

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

Agents pour le contrôle de la

- douleur
- fièvre
- inflammation



Rang: chapitres 16 et 40 (partim)

Répertoire commenté des médicaments: section 5

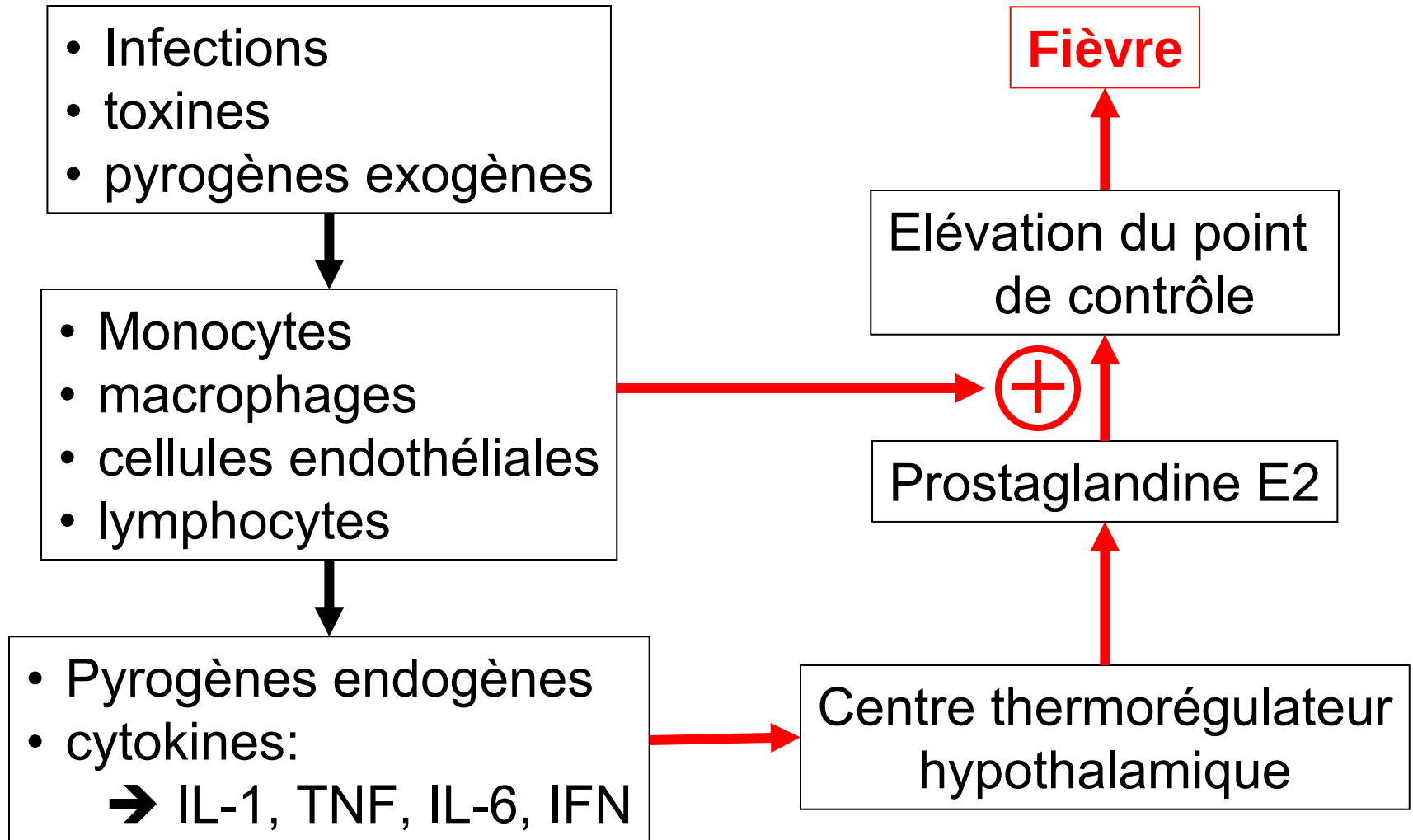
Thermorégulation ...

- 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]).

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...**

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 neuropathiques
- Douleurs psychogènes

Types de sensations douloureuses

- Douleurs nociceptives
- **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 hypochondrie...
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

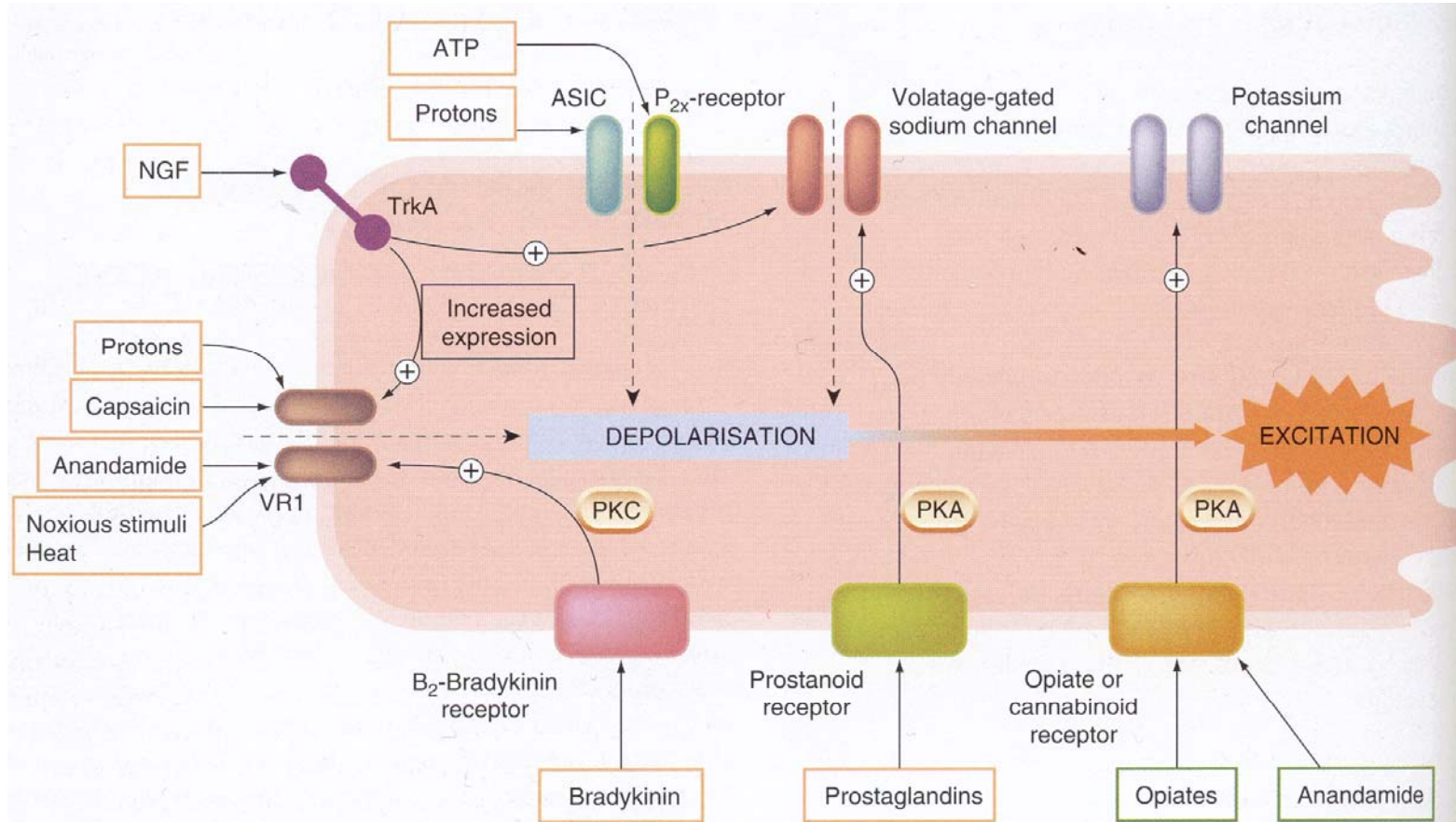


Fig. 40.6 Channels, receptors and transduction mechanisms of nociceptive afferent terminals. Only the main channels and receptors are shown. Ligand-gated channels include acid-sensitive channels (ASIC), ATP-sensitive channels (P_{2X}-receptors) and the capsaicin-sensitive channel (VR1), which is also 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 mediators; green boxes, inhibitory mediators.)

Rang (figure 40.6)

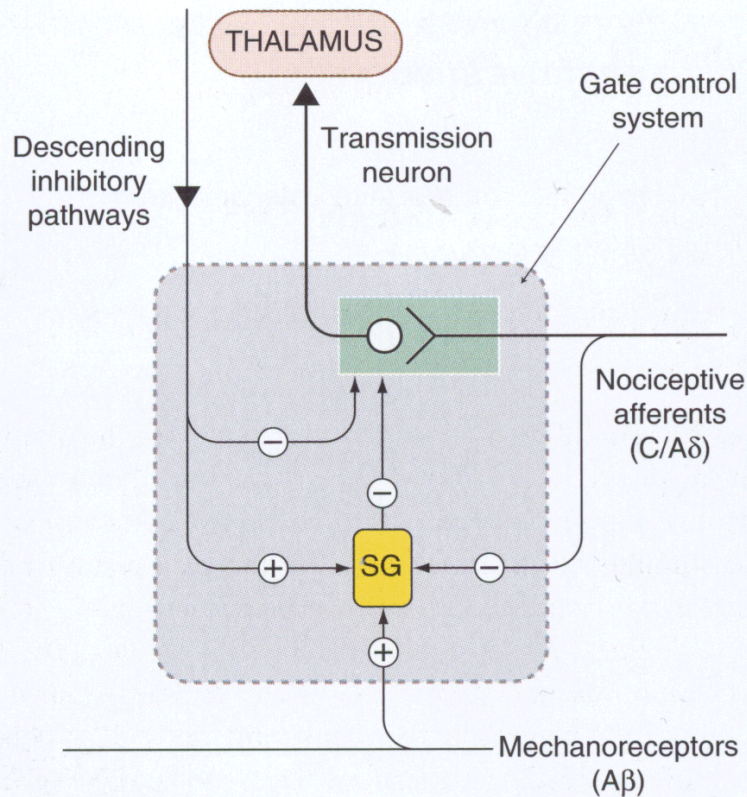
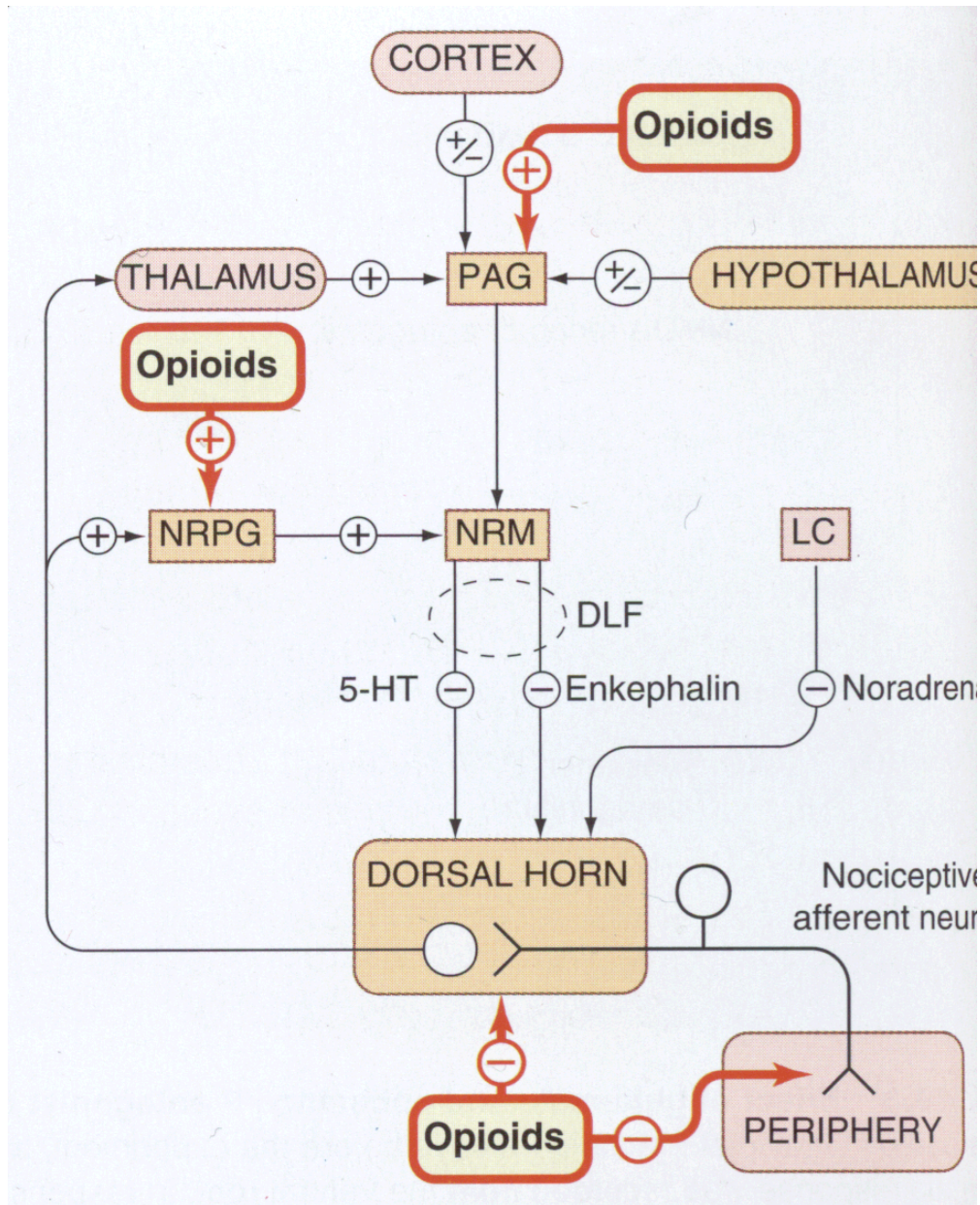


Fig. 40.4 Schematic diagram of the gate control system.

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

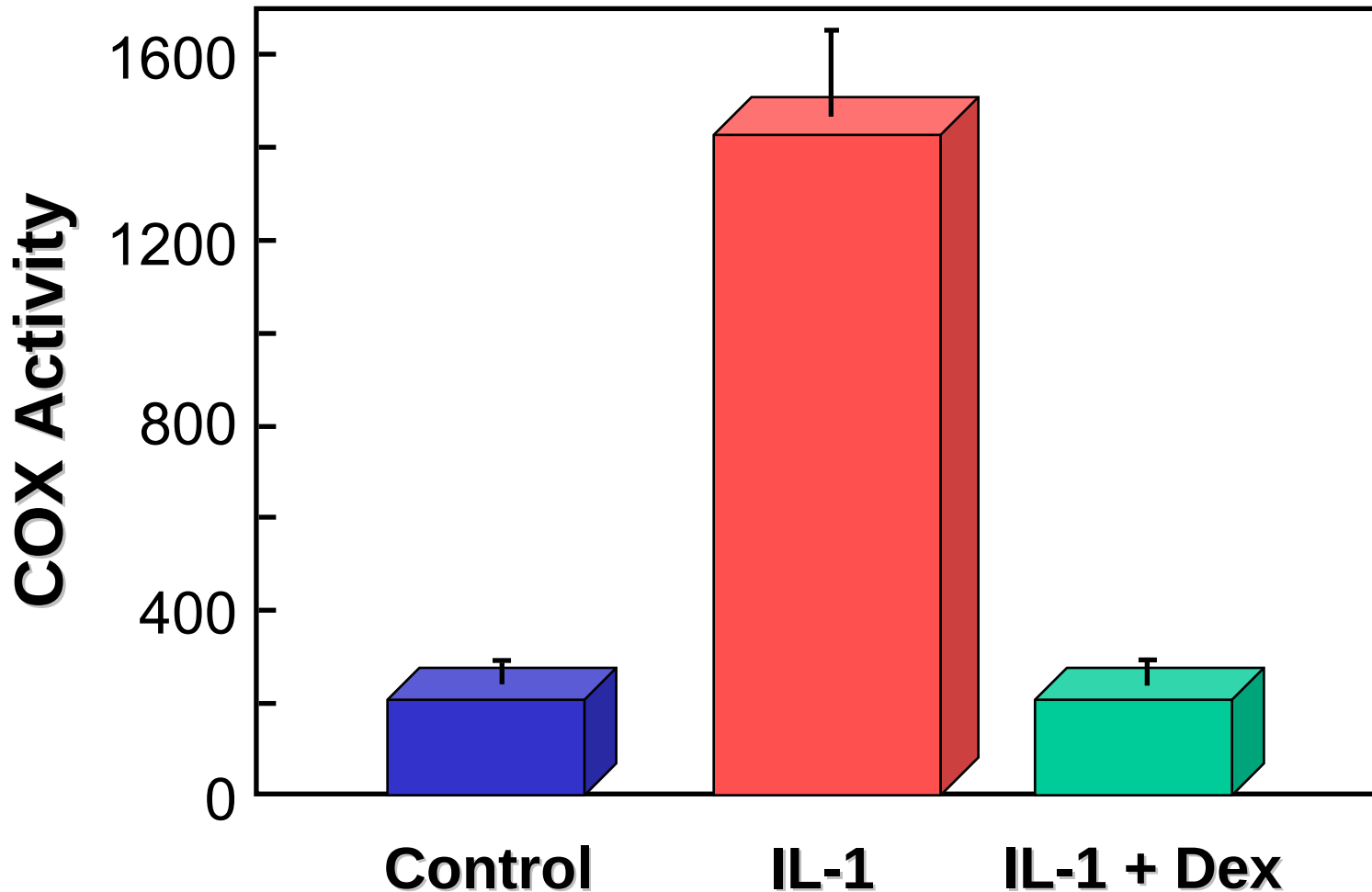
- ↑ Perméabilité vasculaire
 - Exsudation / ↑ diapédèse
 - Libération de médiateurs par activation de la cascade du complément

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

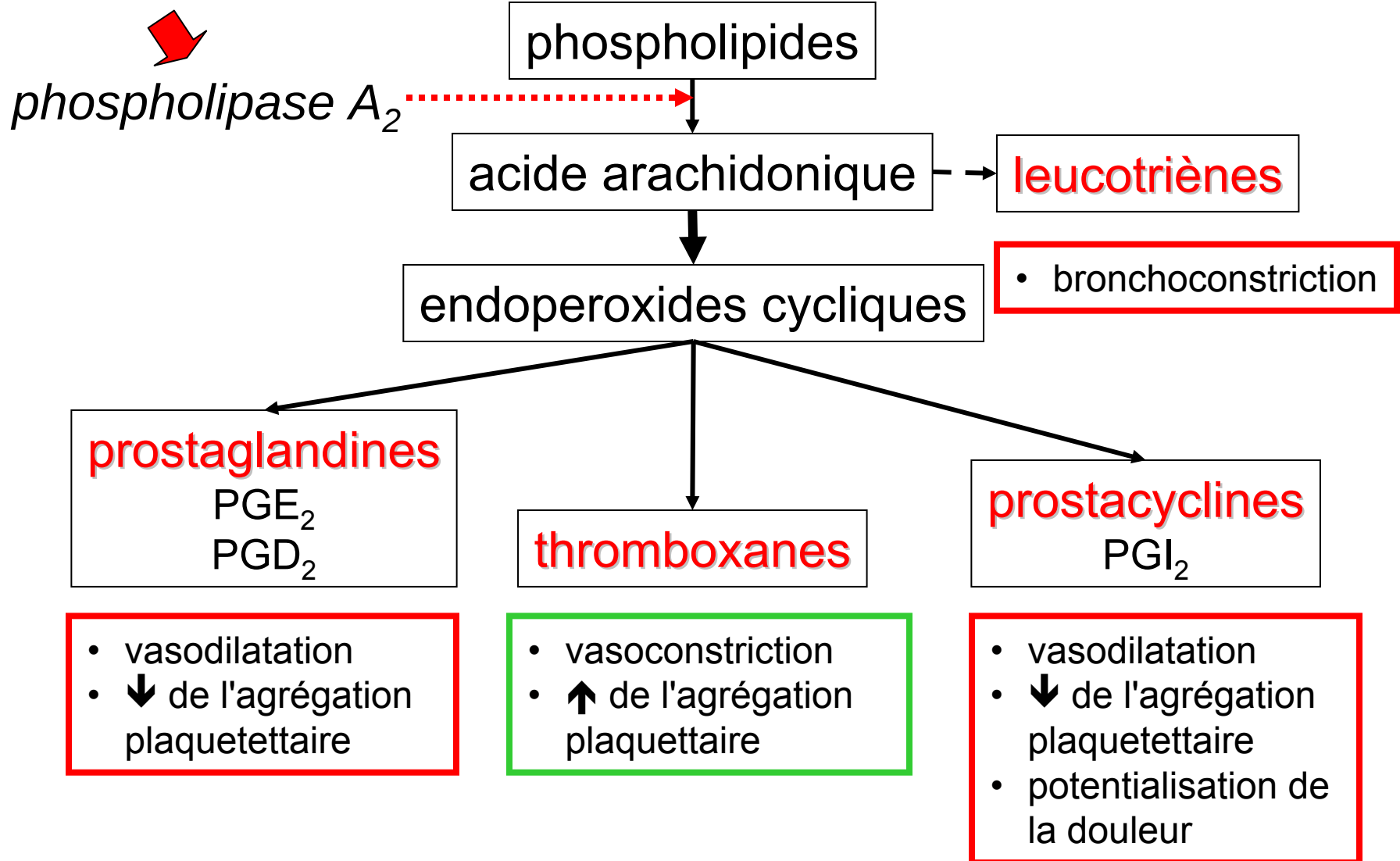
Effect of IL-1 and dexamethasone on human fibroblast COX activity



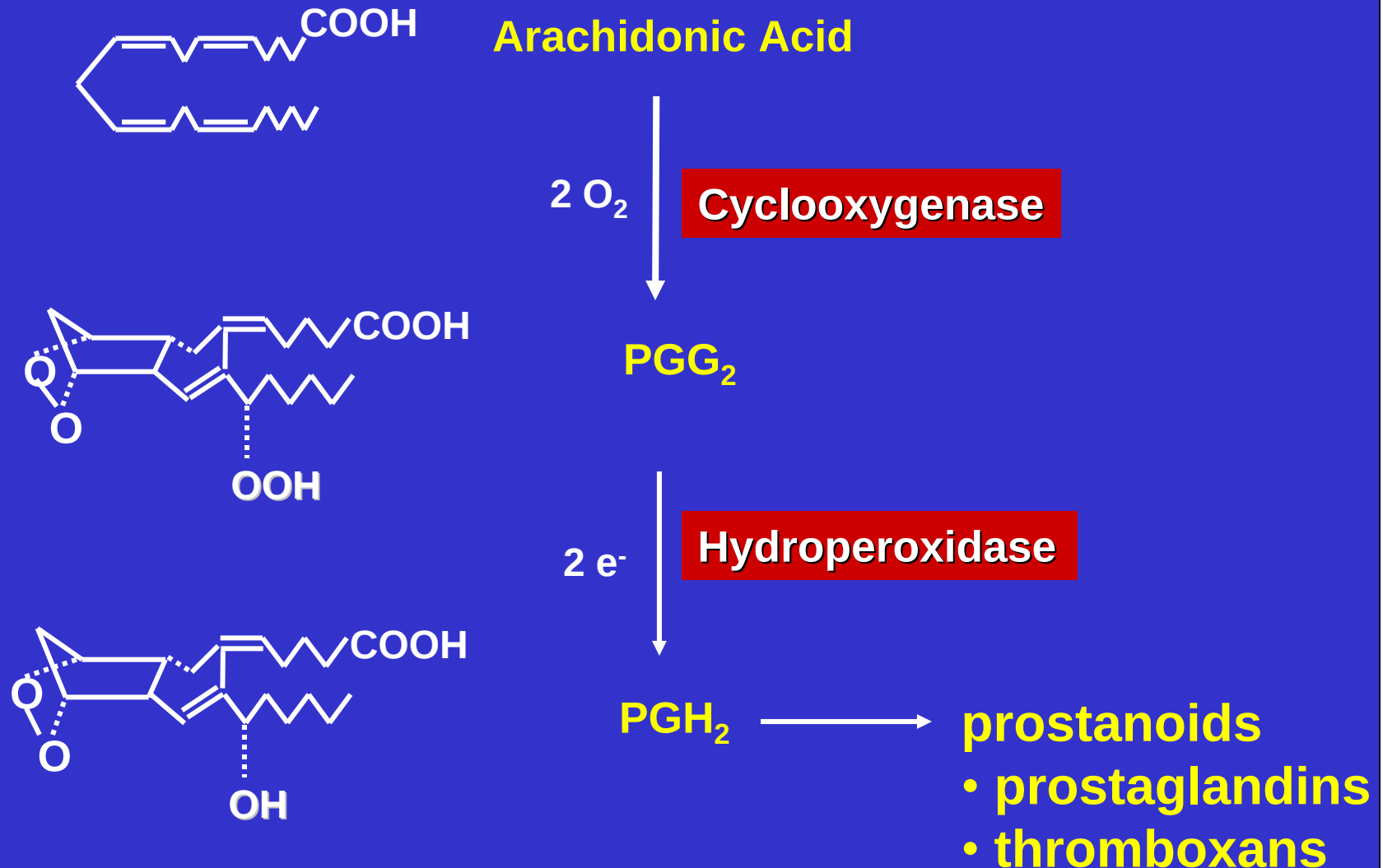
Raz et al, PNAS, 86,1657-1661

**Stimulus
inflammatoire**

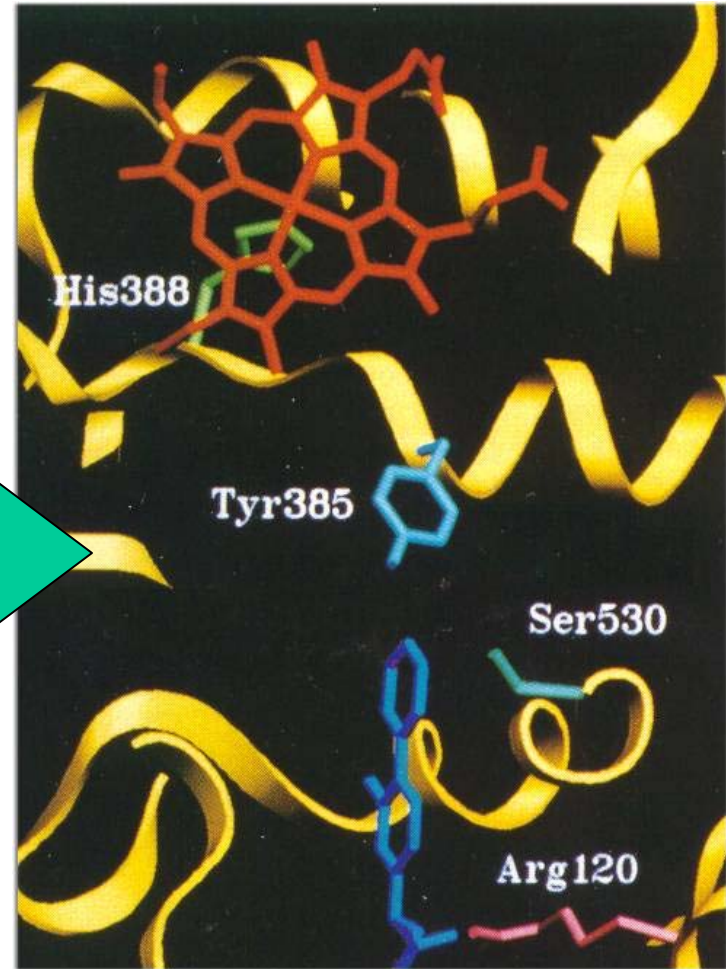
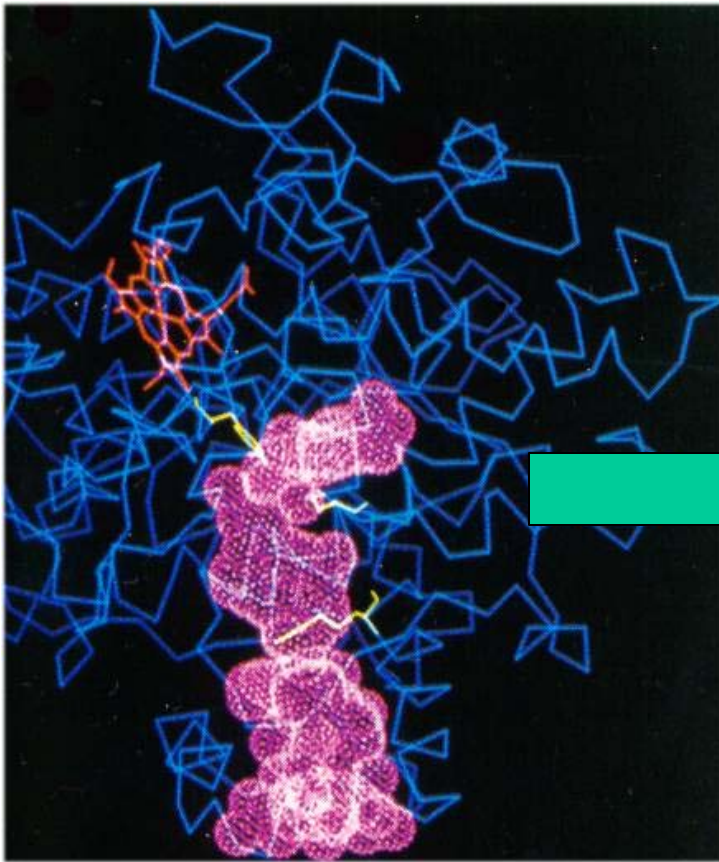
Métabolisme des eicosanoïdes (vue générale)



Métabolisme de l'acide arachidonique



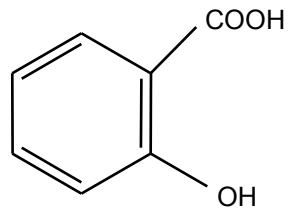
Mapping of the cyclooxygenase active site



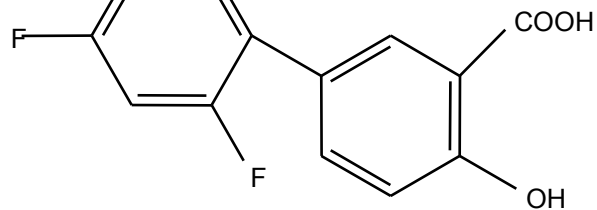
Découverte des anti-douleurs à action antipyrétique et anti-inflammatoire

- **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 ..

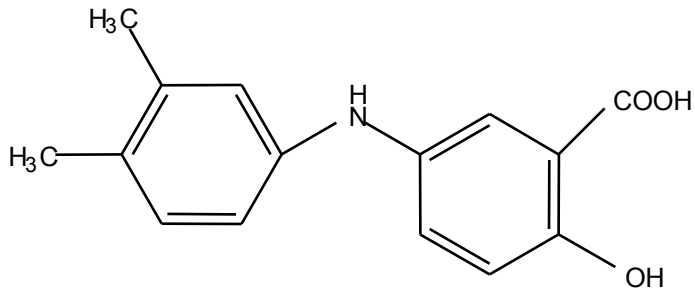
De l'acide salicylique et ses dérivés vers les AINS



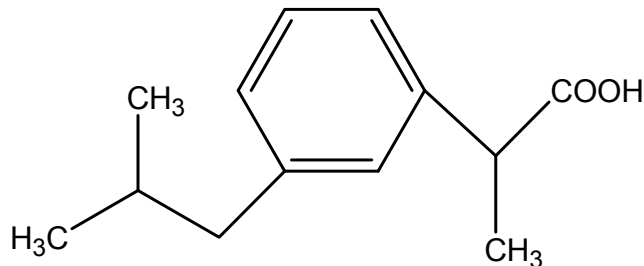
acide salicylique



diflunisal



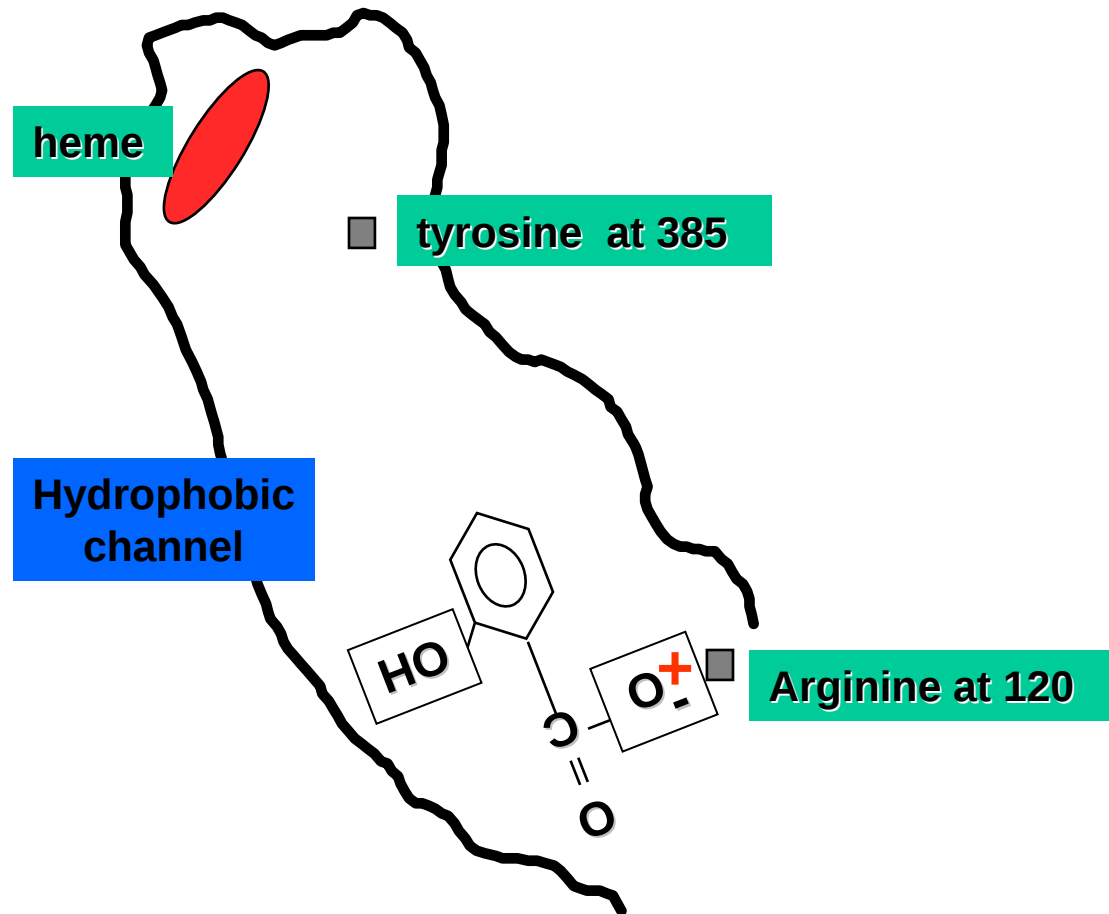
acide mэфénamique



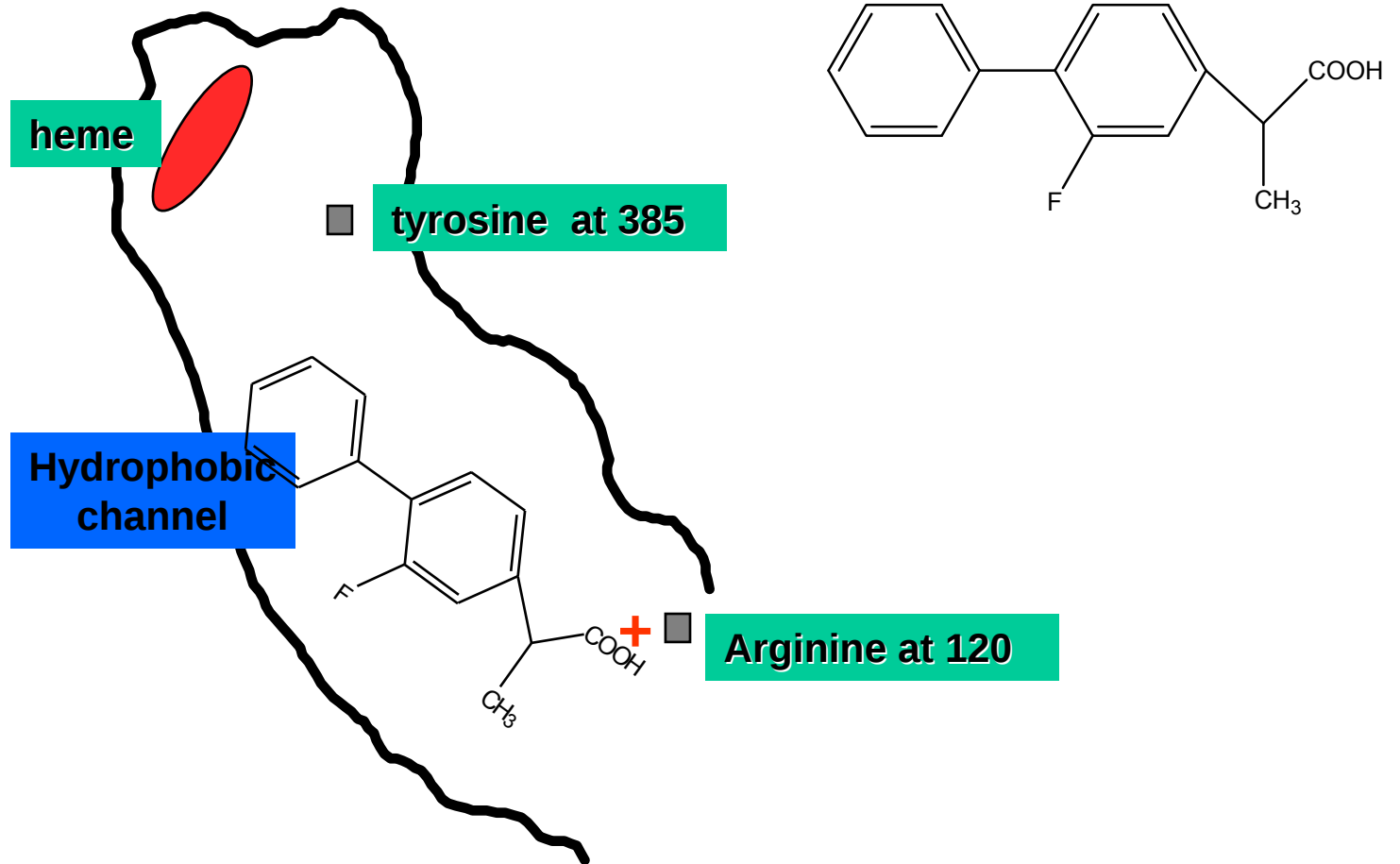
ibuprofène

renforcement croissant de l'activité !!

Filling up the enzyme with salicylic acid ...

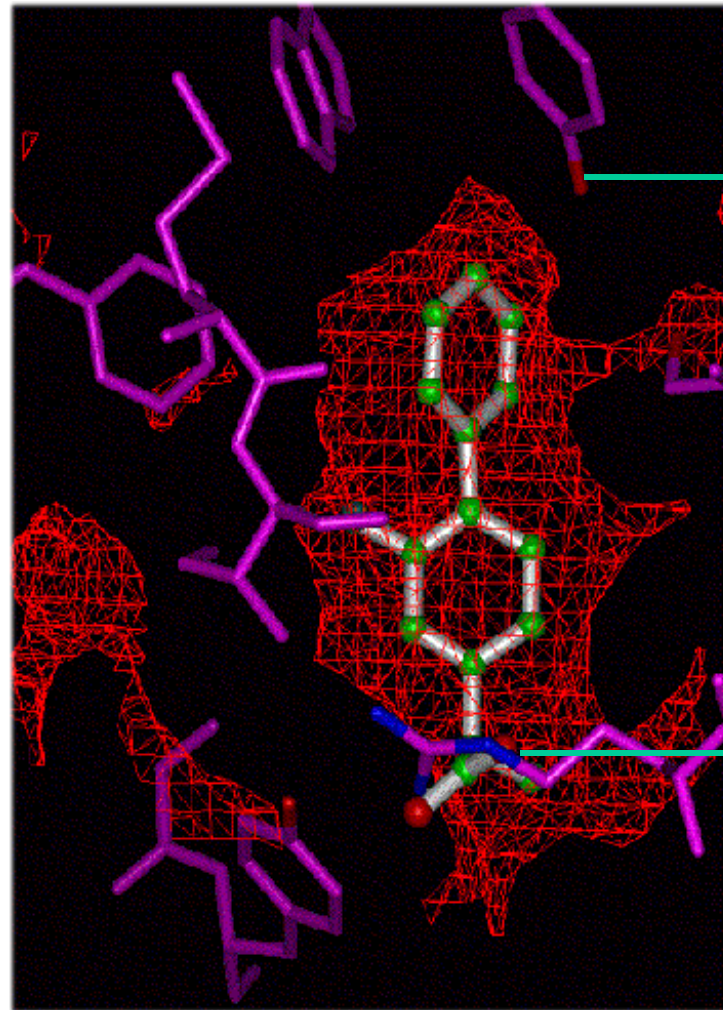


Filling up the enzyme with flurbiprofen...



Mapping of the cyclooxygenase active site

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



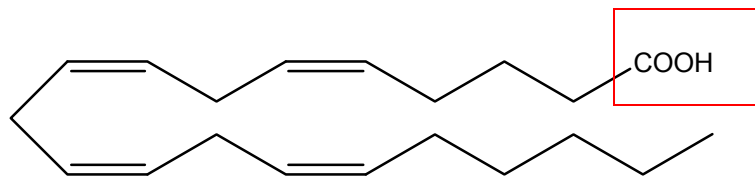
tyrosine 385

arginine 120

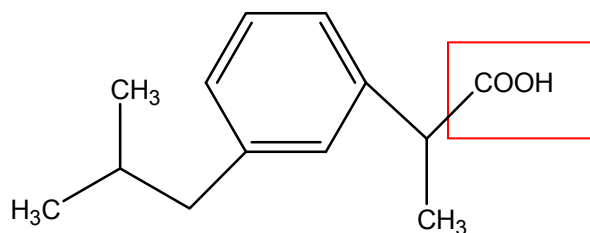
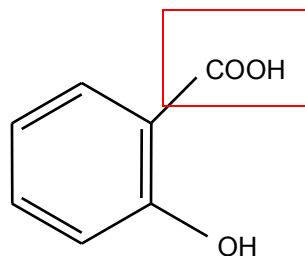
Picot, Loll and Garavito: Nature 1994; 367:243.

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

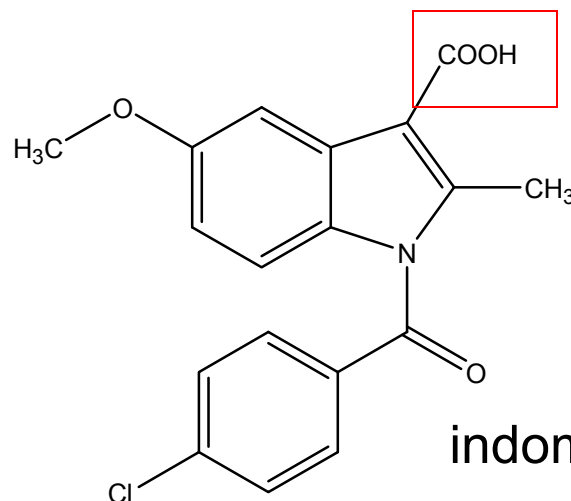
acide arachidonique



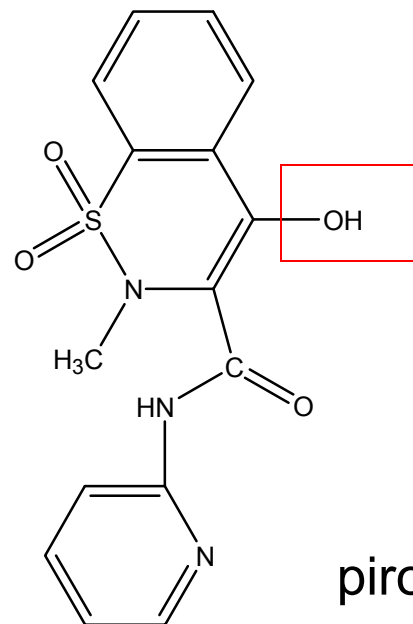
acide salicylique



ibuprofène



indométhacine

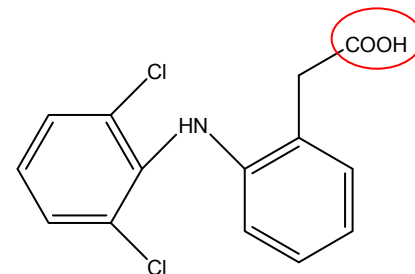


pK=6.3

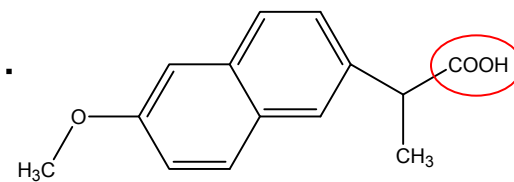
piroxicam

Classes d'AINS conventionnels * disponibles en Belgique

- **arylacétates:** diclofenac, sulindac, ...

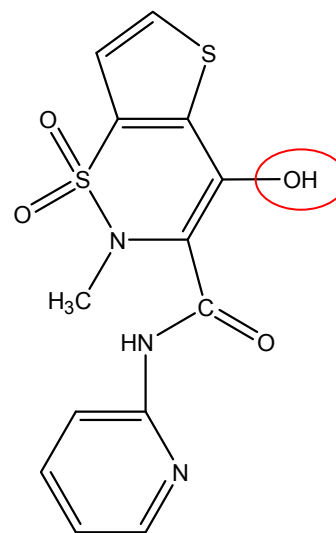


- **arylpropionates:** ibuprofène, naproxène, ...
(voir dia 24)



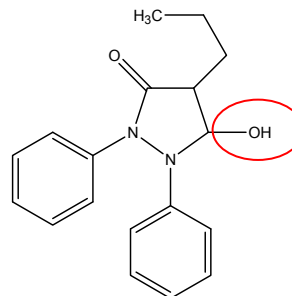
- **indoliques:** indométhacine...
(voir dia 24)

- **oxicams:** piroxicam, ténoxicam...
(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

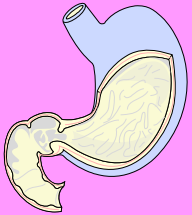
¹ détermine le temps nécessaire pour obtenir l'effet anti-douleur maximal

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

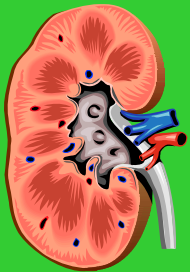
Lung effects

- bronchospasm

Skin effects

- rash
- urticaria
- photosensitivity

Renal



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

Anti-platelet effects

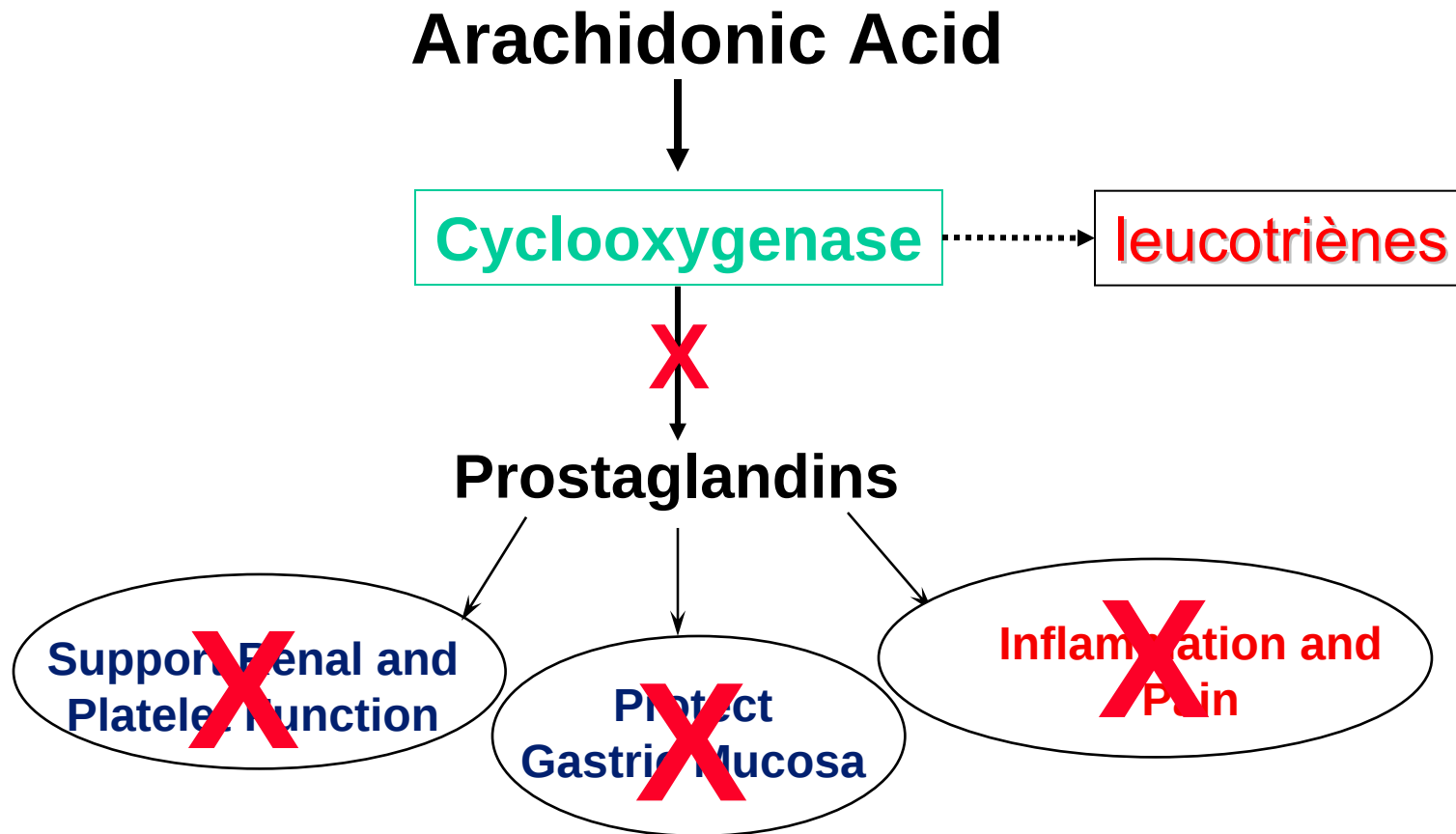


- blood loss

Other effects

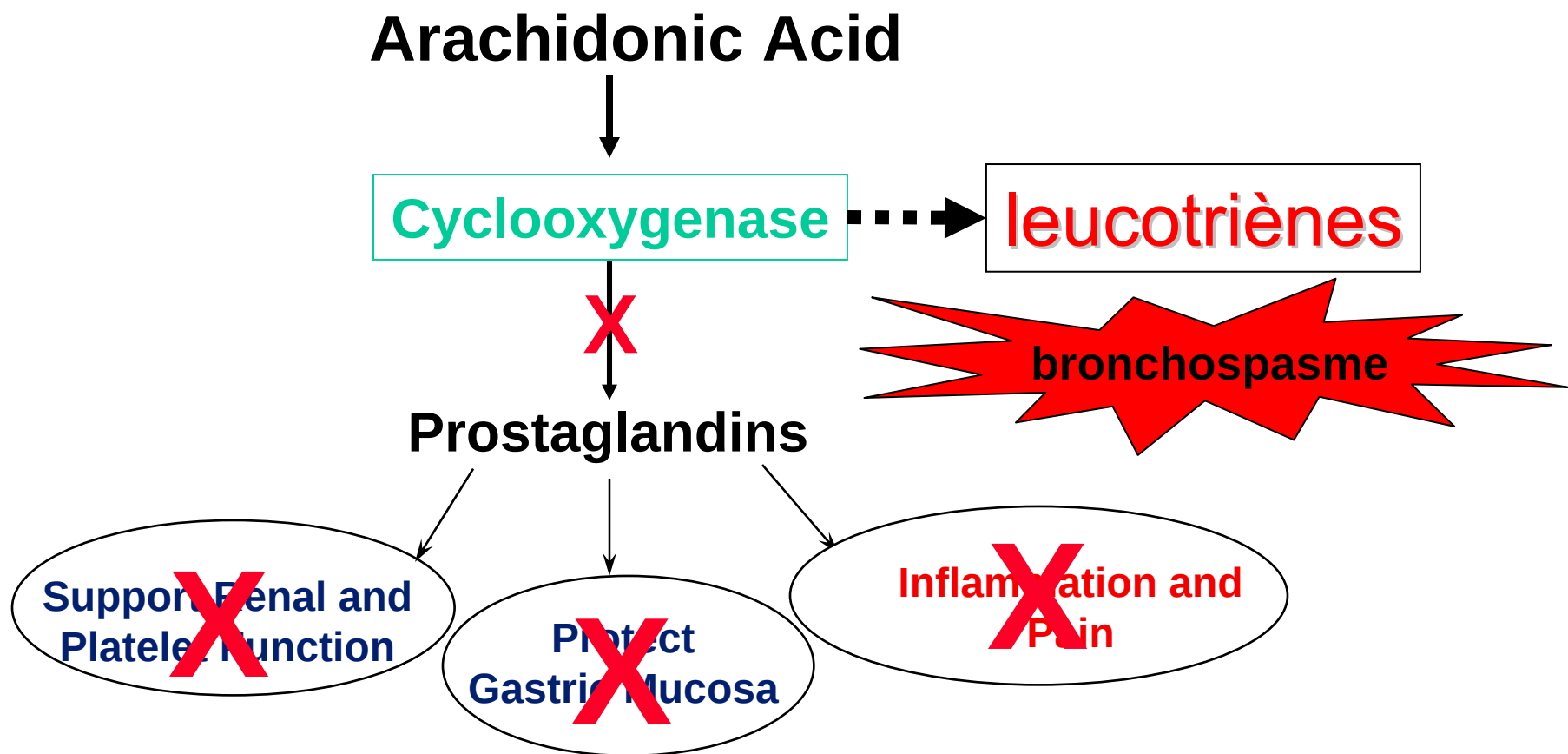
- bone marrow depression
- liver failure
- varia

Role of cyclooxygenase ...



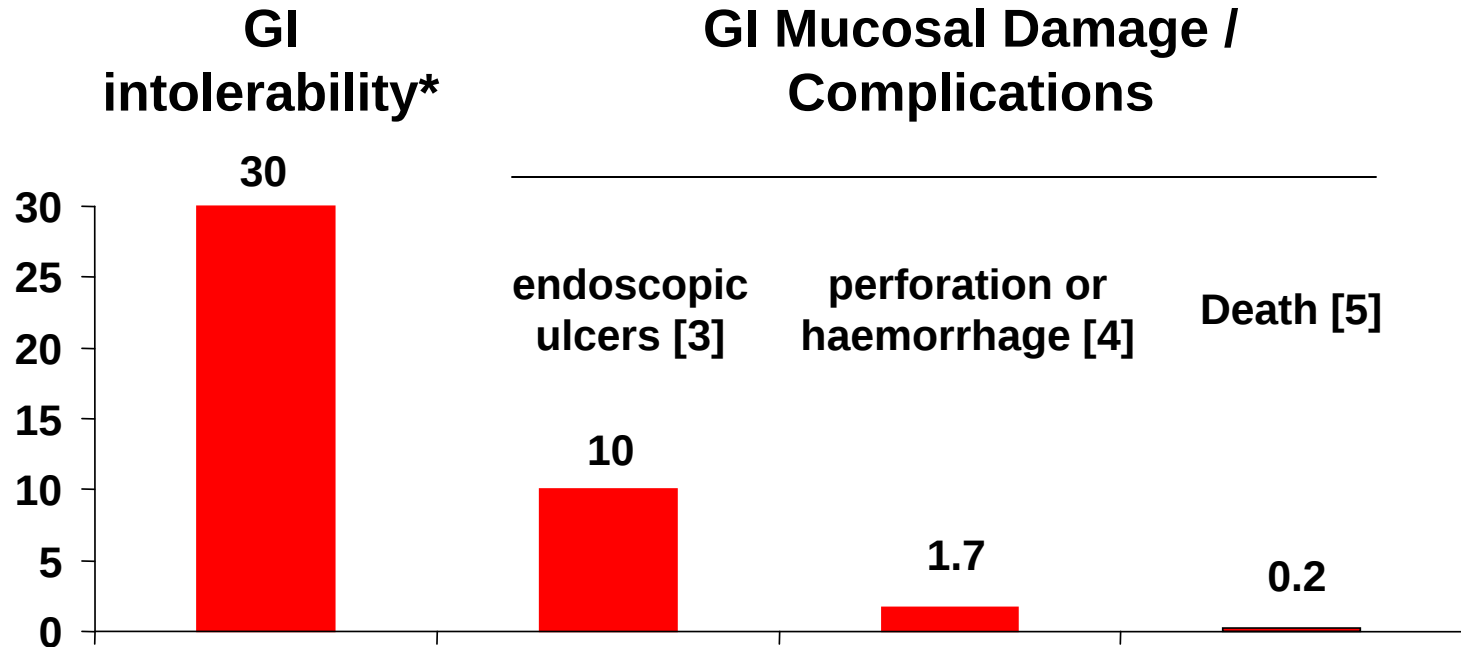
Shorrock CJ et al. *Am J Med* 1988;84 (Suppl):25-34.

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

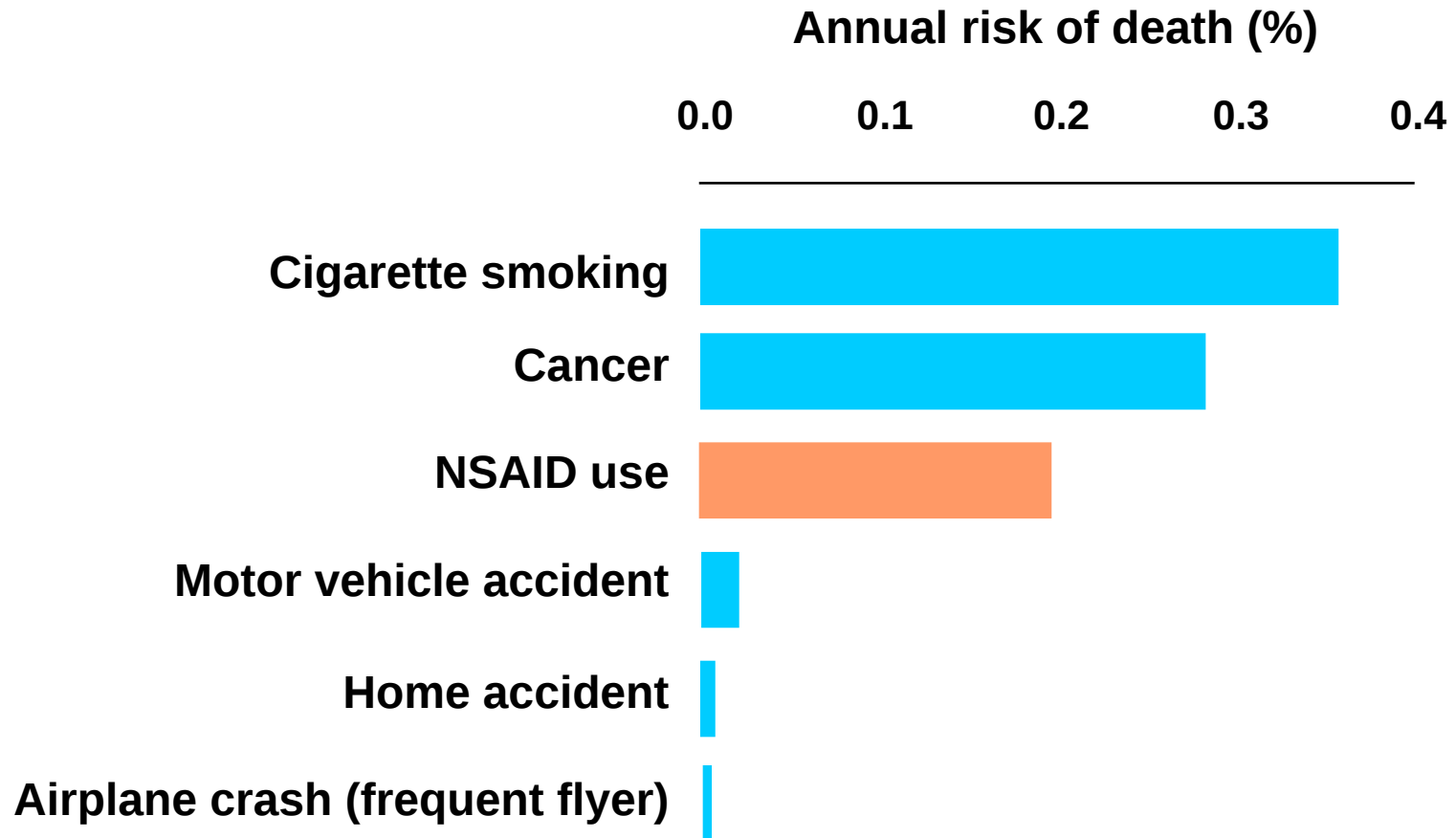
NSAID Ulcers and Ulcer Complications

- **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)
<i>Ketorolac</i>	24.7	(9.6 - 63.5)

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

Discovery of two forms of cyclooxygenase

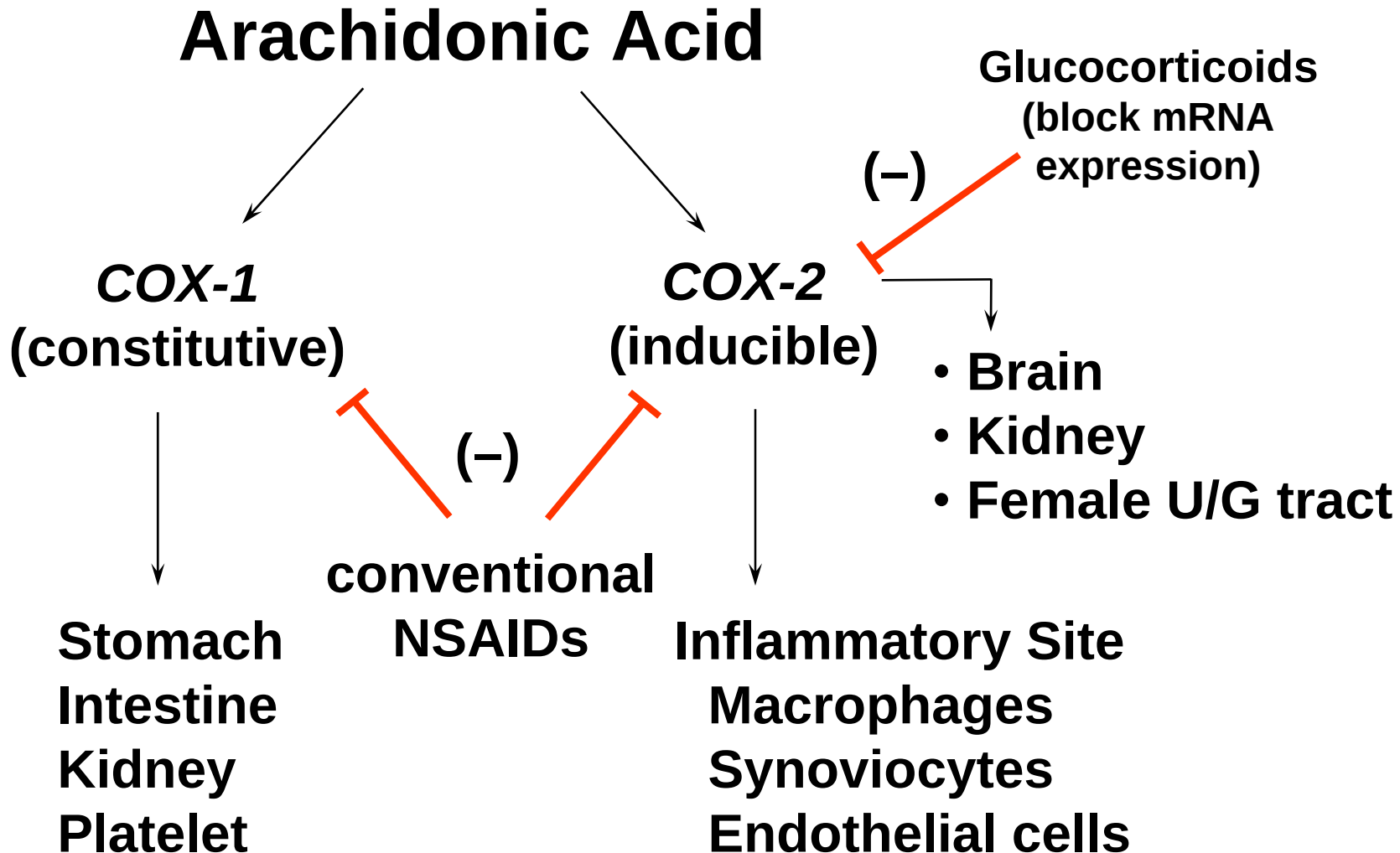
- **1989 ... IL-1 induces COX activity in fibroblasts ¹**
- **1990 ... the inducible COX activity is inhibited by steroids ²**
BUT steroids have no effect on basal cyclooxygenase activity
- **1991 ... the inducible cyclooxygenase (COX-2) is cloned ³**
 - 60% identical to COX-1
 - certain important amino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



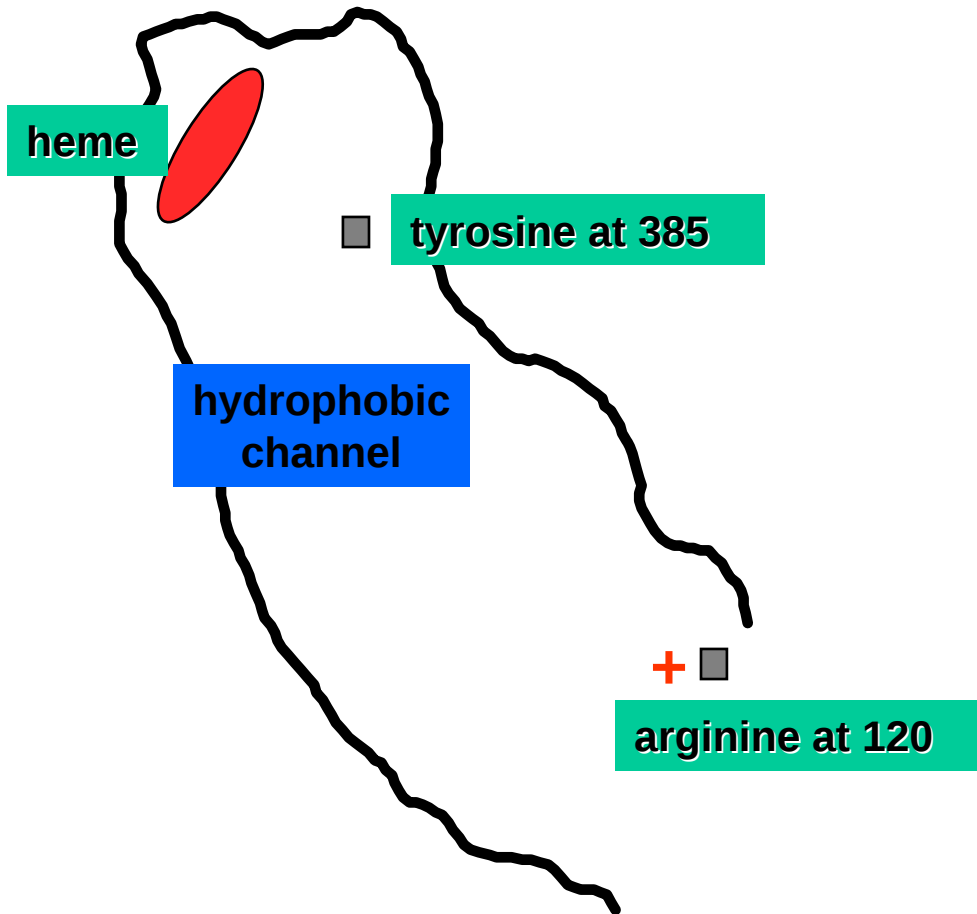
Biochemical comparisons of the Cox-1 and Cox-2

- COX-1 and COX-2 are membrane-bound proteins ... in the endoplasmic reticulum.
- COX-1 and COX-2 share 60% homology at the amino acid level; both catalyze from arachidonic acid the formation of prostaglandin (PG) G_2 followed by PGH_2 via a peroxidase function
- COX-1 and COX-2 have important differences in the catalytic regions, particularly the exchange of **Ile** in COX-1 for **Val** in COX-2 at position **523**.
- This substitutions results in a larger and more flexible substrate channel in COX-2 than in COX-1 and in the inhibitor binding site in COX-2, being 25% larger than that in COX-1.

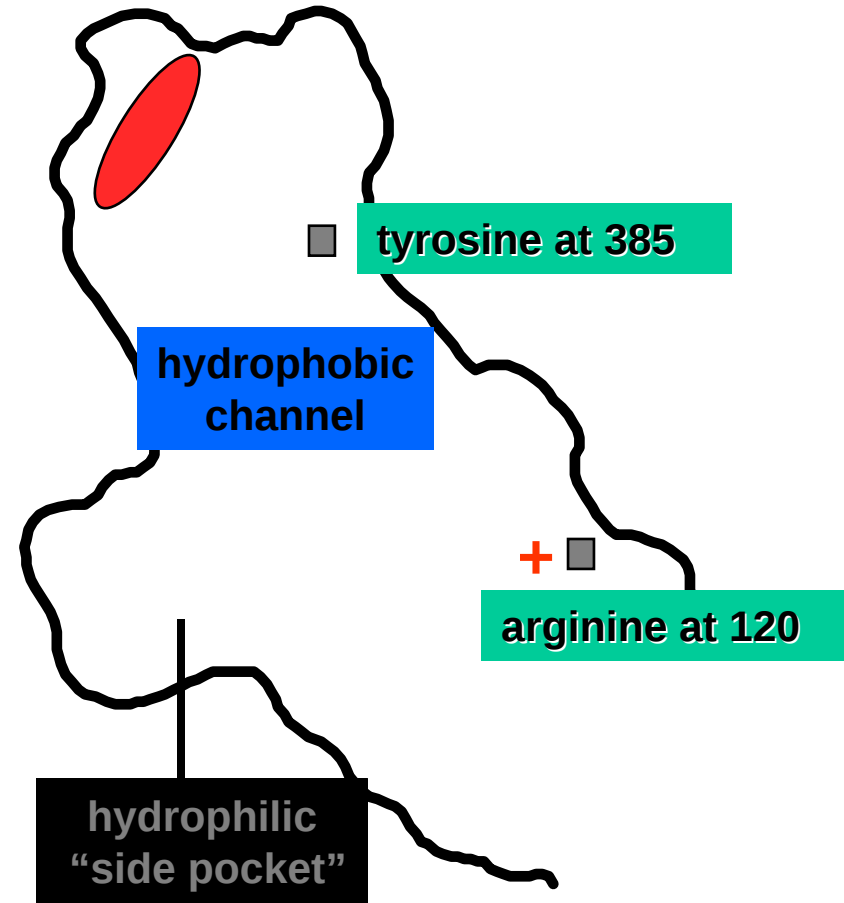
Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. FASEB J. 2004 May;18(7):790-804.

Structures of COX-1 and COX-2

COX-1



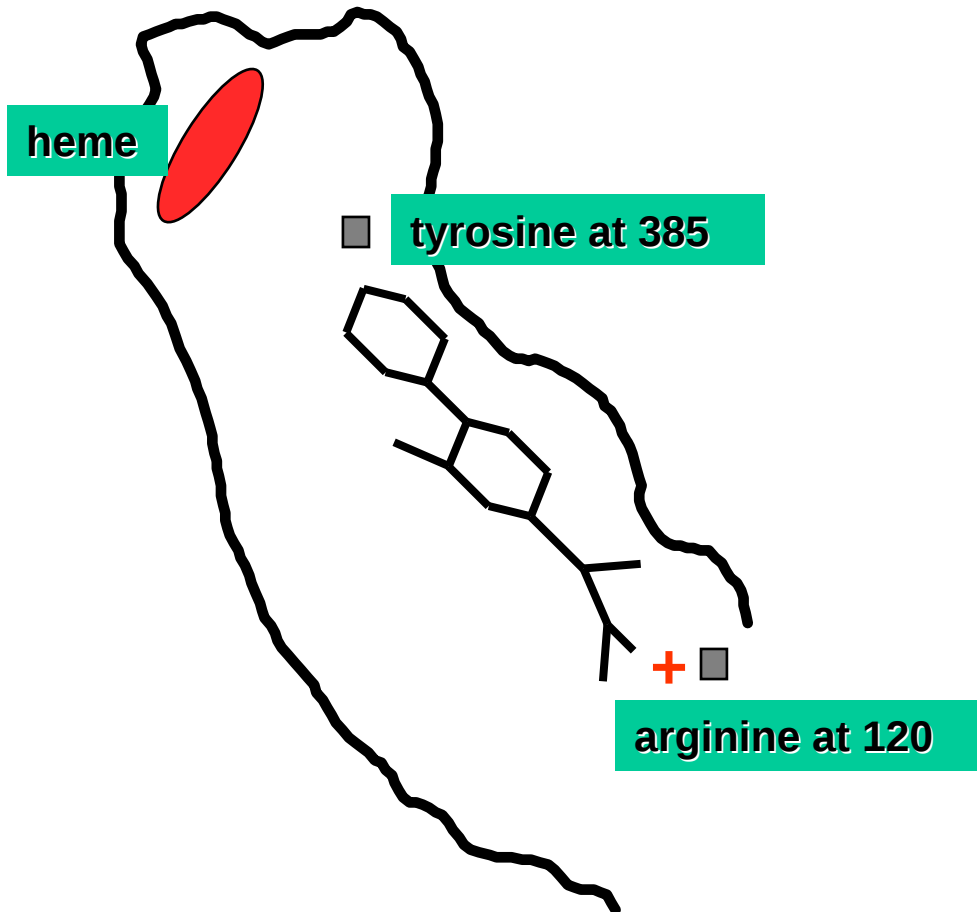
COX-2



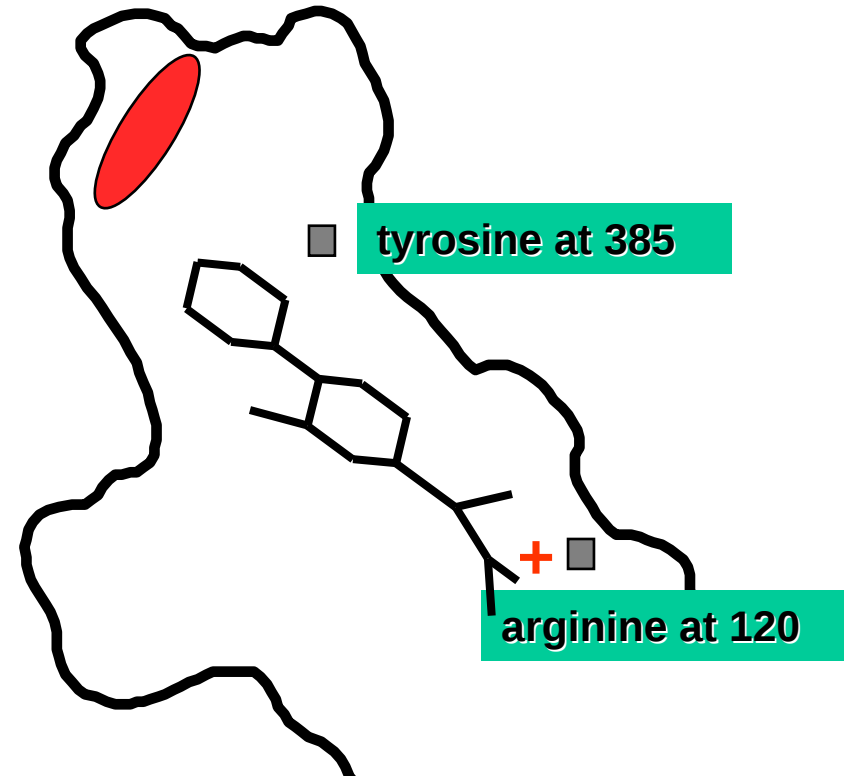
Kurumbail RG et al. *Nature* 1996;384:644-8.

Conventional NSAIDs inhibit both COX-1 and COX-2

COX-1



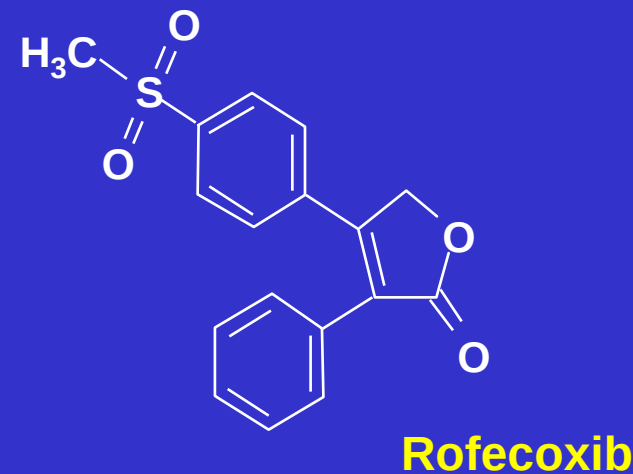
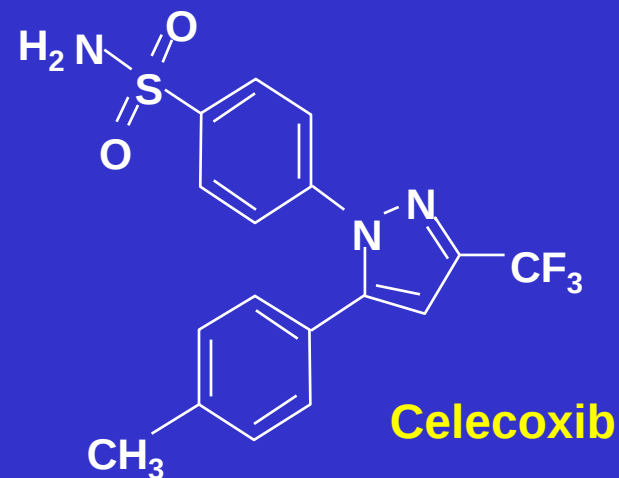
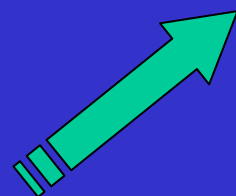
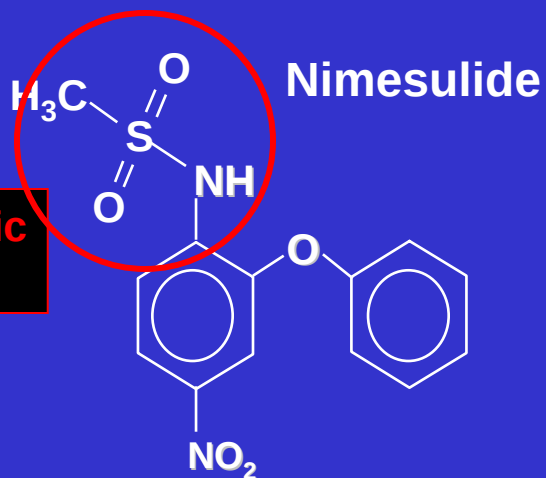
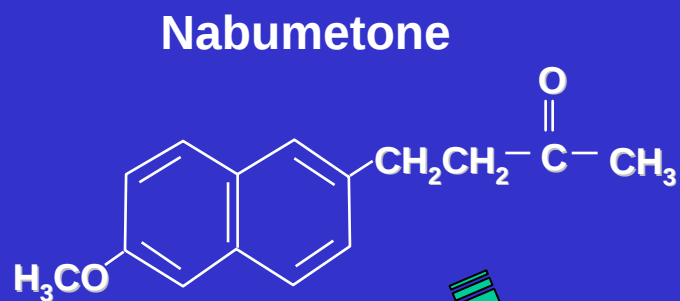
COX-2



binding to Arg 120
through carboxylate is enough...

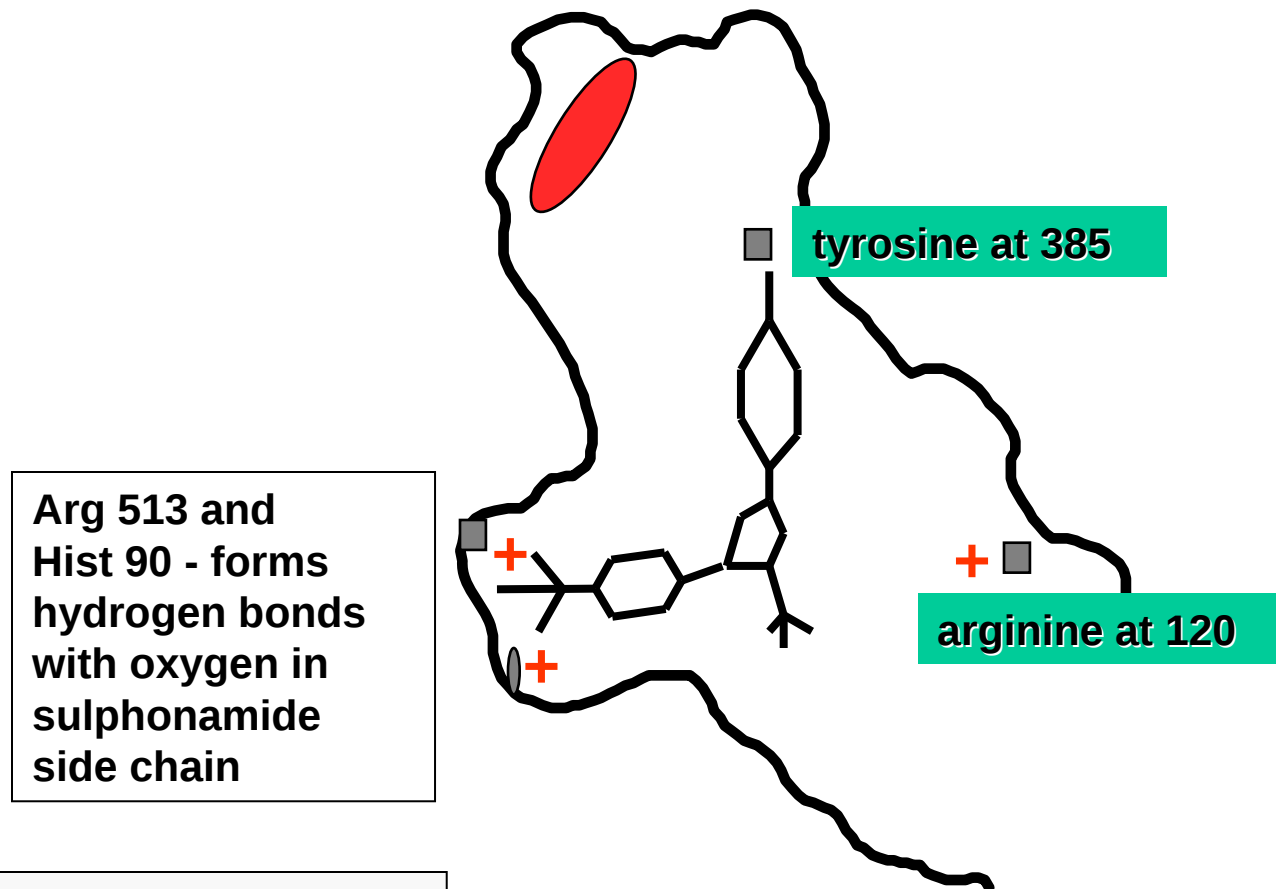
Kurumbail RG et al. *Nature* 1996;384:644-8.

Pharmacochemistry of the COX-2 inhibitors



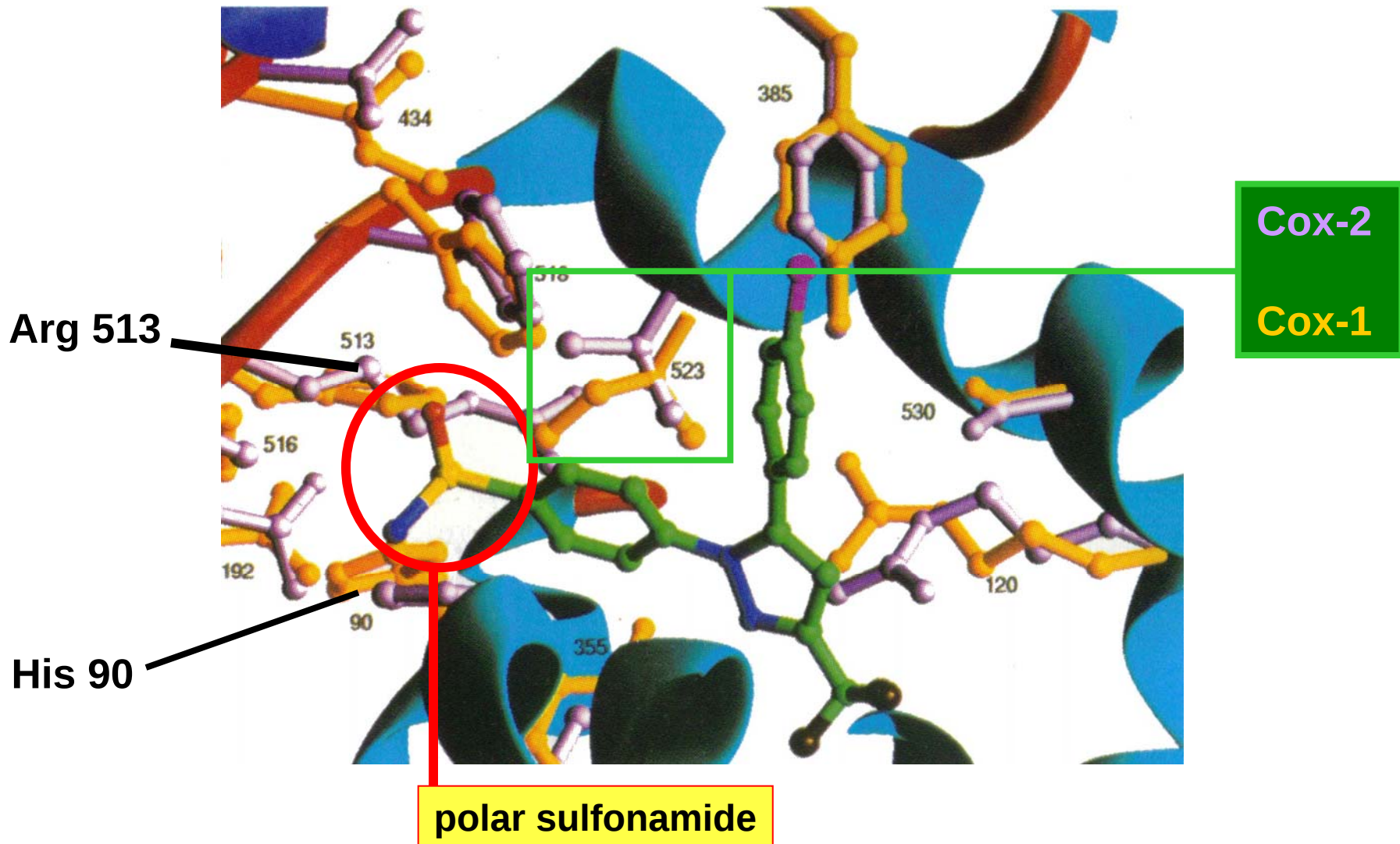
Why do “coxibs” bind so tightly to cyclooxygenase-2 ?

the polar sulphonamide side chain tightly bind to hydrophilic “side pocket”

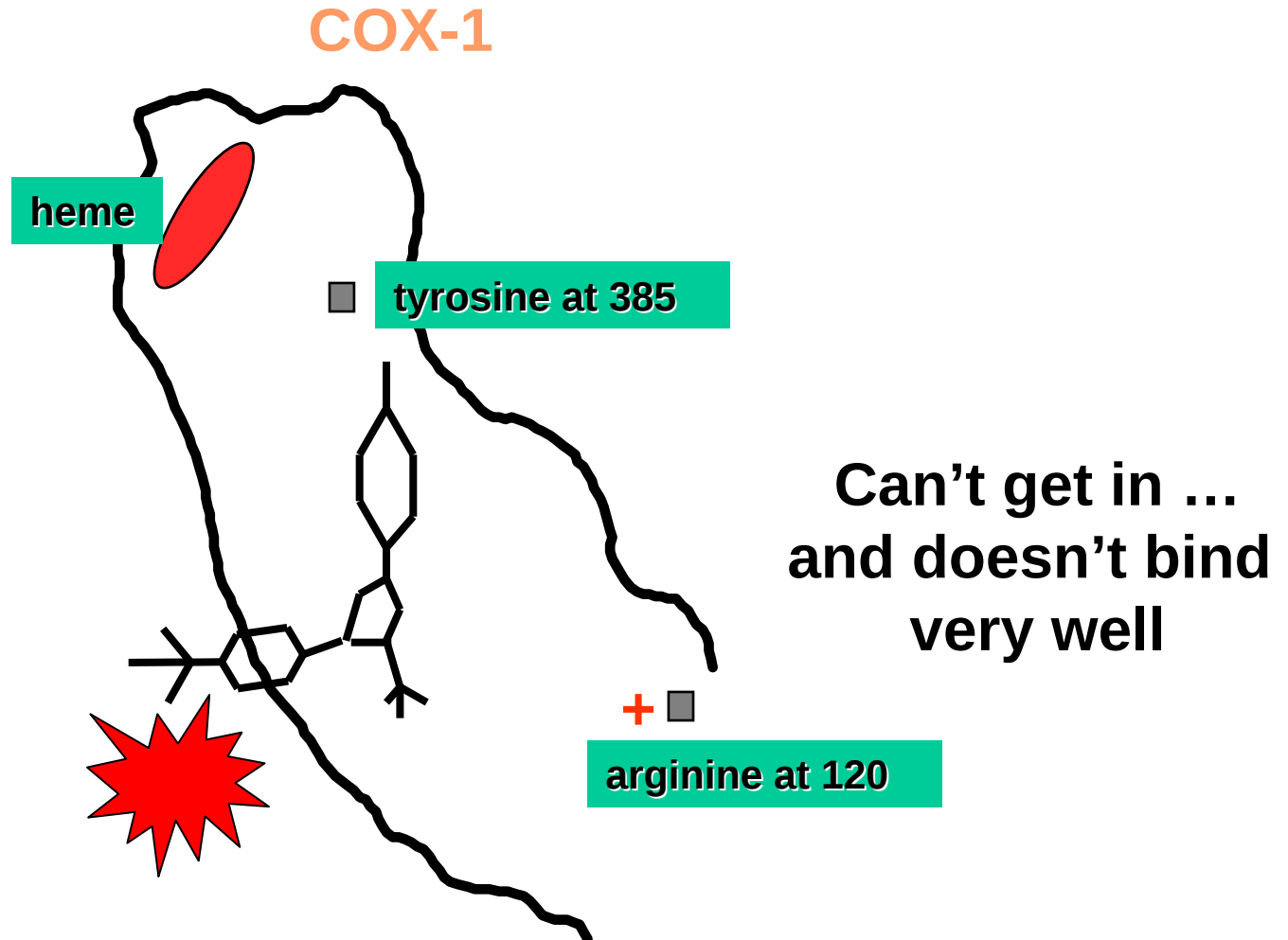


Kurumbail RG et al. *Nature* 1996;384:644-8.

Importance of the **Ile** → **Val** change in position **523**
to allow binding of the side chain of Cox-2 inhibitors to
Arg 513 and **His 90**



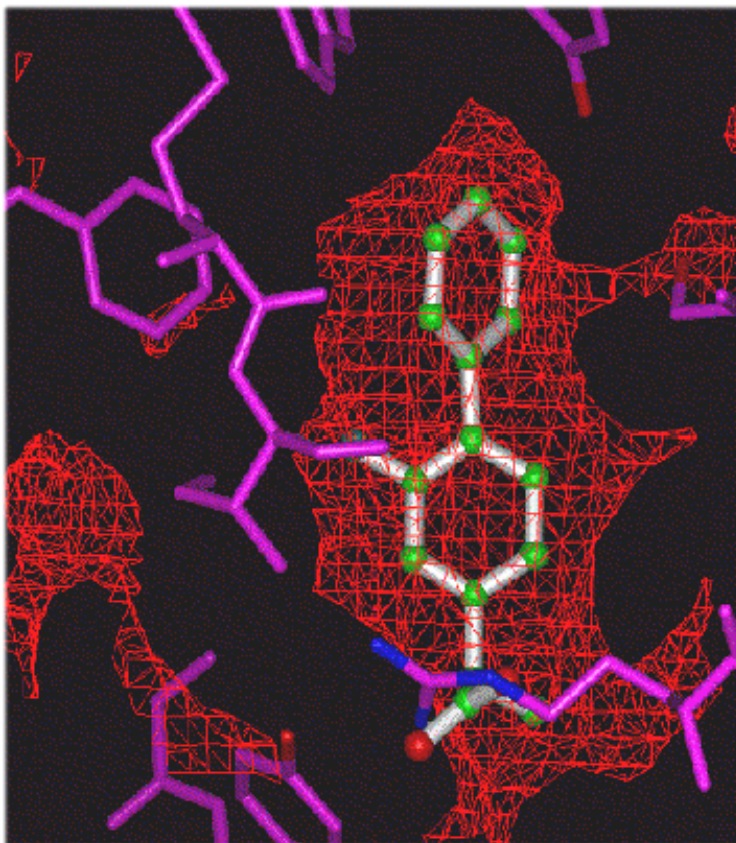
Why do “coxibs” fail to inhibit cyclooxygenase-1 ?



Kurumbail RG et al. *Nature* 1996;384:644-8.

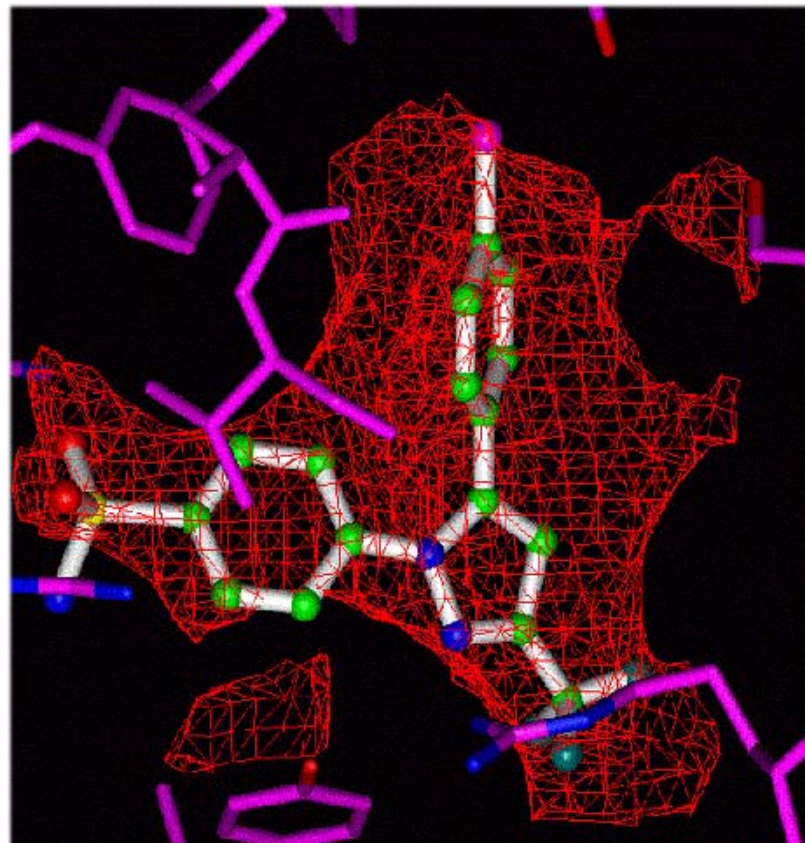
Cox-1 vs Cox-2 inhibitors towards Cox-1...

flurbiprofene in Cox-1



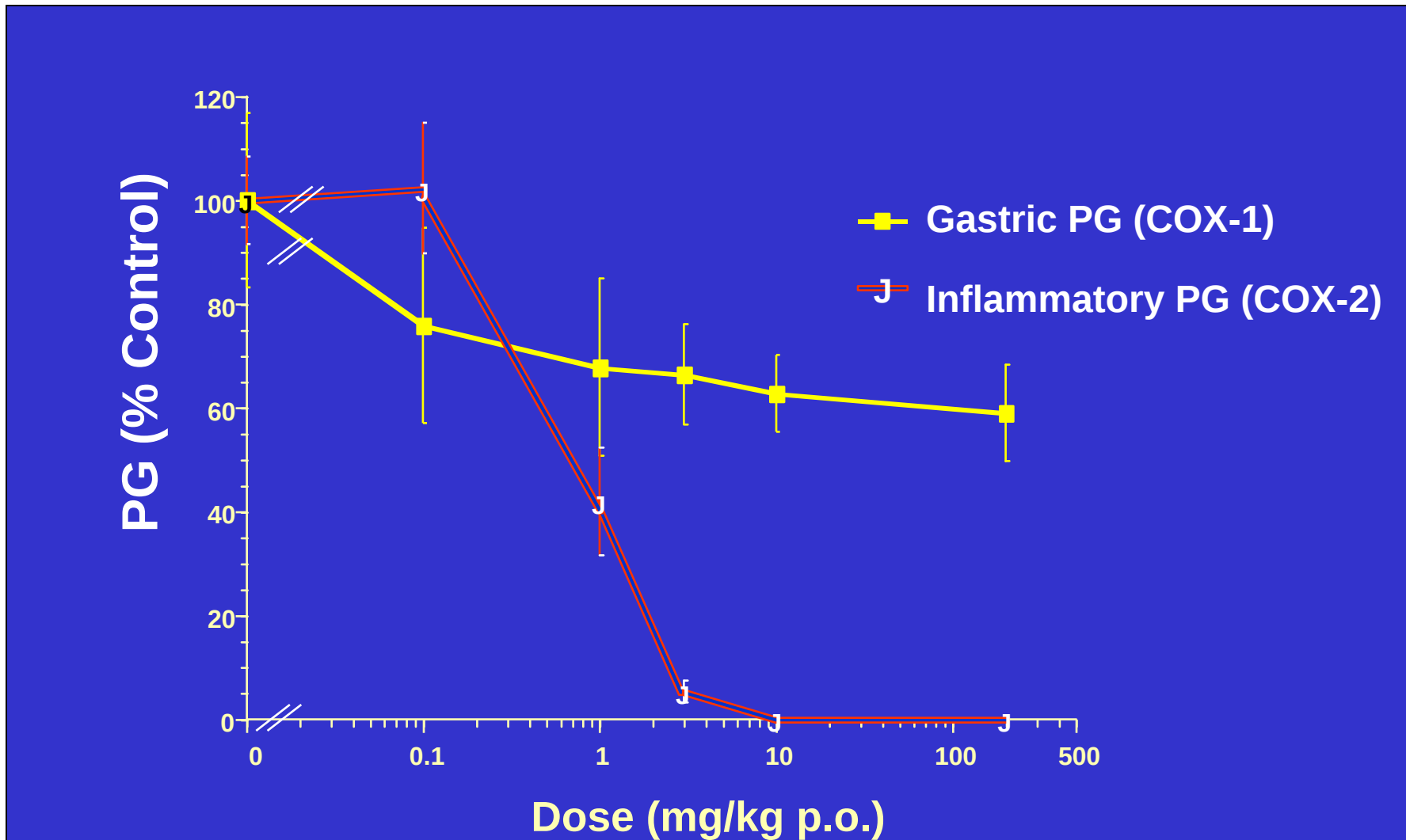
Picot et al. Nature 1994;367:243.

celecoxib in Cox-1



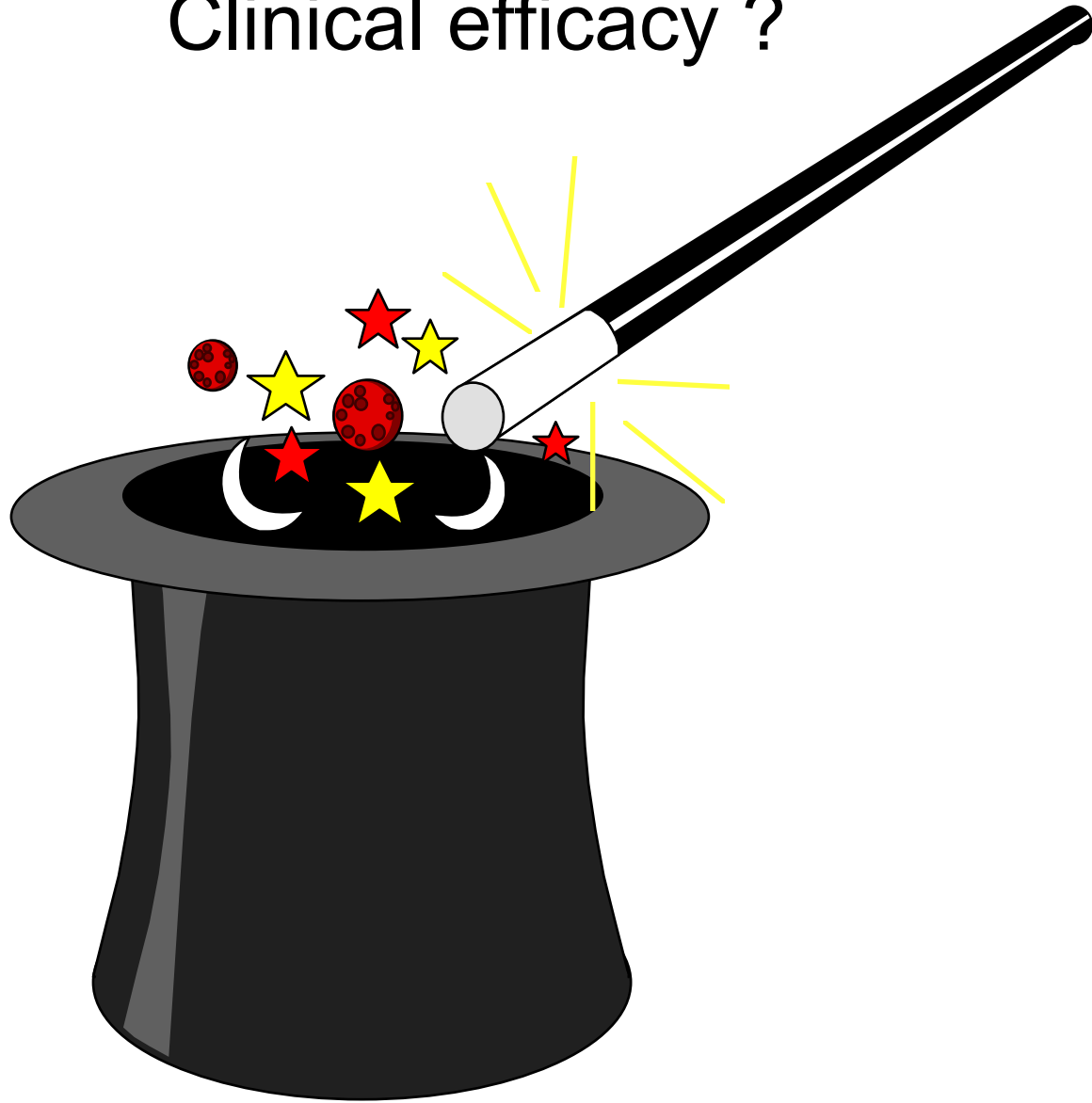
Kurumbail et al. Nature 1996;384:644-8.

Specificity of Celecoxib *in vivo*



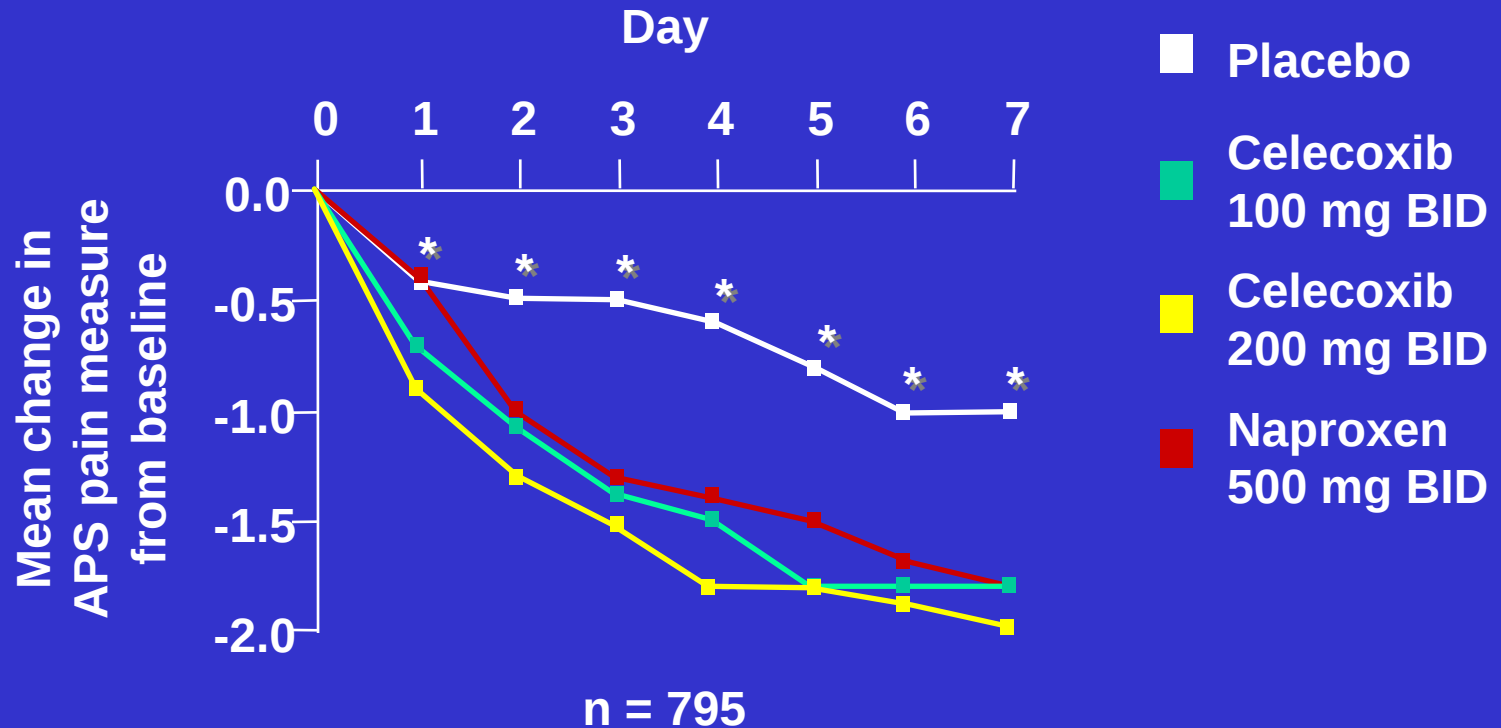
Smith CJ, PNAS, 1998, 95, 13313-18

Clinical efficacy ?



Patient's assessment of average osteoarthritis pain in last 24h

OA Knee Trial: Celecoxib vs Naproxen



* $P < 0.05$ vs all treatments (except naproxen at Day 1 and celecoxib 100 mg at Day 2)

Celecoxib vs Diclofenac plus omeprazole



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

[HOME](#) | [SEARCH](#) | [CURRENT ISSUE](#) | [PAST ISSUES](#) | [COLLECTIONS](#) | [HELP](#)

Please [sign in](#) for full text and personal services

ORIGINAL ARTICLE

[◀ Previous](#)

Volume 347:2104-2110

December 26, 2002

Number 26

[Next ▶](#)

Celecoxib versus Diclofenac and Omeprazole in Reducing the Risk of Recurrent Ulcer Bleeding in Patients with Arthritis

Francis K.L. Chan, M.D., Lawrence C.T. Hung, M.D., Bing Y. Suen, R.N., Justin C.Y. Wu, M.D., Kenneth C. Lee, Ph.D., Vincent K.S. Leung, M.D., Aric J. Hui, M.D., Ka F. To, M.D., Wai K. Leung, M.D., Vincent W.S. Wong, M.D., S.C. Sydney Chung, M.D., and Joseph J.Y. Sung, M.D., Ph.D.

From the Department of Medicine and Therapeutics (F.K.L.C., L.C.T.H., J.C.Y.W., A.J.H., W.K.L., V.W.S.W., J.J.Y.S.), the Department of Surgery (B.Y.S., S.C.S.C.), the Department of Pharmacy (K.C.L.), and the Department of Anatomical and Cellular Pathology (K.F.T.), Prince of Wales Hospital, Chinese University of Hong Kong, and the Medical Unit, United Christian Hospital (V.K.S.L.) — all in Hong Kong, China.

Celecoxib vs Diclofenac plus omeprazole

ABSTRACT

Background Current guidelines recommend that patients at risk for ulcer disease who require treatment for arthritis receive nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) that are selective for cyclooxygenase-2 or the combination of a nonselective NSAID with a proton-pump inhibitor. We assessed whether celecoxib would be similar to diclofenac plus omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients at high risk for bleeding.

Methods We studied patients who used NSAIDs for arthritis and who presented with ulcer bleeding. After their ulcers had healed, we randomly assigned patients who were negative for *Helicobacter pylori* to receive either 200 mg of celecoxib twice daily plus daily placebo or 75 mg of diclofenac twice daily plus 20 mg of omeprazole daily for six months. The end point was recurrent ulcer bleeding.

Results In the intention-to-treat analysis, which included 287 patients (144 receiving celecoxib and 143 receiving diclofenac plus omeprazole), recurrent ulcer bleeding occurred in 7 patients receiving celecoxib and 9 receiving diclofenac plus omeprazole. The probability of recurrent bleeding during the six-month period was 4.9 percent (95 percent confidence interval, 3.1 to 6.7) for patients who received celecoxib and 6.4 percent (95 percent confidence interval, 4.3 to 8.4) for patients who received diclofenac plus omeprazole (difference, –1.5 percentage points; 95 percent confidence interval for the difference, –6.8 to 3.8). Renal adverse events, including hypertension, peripheral edema, and renal failure, occurred in 24.3 percent of the patients receiving celecoxib and 30.8 percent of those receiving diclofenac plus omeprazole.

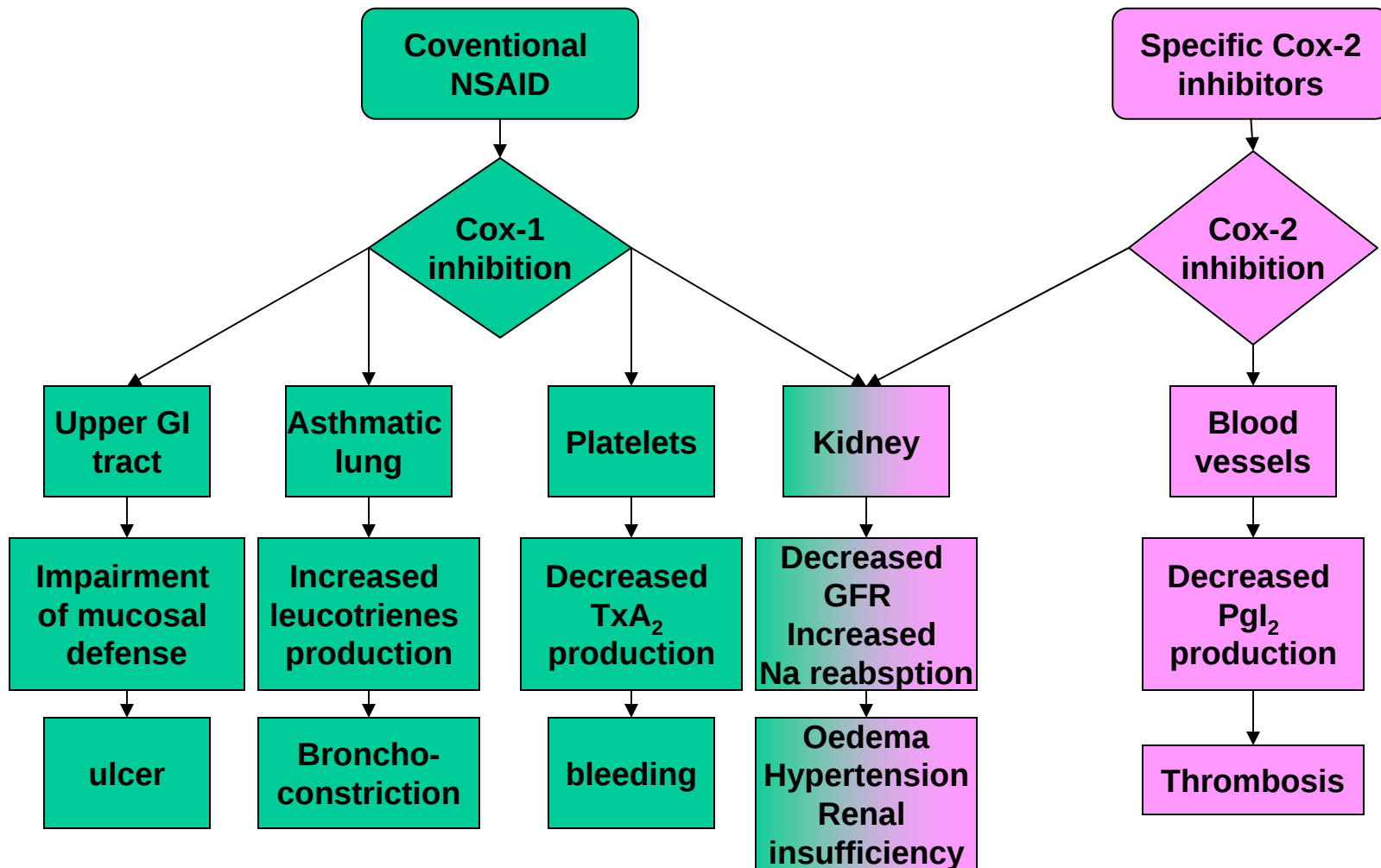
Conclusions Among patients with a recent history of ulcer bleeding, treatment with celecoxib was as effective as treatment with diclofenac plus omeprazole, with respect to the prevention of recurrent bleeding. Renal toxic effects are common in high-risk patients receiving celecoxib or diclofenac plus omeprazole.

Localization of COX-1 and COX-2 in the kidneys

+=COX-1 present +=COX-2 present	Dog	Rat	Monkey	Man
Renal Vasculature (Arteries, Arterioles, Veins)	+ ±	+	+ +	+ +
Glomerulus			+	+
Macula Densa	+ (++++)	+ (++++)	(-)	
Interstitium	+ +	+ +	+	+
Thick Ascending Loop	+ (++++)	+ (++++)		
Collecting Ducts	+ + +	+ + +	+ +	+ +

Khan KN et al. *Toxicol Pathol* 1998;26(1):137-42.

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.

The hypertension story starting in 2001 ...

Cyclooxygenase-2-Specific Inhibitors and Cardiorenal Function: A Randomized, Controlled Trial of Celecoxib and Rofecoxib in Older Hypertensive Osteoarthritis Patients.

American Journal of Therapeutics. 8(2):85-95, March/April 2001.

Whelton, Andrew 1; Fort, John G. 2; Puma, Joseph A. 3; Normandin, Diane 4; Bello, Alfonso E. 2; Verbarg, Kenneth M. 5; SUCCESS VI Study Group*

Abstract:

Background: Arthritis and hypertension are common comorbid conditions affecting elderly adults. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients treated with antihypertensive medication can lead to destabilization of blood pressure control and other cardiorenal events. The potential for similar interactions with cyclooxygenase-2-specific inhibitors has not been fully explored. The authors evaluated the cardiorenal safety of two new cyclooxygenase-2-specific inhibitors, celecoxib and rofecoxib.

Methods: This study was a 6-week, randomized, parallel-group, double-blind trial in patients with osteoarthritis who were ≥ 65 years of age and were taking antihypertensive agents. Patients received once-daily celecoxib 200 mg or rofecoxib 25 mg. The primary endpoints were the development of edema, changes in systolic blood pressure, and changes in diastolic blood pressure as measured at any time point in the study. Measurements occurred at baseline and after 1, 2, and 6 weeks of treatment.

Findings: Eight hundred ten patients received study medication (celecoxib, $n = 411$; rofecoxib, $n = 399$). Nearly twice as many rofecoxib-compared with celecoxib-treated patients experienced edema (9.5% vs. 4.9%, $P = 0.014$). Systolic blood pressure increased significantly in 17% of rofecoxib-compared with 11% of celecoxib-treated patients ($P = 0.032$) at any study time point. Diastolic blood pressure increased in 2.3% of rofecoxib-compared with 1.5% of celecoxib-treated patients ($P = 0.44$). At week 6, the change from baseline in mean systolic blood pressure was +2.6 mmHg for rofecoxib compared with -0.5 mmHg for celecoxib ($P = 0.007$).

Conclusions: Patients taking antihypertensive therapy and receiving cyclooxygenase-2-specific inhibitors should be monitored for the development of cardiorenal events. Patients receiving celecoxib experienced less edema and less destabilization of blood pressure control compared with those receiving rofecoxib.

(C) 2001 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

The hypertension story reviewed in 2004...

Bull Cancer. 2004 May;91 Spec No:S117-24.

[Related Articles, Links](#)



[Safety of selective inhibitors of inducible cyclooxygenase-2 taken for a long period]

[Article in French]

Lamarque D.

Unite d'hepato-gastroenterologie et service de chirurgie generale, Hotel-Dieu, 1 place du Parvis de Notre-Dame, 75004 Paris.
dominique.lamarque@htd.ap-hop-paris.fr

The serious digestive side effects of the selective inhibitors the inducible cyclooxygenase-2 are reduced by 60% as compared to the nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs. The main risk factors associated with gastro-intestinal ulcers caused by the latter were found also with the selective inhibitors taken for long period (age > 60 years, antecedents of gastro-duodenal ulcers, concomitant aspirin treatment). In contrast, *H. pylori* infection was not found as risk factor apart from past history of gastro-duodenal ulcers. The complications in the lower digestive tract are twice less frequent with the selective inhibitors than with nonselective anti-inflammatory drugs. Nevertheless, it seems that the risk of exacerbation of inflammatory colitis is not reduced. The cardiovascular complications are discussed. Rofecoxib taken at supra-therapeutic dosage was recognised to increase the incidence of myocardial infarction. A such increase was not found with usual dosage or with celecoxib. The selective inhibitors may reduce the renal sodium excretion and increase the blood pressure, particularly in hypertensive patients whose the blood pressure has to be regularly checked.

Y-a-t-il un avenir pour les inhibiteurs Cox-2 ?

- médicaments commercialisés en 2007:

- **celecoxib**:

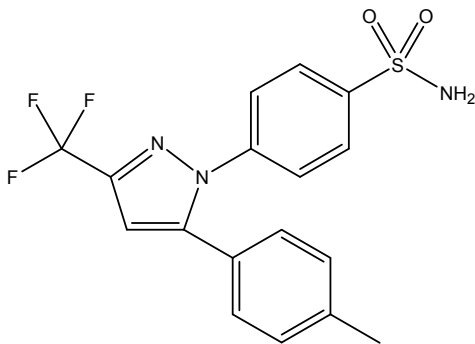
- arthrose (50 à 200 mg/jr) et polyarthrite rhumatoïde (200 à 400 mg/jr)

- **etoricoxib**:

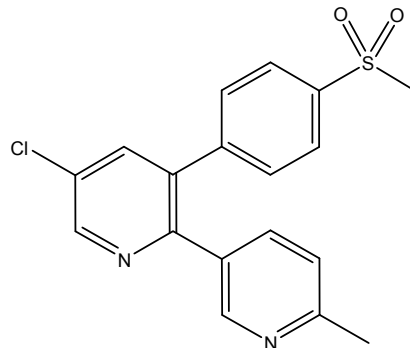
- arthrose (60 mg/jr) et polyarthrite rhumatoïde (90 mg/jr)

- **parecoxib**:

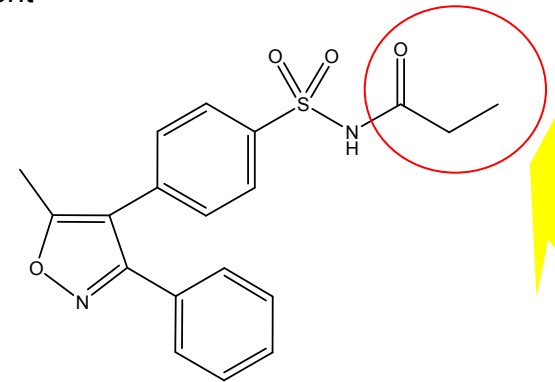
- limité au traitement des douleurs post-opératoires; forme im/iv uniquement



celecoxib



etoricoxib



parecoxib

pro-drug of valdecoxib

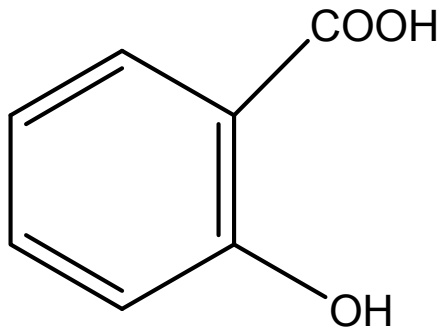
- médicament retirés

- **rofecoxib** (risque cardiovasculaire)

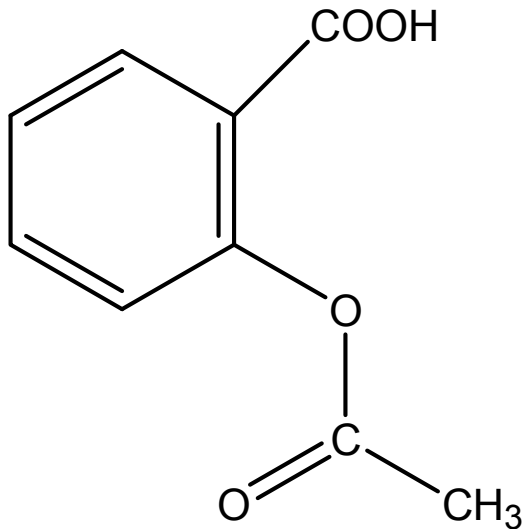
- **lumiracoxib** (toxicité hépatique)

voir notice européenne
(disponible sur i-campus)

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



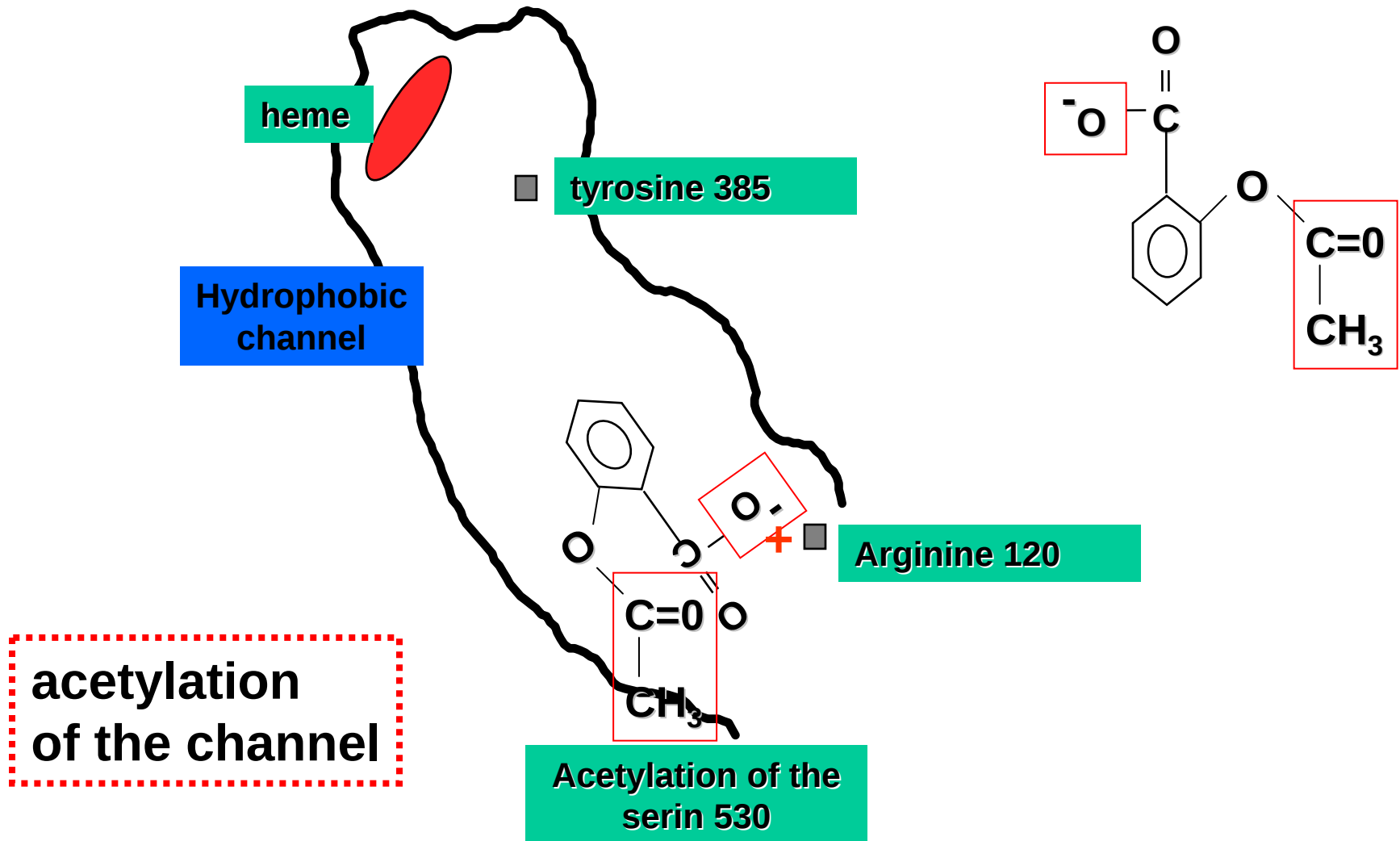
salicylate



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

AINS et principales interactions médicamenteuses

- anticoagulants oraux /
héparine

effets antiaggrégants
➔ hémorragies

- hypoglycémiants
antidépresseurs
autre AINS

déplacement de la
liaison aux protéines
➔ potentialisation

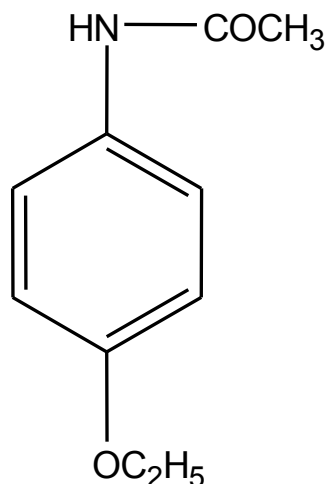
- hormones thyroïdiennes

idem
➔ dégradation ↗ (T3)

- anti-hypertenseurs
digitaliques

rétenction sodée
hyperkaliémie
➔ diminution de l'action

Le paracétamol ...

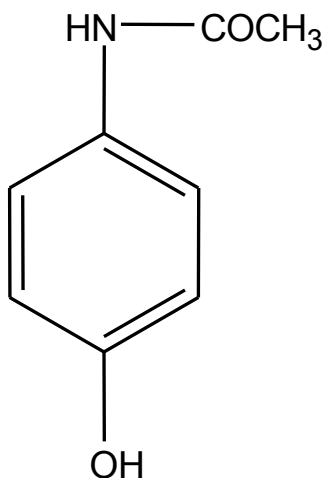


phénacétine

abandonné car induit des
nécroses papillaires
rénales après usage
chronique



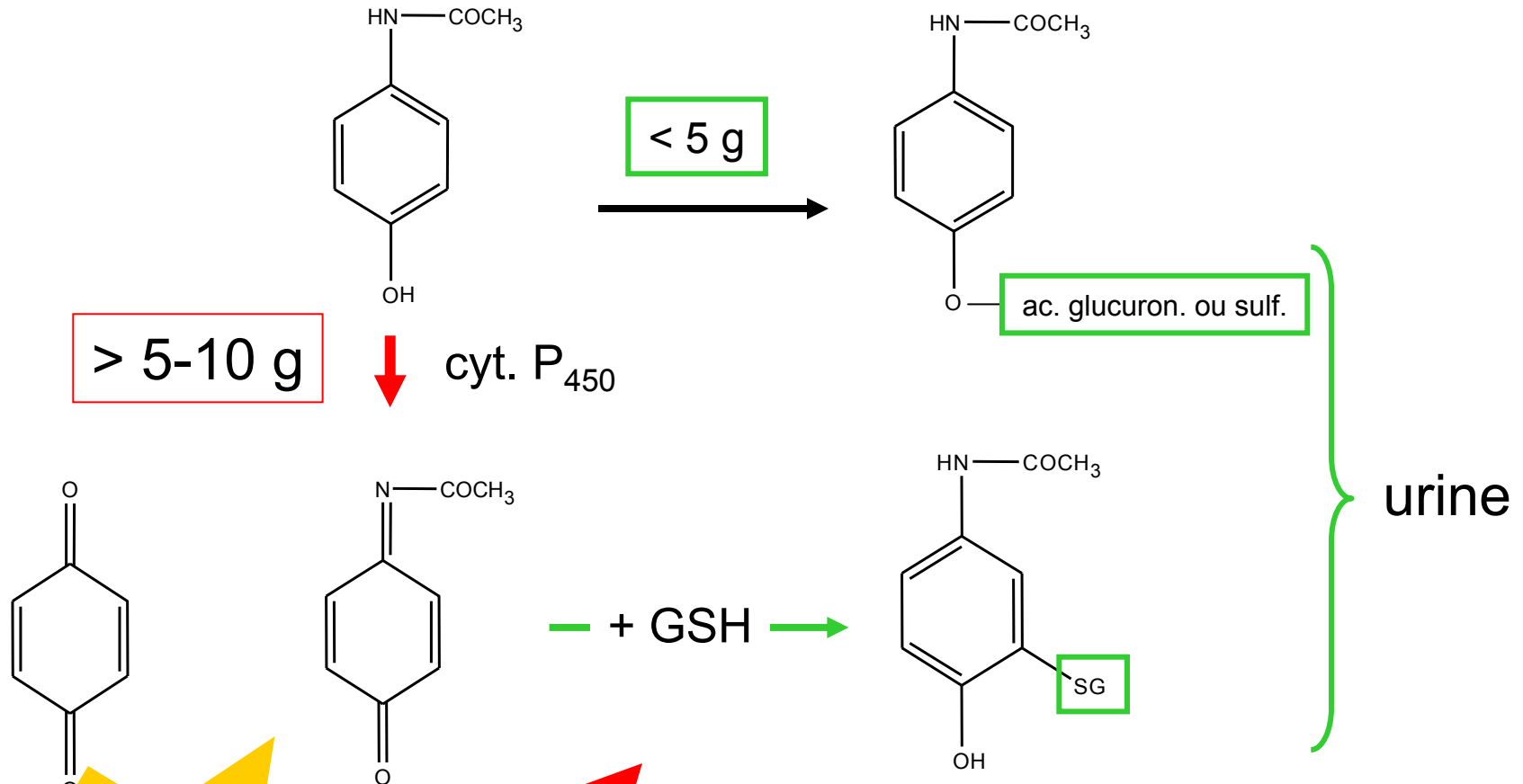
conversion métabolique



paracétamol

- Anti-douleur sans action anti-inflammatoire ni action anti-agrégante...
- Mode d'action inconnu, mais peut-être lié à une déplétion en radicaux oxydants ???

Metabolisme hépatique du paracétamol et toxicité ...



liées
aux protéines

toxicité hépatique

Le paracétamol "en notice" ...

Propriétés

Le paracétamol appartient au groupe des para-aminophénols, qui possèdent une action analgésique et antipyrétique.

L'action du paracétamol s'exerce d'une part par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines et d'autre part par l'inhibition des récepteurs périphériques de la douleur.

pharmacologie

Surdosage

Un surdosage massif de paracétamol (8 à 10 g ou plus pris en une fois; enfants 120 à 200 mg/kg – la dose toxique est inférieure en cas d'insuffisance hépatique pré-existante) peut provoquer une hépatolyse susceptible de conduire à une nécrose complète et irréversible, caractérisée par des anomalies du métabolisme du glucose, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et même à la mort.

Les signes cliniques se manifestent généralement durant les premières 24 heures mais peuvent éventuellement n'être observables qu'après une période de latence asymptomatique de 12 heures.

Les symptômes d'intoxication peuvent comprendre nausée, vomissements, anorexie, douleurs abdominales et transpiration.

Simultanément, on observe une élévation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase et de la bilirubine, ainsi qu'une diminution du taux de prothrombine, et ce 12 à 48 heures après l'ingestion.

Une ingestion massive de paracétamol peut perturber les biotransformations hépatiques normales et les détourner vers le cytochrome P450 avec comme conséquence une production excessive d'un métabolite intermédiaire réactif qui est normalement détoxifié par sa conjugaison avec le glutathion.

toxicologie

Le paracétamol "en notice" ...

Pratique de tous les jours...

Posologie et mode d'administration:

La dose journalière orale normale pour l'enfant est de 40 mg par kg, à répartir en plusieurs administrations. La dose journalière totale maximale est de 60 mg par kg. L'intervalle habituel entre deux administrations est de 4 heures *au moins*.
En cas d'insuffisance hépatique, on réduira la dose.

Suppositoires.

à 100 mg pour bébés.

jusqu'à 5 kg: 1 suppositoire à 100 mg, jusqu'à 3 fois par jour;

jusqu'à 10 kg: 1 suppositoire à 100 mg, jusqu'à 6 fois par jour.

à 200 mg pour jeunes enfants. 10 à 15 kg (1 - 3 ans): 1 suppositoire à 200 mg,

jusqu'à 3 à 4 fois par jour; 16 à 20 kg (4 - 5 ans): 1 suppositoire à 200 mg,

jusqu'à 5 à 6 fois par jour.

à 350 mg pour enfants.

21 à 30 kg (6 - 9 ans): 1 suppositoire à 350 mg, jusqu'à 4 fois par jour;

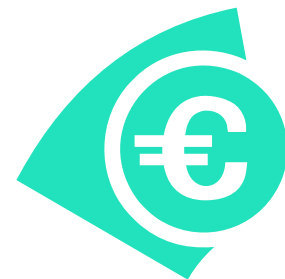
31 à 39 kg (10 - 12 ans): 1 suppositoire à 350 mg, jusqu'à 6 fois par jour.

à 500 mg pour adultes. 1 à 2 suppositoires, jusqu'à 3 fois par jour.

Maximum 6 suppositoires par jour et maximum 2 suppositoires par administration.



Le paracétamol et les sous ...



A partir du 1er juillet 2007, certains patients atteints de douleur chronique persistante peuvent bénéficier d'une intervention dans le coût de certaines spécialités non-remboursables à base de paracétamol ou à base de l'association paracétamol plus codéine. Il s'agit uniquement de certains conditionnements de formes solides pour l'usage oral. La liste de ces spécialités est reprise dans l'annexe 1 de l'AR du 03.06.07 (MB 22.06.07)

Voir: <http://www.cbip.be/Nieuws/Artikel.cfm?welk=227>

Voir aussi i-campus (documents supplémentaires)

Principaux usages cliniques des AINS

- **Analgésie**

- maux de tête
- douleurs nociceptives modérées à sévère...
- Dysménorrhée (pas le paracétamol)

- grande variabilité de réponse
- pour les douleurs sévère, peuvent diminuer le besoin d'analgésiques narcotiques

- **Action anti-inflammatoire**

- aiguë
- chronique

- doses plus élevées que pour l'analgésie
- Risque de toxicité surtout si usage prolongé

- **Action antipyrétique**

- préférer le paracétamol (mais respecter les doses)
- ac. acétylsalicylique non recommandé chez l'enfant (syndr. Reye)

Principaux usages cliniques des AINS

Quelques grands principes...

- Les préparations à base de plusieurs principes actifs sont en principe à déconseiller (même mode d'action; **voir ce cours**).
- Chez certains patients, l'association de codéine à l'acide acétylsalicylique ou au paracétamol peut être utile, éventuellement sous forme d'association fixe; la dose de codéine doit être suffisante (chez l'adulte, 30 mg en codéine phosphate ou plus par prise;
pour rappel: codeine → morphine [10 %]
voir aussi cours sur les anti-tussifs).
- Dans les douleurs neurogènes chroniques, on utilise aussi certains antidépresseurs et antiépileptiques
(voir neuropharmacologie et cours sur la douleur)
- L'usage chronique d'analgésiques en raison de céphalées peut provoquer des céphalées induites par les analgésiques

voir aussi le consensus belge sur l'usage des AINS
(disponible sur i-campus)

Autres médicaments des pathologies ostéoarticulaires

- Antipaludéens, sels d'or, pénicillamine ...
- Immunosuppresseurs ...
- Inhibiteurs du $\text{TNF}\alpha$...
- Léflunomide
- Médicaments de la goutte ...



Voir Pharmacothérapie des pathologies ostéoarticulaires
(2^{ème} partie du cours) ...