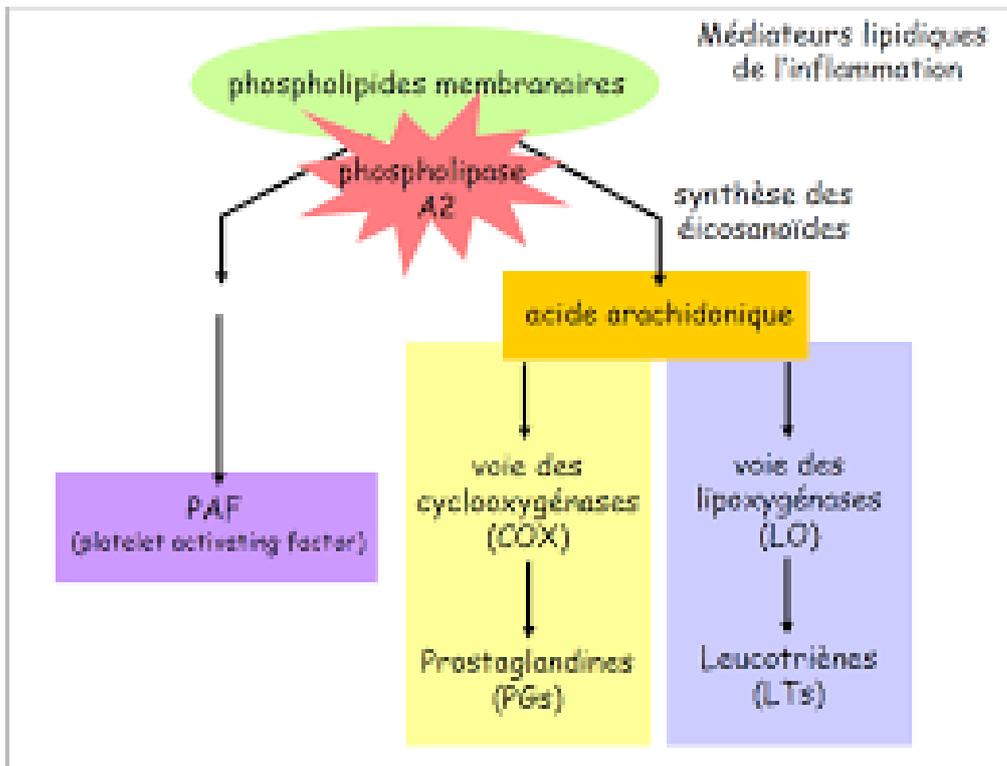
- [30] Fermeax V, Maubon A. (2004). Inflammation et infection féminine: approche physiologique et anatomo-pathologique. *Journal de Radiologie*. 85(9) : 1249.
- [31] Jain P, Pandey R, Shuklah S. (2014). *Inflammation: Natural Resources and Its Applications. Illustrée.. Springer Briefs in Immunology*. New Delhi Heidelberg New York Dordrecht London: 8 -9.
- [32] Muster D. (2005). Médicaments de l'inflammation Anti-inflammatory drugs. *EMC-Stomatologie*. 1(1): 21–29.
- [33] Bourkhiss M, Hnach M, Paolini J, Costa J, Farah A, Satrani B. (2010). Propriétés Antioxydantes et Antiinflammatoires des huiles essentielles des différentes parties de *Tetraclinis Articulata* (VAHL) masters du maroc. *Bulletin de la Société Royale des Sciences de Liège*. (79) :141-154.
- [34] Françoise R M, Peltier A, Polla BS. (1998). *L'inflammation*. John Libbey Eurotext. Paris-franc : 5-23.
- [35] Yukui M, Yue L, Xiufeng L, Yingliang W. (2013). Anti-Inflammatory Effects of 4-Methylcyclopentadecanone on Edema Models in Mice. *International Journal of Molecular Sciences*. 14 (12): 23980–23992.
- [36] Carole D, Hubert G. (1998). *Santé animale : bovins, ovins, caprins* . Educagri Edition, France :220.
- [37] Philippe V. (2008). *Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou Corticoïdes*. IFSI Bichat / René Auffray : 6
- [38] Muster D. (2005). Médicaments de l'inflammation Anti-inflammatory drugs. *EMC Stomatologie*. 1(1): 21–29.
- [39] Espinosa E, Chillet P. (2010). *Immunologie*. Ellipses édition marketing : 2537.
- [40] Dangoumau J, Moore N, Molimard M, Latry K, Haramburu F, Titier K, et al.
- [41] *Pharmacologie générale*. Bordeaux: Université Victor Segalen ; 2006.
- [42] Jouzeau J Y, Daouphars A M, Benani A, Netter P. (2004). Pharmacologie et classification des inhibiteurs de la cyclooxygénase. *Gastroenterol Clin Biol*. (28):7-17.

- [43]Risser A, Donovan D, Heintzman J, Page T. (2009). NSAID prescribing precautions. *American family physician*.80 (12):1371-8.
- [44]Lelong H C, Blacher J. (2012). Risque cardiovasculaire des antiinflammatoires non stéroïdiens : Cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Médecine des maladies métaboliques*.6(1) : 19-24.
- [45]Nicolas J F, Cousin F, Thivolet J. (2001). *Immunologie clinique et allergologique : Aspirineet AINS : intolérance et allergie*. John libbeyEurotext, français : 98.
- [46]Lechat P. *Pharmacologie niveau DCEM*. Paris: Université pierre et marie curie; 2006.
- [47]Monassier L. *LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON-STEROIDIENS*. Module dePharmacologie Clinique DCEM3. Faculté de Médecine de Strasbourg; 2013.
- [48]Maison P. *PHARMACOLOGIE Prescription et surveillance des anti-inflammatoiresStéroïdiens et non stéroïdiens*. Paris : La collection hippocrate ; 2005.
- [49]Girgis H K. *Anti-inflammatoires non stéroïdiens : une vieille classe innovante pour letraitement du traumatisme crânien [Thèse]*. Paris : Université Paris Descartes; 2012.
- [50]Faure S. *Anti-inflammatoires non stéroïdiens*. *Actualités Pharmaceutiques*; Oct2009.48(489) : 53–58.
- [51]Langlade A, Bonnet F. *Efficacité comparée des anti-inflammatoires non stéroïdiens*.*Mises Au Point en Anesthésie-Réanimation (MAPAR)*; 1997.
- [52]Collège Français des Enseignants de Rhumatologie. *Prescription et surveillance des anti inflammatoires*
- [53]Kpera G N, Mensah G, Sinsin A B. (2004). Utilisation des produits et sous-produits decrocodile en médecine traditionnelle au nord du Bénin. *Bulletin de la Recherche Agronomiquedu Bénin* (44) :1-12.
- [54]Bannwarth B. *Place des AINS classiques et des coxibs*. *Traitements anti-inflammatoires*.EMC- Médecine. Oct2005; 2(5):524–531.

Annexes

ANNEXE I	Schéma récapitulatif de la biosynthèse des eicosanoïdes.
ANNEXE II	Sites d'action des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens

ANNEXE I Schéma récapitulatif de la biosynthèse des eicosanoïdes.



ANNEXE II Sites d'action des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens

