

Douleur – Fièvre – Inflammation:

1. AINS et paracétamol

Paul M. Tulkens, Dr Med. Lic. Sc. Biomed., Agr. Ens. Sup.

Faculté de pharmacie et sciences biomédicales
Faculté de médecine et de médecine dentaire
Université catholique de Louvain
Bruxelles, Belgique



Université d'Abomey-Calavi
Cotonou, Bénin



Ces diapositives sont reprises des cours donné à l'Université catholique de Louvain par les Prof. P. Tulkens et Ch. Dessy

Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) et paracétamol: Pharmacologie et Pharmacothérapie

Agents pour le contrôle de la

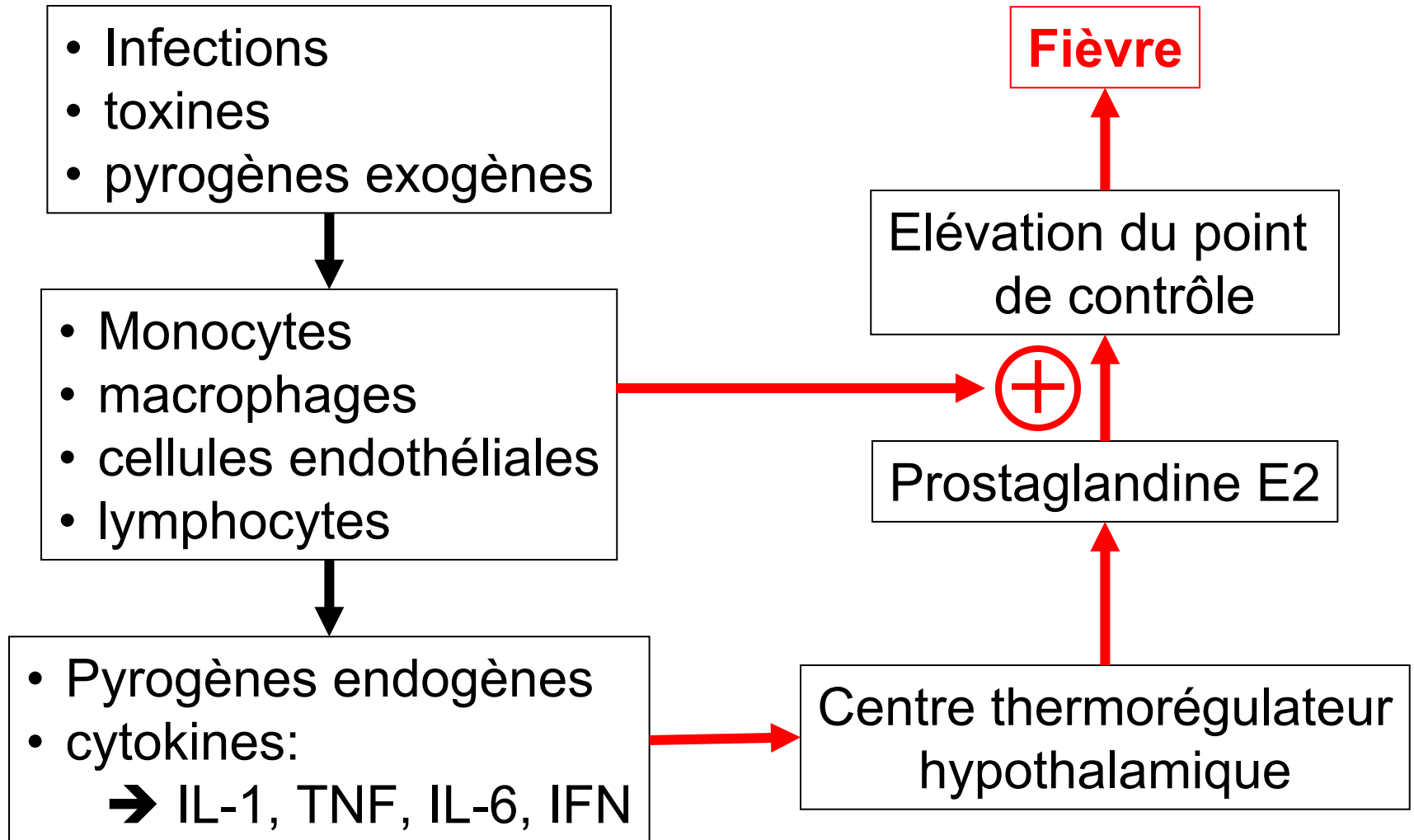
- douleur
- fièvre
- inflammation



Thermorégulation ...

- L'hypothalamus antérieur possède un centre réglé sur 37°C
 - il reçoit des informations en provenance de la périphérie sur
 - l'environnement
 - le niveau d'activité physique
 - il agit via des effecteurs périphériques
 - métabolisme
 - activité physique
 - comportement (mise à l'abri, etc.....)
- } **endothermes**
- ectothermes**

Physiopathologie de la fièvre...

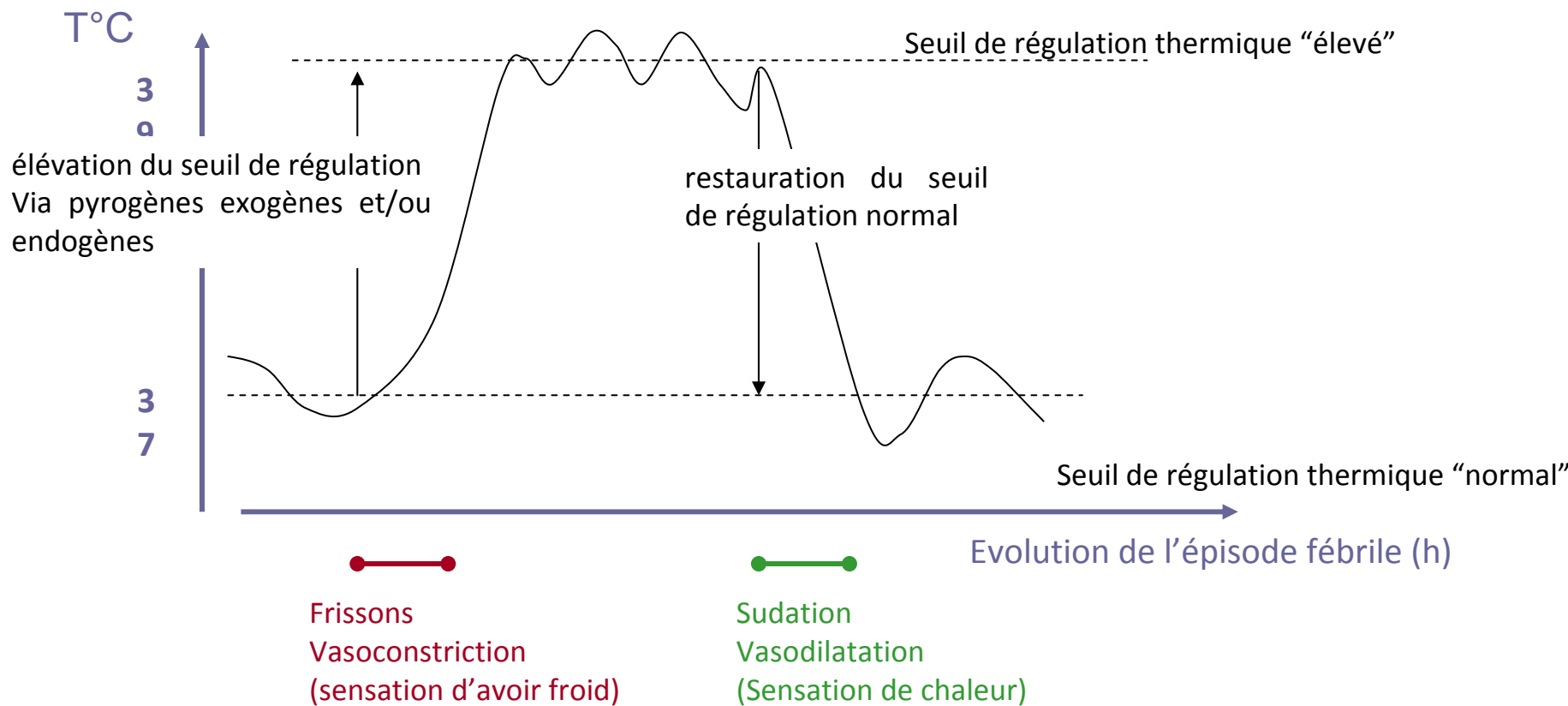


Points importants pour la fièvre ...

- **distinguer fièvre et hyperthermie** (coup de chaleur, intoxication aux salicylates, fièvre atropinique, halothane...)
- **connaître la notion de pyrogènes**
 - exogènes (produits bactériens, ...)
 - endogènes (princip. l'interleukine 1)
- **comprendre l'utilité de la fièvre**
- **connaître les risques de la fièvre non-contrôlée** (augmentation importante du métabolisme, inconfort, convulsions [surtout chez l'enfant]).

La fièvre

- Élévation du seuil de régulation thermique de l'hypothalamus
→ désinhibition de la thermogenèse



La fièvre >< hyperthermie



Point de consigne élevé:

Pyrogènes endogènes
Pyrogènes exogènes



Les antipyrétiques qui modifient la voie PGE_2 sont efficaces.



• Point de consigne normal:

- Coups de chaleur
- Hyperthermie induite par drogues ou médicaments

• Les mécanismes de thermolyse et/ou de thermogénèse sont altérés

- ex : fièvre atropinique, salicylates, MDMA, halothane, ...

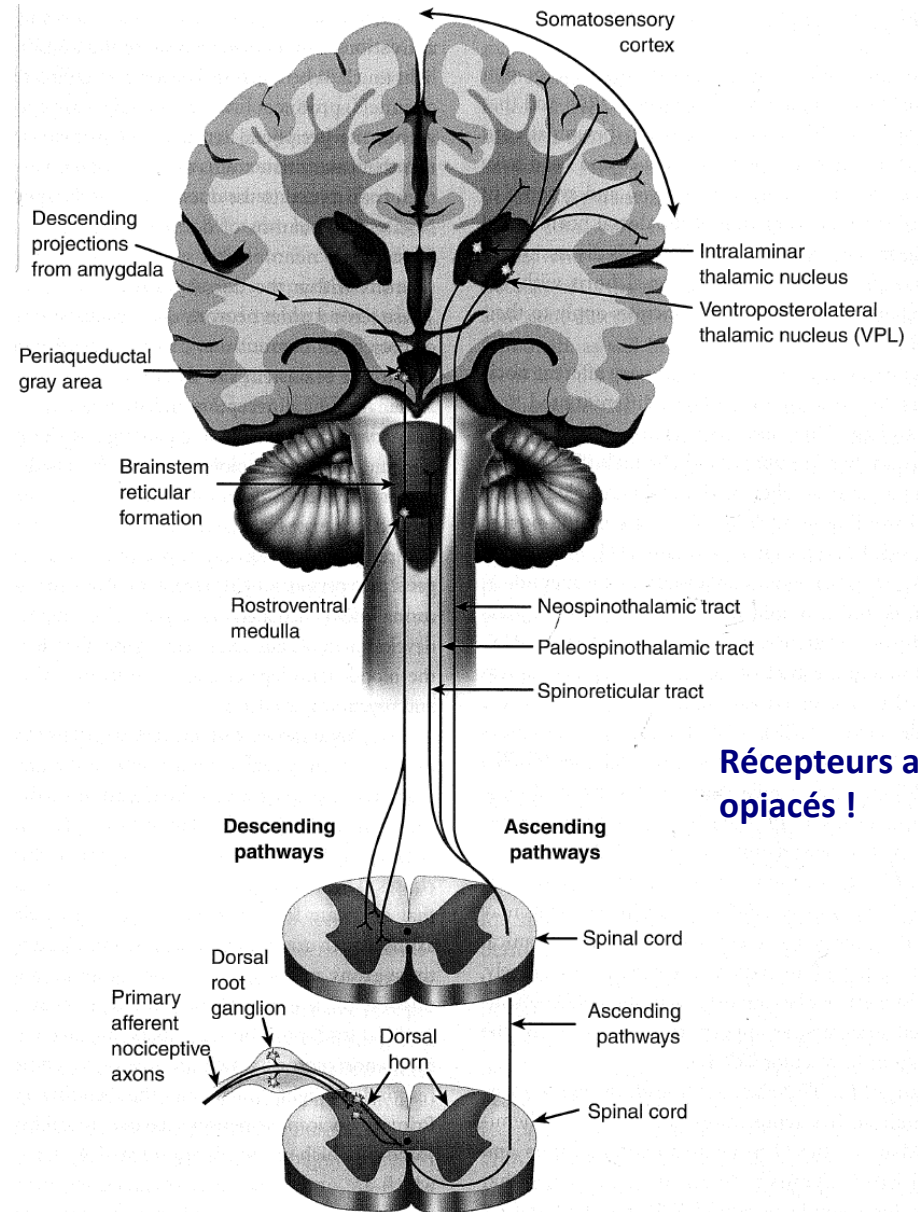
• Les antipyrétiques ne sont pas efficaces.

Douleur ...

- propagation d'un influx nerveux à partir de la périphérie ...
- contrôlé par
 - par des facteurs humoraux → **AINS**
 - par le système nerveux périphérique...
- transmission vers le système nerveux central (cortex) sous le contrôle de voies descendantes ... → **opiacés...**

La douleur

- Nociception (sensation somatique)>< douleur (+ composants émotionnel, comportemental)
- La douleur débute par la stimulation de nocicepteurs en périphérie... transmission vers le système nerveux central sous le contrôle des voies descendantes.
- Allodynie : perception douloureuse en réponse à un stimulus “non-douloureux”.
- Hyperalgésie : réponse exagérée à un stimulus douloureux
- Inflammation neurogène



Récepteurs aux opiacés !

Types de sensations douloureuses

- **Douleurs nociceptives**

- Les nocicepteurs sont les terminaisons libres des fibres nerveuses conduisant l'influx nerveux induit par des stimulations intenses d'origine mécanique, thermique ou chimique. Ces terminaisons libres sont localisées dans la peau, les muscles, les articulations et les viscères.
- Résultant d'une lésion tissulaire, les douleurs nociceptives sont très souvent associées à des processus inflammatoires qui entretiennent ou amplifient l'activation des nocicepteurs.

→ Ces douleurs réagissent bien aux antalgiques conventionnels

- Douleurs inflammatoires
- Douleurs neuropathiques
- Douleurs psychogènes

Douleurs inflammatoires

	Nociceptive pain	Inflammatory pain	Neuropathic pain
Stimulus	Noxious	Inflammation	Neural damage and ectopic firing
Sensory neuron	Nociceptor	Nociceptor and non-nociceptor	Nociceptor and non-nociceptor
Site	PNS	PNS and CNS	PNS and CNS
Involvement of TRP channels	TRP	TRP	TRP?
Clinical setting	<ul style="list-style-type: none"> • Acute trauma 	<ul style="list-style-type: none"> • Post-operative pain • Arthritis 	<ul style="list-style-type: none"> • PNS and CNS lesions • Diabetic neuropathy • Lumbar radiculopathy • Spinal-cord injury
Function	Protective	Healing/repair	Pathological
Pain sensitivity	High threshold	Low threshold	Low threshold

Nat Rev Drug Discov. 2009 January ; 8(1): 55–68. doi:10.1038/nrd2757.

Types de sensations douloureuses

- Douleurs nociceptives
- Douleurs inflammatoires
- **Douleurs neuropathiques**
 - Les douleurs neuropathiques sont liées à une ou des lésions du système nerveux.
 - liées à un dysfonctionnement du système nerveux, aux mécanismes complexes, tant périphériques que centraux.
 - La douleur neuropathique est une douleur spontanée s'exprimant en dehors de toute stimulation périphérique, et ce, à l'opposé des douleurs par excès de nociception.
 - ➔ Ces douleurs sont habituellement peu sensibles aux antalgiques et fréquemment à l'origine de plaintes chroniques car la lésion neurologique est souvent définitive.
- Douleurs psychogènes

Types de sensations douloureuses

- Douleurs nociceptives
 - Douleurs neuropathiques
 - **Douleurs psychogènes**
 - En rapport avec une problématique psychologique (suite de deuil...) ou psychopathologique (angoisse...) caractérisée qui s'exprime au travers du corps et dont le diagnostic repose avant tout sur les signes suivants : éléments du discours, personnalités pathologiques entrant dans le cadre d'une névrose hystérique, d'une hypocondrie...
En aucun cas, il ne s'agit d'un diagnostic lié à l'absence de cause organique décelable.
 - Douleur "refuge" (décrite comme invalidante) mais en fait mode de résolution inconscient de certains conflits, organisant la vie du patient et de son entourage autour du symptôme.
- Il est parfois préférable de laisser les choses en l'état plutôt que de rompre un équilibre organisé.
- si une intervention est considérée comme souhaitable, elle doit être faite par un professionnel des approches cognitives (psychologue, psychiatre)

Mécanismes de transduction des voies nociceptives

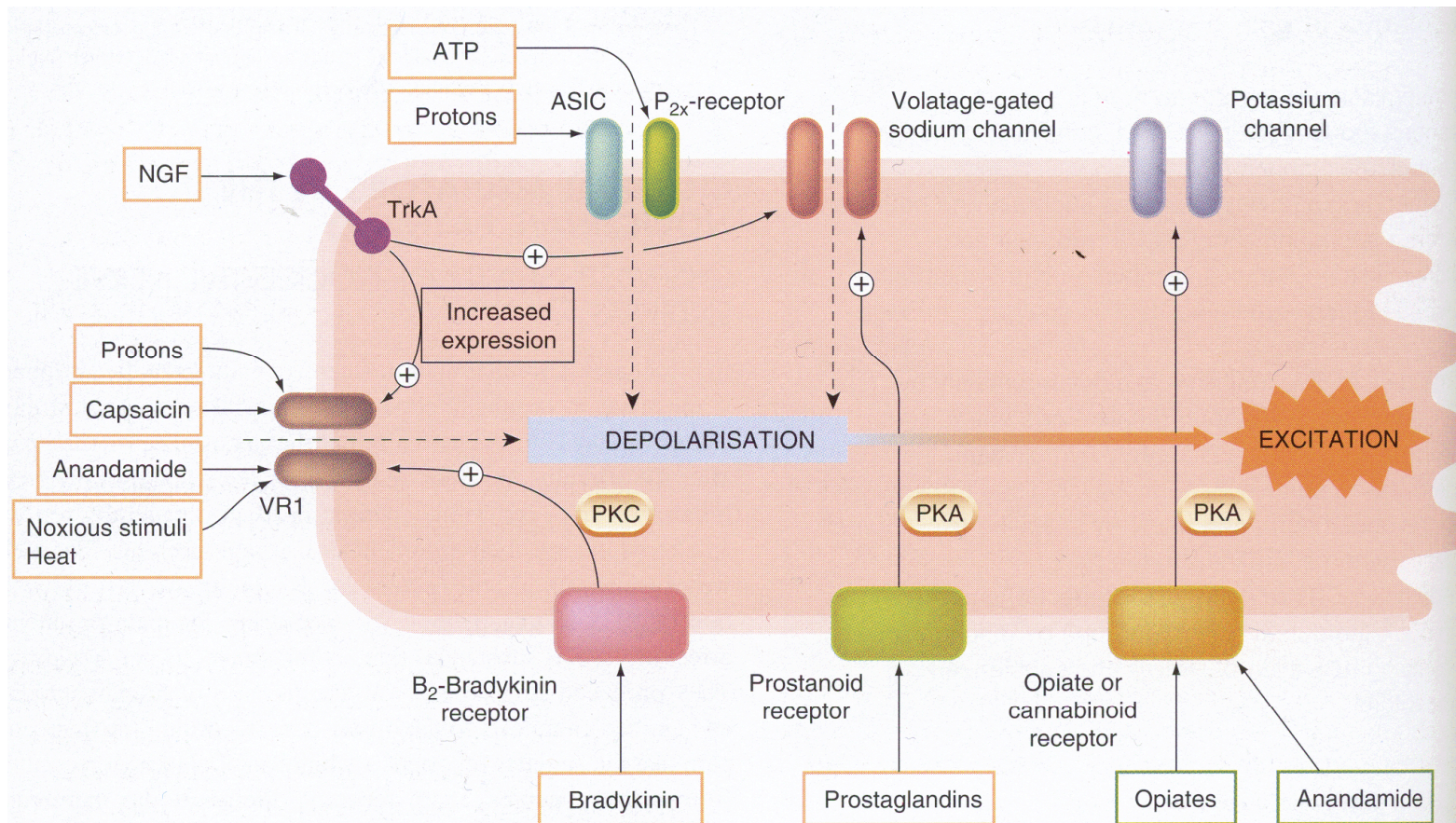


Fig. 40.6 Channels, receptors and transduction mechanisms of nociceptive afferent terminals. Only the main channels and receptors are shown. Ligand-gated channels include acid-sensitive channels (ASIC), ATP-sensitive channels (P_{2X}-receptors) and the capsaicin-sensitive channel (VR1), which is also sensitive to protons and to temperature. Various facilitatory and inhibitory G-protein-coupled receptors are shown, which regulate channel function through various second messenger systems. Growth factor such as nerve growth factor (NGF) act via kinase-linked receptors (TrkA) to control ion channel function and gene expression. (PKC, protein kinase C; PKA, protein kinase A; orange boxes, excitatory mediates; green boxes, inhibitory mediators.)

Rang (figure 40.6)

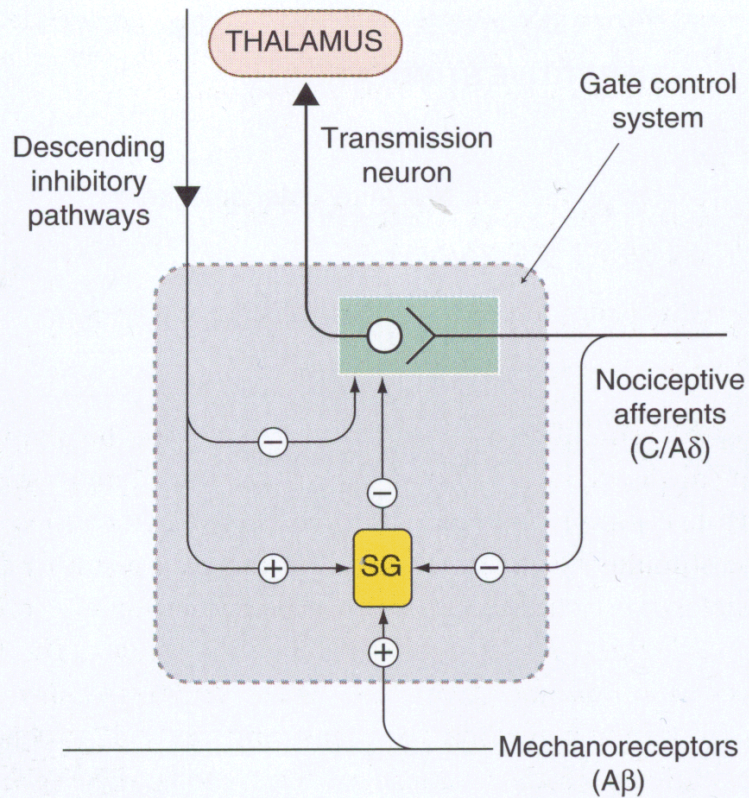
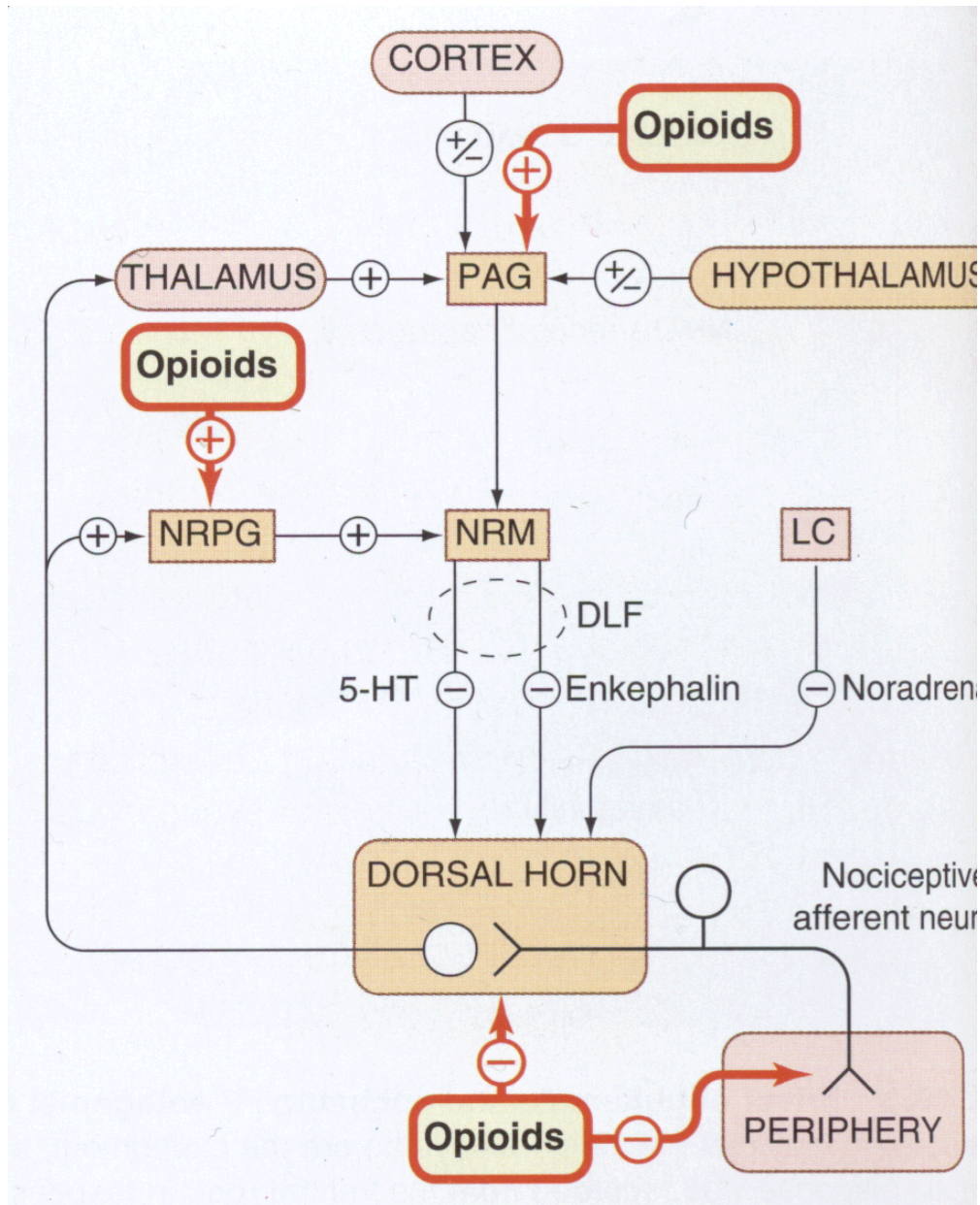


Fig. 40.4 Schematic diagram of the gate control system.

This system regulates the passage of impulses from the peripheral afferent fibres to the thalamus via transmission neurons originating in the dorsal horn. Neurons in the substantia gelatinosa (SG) of the dorsal horn act to inhibit the transmission pathway. Inhibitory interneurons are activated by descending inhibitory neurons or by non-nociceptive afferent input. They are inhibited by nociceptive C-fibre input, so the persistent C-fibre activity facilitates excitation of the transmission cells by either nociceptive or non-nociceptive inputs. This autofacilitation causes successive bursts of activity in the nociceptive afferents to become increasingly effective in activating transmission neurons. Details of the interneuronal pathways are not shown. (From: Melzack R, Wall P D 1982 The challenge of pain. Penguin, Harmondsworth.)

Contrôle du passage l'information douloureuse vers le système nerveux central: système à guichets (périphérie)

Rang (figure 40.4)



**Contrôle du passage
l'information
douloureuse vers le
système nerveux
central:
rôles des voies
descendantes
(système nerveux central**

Rang (figure 40.5)

Inflammation

- **Séquence et symptômes cellulaires**
 - vasodilatation - adhésion plaquettaire et leucocytaire - exsudation par ↗ de la perméabilité vasculaire
 - recrutement (polymorphonucléaires, macrophages, lymphocytes) et prolifération cellulaire (fibroblastes)
 - libération de cytokines *, de prostaglandines, et d'enzymes protéolytiques
 - tentative de régénération - fibrose
- **Symptômes généraux (3 premiers stades)**
 - **"rubor - calor - tumor - dolor"**

* IL-1: ↗ réponse immune, inflammation locale...

TNF α : destruction tissulaire (effets systémiques)

IL-2: ↗ lymphocytes T, B et cellules NK ("*natural killers*")

Causes de l'inflammation

- Facteurs déclenchant la phase vasculaire et plasmatique
 - traumatismes
 - libération de facteurs bactériens
 - réactions immunes (Ag-Ac)
- Facteurs responsables du maintien de la phase exsudative et de recrutement
 - libération exagérée de cytokines
 - libération non contrôlée d'enzymes protéolytiques

L'inflammation est une réaction normale de défense, mais qui peut devenir exagérée et se maintenir de façon trop prolongée ...

Relations cytokines – inflammation et prostaglandines

TNF- α

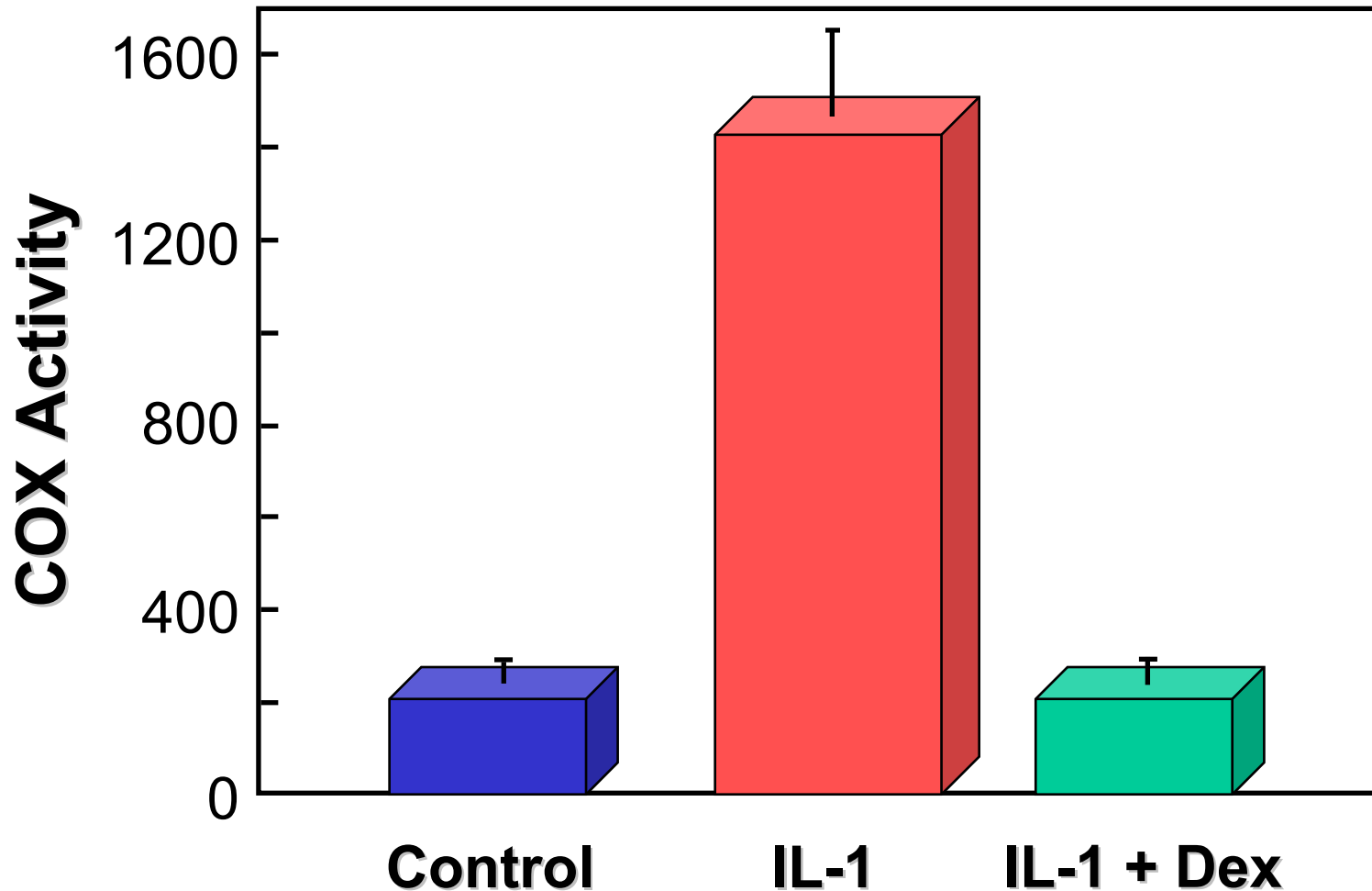
- **↑ Perméabilité vasculaire**
 - Exsudation / **↑** diapédèse
 - Libération de médiateurs par activation de la cascade du complément

IL-1

- **Activation du facteur de transcription NF- κ B**
 - **↑** synthèse de médiateurs de l'immunité et de l'inflammation

- **Activation de la cyclo-oxygénase**
 - **↑** synthèse des prostaglandines

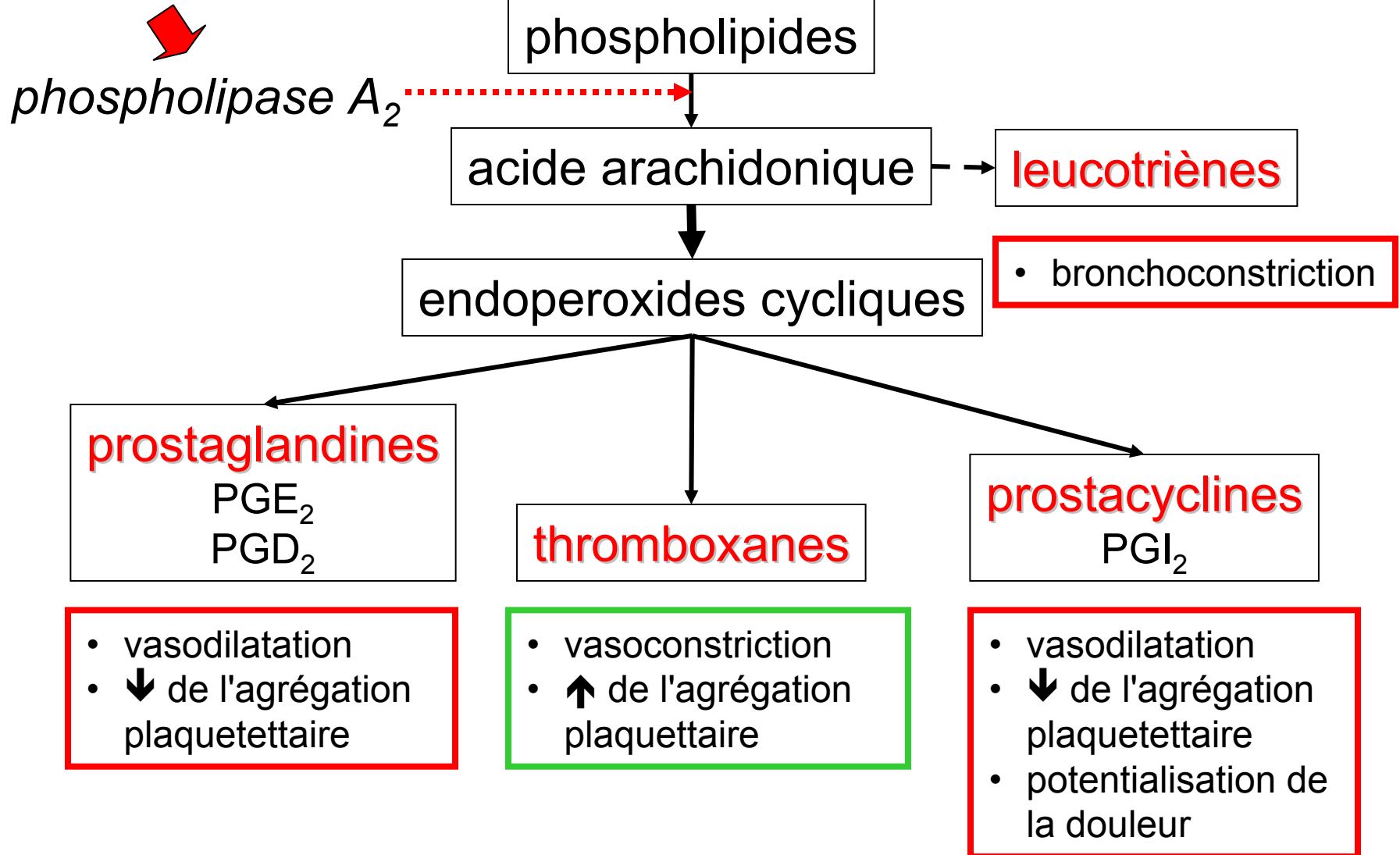
Effect of IL-1 and dexamethasone on human fibroblast COX activity



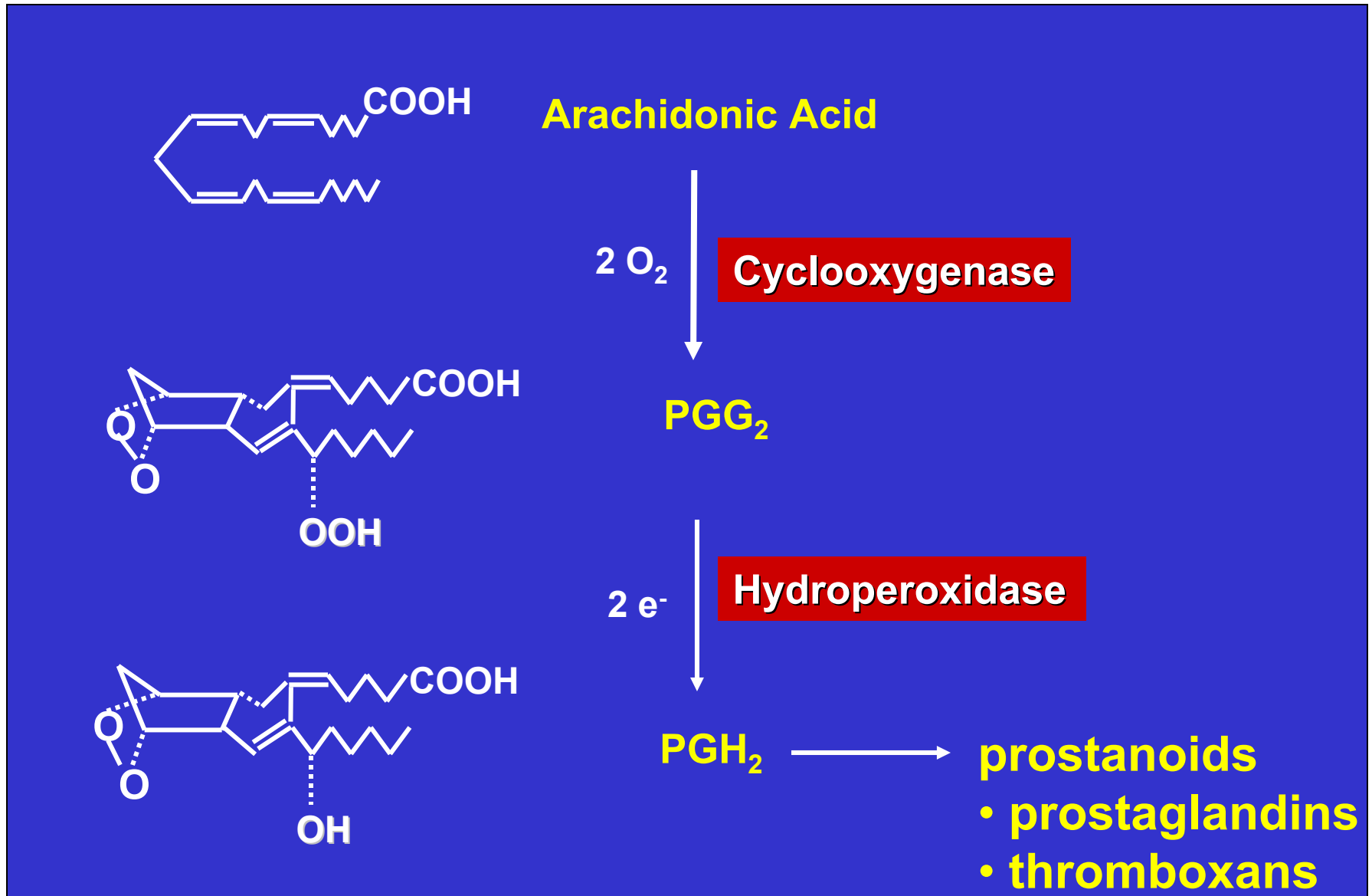
Raz et al, PNAS, 86,1657-1661

**Stimulus
inflammatoire**

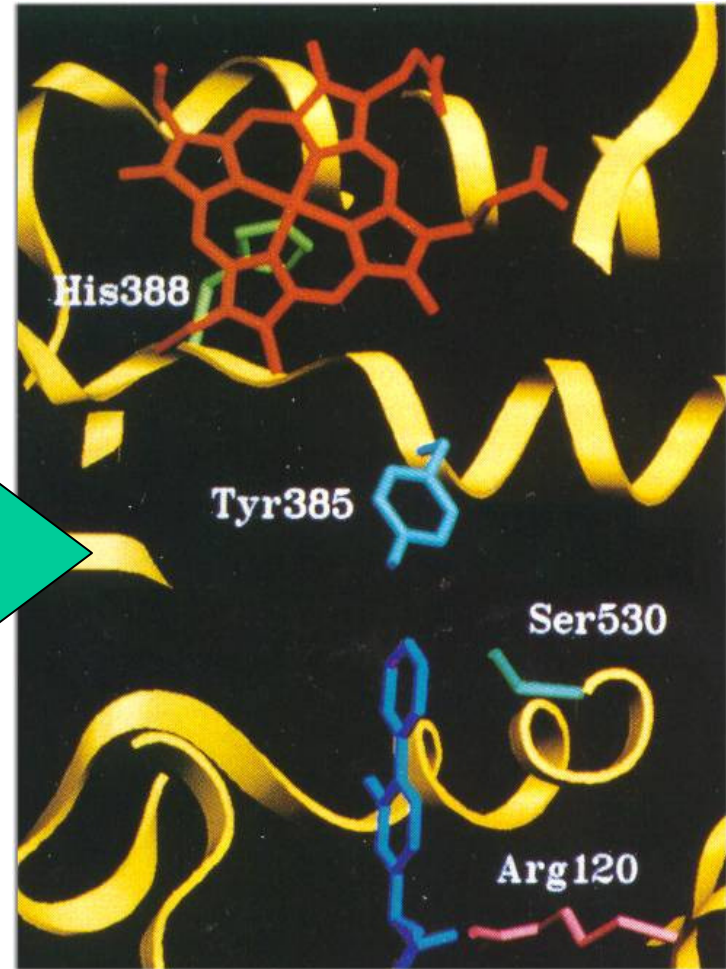
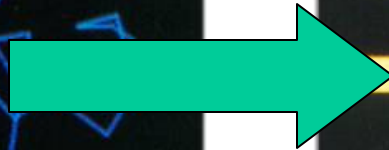
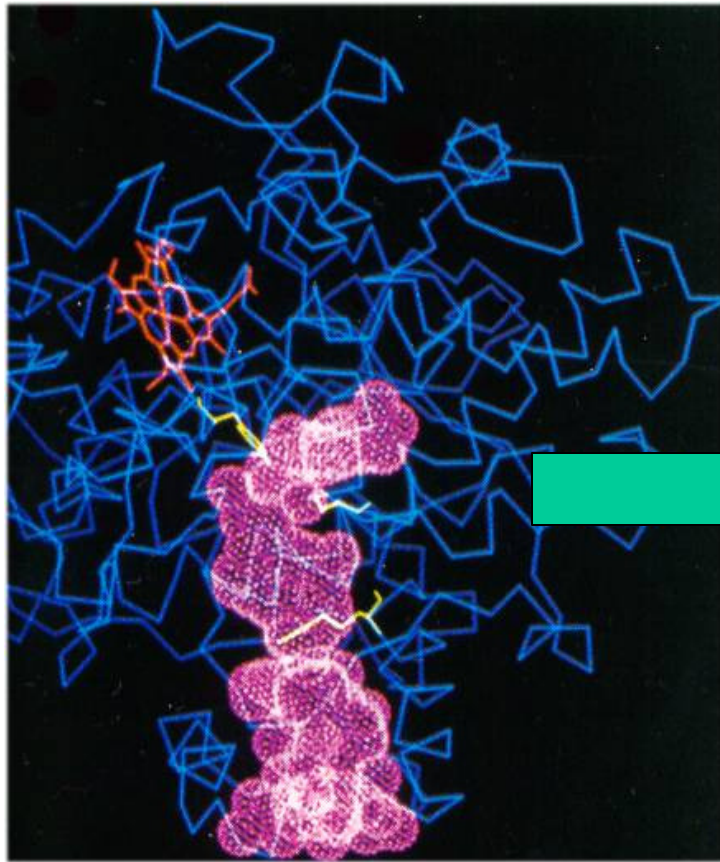
Métabolisme des eicosanoïdes (vue générale)



Métabolisme de l'acide arachidonique



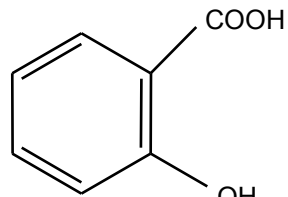
Mapping of the cyclooxygenase active site



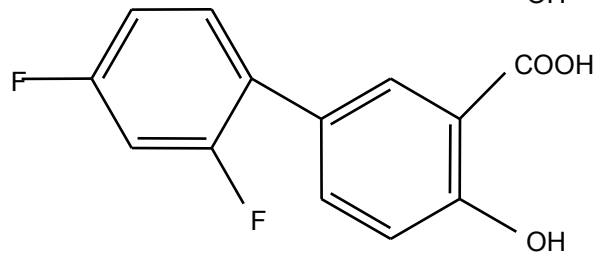
Découverte des anti-douleurs à action antipyrétique et anti-inflammatoire

- **Quinquina** (très ancien) -
... actif contre les fièvres et le paludisme
... quinine (arbre des jésuites)
- **Écorce de saule** ... (très ancien)
... mêmes propriétés pour la fièvre (mais pas le paludisme) plus antidouleur et anti-inflammatoire ...
 - contient du salicoside (dérivé glycosidique)
 - découverte de l'acide salicylique (Kolbe, 1860)
 - synthèse de l'**acide acétylsalicylique** (1899)
... action antidouleur, antipyrétique, anti-inflammatoire, antiagrégante ...
- **Dérivés de l'aniline** (1930 ...)
... phénacétine - paracétamol (acetaminophen)
... antidouleur uniquement ...
- **Premiers dérivés de type anthraniliques** (AINS)
... action antidouleur, antipyrétique, anti-inflammatoire, antiagrégante ..

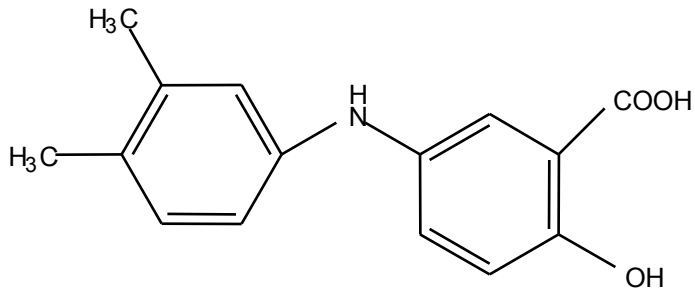
De l'acide salicylique et ses dérivés vers les AINS



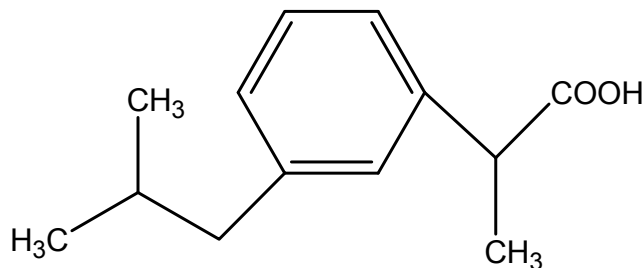
acide salicylique



diflunisal



acide ménéamique

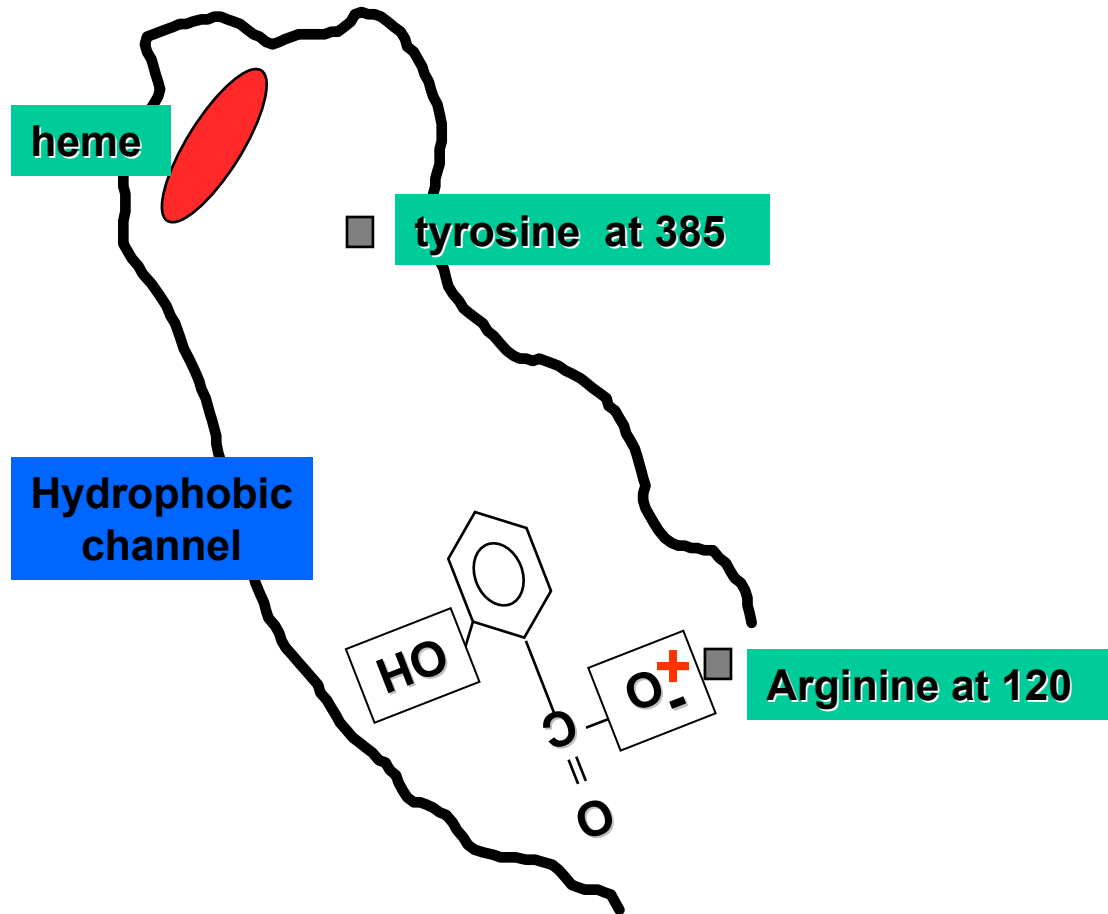


ibuprofène

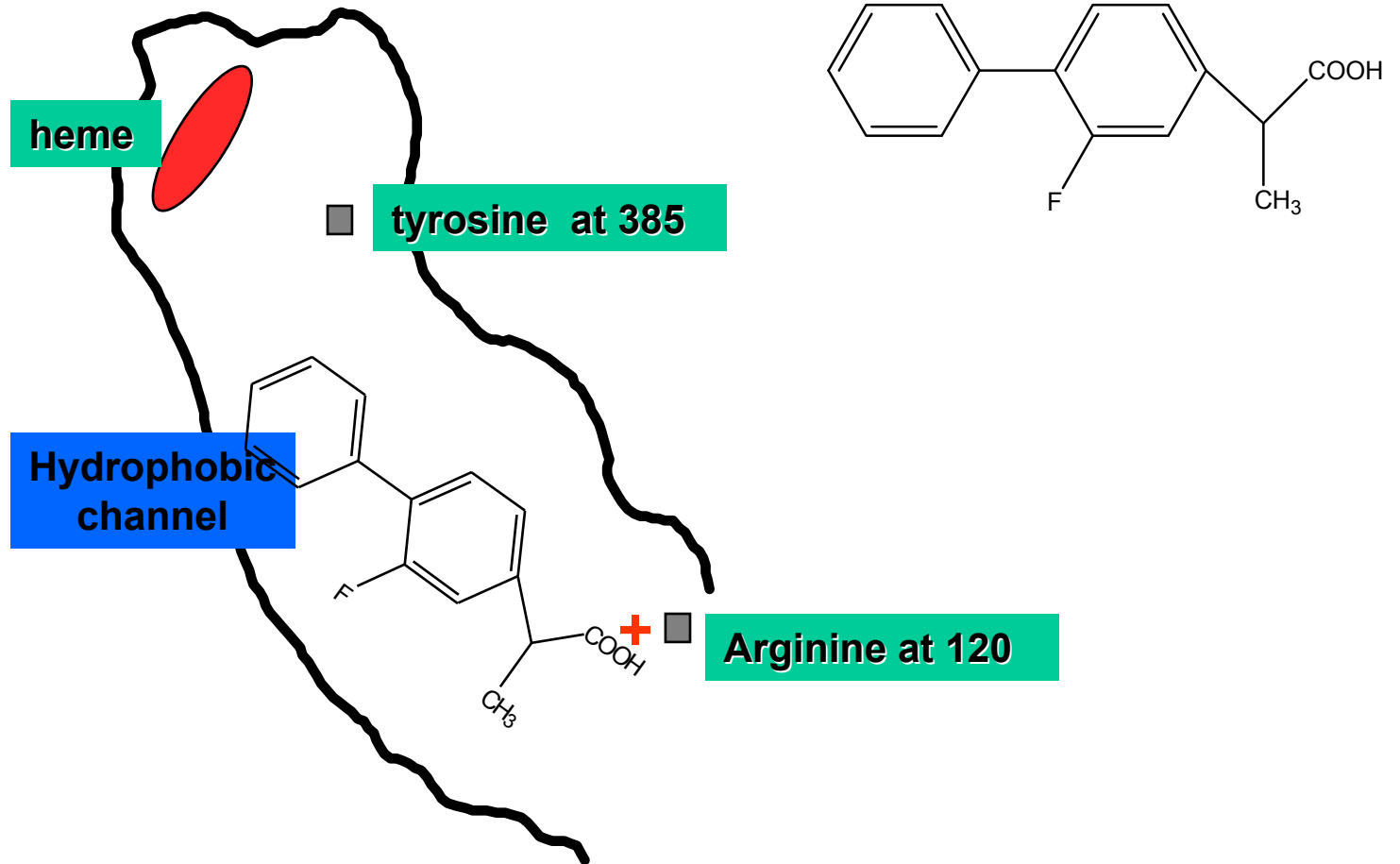


renforcement croissant de l'activité !!

Filling up the enzyme with salicylic acid ...

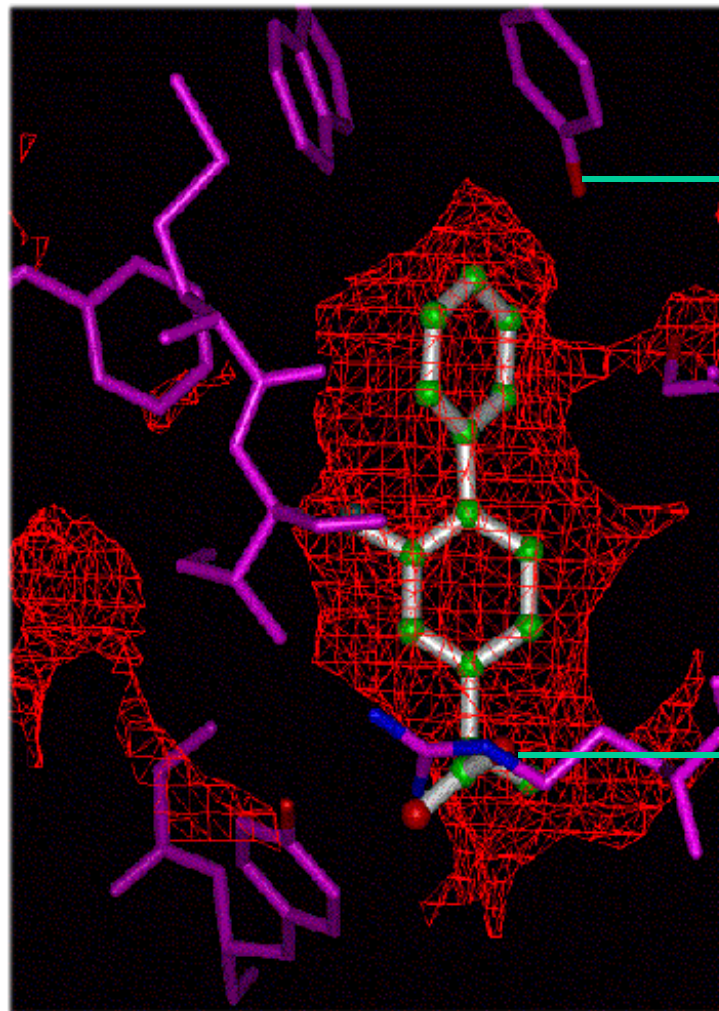


Filling up the enzyme with flurbiprofen...



Mapping of the cyclooxygenase active site

**COX-1 Active Site
occupied by
flurbiprofen**



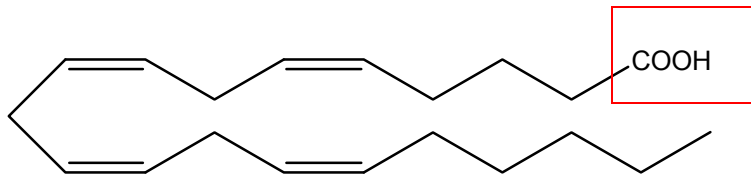
tyrosine 385

arginine 120

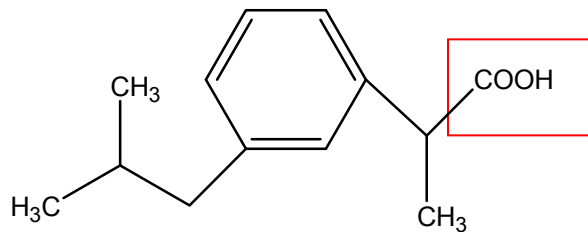
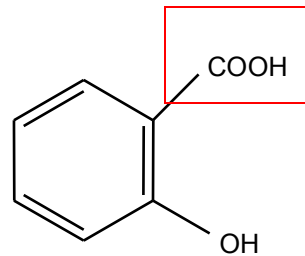
Picot, Loll and Garavito: Nature 1994; 367:243.

Tous les AINS conventionnels sont des "analogues" non-oxydables de l'acide arachidonique possédans une fonction acide ionisable à pH physiologique ...

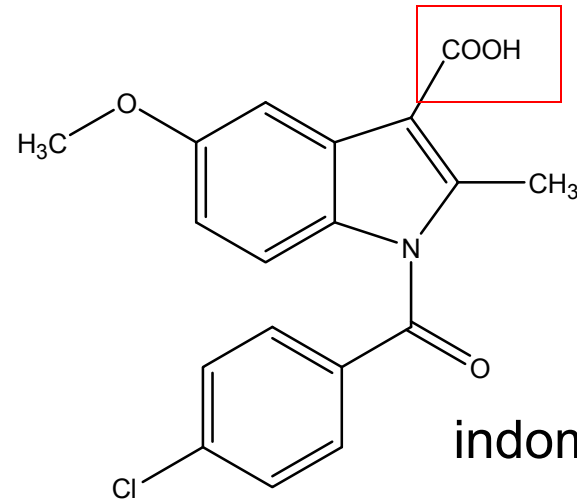
acide arachidonique



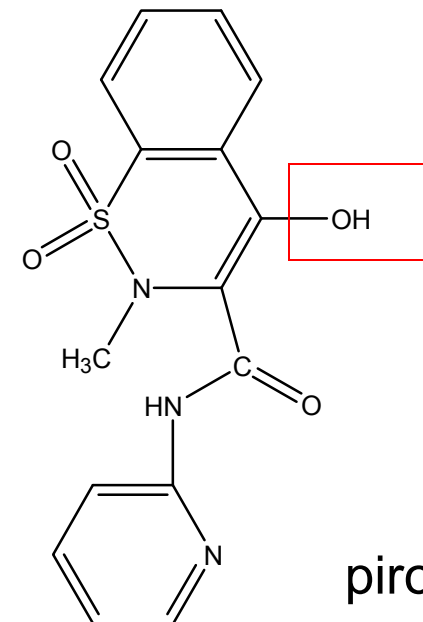
acide salicylique



ibuprofène



indométhacine



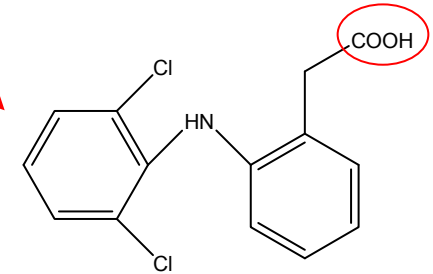
pK=6.3

piroxicam

Classes d'AINS conventionnels * disponibles en Belgique

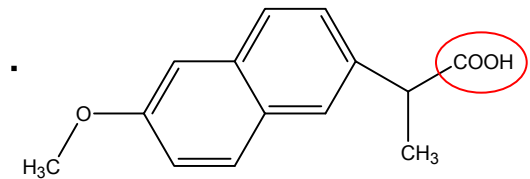
- **arylacétates:**

diclofenac, sulindac, ...



- **arylpropionates:** ibuprofène, **naproxène, ...**

(voir dia 24)

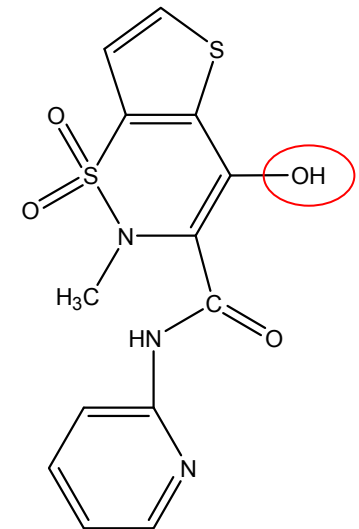


- **indoliques:** indométhacine...

(voir dia 24)

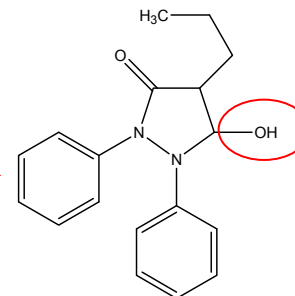
- **oxicams:** piroxicam, **ténoxycam, ...**

(voir dia 24)



- **nimésulide** (voir dia 40)

- **phénylbutazone**



* c.à.d. non cox-2 sélectifs

Les AINS ont tous un même mode d'action mais différent (essentiellement) par leur demi-vie...

	t_{\max} (h) ¹	demi-vie (h) ²	liaison aux protéines (%)
• ac. acétylsalicylique	0.25-0.4	2-4*	70-80
• arylpropionates (ibuprofène , naproxène...)	1-2	2-4	60-99
• Arylacétates / indoliques (diclofénac / indométhacine...)	1-2	1-11	90-99
• oxicames (piroxicam)	3-5	45	99

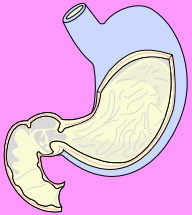
1 détermine le temps nécessaire pour obtenir l'effet anti-douleur maximal

2 détermine la durée d'action globale

* inhibiteur irréversible: l'action sera plus prolongée que ne le laisse supposer la demi-vie...

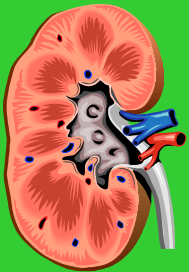
Adverse Effects of common NSAIDs

Upper - GI



- Erosions - bleedings
- Ulcers / perforations
- Anemia
- Dyspepsia

Renal



- Renal dysfunction
- Renal failure
- Blood pressure
- Heart failure

Anti-platelet effects



- blood loss

Lung effects

- bronchospasm

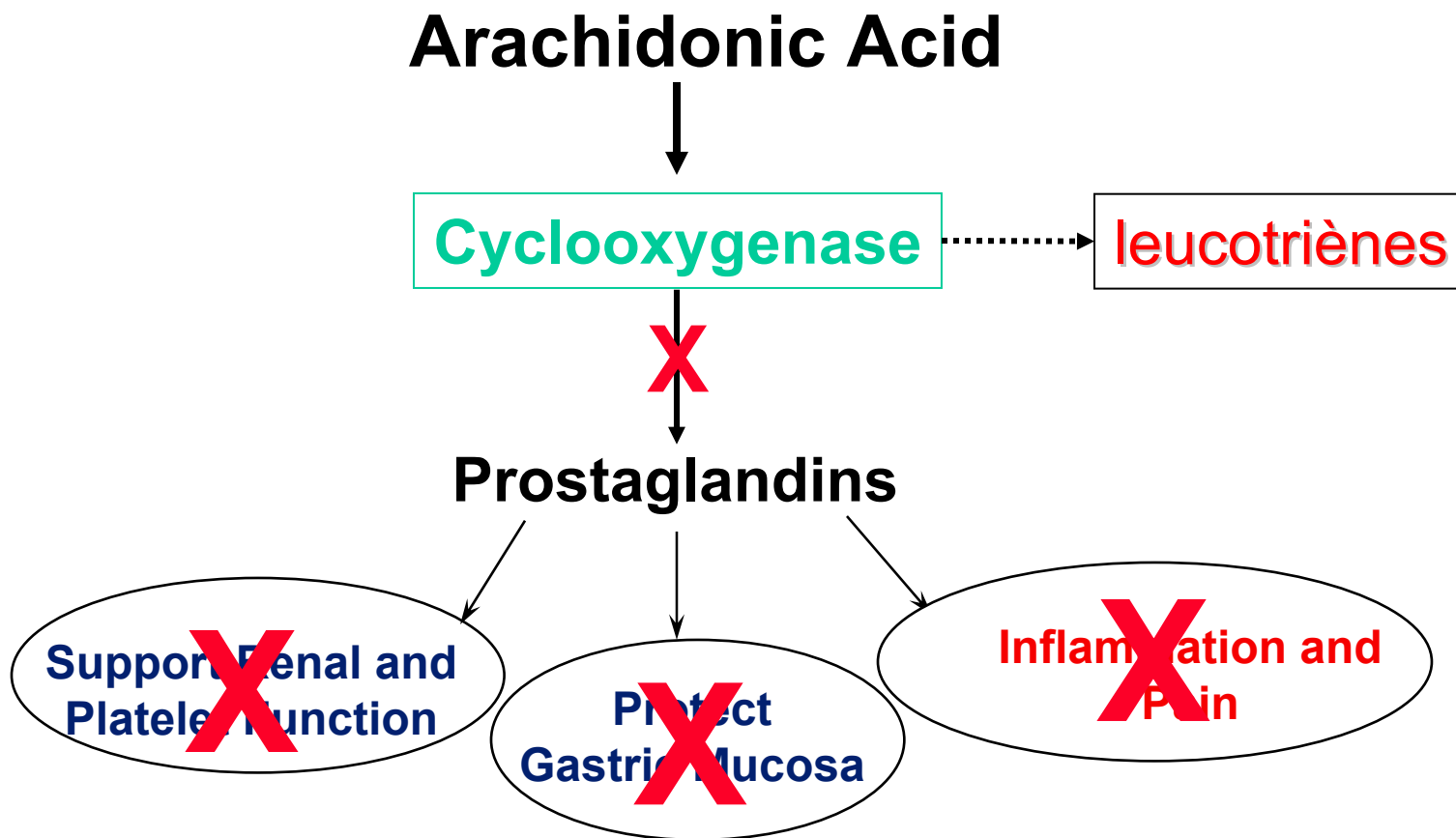
Skin effects

- rash
- urticaria
- photosensitivity

Other effects

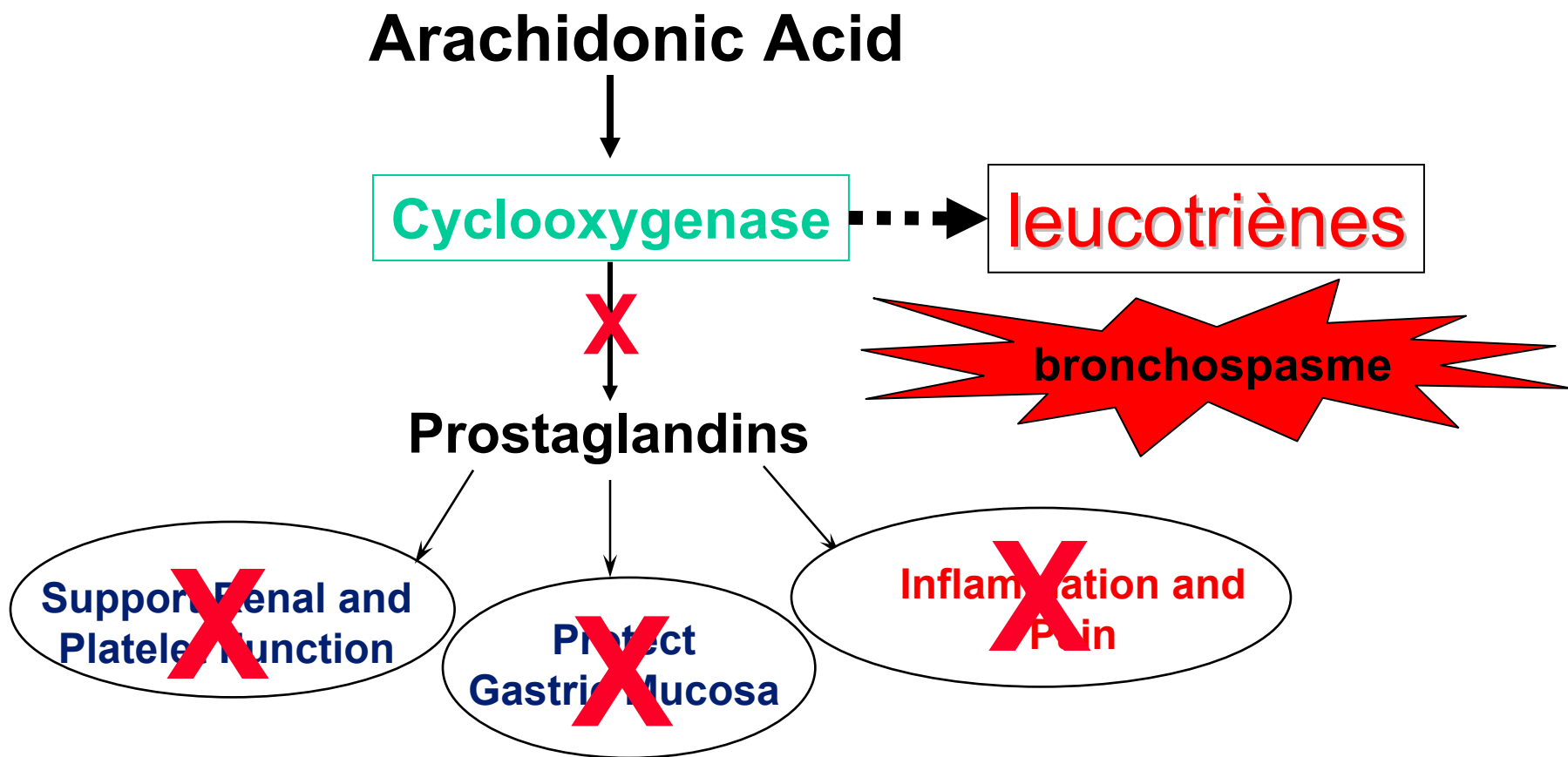
- bone marrow depression
- liver failure
- varia

Role of cyclooxygenase ...



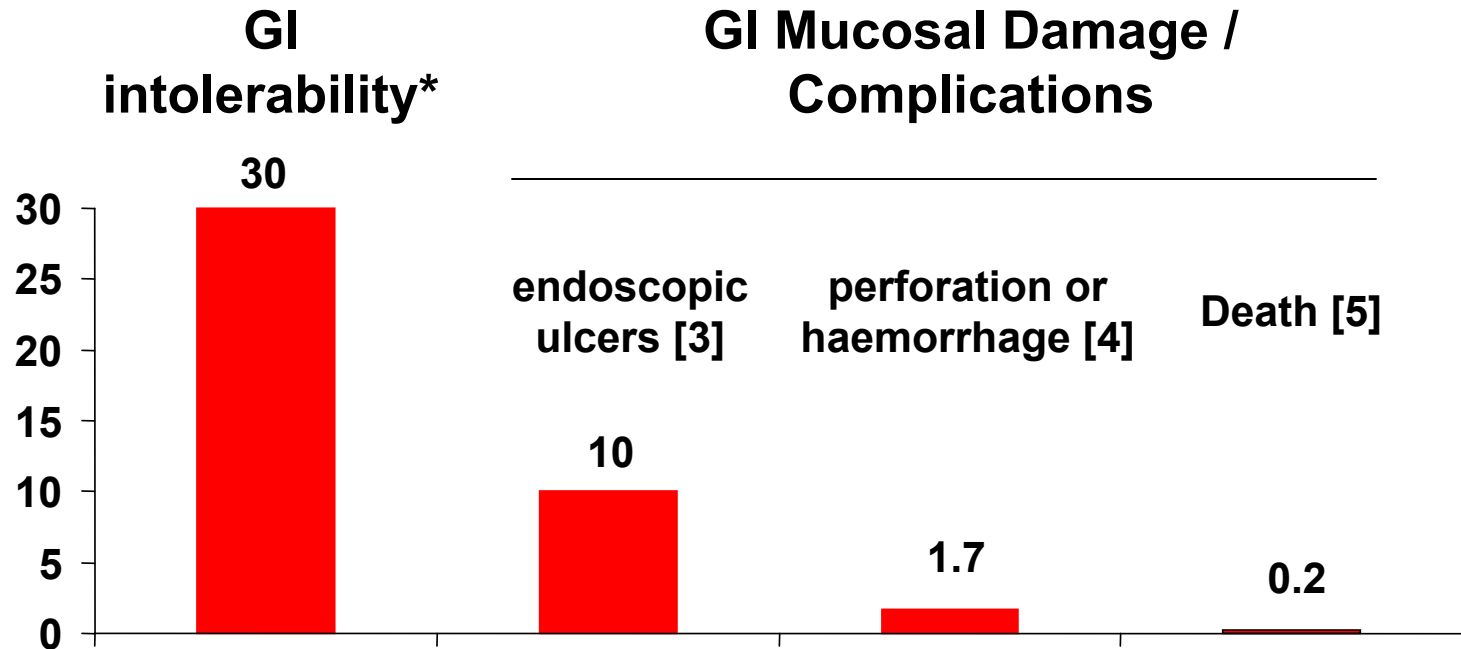
Shorrock CJ et al. *Am J Med* 1988;84 (Suppl):25-34.

Role of cyclooxygenase ...



Shorrock CJ et al. *Am J Med* 1988;84 (Suppl):25-34.

NSAIDs toxicity



* Range 20-50% based on
- withdrawals for GI symptoms¹
- community surveys for GI symptoms²

1. Kiff et al, Eur J Rheumatol, 1994; 2. Hardo et al, BJCP, 1993; 3. Graham DY et al, Am J Gastroenterol 1988;
4. Silverstein et al, Ann Int Med, 1995; 5. Blower et al, Aliment Pharmacol, 1997

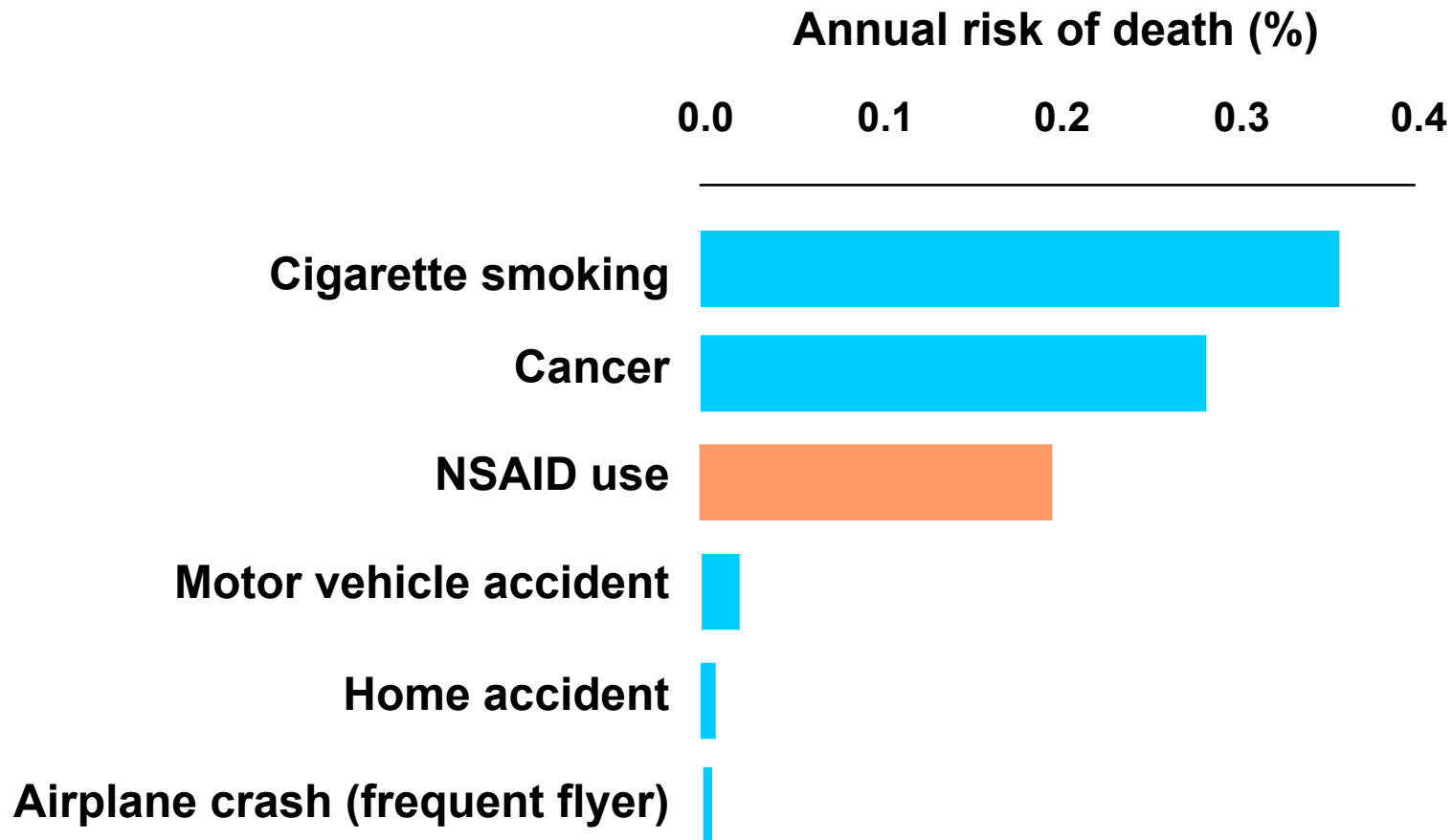
NSAID Ulcers and Ulcer Complications

- **Endoscopic ulcer point prevalence: 10-30%**
- **Ulcer complications: 2-4% per year**
- **Most (>80%) hospitalizations for GI bleed occur without previous symptoms**
- **Inhibition of prostaglandin synthesis is principal mechanism for GI damage**
- **Use of antacids or H2 antagonists do not prevent NSAID induced gastric ulcers**

Singh G et al. *Am J Med* 1998;105(1B):31S-8S.

Geis GS et al. *J Rheumatol* 1991;18:11-14.

GI mortality associated with typical NSAIDs vs other causes in US



Fries et al. *Am J Med.* 1991;91:213–222;
Wilson, Crouch. *Science.* 1987;236:267–270.

*NSAIDs - Relative Risk of GI Complications

Drug	Relative Risk (95% C.I.)	
None	1	
Ibuprofen	2.1	(0.6 - 7.1)
Diclofenac	2.7	(1.5 - 4.8)
Other NSAID (n=16)	2.9	(1.4 - 6.3)
Ketoprofen	3.2	(0.9 - 11.9)
Naproxen	4.3	(1.6 - 11.2)
Tenoxicam	4.3	(1.9 - 9.7)
Nimesulide	4.4	(2.5 - 7.7)
Indomethacin	5.5	(1.6 - 18.9)
Piroxicam	9.5	(6.5 - 13.8)
Ketorolac	24.7	(9.6 - 63.5)

* Rodriguez et al, Arch Intern Med, 1998, 158, 33-39

AINS et principales interactions médicamenteuses

- anticoagulants oraux /
héparine

effets antiagrégants
→ hémorragies

- hypoglycémiantes
antidépresseurs
autre AINS

déplacement de la
liaison aux protéines
→ potentialisation

- hormones thyroïdiennes

idem
→ dégradation ↗ (T3)

- anti-hypertenseurs
digitaliques

rétenion sodée
hyperkaliémie
→ diminution de l'action

Discovery of two forms of cyclooxygenase

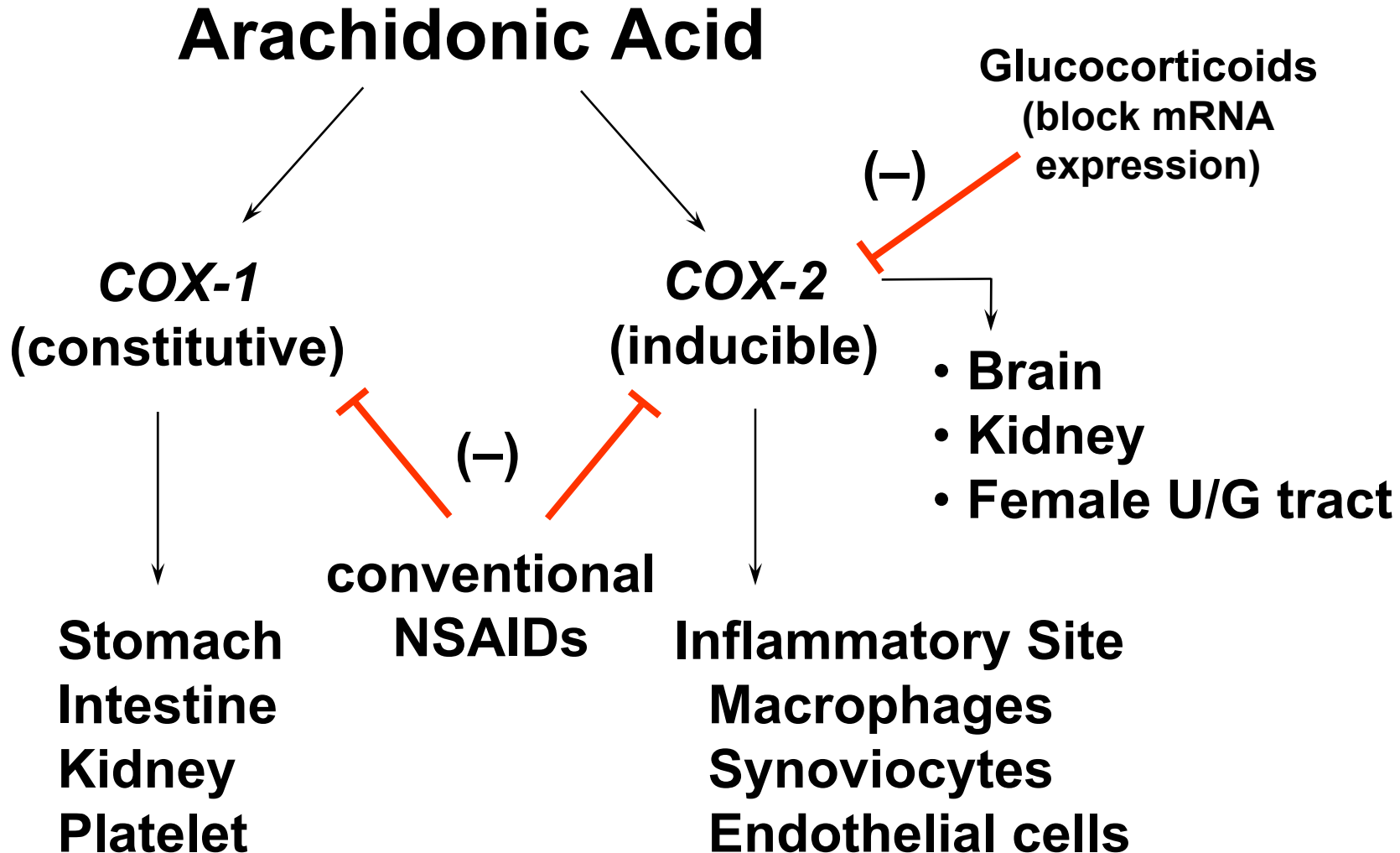
- **1989 ... IL-1 induces COX activity in fibroblasts ¹**
- **1990 ... the inducible COX activity is inhibited by steroids ²**
BUT steroids have no effect on basal cyclooxygenase activity
- **1991 ... the inducible cyclooxygenase (COX-2) is cloned ³**
 - **60% identical to COX-1**
 - **certain important amino acid differences**
 - **cytokine-induced and regulated by glucocorticoids**

1 : Raz et al, PNAS, 1989, 86, 1657-1661

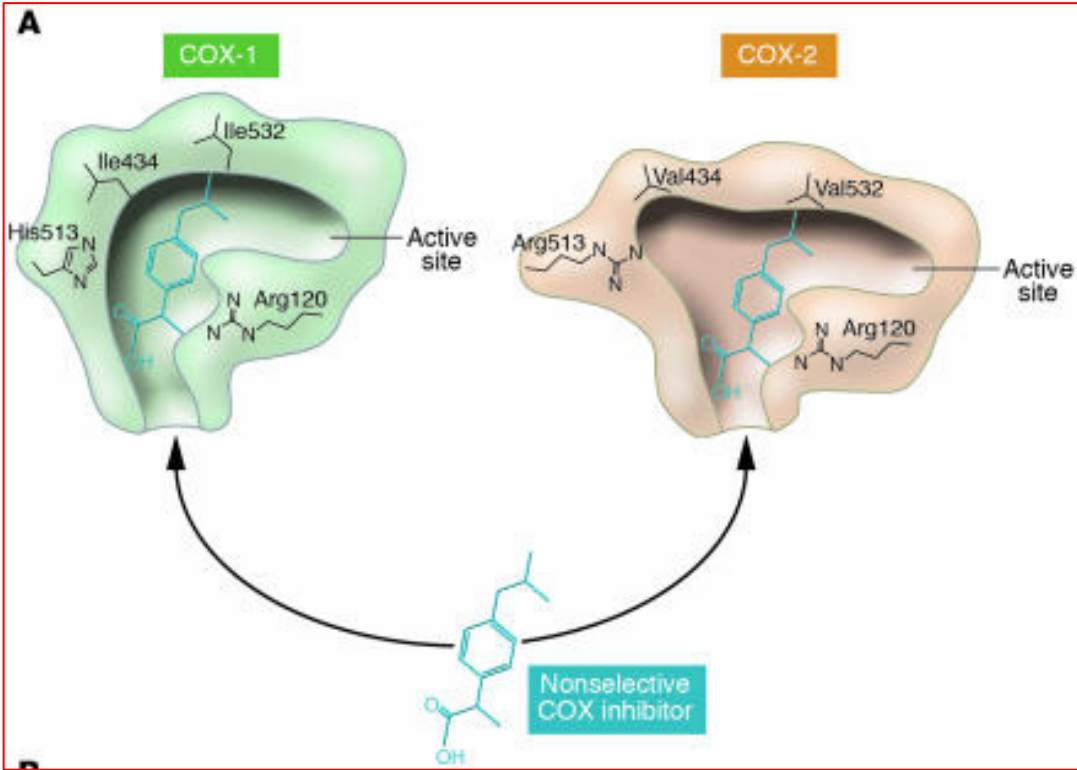
2 : Fu et al, J Biol Chem, 1990, 265, 16737-40

3 : Xie et al, 1991, PNAS, 88, 2692-6

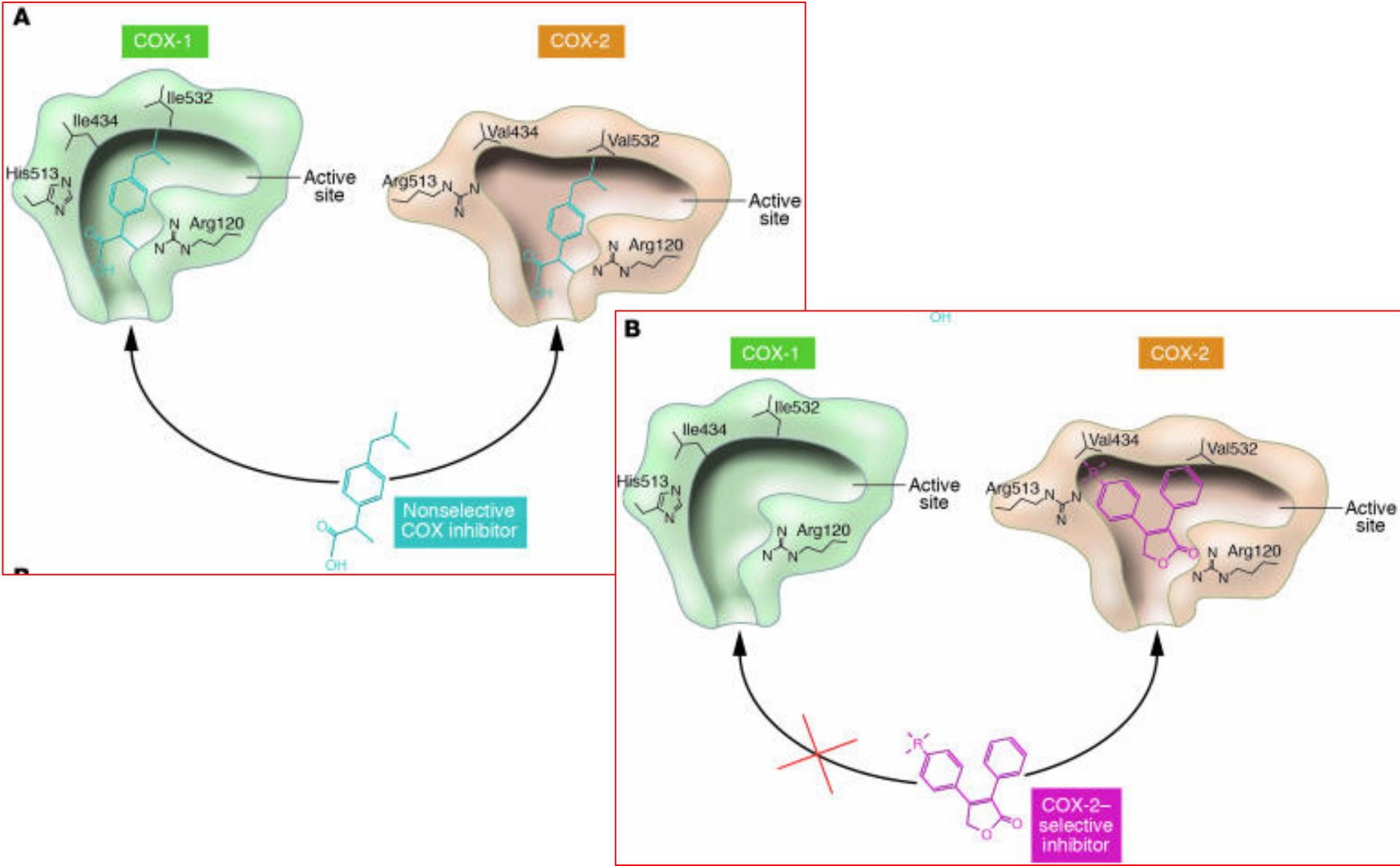
COX-2: a new anti-inflammatory drug target



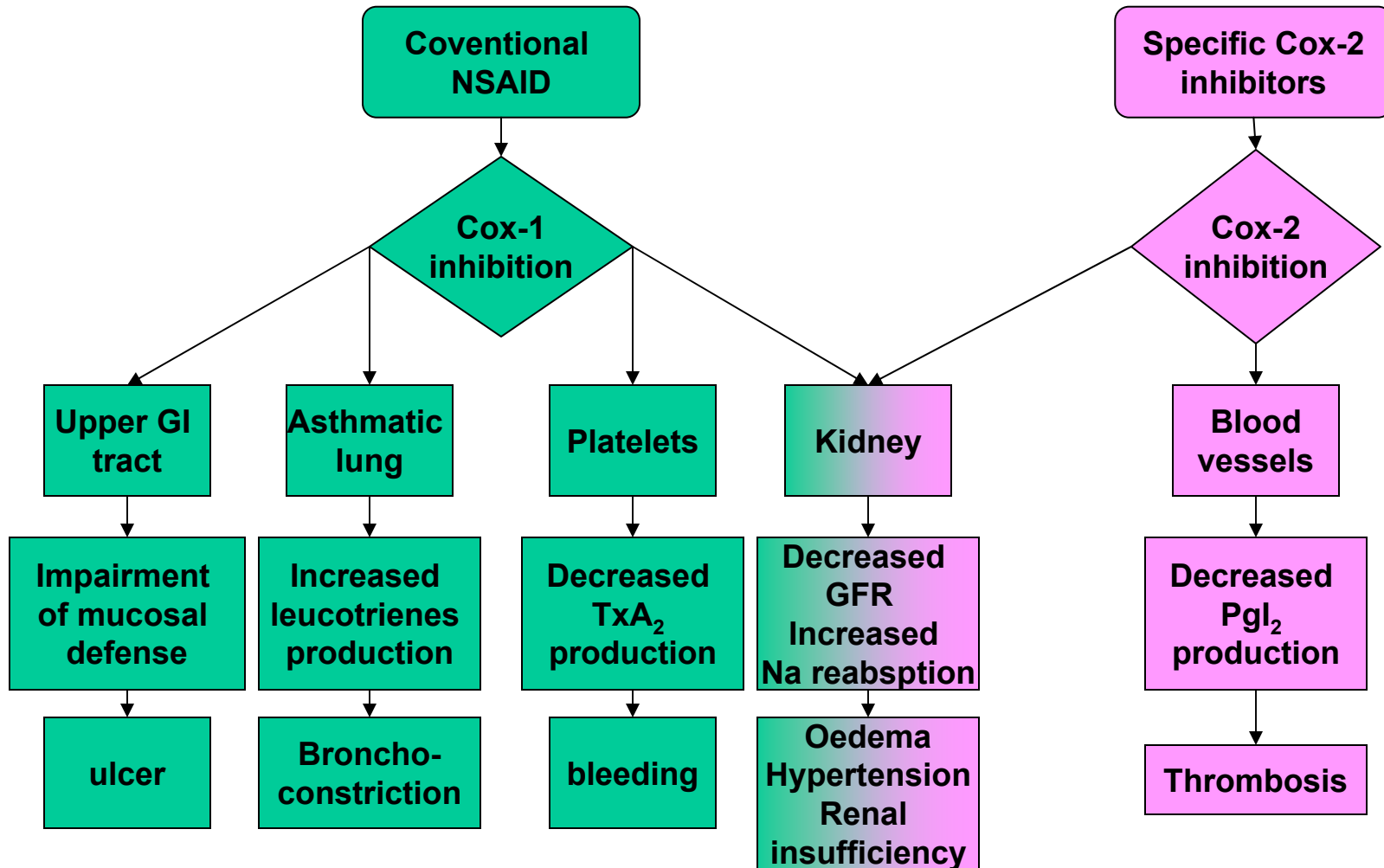
COX-1 and COX-2



COX-1 and COX-2

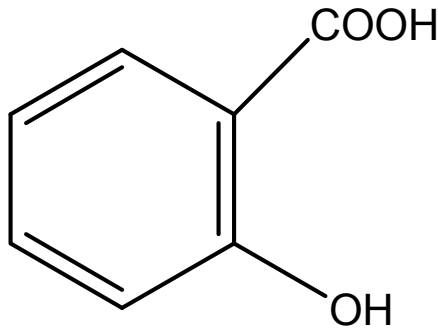


Present views on adverse-effects of Cox-1 / Cox-2 inhibitors

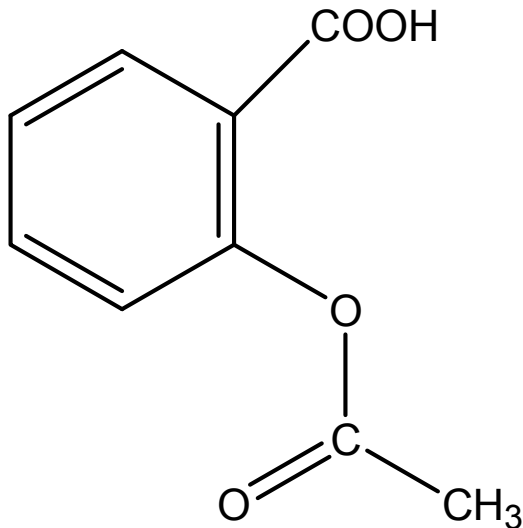


Modified from : Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. FASEB J. 2004 May;18(7):790-804.

L'acide acétylsalicylique est un inhibiteur irréversible de la cyclooxygénase 1 ...



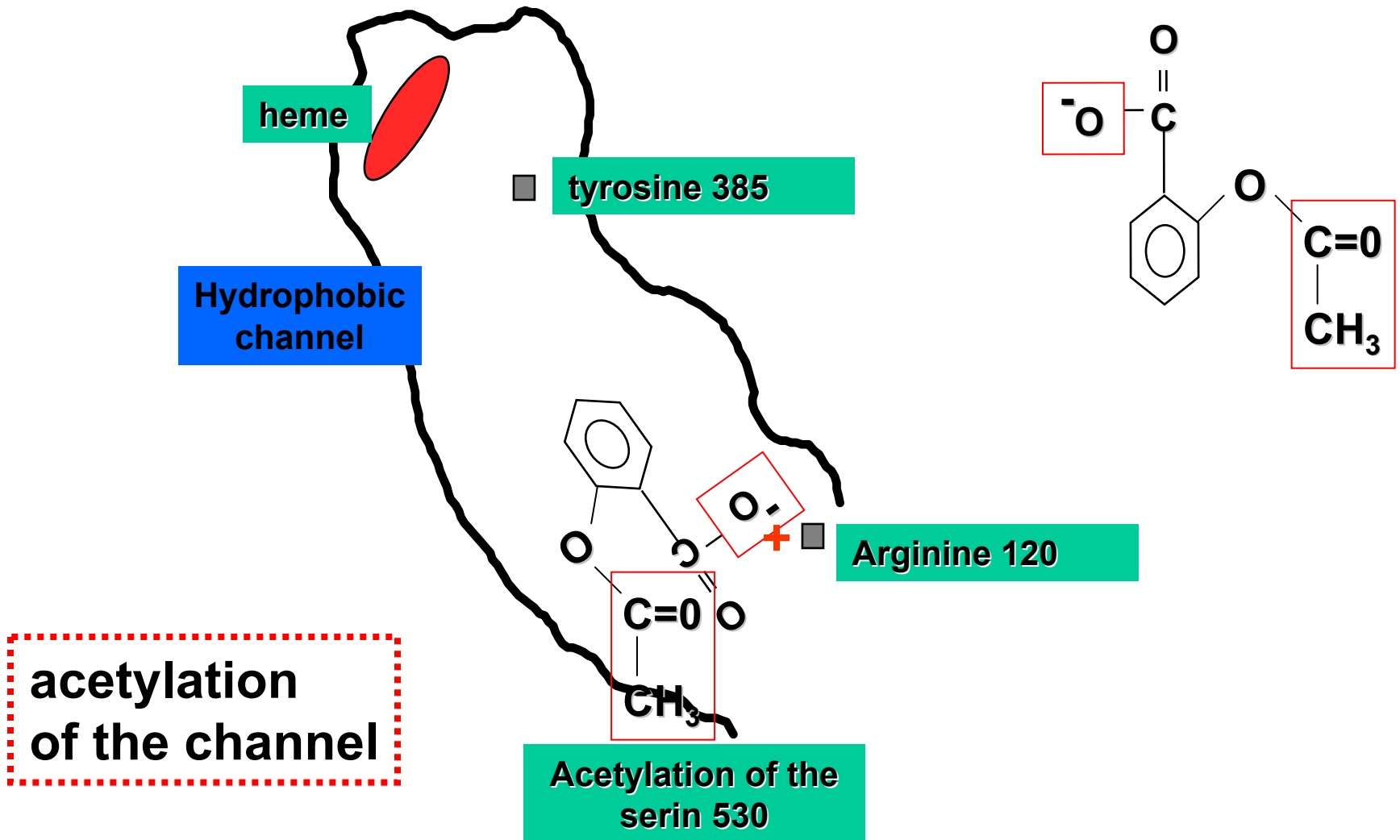
salicylate



acide acétylsalicylique

- 10 X plus puissant
- action de plusieurs heures pour une demi-vie de 20 min...

Making an irreversible linkage by acetylation with acetylsalicylic acid

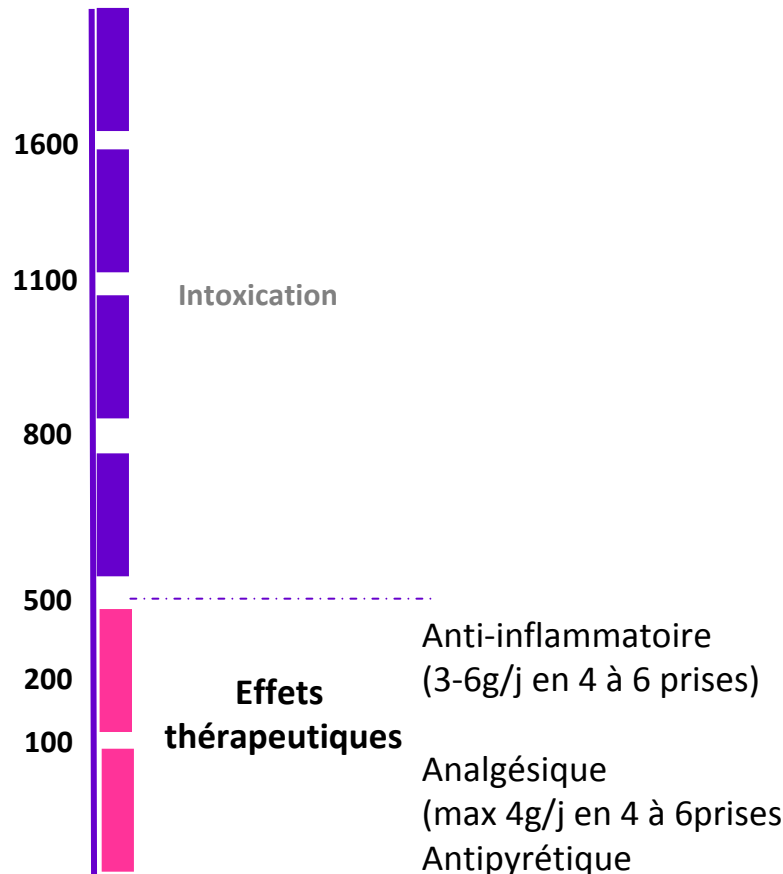


L'essentiel de l'acide acétylsalicylique ...

- Inhibiteur irréversible de la Cox-1 et -2
- Action antiaggrégante importante
(irréversibilité complète de l'inhib. de la synthèse des thromboxanes au niveau des plaquettes)
- Pharmacocinétique:
 - absorption rapide dès l'estomac
 - conversion hépatique à 75 % en salicylate
 - élimination en 4h pour les doses faibles mais jusqu'à 15h pour les doses élevées
- Effets indésirables
 - saignements gastriques (! assoc. Coumariniques...)
 - doses élevées (> 1 g) : vertiges, bourdonnements, hyperventilation (alcalose respiratoire de compensation)
 - doses toxiques (12-30 g / 150-200 mg/kg): acidose métabolique, hyperthermie, déshydratation

activité / toxicité de l'acide acétylsalicylique ...

[ac salicyl]pls ($\mu\text{m}/\text{mg}$)



Effets

Complications

Salicylisme > 10g/J

Insuffisance rénale et respiratoire

Collapsus vasculaire

Coma

Hypoprothrombinie

Hyperthermie déshydratation, acidose métabolique

Hyperventilation d'origine centrale

Acouphènes

Troubles gastriques, ulcères, saignements

Réactions d'hypersensibilité (asthmatiques)

attention aux réactions croisées

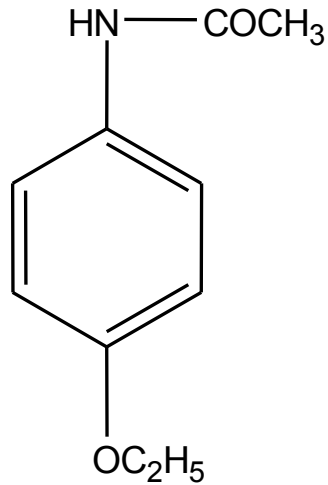
Syndrome de Reye chez l'enfant (troubles

hépatiques + encéphalopathie, assoc. infections virales)

Inhibition de l'agrégation plaquettaire pdt 8 à 10j)

Modifié de Katzung (9ème édition)
Pharmacologie fondamentale et Clinique)

Le paracétamol ...

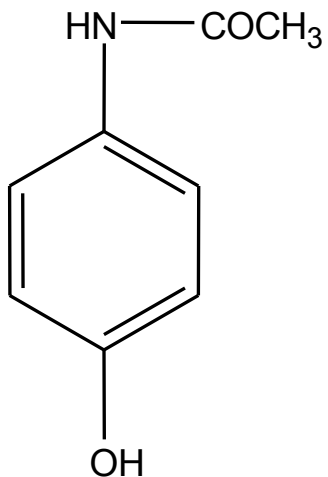


phénacétine

abandonné car induit des nécoses papillaires rénales après usage chronique



conversion métabolique



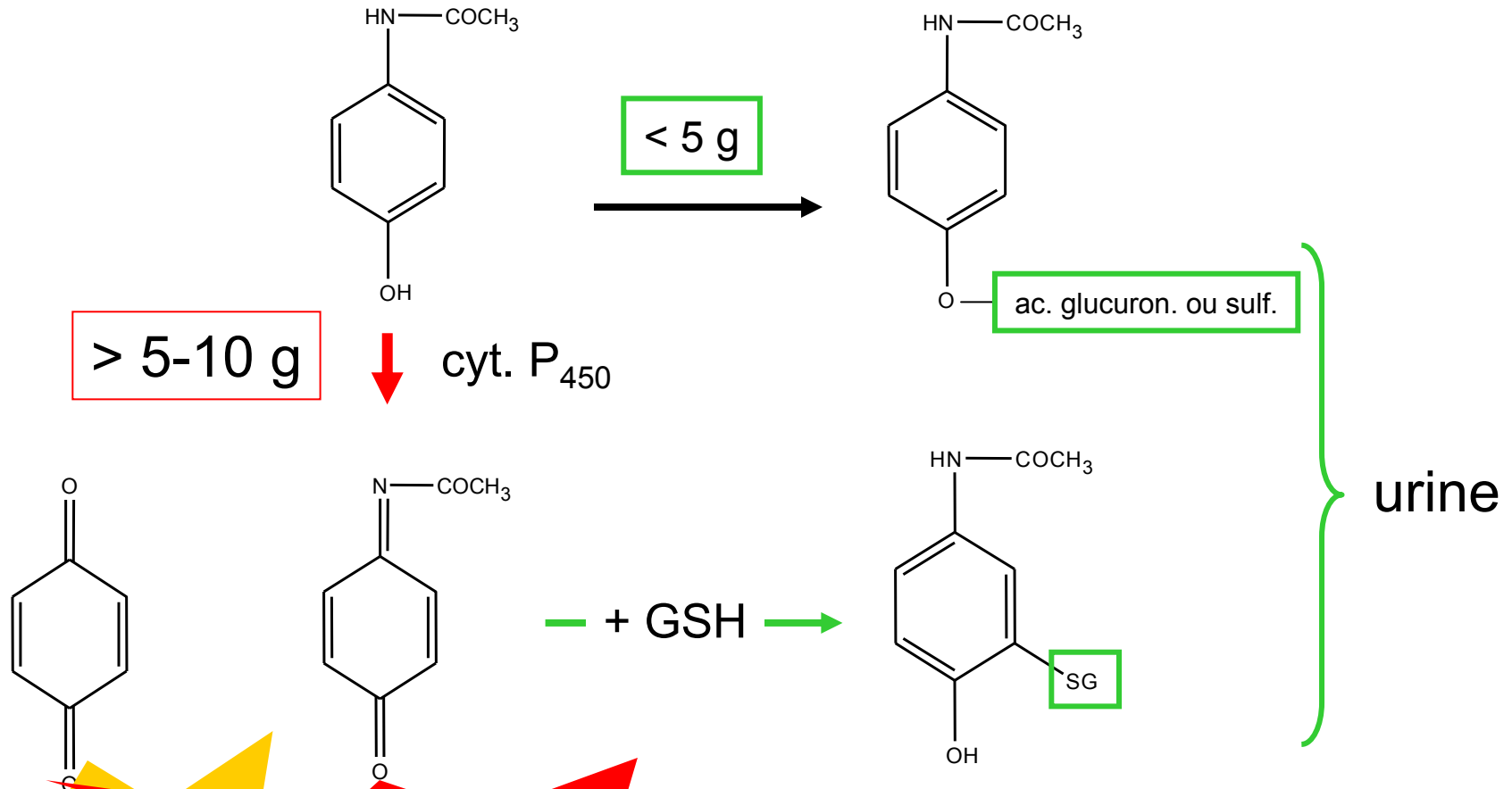
paracétamol

- Anti-douleur sans action anti-inflammatoire ni action anti-agrégante...

Le paracétamol ... mode d'action...

- Mécanisme d'action multifactoriel.... plusieurs hypothèses.
 - l'action antipyrétique reposerait sur une inhibition de la synthèse des prostaglandines au niveau du SNC.
 - L'action reposerait sur une modulation de certains canaux TRP par des métabolites actifs... expliquerait l'action antalgique mais pas l'action antipyrétique ...
 - La liaison au site COX ne serait pas possible dans le contexte redox/particulier associé à l'inflammation....expliquerait l'absence d'effet anti-inflammatoire...
 - Inhibiteur d'une potentielle COX 3 (hypothèse plausible chez le chien mais non vérifiée chez l'homme)

Metabolisme hépatique du paracétamol et toxicité ...



toxicité hépatique

Paracétamol

- Chez l'enfant

Enfant en dessous de 3 mois :

1 dose de 60 mg de paracétamol à un enfant dont la fièvre est causée par une vaccination (à l'âge de 2 mois)

Enfants jusqu'à 10 ans:

Posologie usuelle chez l'enfant : 40 à 60 mg/kg/24 heures ou 10 à 15 mg/kg, toutes les 6 heures . Respecter un interval de 4 heures minimum entre deux prises.

Dose maximale journalière: 60 mg/kg/24 heures

En cas de troubles hépatiques, la posologie est être réduite de moitié

Toxicité chez l'enfant:

- > 75 à 80 mg/kg/j pendant 2 jours ou plus
- > 150 à 175 mg/kg/j pendant 1 jour
- > dose maximale pendant une période prolongée

Paracétamol

- Chez l'adulte

500mg – 1g 4 fois par jour

Maximum 4g/jour

Interactions :

la prise d'alcool augmente la toxicité!

renforcement de l'effet des anti-vitamine K -- > la dose max est limitée à 2 g si prise d'antivit K

Contre-indications :

insuffisance hépatique

insuffisance rénale

(risques chez les patients à risques CV  à évaluer)

Paracétamol, toxicité chez l'adulte

Risque proportionnellement plus faible chez l'enfant que chez l'adulte

Hépatotoxicité suite :

- risque d'hépatotoxicité en cas de surdosage
l'administration suivie de doses supratherapeutiques peut aboutir au décès.
- risque accru si :
 - **alcoolisme**
 - maladie hépatique préexistante
 - malnutrition sévère/jeûne
 - administration répétée
 - prise concomitante d'inducteurs du Cyt P450 (phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, isoniazide, ...)

Hypersensibilité : niveau cutané

Toxicité rénale : nécrose papillaire néphrite intersticielle chronique (rare)

Traitement de l'intoxication au paracétamol

- lavage gastrique précoce (dans l'heure qui suit l'ingestion)
- charbon actif
- Antidote : **acétylcystéine** (IV ou per os)
 - Si dose ingérée > dose toxique théorique
 - Si dose ingérée inconnue
 - Si dosage de la paracétamolémie fait craindre une atteinte hépatique
- Au stade de l'insuffisance hépatocellulaire → transplantation à envisager

AINS : usage Clinique

Action antipyrétique



1^{er} choix : paracétamol
surtout chez l'enfant

Éviter l'acide
acétylsalicylique
jusque 4 ans
(syndrome de Reye)

Le traitement en alternance
Ibuprofen/paracétamol
existe....

Action analgésique

Antalgiques plus faibles que les
opiacés.

- Céphalées,
- 1^{er} pallier pour traiter la migraine
- Douleurs modérés, petite traumatologie
- Les AINS sont à préférer au paracétamol pour le traitement des dysménorrhées (PG↗)

Action Anti-inflammatoire

- Doses ↗↗
- AINS
- fonction du rapport bénéfique/risque
- inflammation aigue
- inflammation chronique
- Polyarthr Rhum/spondyl ankylosant : incapable de freiner l'aggravation lors de poussées évolutives