

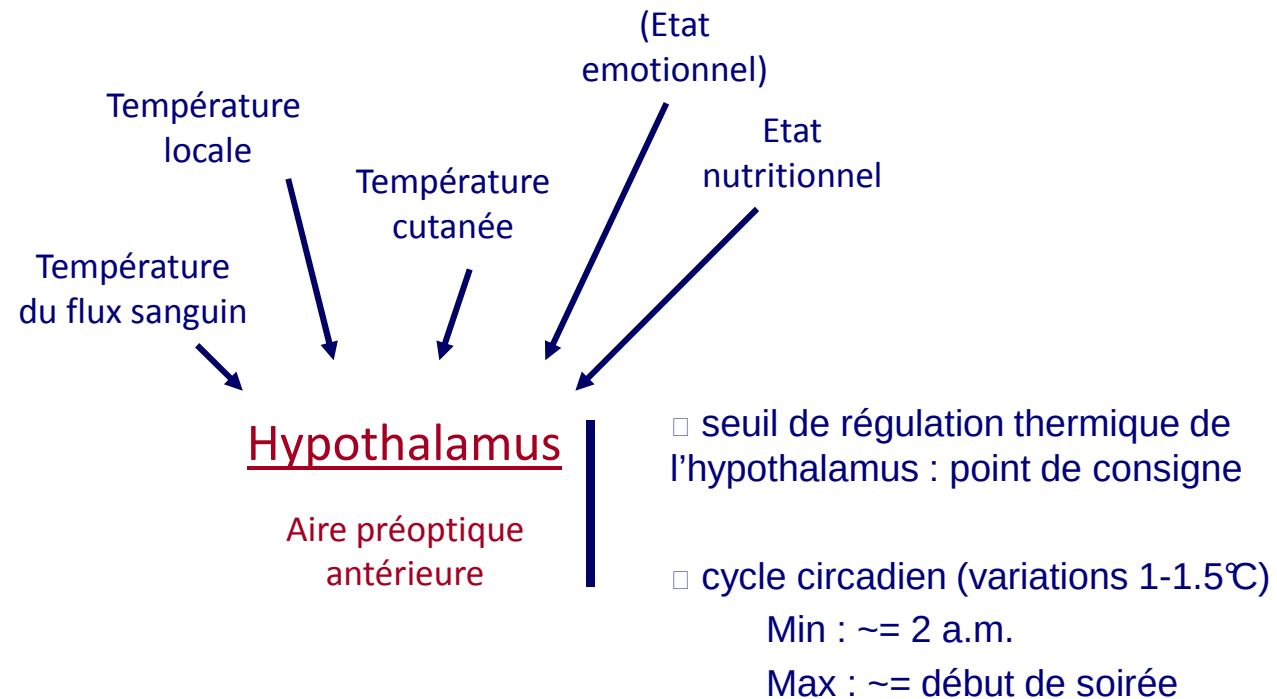


Anti-inflammatoires non- stéroïdiens (AINS) et Paracétamol

Pharmacologie et pharmacothérapie des traitements de

- la fièvre
- la douleur
- l'inflammation

Homéothermie

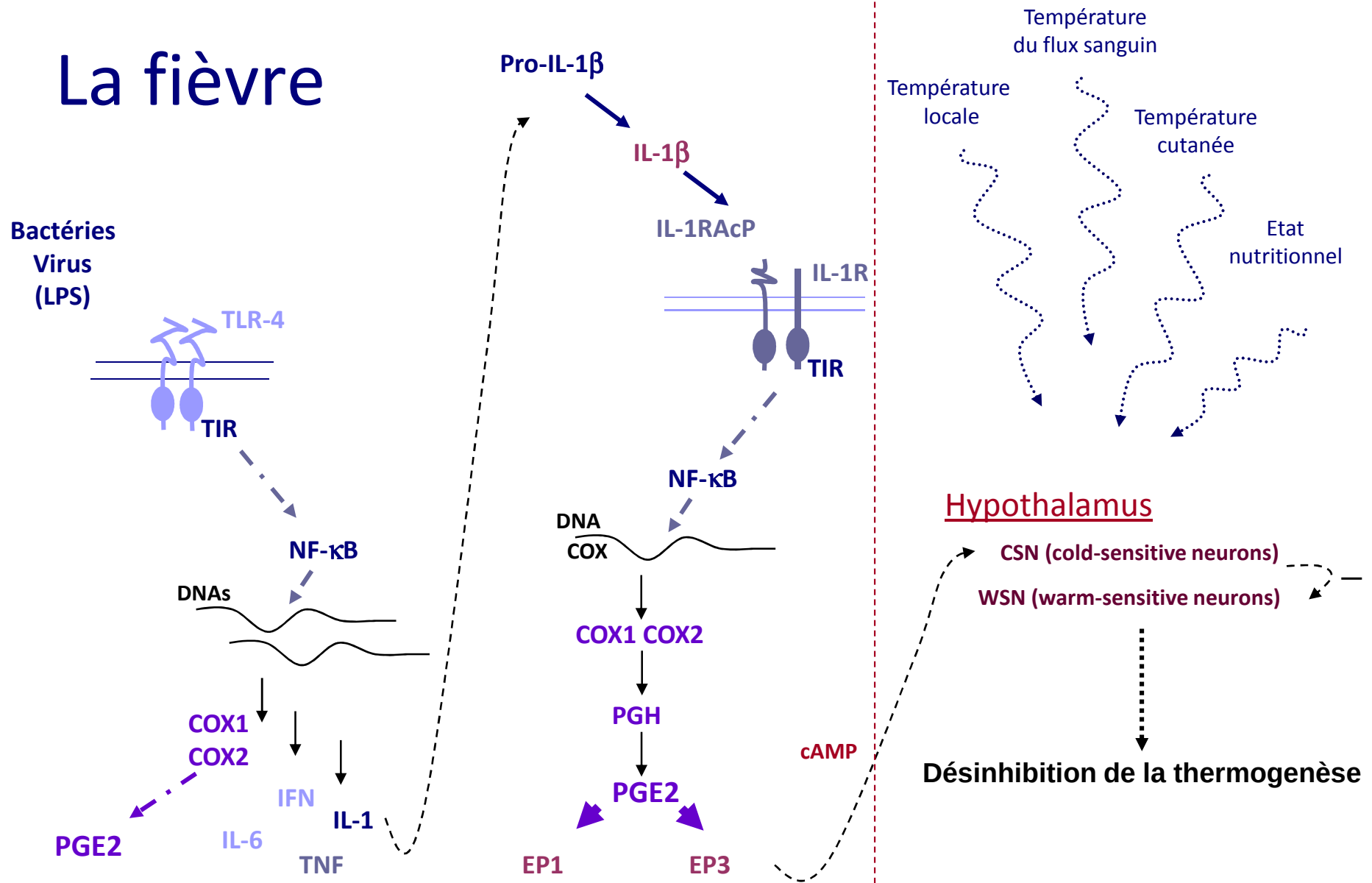


Réponses thermorégulatrices :

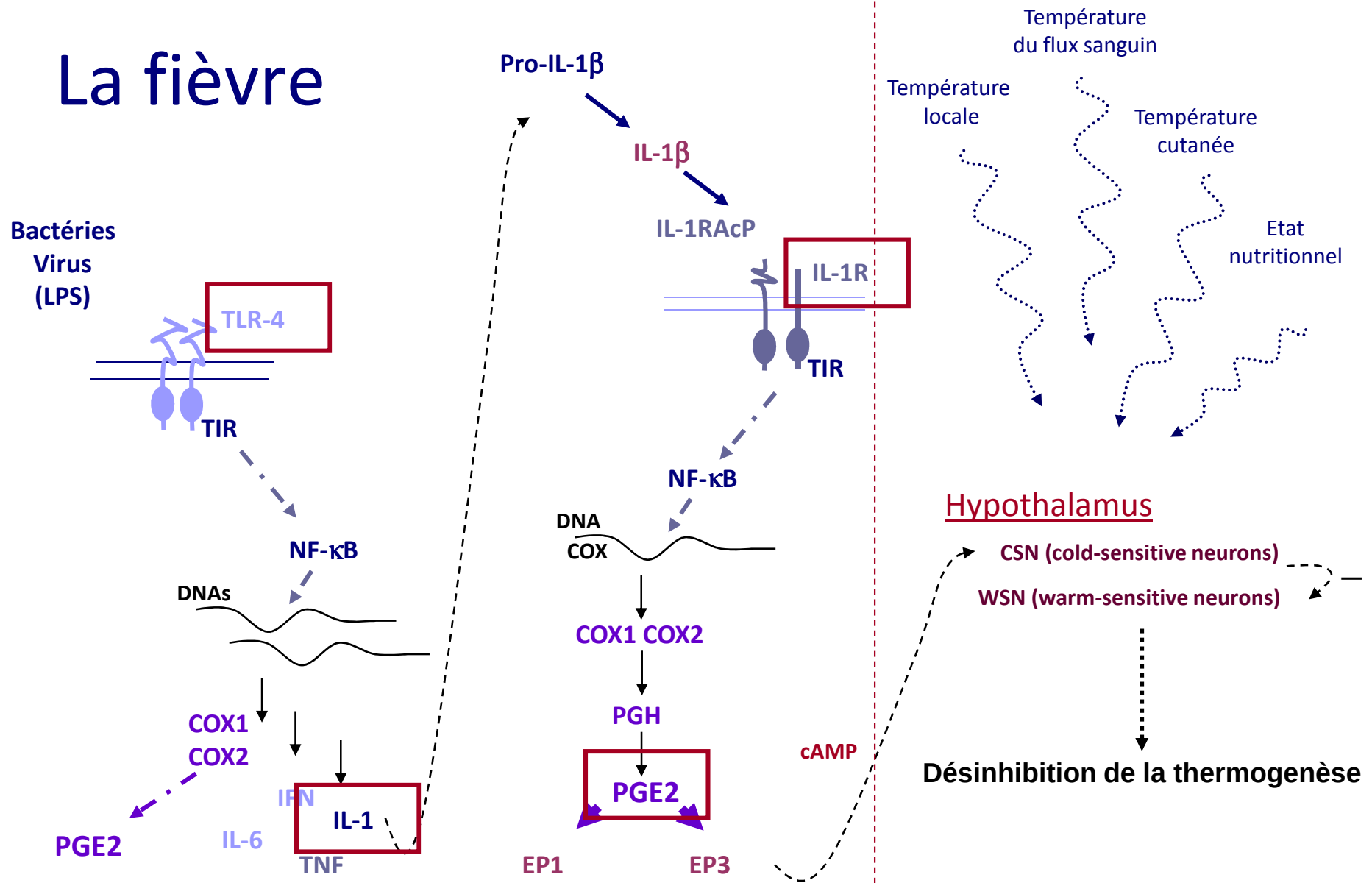
- comportementales
- modulation de la thermogenèse (production de chaleur par frisson, thermogenèse tissu adipeux brun, ..)
- modulation de la thermolyse (vasoconstriction, sudation)

Pertes de chaleur par : radiation, évaporation, convection, conduction.

La fièvre



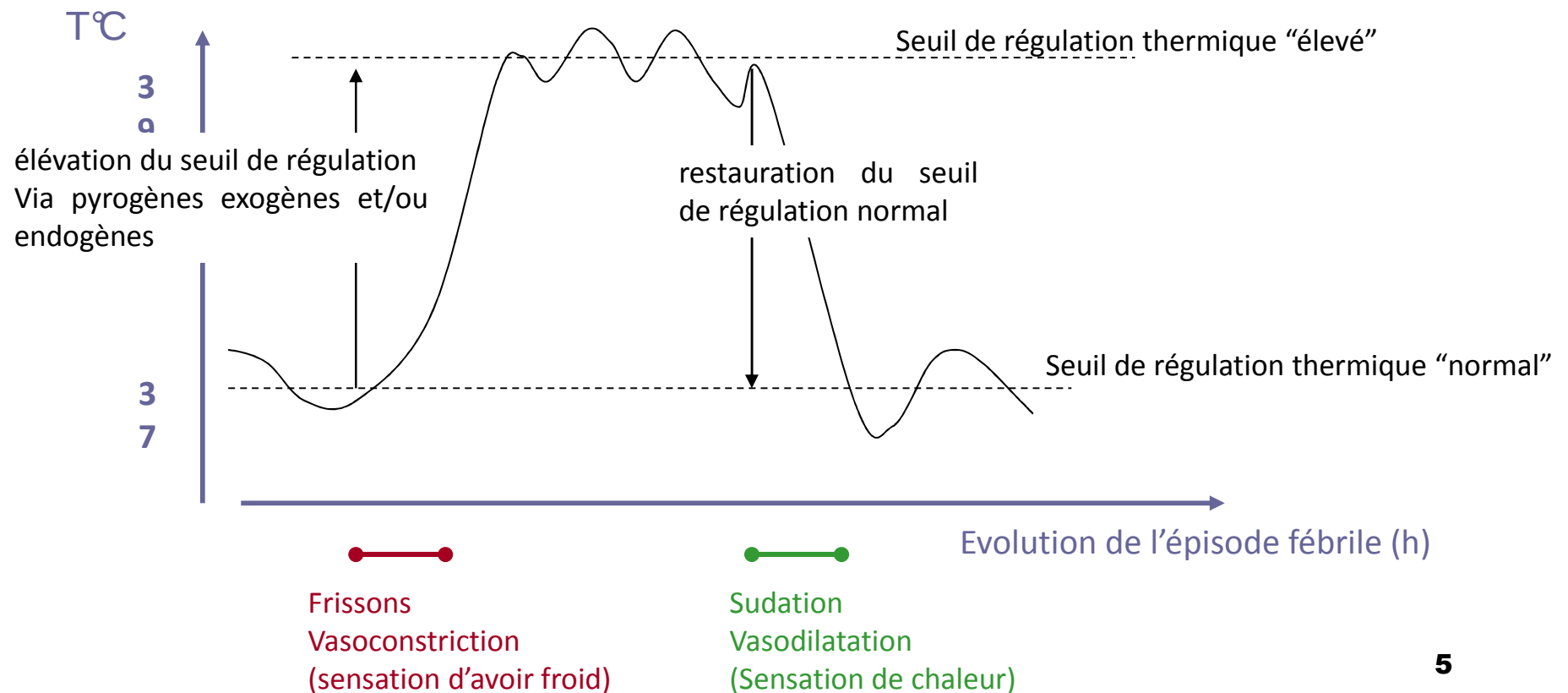
La fièvre



La fièvre

- élévation du seuil de régulation thermique de l'hypothalamus

- désinhibition de la thermogenèse



La fièvre >< hyperthermie

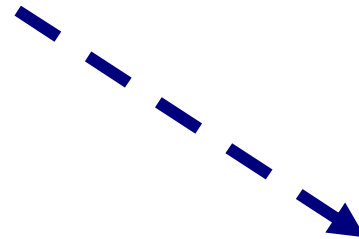


Point de consigne élevé:

Pyrogènes endogènes
Pyrogènes exogènes



Les antipyrétiques qui modifient la voie PGE_2 sont efficaces.



• Point de consigne normal:

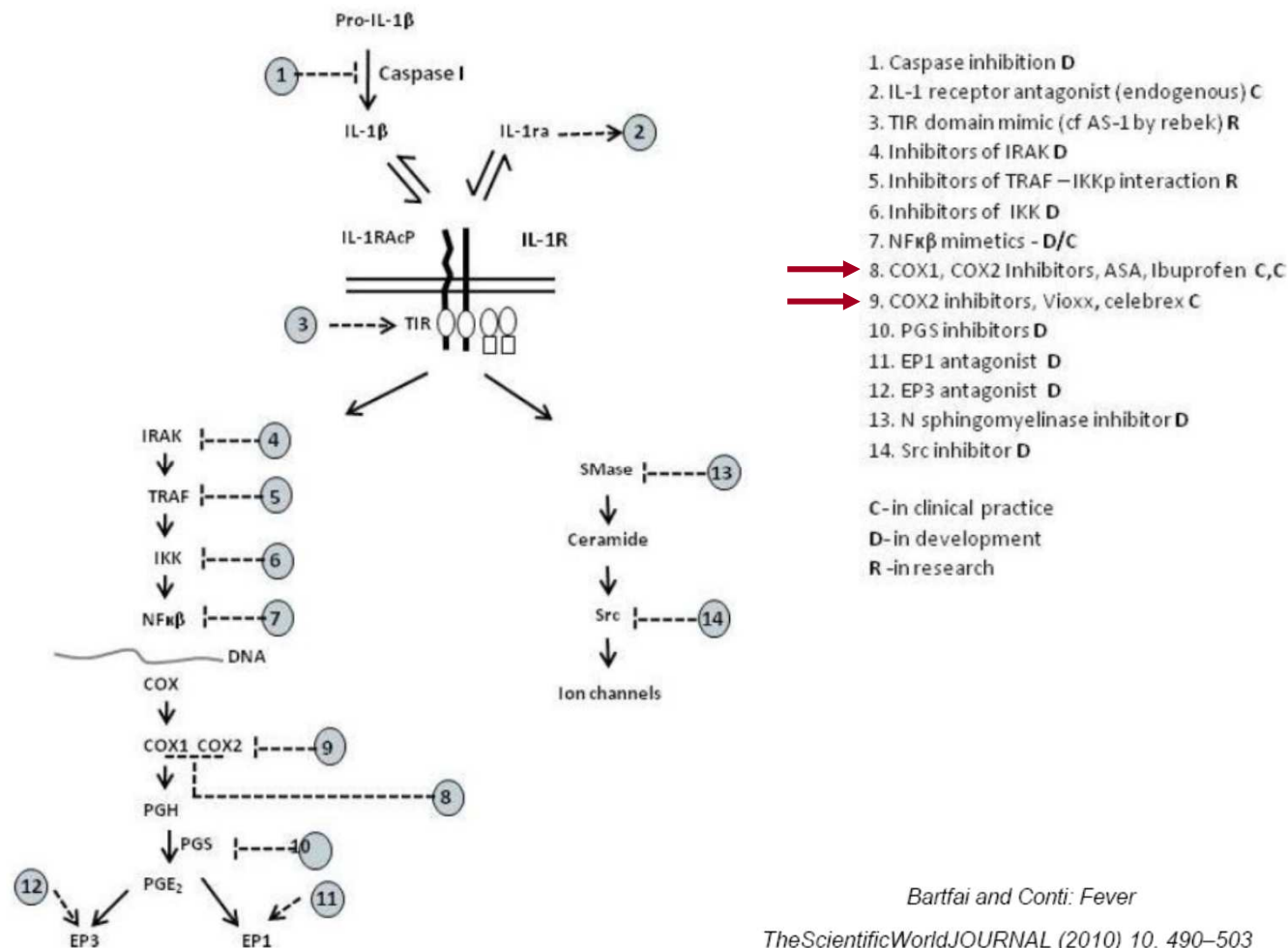
- Coups de chaleur
- Hyperthermie induite par drogues ou médicaments

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

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

- Les antipyrétiques ne sont pas efficaces.

Sites d'action des antipyrétiques en usage clinique et en développement

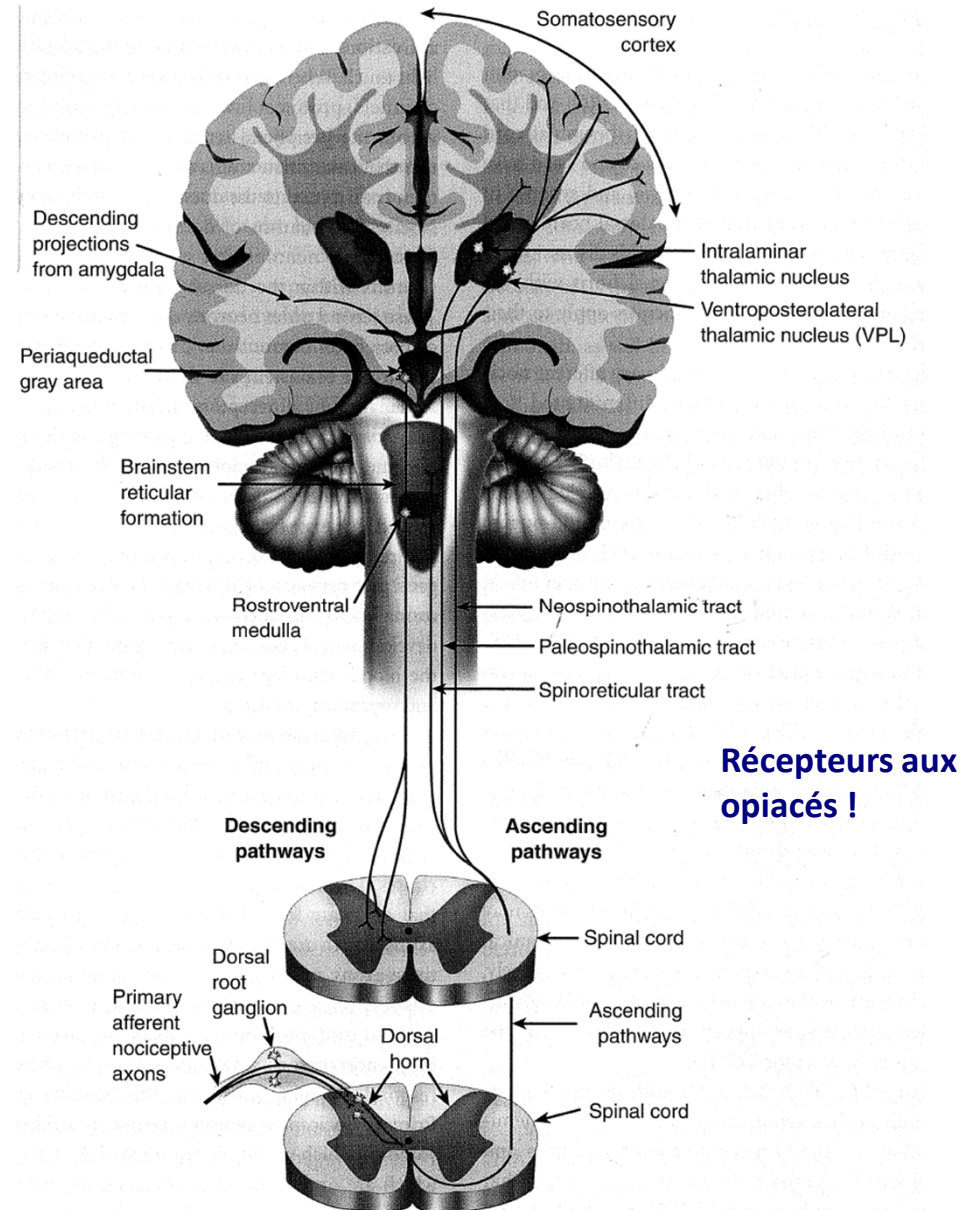


Bartfai and Conti: Fever

TheScientificWorldJOURNAL (2010) 10, 490–503

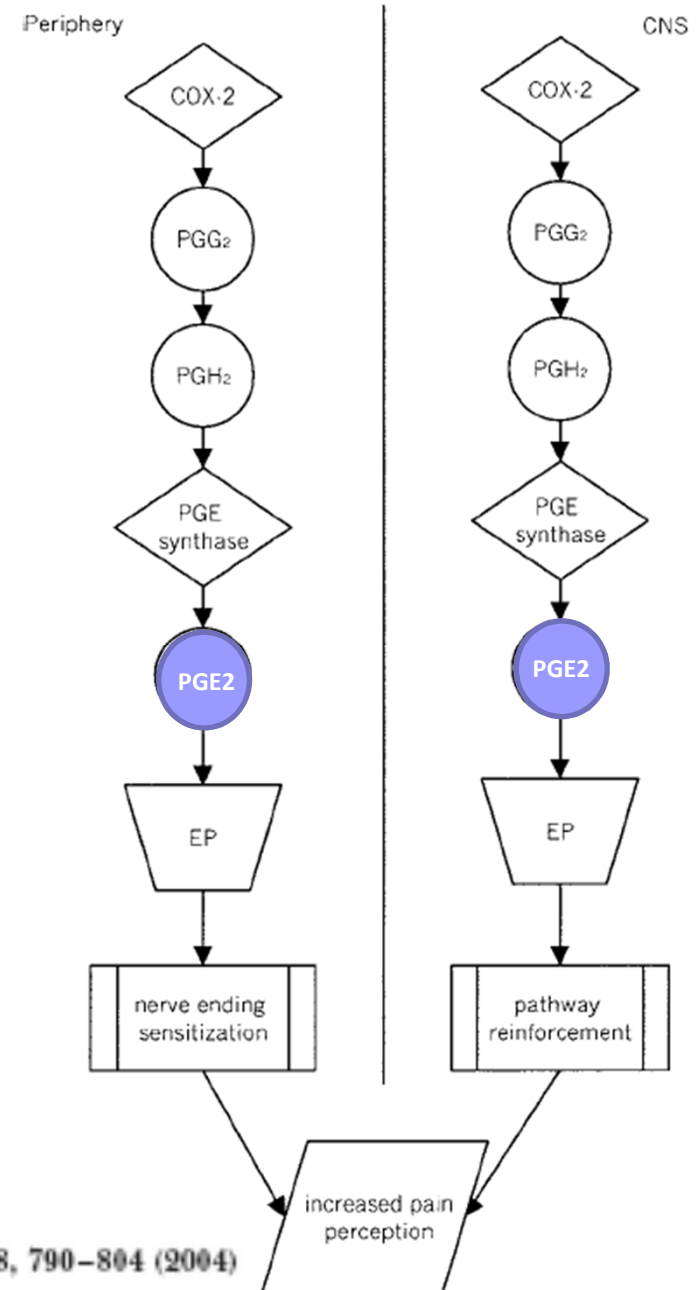
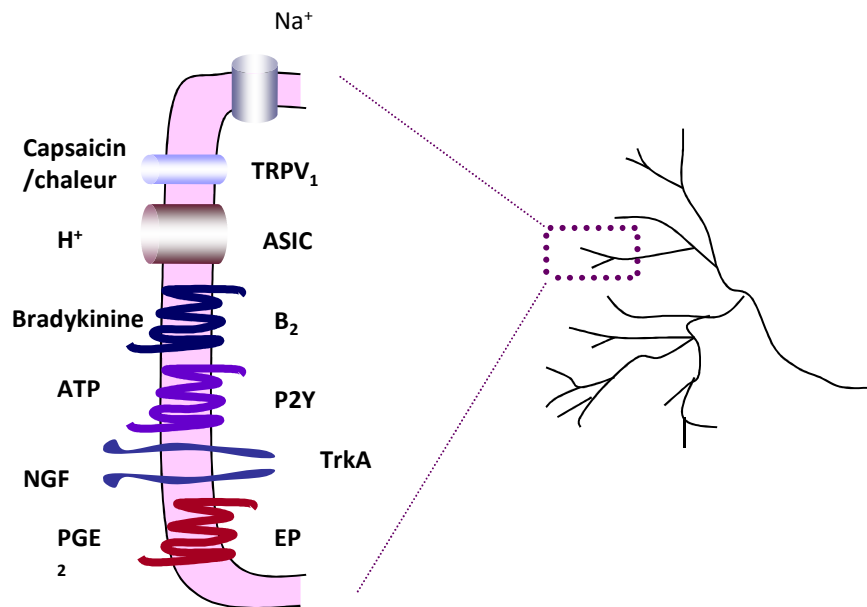
La douleur

- 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



Les mécanismes de la douleur

Terminaisons nerveuses périphériques



Sensibilisation

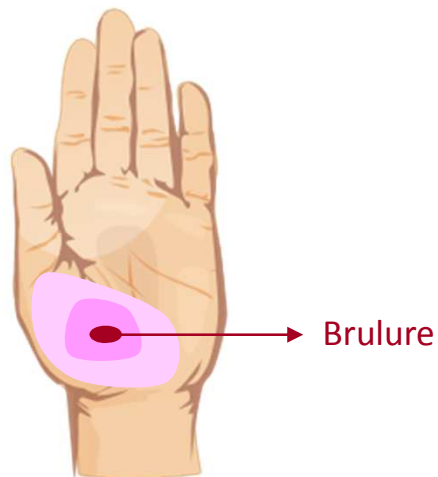
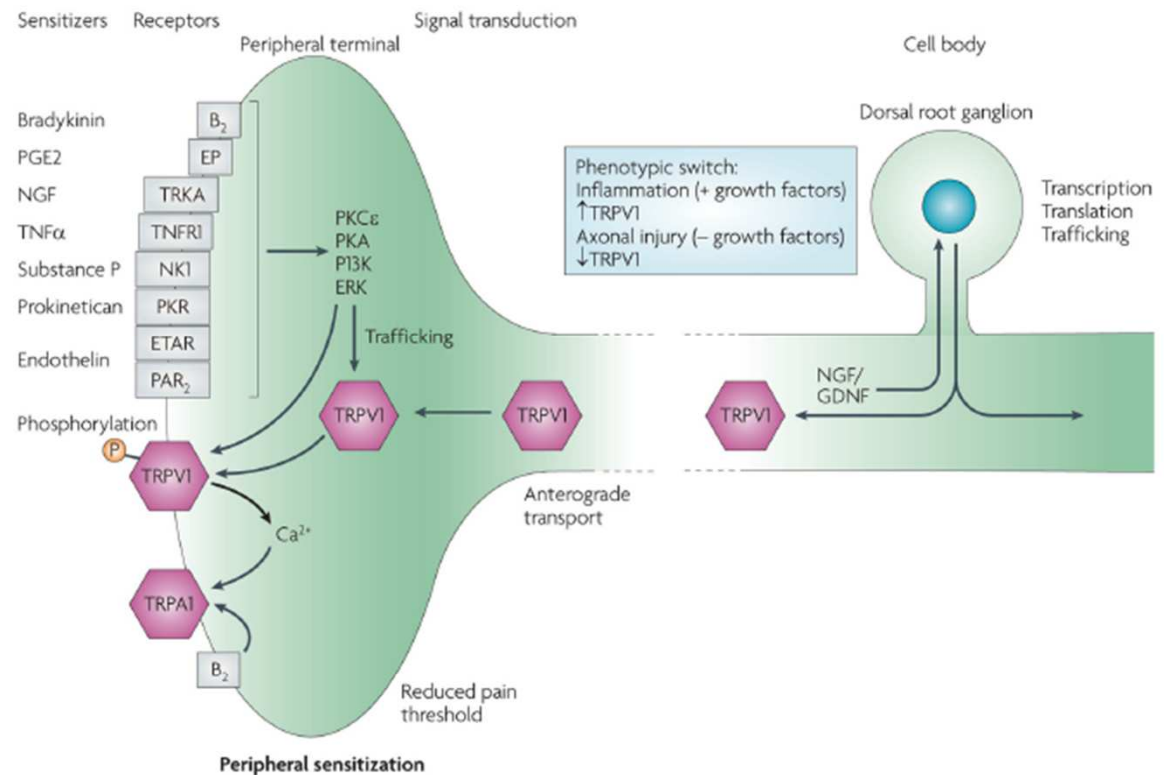
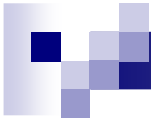


Figure 3. Changes in TRP channels produced by inflammation

Peripheral inflammation produces multiple inflammatory mediators (sensitizers) that act on their cognate receptors expressed by nociceptors to activate intracellular signal transduction pathways. These pathways can phosphorylate transient receptor potential (TRP) channels and thereby alter their trafficking to the membrane and their thresholds and kinetics. Several growth factors produced during inflammation, most notably nerve growth factor (NGF), are retrogradely transported to the cell body of the nociceptors in the dorsal root ganglion. At the dorsal root ganglion, these growth factors — through intracellular signalling pathways, such as p38 MAP kinase — increase the expression of TRP channels, which are then transported to the peripheral terminal. Changes in transcription and translation of TRP channels and other proteins can switch the chemical phenotype of the neurons from their state in naive conditions to an altered state during inflammation. The net effect of these changes is peripheral sensitization; that is, a reduction in the pain threshold at the site of inflamed tissue. B₂, bradykinin receptor B₂; ERK, extracellular signal-regulated kinase; ETAR, endothelin receptor type A; GDNF, glial-cell-derived neurotrophic factor; NK1, neurokinin receptor 1; PAR₂, protease-activated receptor 2; PGE₂, prostaglandin E₂; PI3K, phosphoinositide 3-kinase; PK, protein kinase; PKR, prokineticin receptor; TNFα, tumour necrosis factor α;

Les mécanismes de la douleur

	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	• Acute trauma	• Post-operative pain • Arthritis	• PNS and CNS lesions • Diabetic neuropathy • Lumbar radiculopathy • Spinal-cord injury
Function	Protective	Healing/repair	Pathological
Pain sensitivity	High threshold	Low threshold	Low threshold



Les sensations douloureuses

Douleur aiguë >< douleur chronique

A la différence de la douleur aiguë, véritable signal d'alarme, récente et transitoire, *la douleur chronique est une maladie à part entière* qui a perdu cette fonction d'alerte. Elle évolue pour son propre compte quelle qu'en soit la cause originelle, envahit l'univers affectif du patient et retentit sur sa vie.

- Douleur psychogène
- Douleur neuropathique
- Douleur nociceptive



Les types de sensations douloureuses

Douleur nociceptive (par excès de nociception) :

Résulte de l'activation directe de nocicepteurs au niveau de la peau ou des viscères, en réponse à des dommages tissulaires, s'accompagne souvent d'inflammation

- douleurs primaires :

- ☐ très localisables
- ☐ transitoires, aiguës
- ☐ transmission par fibres A δ myélinisées
- ☐ favorise la réaction de retrait

Bonne réponse aux antalgiques conventionnels.

- douleurs secondaires :

- ☐ plus diffuse, plus difficile à localiser
- ☐ plus intense ☐ sensation de brûlure
- ☐ transmission par fibres C non myélinisées
- ☐ déclenche souvent une réaction autonome

- douleurs profondes :

- ☐ atteinte des muscles ou des viscères
- ☐ souffrance associée à une sensation de brûlure profonde
- ☐ difficilement localisable (notion de douleur rapportée)



Les types de sensations douloureuses

Douleurs neuropathiques :

- ☐ résulte d'une hyperactivité spontanée des voies de la douleur, sans stimulation nociceptive.
- ☐ consécutive à une lésion des voies de transmission des influx nociceptifs que ce soit au niveau du système nerveux périphérique ou central. ex: douleurs post-zostériennes , douleur du membre fantôme, envahissement tumoral du plexus brachial , cicatrices,...
- ☐ fréquemment à l'origine de douleurs chroniques car la lésion neurologique est souvent définitive.

Peu de réponses aux traitements antalgiques,

Réponses à des médicaments d'action centrale qui pourraient améliorer les dysfonctionnements de la transmission et des contrôles des messages nociceptifs : ce sont certains antidépresseurs et antiépileptiques, et/ou à des techniques de neurostimulation (transcutanée ou médullaire).



Les types de sensations douloureuses

Douleurs psychogènes :

Ces douleurs sont complexes.

Elles peuvent correspondre :

- à une *dépression masquée*, où la douleur physique est au premier plan mais est associée à des éléments évoquant une dépression (troubles du sommeil, de l'humeur, anhédonie...)
- une *névrose hystérique* où le corps sert à exprimer une angoisse générée par un conflit psychologique.
- une *névrose hypochondriaque* où l'anxiété constitutionnelle du sujet se fixe sur un plan somatique.
- 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...

Inflammation



Rubor
Dolor
Calor
Tumor

➡ Signes cliniques (locaux et généraux)

Asthénie
Fièvre
(Amaigrissement)

Initiation- Amplification – Résolution

- Phase vasculaire : Vasodilatation – Adhésion leucocytaire et plaquettaire – exsudation
- Recrutement (PMN, macrophages, lymphocytes)
- Libération de cytokines (IL-1, TNF α), de prostaglandines, d'enzymes protéolytiques
- Régénération : remodelage tissulaire néovascularisation,



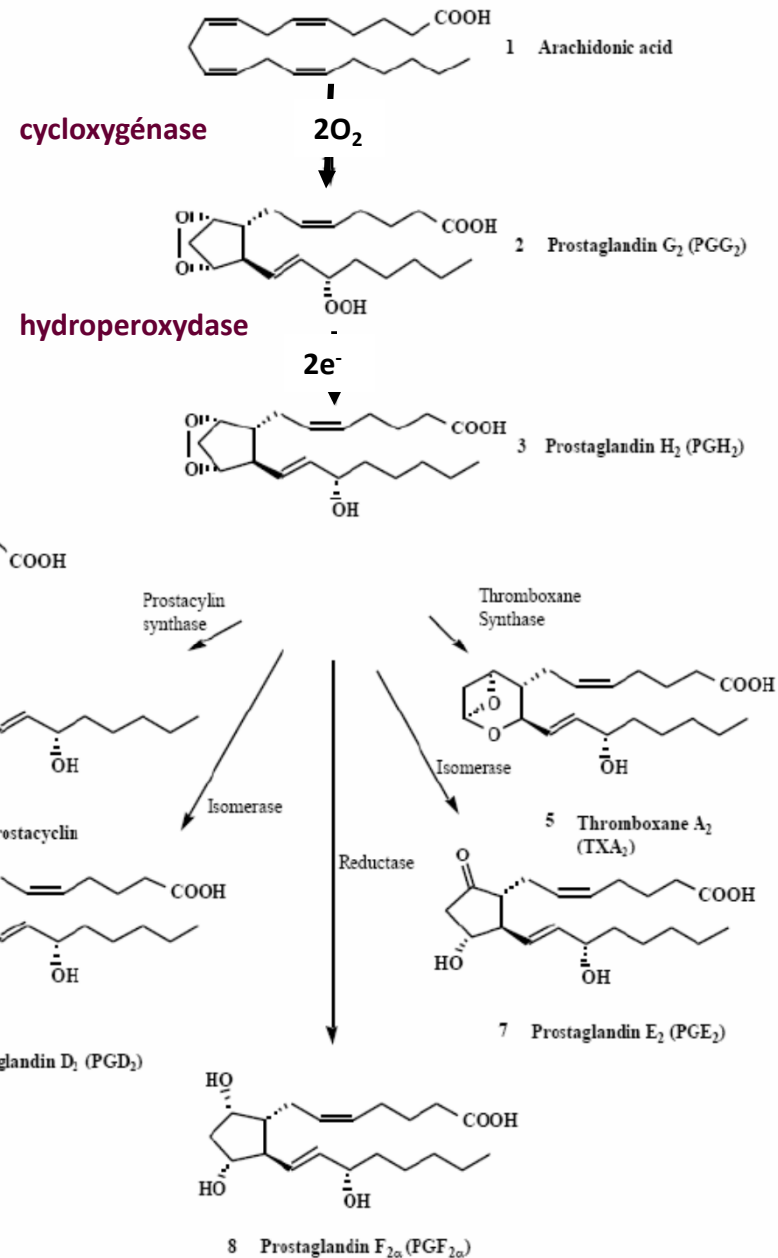
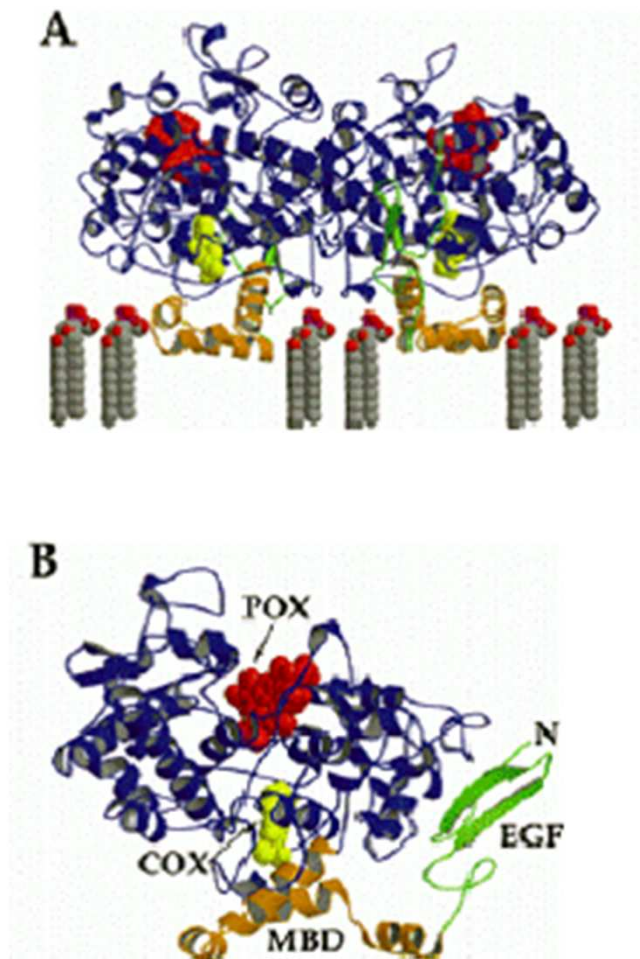
Inflammation

Libération de médiateurs

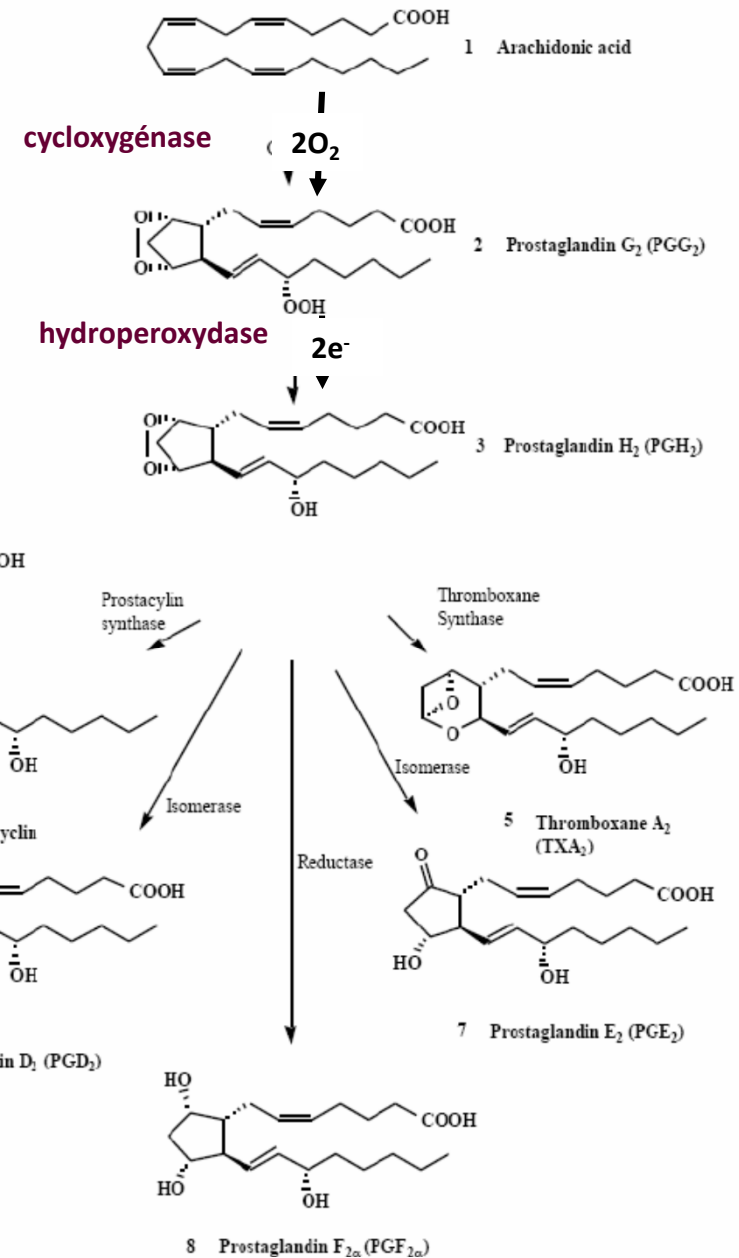
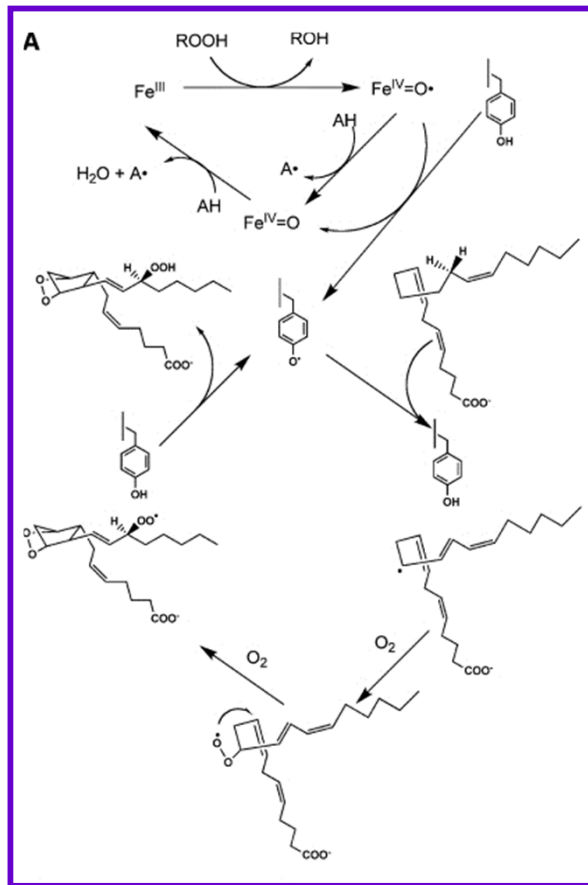
- Amines vasoactives
 - histamine
 - sérotonine
- Médiateurs dérivés de l'AA :
 - prostaglandines
 - leucotriènes
- Chimioquinas – Cytokines - Neuropeptides



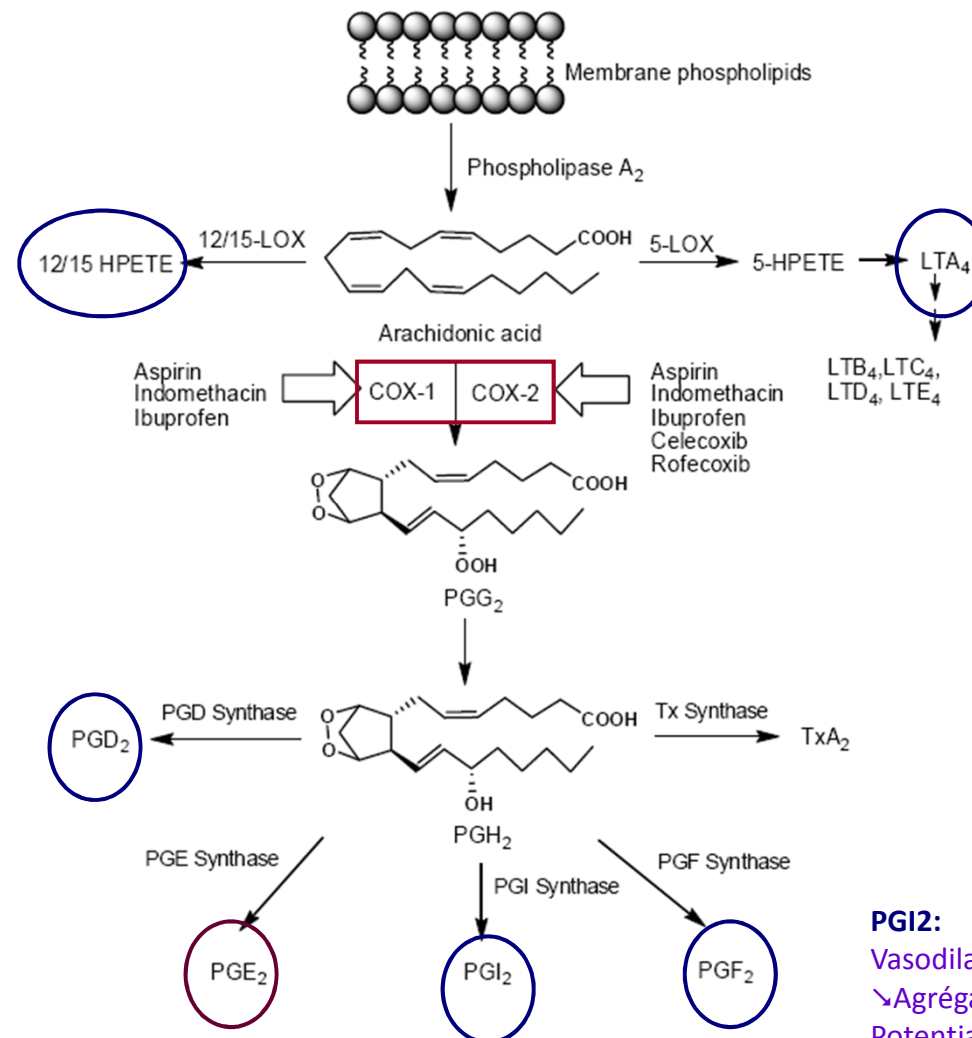
Métabolisme de l'acide arachidonique



Métabolisme de l'acide arachidonique



Métabolisme de l'acide arachidonique



LTA₄:
Bronchoconstriction
(adhérence, chémotactisme, ...)

TxA₂:
vasoconstriction
↗ Agrégation plaquettaire

PGF₂:
vasoconstriction
Contraction myomètre

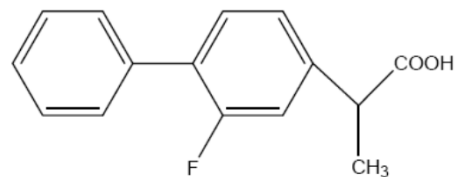
PGI₂:
Vasodilatation
↘ Agrégation plaquettaire
Potentialisation de la douleur

PGD₂:
Vasodilatation
↘ Agrégation plaquettaire
Relaxation muscles GI
Relaxation utérus

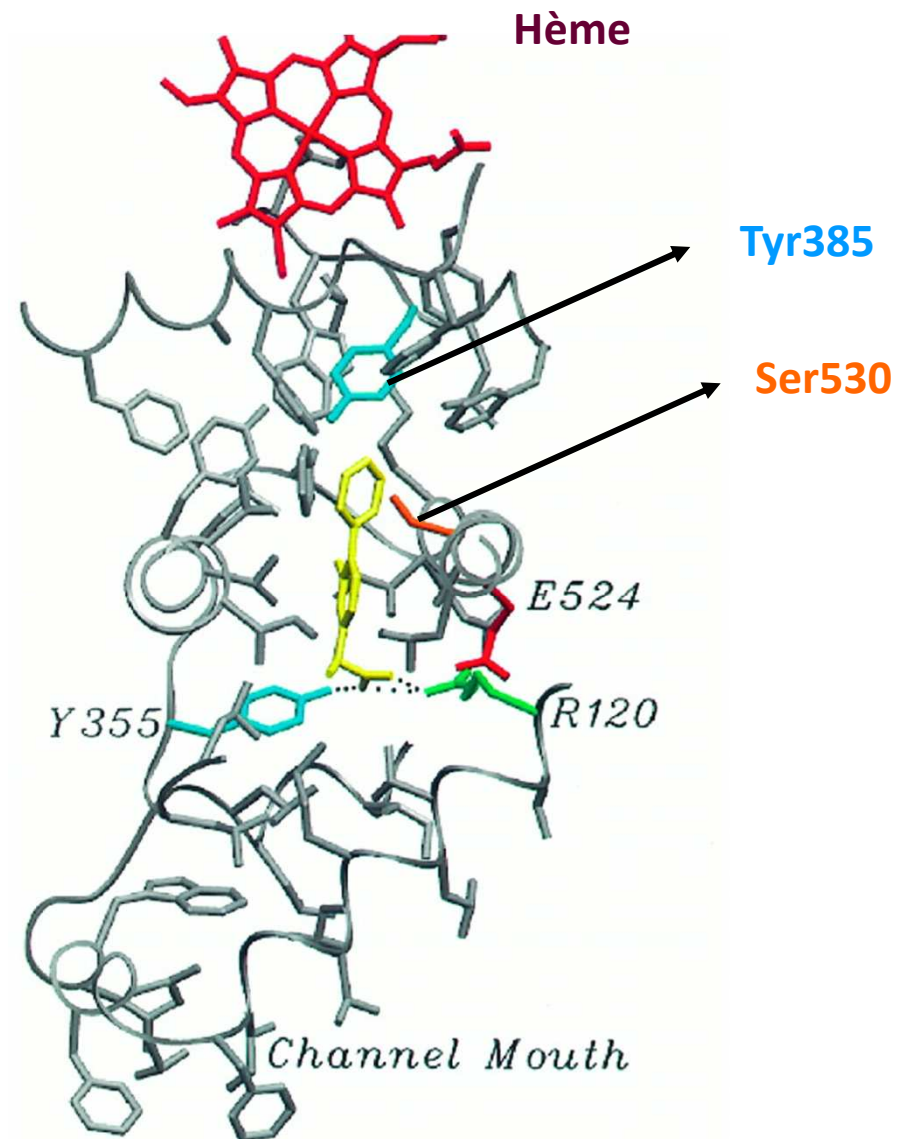
PGE₂:
Vasodilatation (EP₂)
↘ Agrégation plaquettaire
Potentialisation de la douleur
↘ sécrétion acide estomac
↗ sécrétion mucus estomac
↗ Contraction utérus

Site actif de COX1

Stereo view of the amino acid side chains which create the cyclooxygenase active site channel in ovine PGHS-1.



Flurbiprofen



COX1 >< COX2

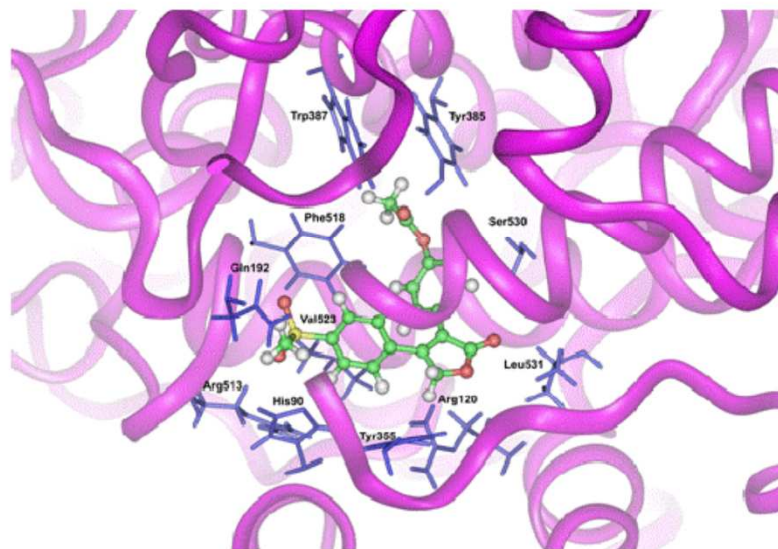
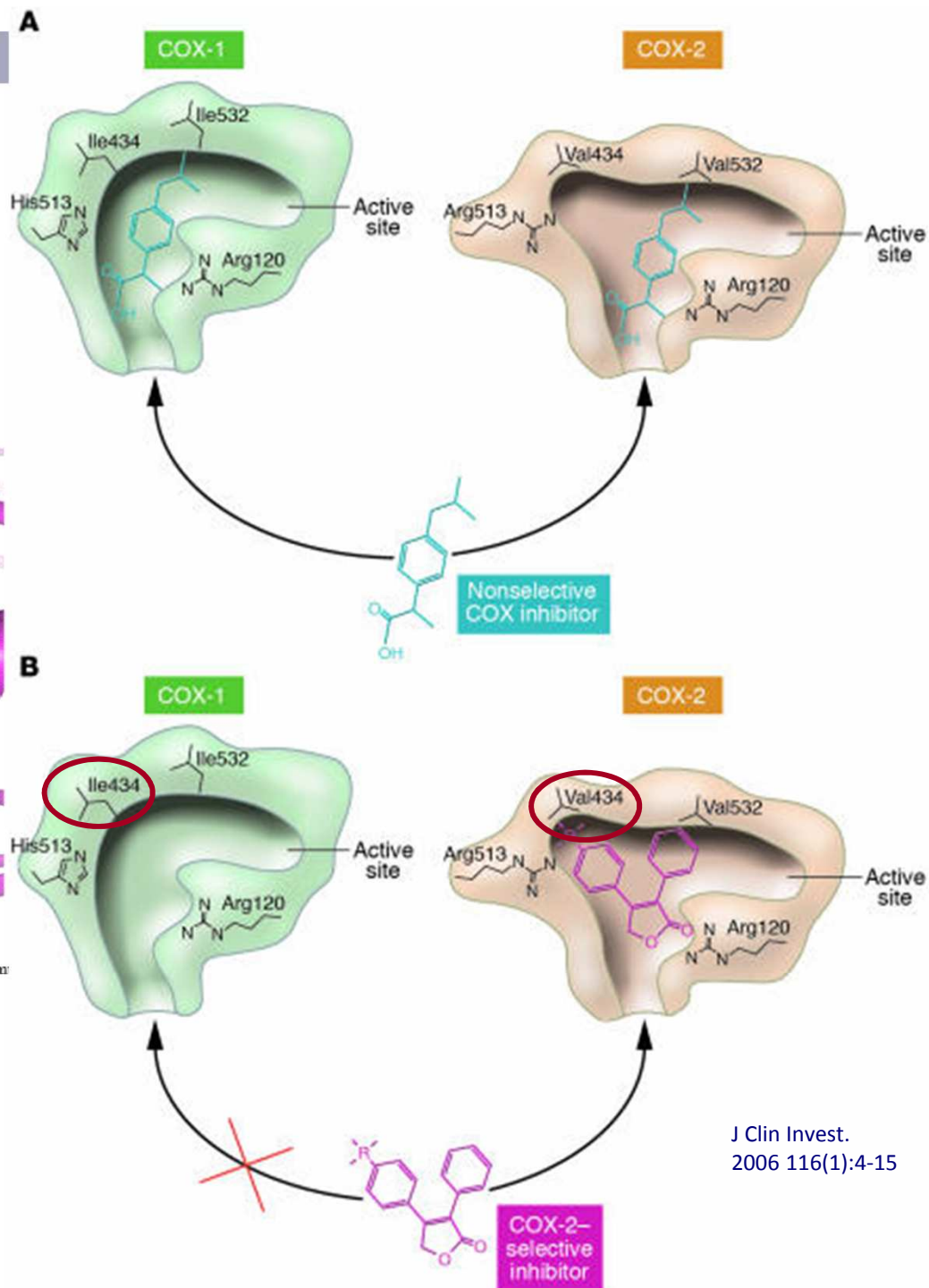


Figure 9. Docking of the rofecoxib analog (3-acetoxy regioisomer 28b, ball and stick) in the active site of m



J Clin Invest.
2006 116(1):4-15

COX1 ><COX2

Table 1: Comparison of the COX-1 and COX-2 isoforms

Properties	COX-1	COX-2
Gene size	22 kb	8.3 kb
Exons	11	10
Chromosome	9q32-q33.3	1q25.2-q25.3
mRNA	2.8 kb	4.1 kb
mRNA regulation	constitutive	inducible
Inducers	—	LPS, cytokines, phorbol esters
Molecular weight	70 kD	70-72 kD
Localization	Endoplasmic reticulum (ER)	Nuclear membrane, ER
Cofactors	1 mol of heme	1 mol of heme
Glycosylation	-N, 3 sites	-N, 3 or 4 sites
Substrate specificity	AA, γ -linolenic acid	AA, γ -linolenic acid, α -linolenic acid,
eicosapentenoic acid		
Activity	23 mmol of AA/mg/ml	12 mmol of AA/mg/ml

J Pharm Pharmaceut Sci (www. cspsCanada.org) 11 (2): 81s-110s, 2008

Induction de COX2

Condition physiologique:

□ shear stress

Conditions Pathologiques:

Inflammation

Arthrite rhumatoïde

Ischémie

Convulsions

....

COX3 (COX1b)

Relevance chez l'homme?

Mécanisme de l'induction de COX2

Niveau transcriptionnel

Niveau post-transcriptionnel (stabilisation ARNm)

COX1 ><COX2

Table 1

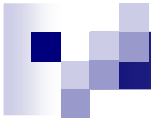
Isoform-specific physiological functions of PGHS-1 or PGHS-2

J Clin Invest. 2001 June 15; 107(12): 1491–1495.

Physiological process	PGHS-1	PGHS-2	Prostaglandin involved
Ovulation	Not essential	Essential (8, 11)	PGE ₂
Implantation	Not essential	Essential (8)	PGI ₂
Parturition	Essential (1, 9)	Compensatory (10)	PGF _{2α}
Inflammation resolution	Not essential	Essential (16)	PGD ₂ , 15-deoxy-PGJ ₂
Platelet aggregation	Essential (1)	No role	TXA ₂
Perinatal kidney development	Not essential (1)	Essential (13)	Not determined
Ductus arteriosus remodeling	Compensatory	Essential (14)	TXA ₂ /PGH ₂
T cell development	Stage-specific	Stage-specific (37)	PGE ₂
Gastric ulceration	Inhibition of both isoforms necessary (17)		Not determined
Ulcer healing	Not essential	Essential (15, 18)	Not determined
Intestinal cancer	Both isoforms have essential roles (20)		Not determined
Crypt stem cell survival	Essential (21)	Compensatory (38)	PGE ₂

Table 1. Proposed beneficial roles of COX-2 enzyme

CNS	Brain development and neuronal homeostasis
Heart	Myocardial protection
Vessels	<u>PGI₂ production, endothelial protection</u>
Airways	Protection against allergens
Kidney	<u>Development, salt and water homeostasis, renin synthesis, regulation of blood flow</u>
Stomach	<u>Ulcer healing</u>
Intestine	Mucosal homeostasis
Bone	Bone formation and fracture healing
Reproductive system	<i>Female</i> Ovulation, implantation, parturition <i>Male</i> Erection (?)



Inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines

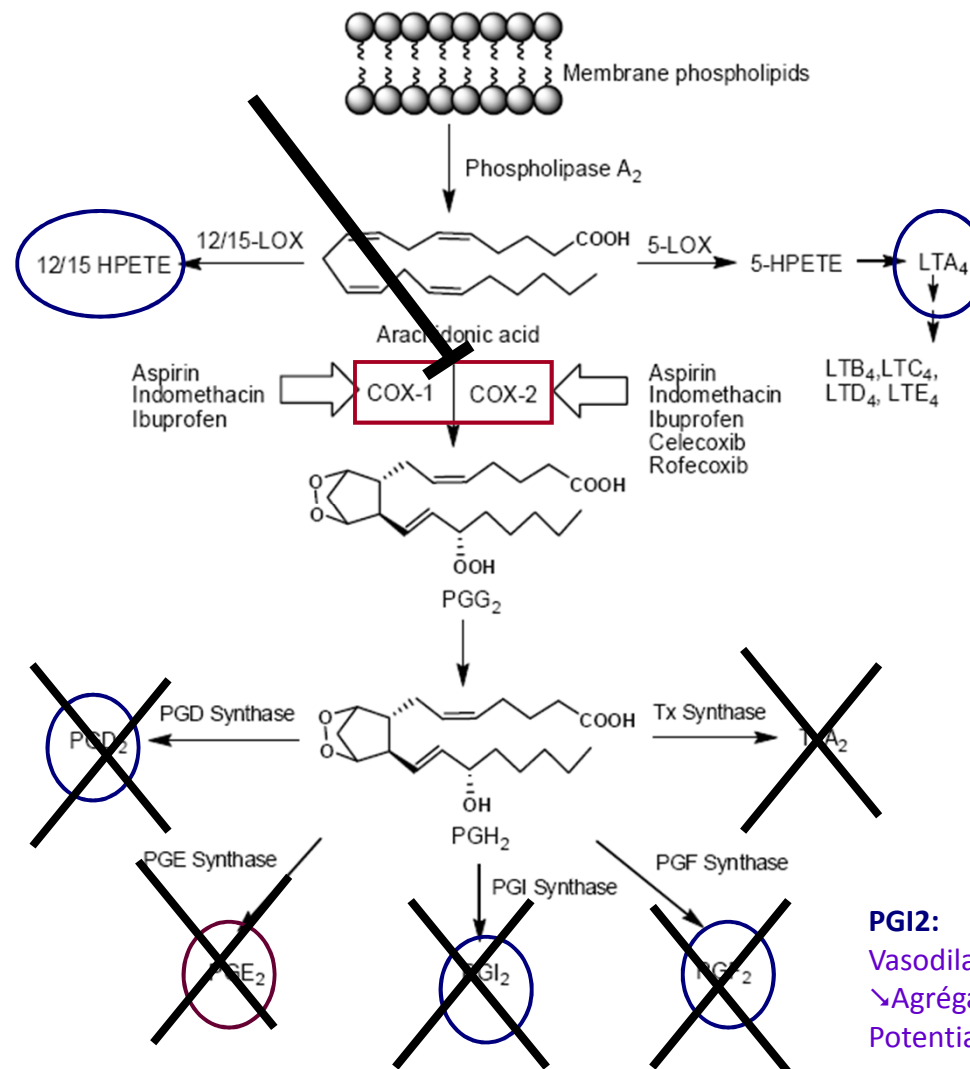
Inhibition de l'activité des COX :

- Aspirine
- AINS conventionnels
- COXIBs
- (CINOD)

Paracétamol (mécanisme d'action?)

(Anti-inflammatoires stéroïdiens --> voir cours du Prof Jonas)

AINS



LTA₄:
Bronchoconstriction
(adhérence, chémotactisme, ...)

TxA₂:
vasoconstriction
↗ Agrégation plaquettaire

PGF₂:
vasoconstriction
Contraction myomètre

PGI₂:
Vasodilatation
↘ Agrégation plaquettaire
Potentialisation de la douleur

PGD₂:
Vasodilatation
↘ Agrégation plaquettaire
Relaxation muscles GI
Relaxation utérus

PGE₂:
(Vasodilatation)
↘ Agrégation plaquettaire
Potentialisation de la douleur
↘ sécrétion acide estomac
↗ sécrétion mucus estomac
↗ Contraction utérus

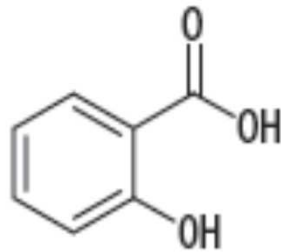
Aspirine

Histoire :

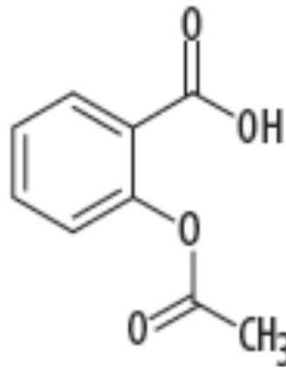


- Sumériens : utilisaient l'écorce de saule pour soulager la douleur
- Hippocrates (~-400 avant JC) préconise la décoction d'écorce de saule pour le traitement de la fièvre
- XVIIIème siècle:
 - Edward Stone recommande son utilisation pour le traitement de la douleur et comme antipyrétique (sur bases peu scientifiques)
 - P. Leroux applique à l'écorce de saule, les recettes utilisées pour extraire la quinine du quinquina □ il isole la salicine
- Köbe identifie le principe actif d'une autre plante antipyrétique, la reine des prés (spirea ulmaria) □ acide spirinique □ acide salicylique (effets indésirables importants)
- Synthèse de l'acide acétyl salicylique (1899)
Action antipyrétique, analgésique et anti-inflammatoire.

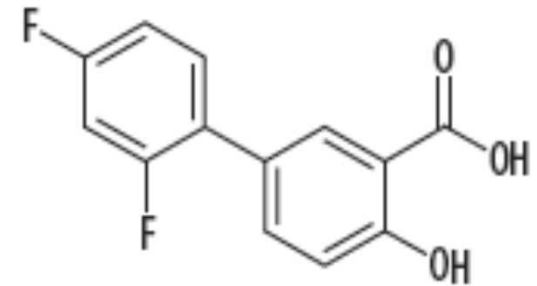
Aspirine



Acide salicylique



Acide acétylsalicylique



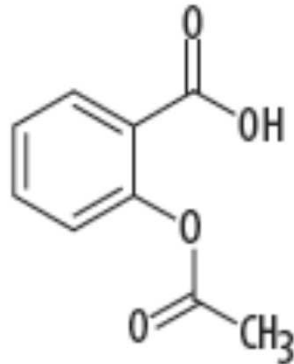
Diflunisal

Rapidement résorbée

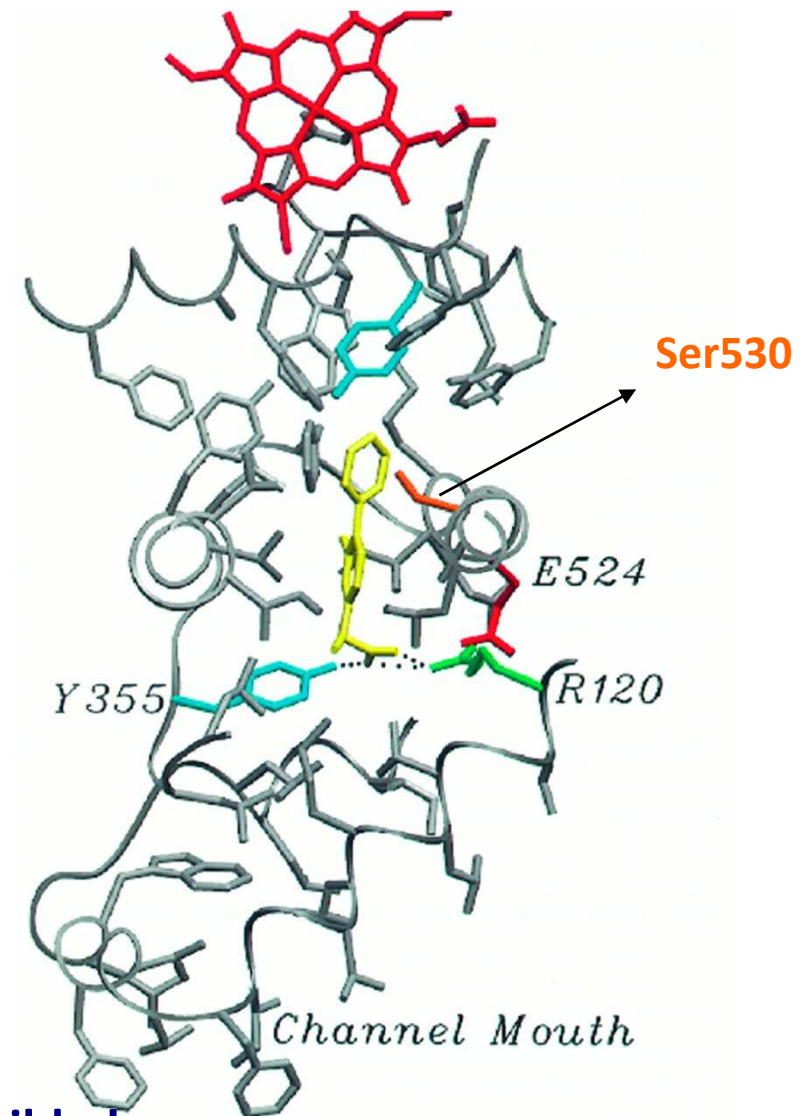
Rapidement déacétylée par estérases tissulaires et hépatiques → salicylate

La durée de l'effet est indépendante de la demi-vie plasmatique !

Aspirine

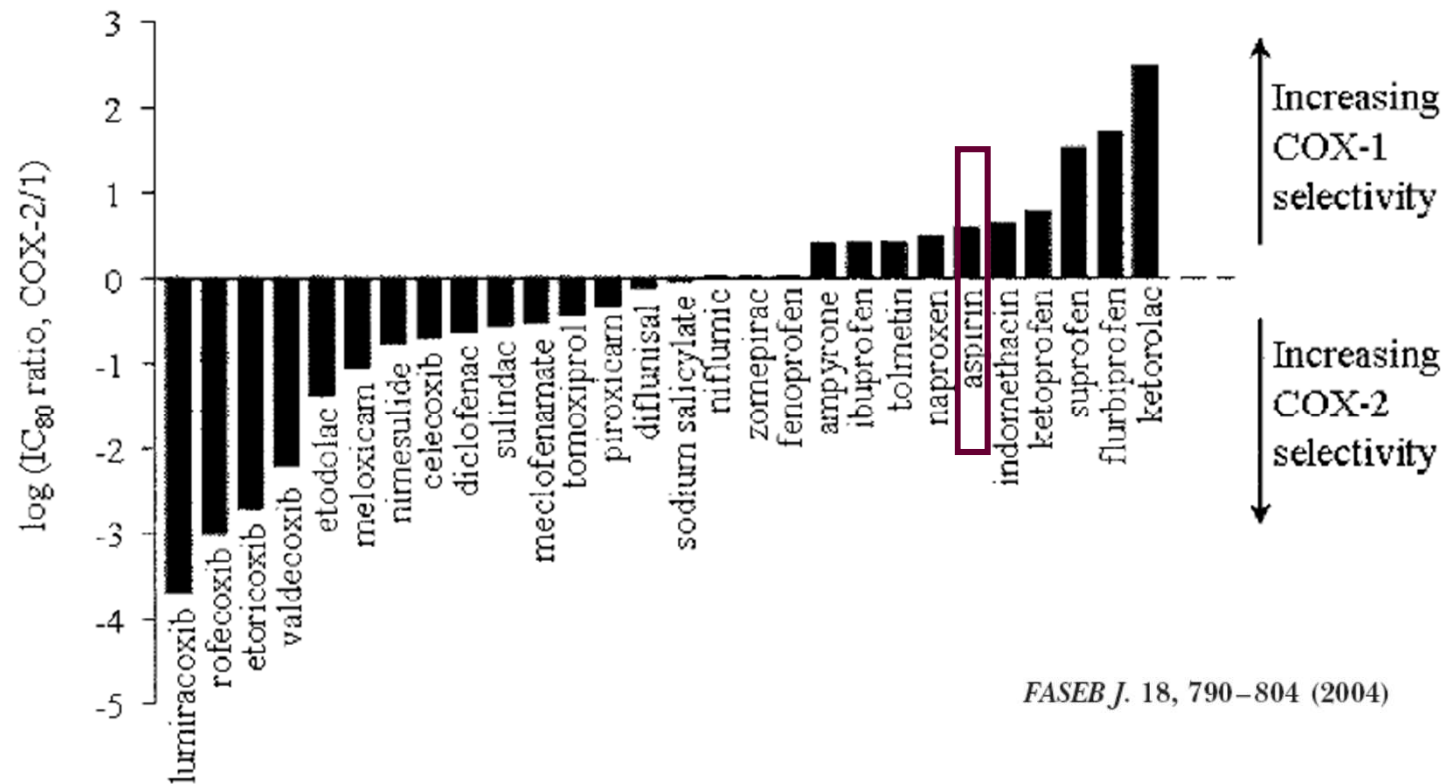


Acide acétylsalicylique



Acétylation : ➡ Inhibition irréversible !

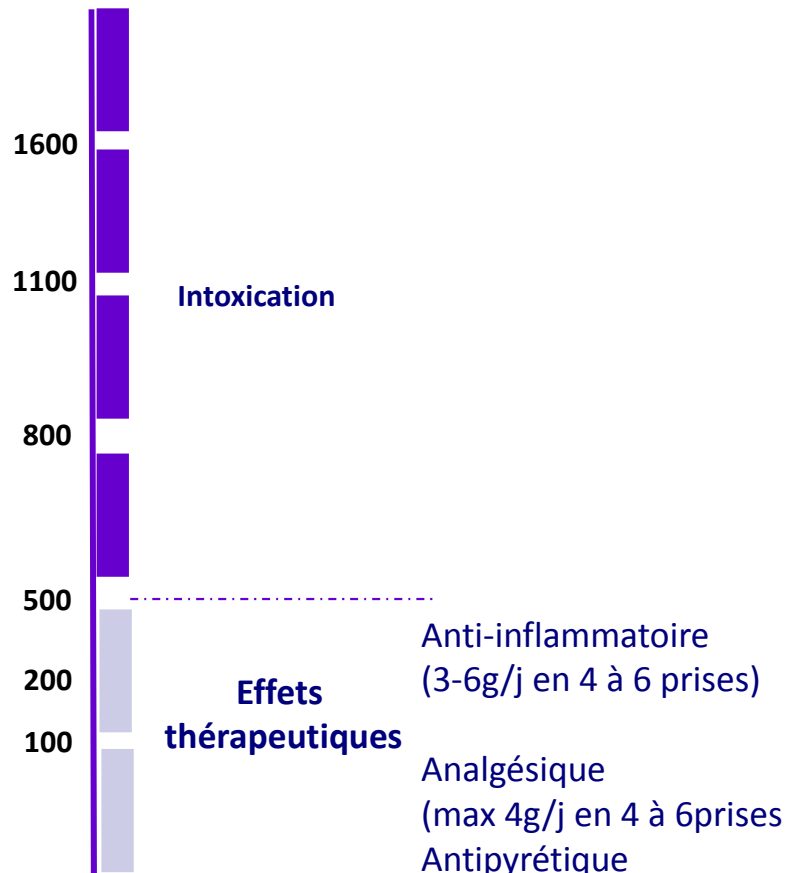
Aspirine



FASEB J. 18, 790–804 (2004)

Aspirine

[ac salicyl]pls (µm/mg)



Effets

Complications

Insuffisance rénale et respiratoire

Collapsus vasculaire

Coma

Hypoprothrombinie

Hyperthermie déshydratation, acidose métabolique

Hyperventilation d'origine centrale

Acouphènes

Troubles gastriques, ulcères, saignements

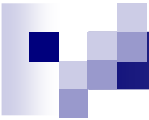
Réactions d'hypersensibilité (asthmatiques)

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)

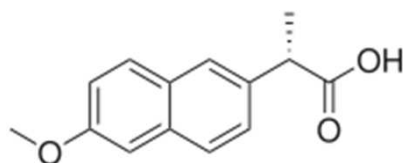


Aspirine

Associations médicamenteuses contre-indiquées/ Précautions

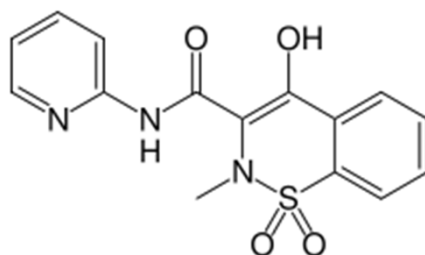
- antihypertenseurs
Réduction d'efficacité par diminution de la synthèse des prostaglandines vasodilatrices
Rétention Na⁺, K⁺
- autres AINS : diminution des effets anti-agrégants par ibuprofène
- anticoagulants oraux / Héparine
Potentialisation de l'effet antiagrégant : risque hémorragique
- Grossesse
- ↗ uricémie à faible dose; > 4g : uricosurique
☞ À éviter en cas de goutte.

AINS conventionnels



Naproxène

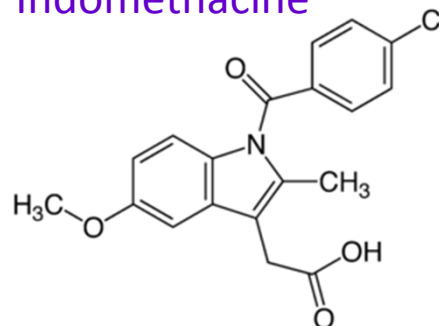
Dérivé aryl-propionate
Demi-vie plasmatique ~14h
Posologie anti-inflammatoire : 1-2 X 500mg/j



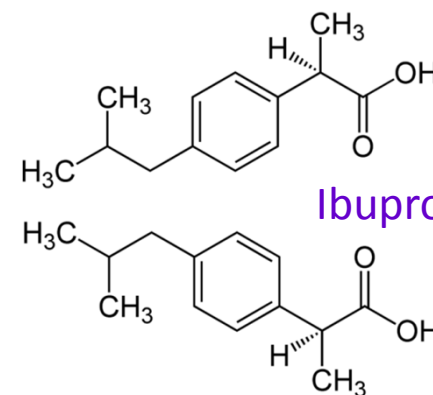
Piroxicam

Oxicam
Demi-vie plasmatique ~57h
Posologie anti-inflammatoire : 1 X 20mg/j

Indométhacine



Dérivé indolique
Demi-vie plasmatique ~3-5h
Suppos : 50-100mg
IV, gel, collyre



Ibuprofène

Dérivé aryl-propionate
Demi-vie plasmatique ~2h
Posologie anti-inflammatoire :
max : 4 X 600mg/j

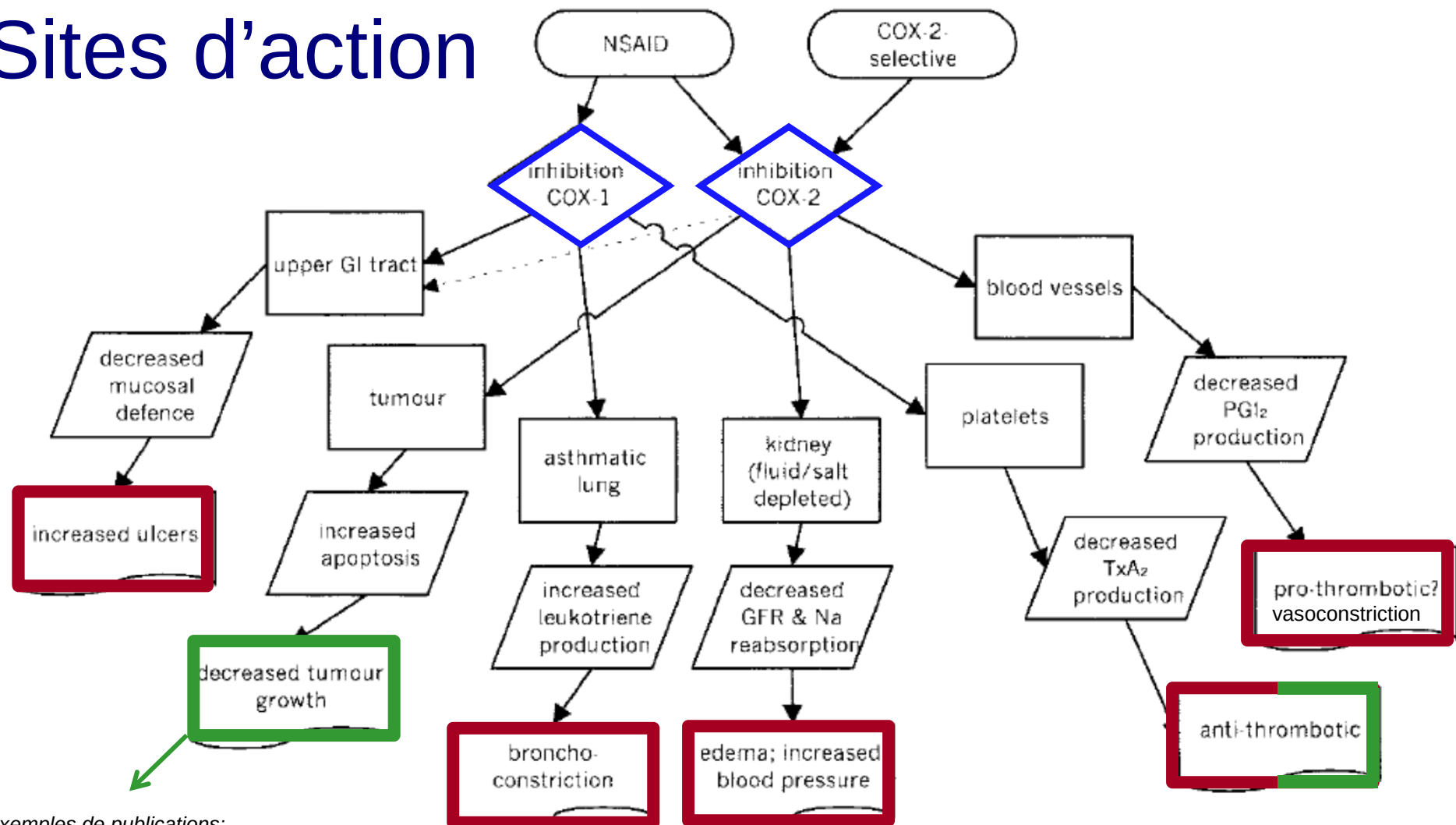
Diclofénac



Dérivé aryl-acétate
Demi-vie plasmatique ~1h
Posologie anti-inflammatoire :
2X 50-75mg /j

Existe en association avec misoprostol
(analogue PGE1)

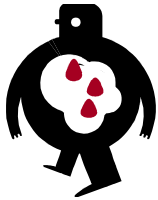
Sites d'action



Exemples de publications:

- 1) Burn J et coll.: Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011; publication avancée en ligne le 28 octobre 2011 (DOI:10.1016/S0140-6736(11)61049-0)
- 2) Chan A et coll.: Aspirin and colorectal cancer prevention in Lynch syndrome (DOI:10.1016/S0140-6736(11)61216-6)

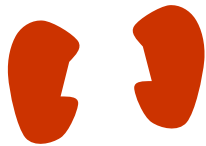
Effets indésirables des AINS conventionnels



Troubles GI (1% des patients par année de traitement au long cours):

Ulcération, hémorragies, perforations, occlusions (surtout au niveau gastro-duodénal mais aussi possible intestin grêle et colon)

>< associer un inhibiteur de la pompe à protons, un antiH2, le misoprostol



Fonction rénale :

En lien avec le mode d'action :

Rétention de Na⁺, K⁺

Rétention hydrique



Diminue l'efficacité des antiHypertenseurs

Augmente la toxicité des hyperkaliémiants

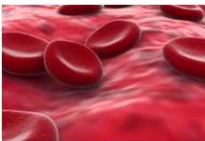
Réduction d'efficacité de filtration par diminution de la synthèse des prostaglandines vasodilatatrices

Indépendants du mode d'action principal ou d'origine peu définie :

Néphrite interstitielle d'origine allergique

Nécrose papillaire (néphropathie associée à la prise d'analgésique)

☐hypertension, insuffisance cardiaque



Hémostase :

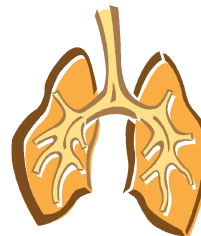
Troubles de l'hémostase

Attention à l'association
avec anticoagulants



Peau :

Urticaire, photosensibilisation,...



Poumons :

Bronchospasme

Attention aux réactions croisées

Effets indésirables des AINS conventionnels

Association Between Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Upper Gastrointestinal Tract Bleeding/Perforation

An Overview of Epidemiologic Studies Published in the 1990s

Sonia Hernández-Díaz, MD, MPH; Luis Alberto García Rodríguez, MD, MSc

Arch Intern Med. 2000;160:2093-2099

Table 5. Pooled Relative Risks (RRs) for UGIB for Users of Individual NSAIDs Compared With Nonusers for Studies From 1990 to 1999*

Individual NSAID†	No. of Studies	P‡	RR (95% CI)
Apazone			
Overall	2	.72	27.5 (12.0-62.9)
Diclofenac			
Overall	11	<.001	3.3 (2.8-3.9)
Low-medium dose§	3	.29	3.1 (2.0-4.7)
High dose	3	.92	3.6 (2.3-5.6)
Ibuprofen			
Overall	9	.004	1.9 (1.6-2.2)
Low-medium dose§	3	.42	2.1 (1.6-2.7)
High dose	3	.71	5.5 (3.0-10.0)
Indomethacin			
Overall	10	.007	4.6 (3.8-5.5)
Low-medium dose§	3	.53	3.0 (2.2-4.2)
High dose	3	.19	6.5 (4.8-8.6)
Ketoprofen			
Overall	6	.06	4.6 (3.3-6.4)
Naproxen sodium			
Overall	12	.07	4.0 (3.5-4.6)
Low-medium dose§	4	.78	3.5 (2.8-4.3)
High dose	4	.42	5.1 (3.8-6.9)
Piroxicam			
Overall	12	<.001	6.3 (5.5-7.2)
Low-medium dose§	3	<.001	5.6 (4.7-6.7)
High dose	2	.01	6.2 (4.4-8.7)
Sulindac			
Overall	6	.68	3.6 (2.8-4.7)

*UGIB indicates upper gastrointestinal tract bleeding/perforation; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; and CI, confidence interval.

†Only drugs studied by dose in 2 or more articles are presented in the dose-response analysis.

‡Test for heterogeneity.

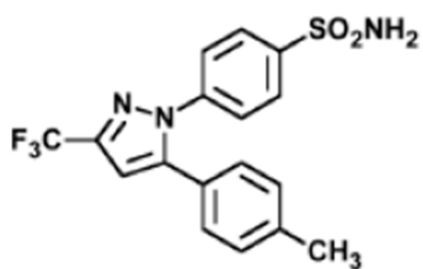
§Low-medium doses were defined as follows: diclofenac, ≤ 100 mg^{13,18} or ≤ 75 mg²¹; ibuprofen ≤ 2400 mg⁵ or ≤ 1500 mg^{13,18}; indomethacin, ≤ 100 mg⁵ or ≤ 75 mg^{13,18}; naproxen, ≤ 1000 mg, ⁵ ≤ 750 mg, ^{13,18} or ≤ 500 mg²¹; and piroxicam, ≤ 20 mg.^{5,18,21} High doses were defined as doses above these cutoff values.

Quels sont les facteurs qui augmentent le risque d'effets GI? Et les conseils

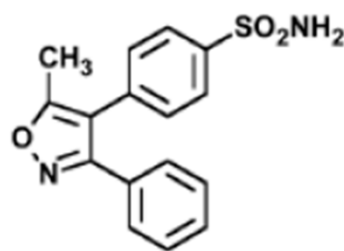
- Dose ----- dose la plus faible possible pour soulager le patient
 - Durée du traitement ----- durée la plus courte possible
 - Age > 75 ans
 - Antécédents d'ulcère ou d'hémorragies (estomac, duodénum)
 - Combinaison alcool/tabac (risque X10!)
 - Prise d'anticoagulants, d'antiagrégants plaquettaires, de corticostéroïdes, d'IRS
 - Combinaison de plusieurs AINS
-
- Privilégier les AINS avec la meilleur balance bénéfices/risques, Mieux: privilégier les alternatives
 - Arrêter le traitement si douleurs abdominales ou saignements digestifs
 - Si risques associés: misoprostol, IPP, anti-H2



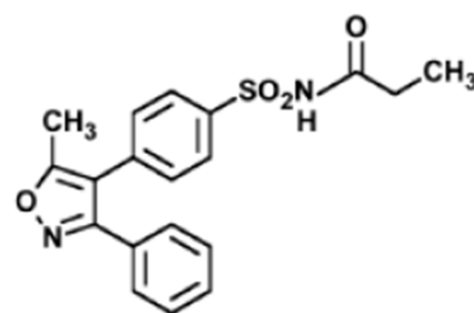
Avantages des COXIBS ?



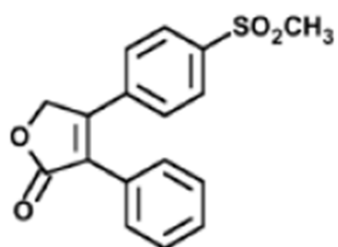
celecoxib



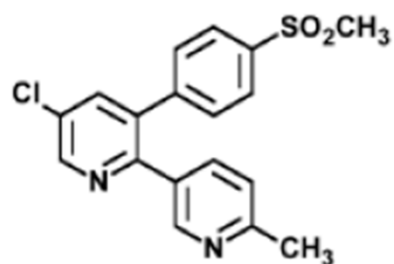
valdecoxib



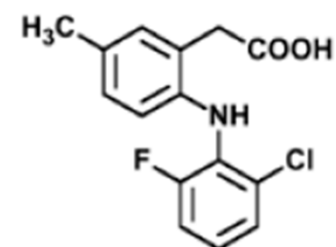
parecoxib



rofecoxib



etoricoxib



lumiracoxib

Table 3. NSAID COX-1/2 inhibitory potencies and selectivities determined using a whole blood assay and their clinical dose to treat RA and OA.

Drug	Trade name	Whole blood assay IC ₅₀ (μM)		Selectivity Index	Clinical dose (mg)	
		COX-1	COX-2		RA	OA
Aspirin	Aspirin®	1.7	> 100	0.017	2600-3900	—
Diclofenac	Voltaren®	0.075	0.038	1.97	150-200	100-150
Ibuprofen	Nurofen®	7.6	7.2	1.05	1200-3200	1200-3200
Motrin®						
Indomethacin	Indocid®	0.013	1.0	0.013	150-200	150-200
Ketoprofen	Rofenid®	0.047	2.9	0.016	200-300	200-300
Fluoribiprofen	Froben®	0.075	5.5	0.013	200-300	200-300
Naproxen	Naprosyn® Aleve®	9.3	28	0.33	500-1000	500-1000
Nimesulide	Mesulide®	10	1.9	5.26	—	200
Meloxicam	Mobic®	5.7	2.1	2.7	7.5-15	7.5-15
Paracetamol	Dafalgan®	> 100	49	> 2.04	2600-4000	2600-4000
Celecoxib	Celebrex®	6.7	0.87	7.7	200-400	200
Valdecoxib	Dextra®	26	0.87	29.8	10	10
Rofecoxib	Vioxx®	19	0.53	35.8	25	12.5-25
Etoricoxib	Arcoxia®	116	1.1	105.4	90	60
Lumiracoxib	Prexige®	67	0.13	515	—	200-400

AINs

Table 2. Classification of NSAIDs according to their COX-1/2 inhibitory activities.

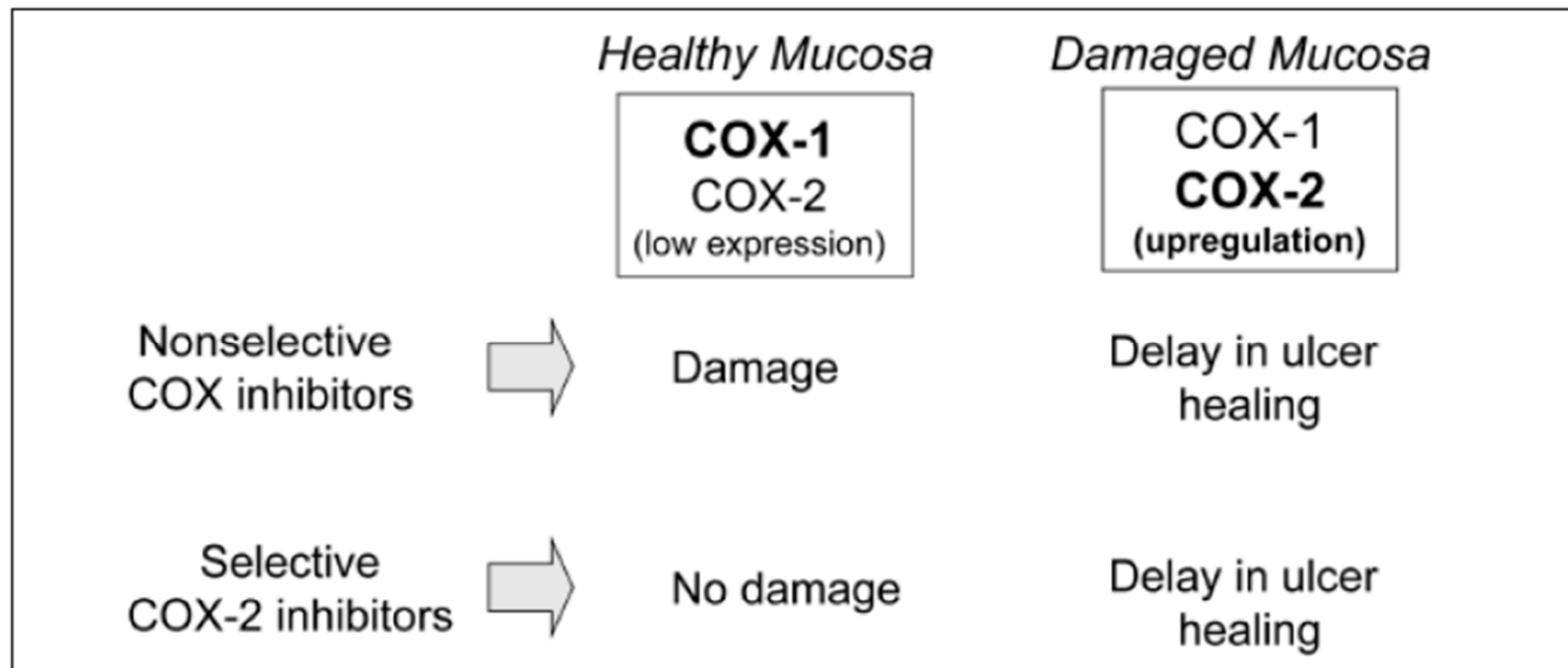
Class	Properties	Examples
Group 1	NSAIDs that inhibit both COX-1 and COX-2 completely with little selectivity	Aspirin, ibuprofen, diclofenac, indomethacin, naproxen, piroxicam
Group 2	NSAIDs that inhibit COX-2 with a 5-50 fold selectivity	Celecoxib, etodolac, meloxicam, nimesulide
Group 3	NSAIDs that inhibit COX-2 with a > 50 fold selectivity	Rofecoxib, NS-398
Group 4	NSAIDs that are weak inhibitors of both isoforms	5-Aminosalicylic acid, sodium salicylate, nabumetone, sulfasalazine

Avantages des COXIBS ?

COX-2-selective agents compared to traditional NSAIDs	
	<i>Therapeutic indication</i>
inflammation	equi-effective
pain (arthritic, inflammatory, surgical)	equi-effective
	<i>Other beneficial effects</i>
Alzheimer's disease	NSAID benefit shown from epidemiology but no current evidence for effectiveness of COX-2 selectives
Cancer	Both groups reduce development of colon cancer and possibly esophageal cancer; both groups effective in animal models of cancers in lung and pancreas
	<i>Side effect</i>
Asthma	no evidence for COX-2- selectives causing asthma attacks in NSAID-sensitive individuals
gastrointestinal toxicity, minor such as dyspepsia, diarrhoea	similar effects
gastrointestinal toxicity, major such as perforations, obstructions and bleeds	COX-2- selectives produce less than NSAIDs
reproduction	both groups may delay ovulation, implantation, and preterm labor
thrombosis	some suggestion that COX-2- selectives may increase thrombotic events at supratherapeutic doses

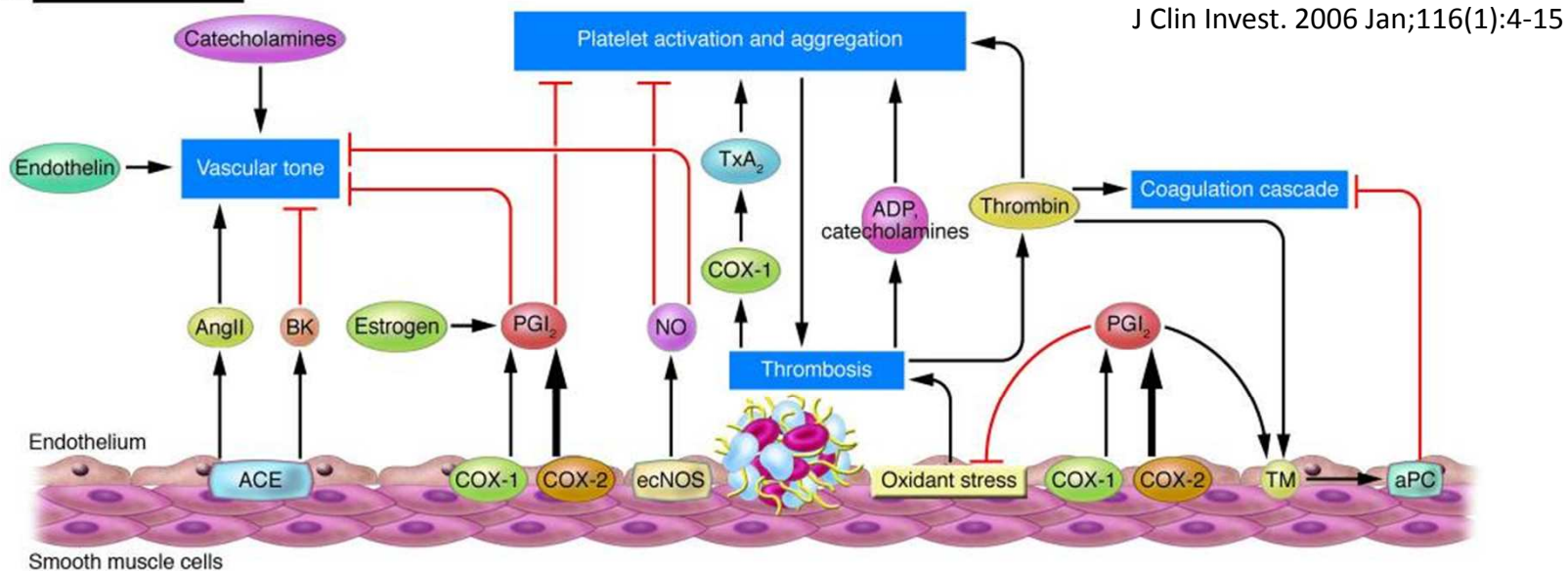
FASEB J. 18, 790–804 (2004)

Avantages des COXIBS ?

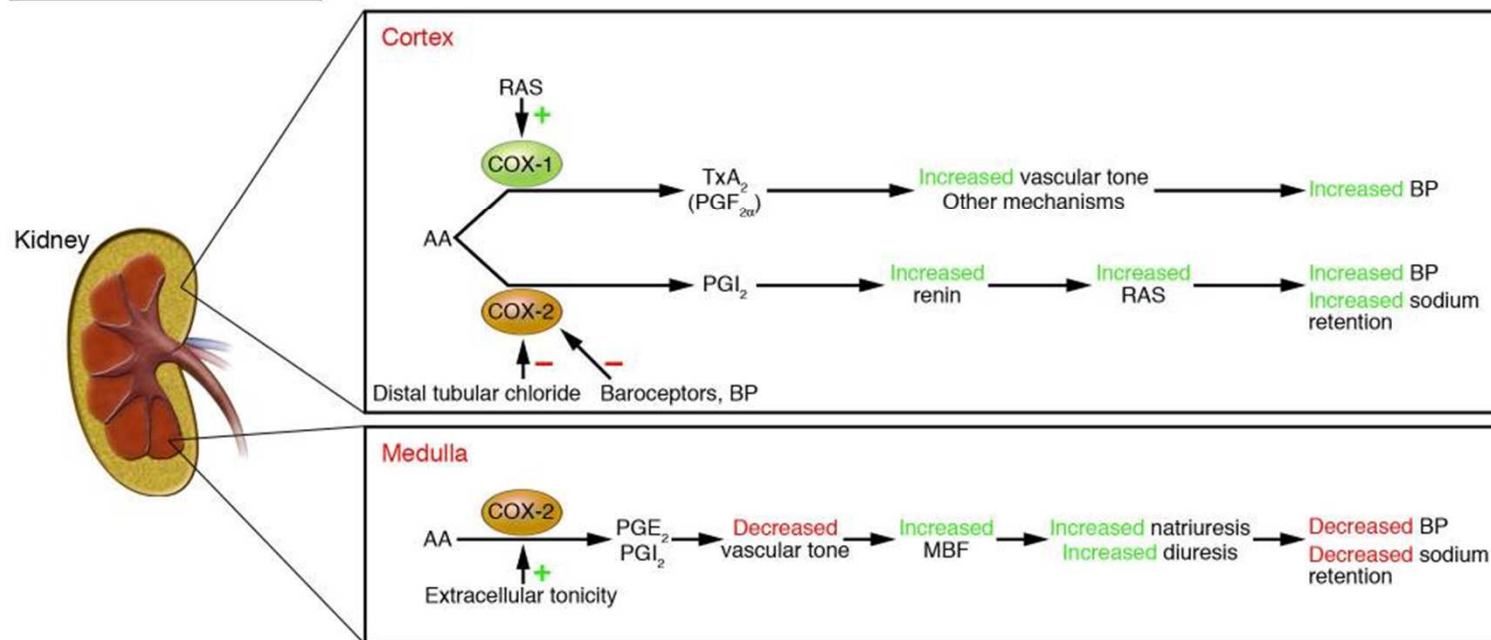


ACTA BIOMED 2007; 78: 96-110

A Vascular function



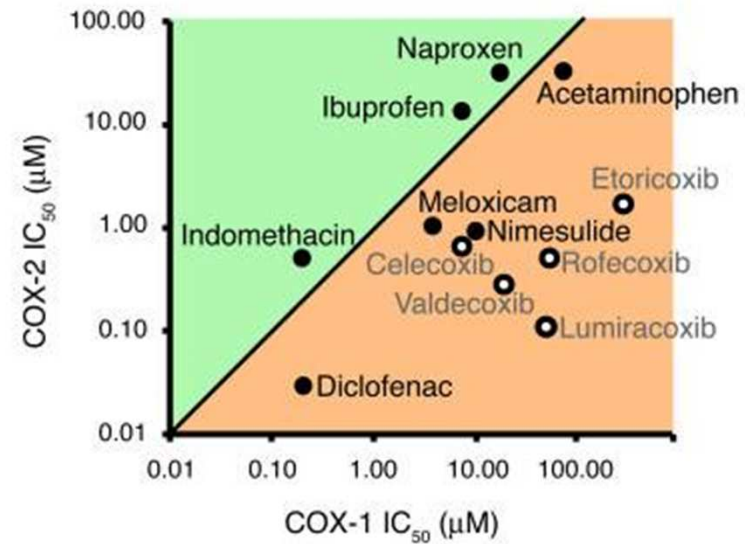
B Blood pressure regulation



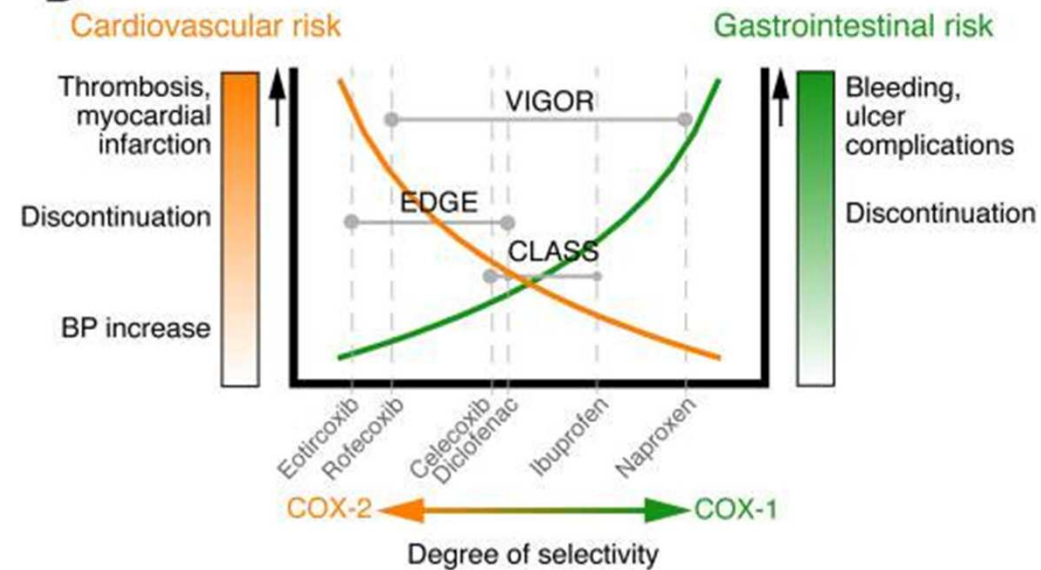


J Clin Invest. 2006 Jan;116(1):4-15

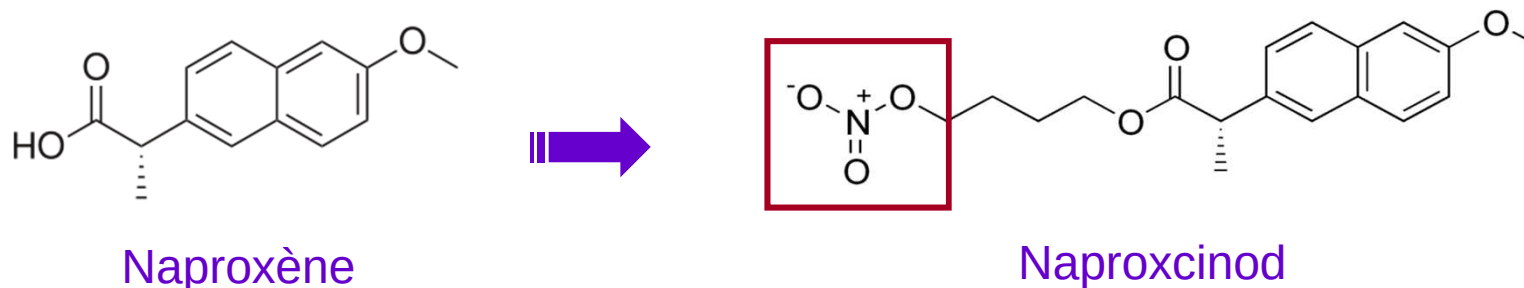
A



B



CINOD : Cyclooxygenase Inhibitor and NO Donor



Naproxcinod :

- Efficacité identique dans le traitement de l'arthrose du genou et de l'arthrose de la hanche. (comparaison rofecoxib)
- Meilleur profil cardiovasculaire ? Meilleur profil GI?
 - Validation de la recevabilité du dossier par la FDA (11/09) et l'EMA (01/10), 04/11 : retrait de la demande
 - Refus par la FDA (07/10) □ demande d'études plus longues pour valider le profil GI et cardiovasculaire. Pas de question sur l'efficacité. 07/2011: appel de la décision
 - Fin des CINODs?

Autres effets indésirables des AINS

Photo allergie au ketoprofen



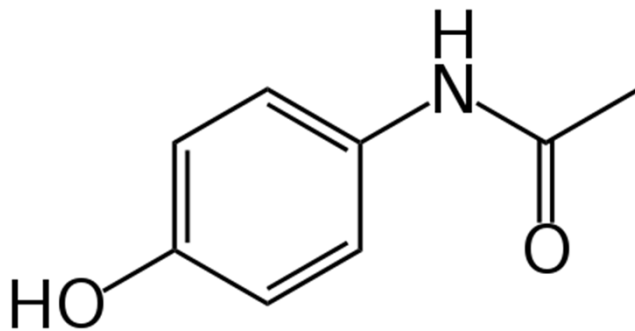
JIM 23/09/2011

- Ketoprofene (!), Etofenamate et piroxicam induisent des réactions allergiques et photo allergiques !
- En 2010, l'EMA a cependant décidé de maintenir le ketoprofen sur le marché.
- Attention, il existe des réactions croisées avec l'acide tiaprofénique, le fénofibrate, l'oxybenzone et dernièrement l'octocrylène, substance utilisée comme filtre solaire --> recommandations adéquates.

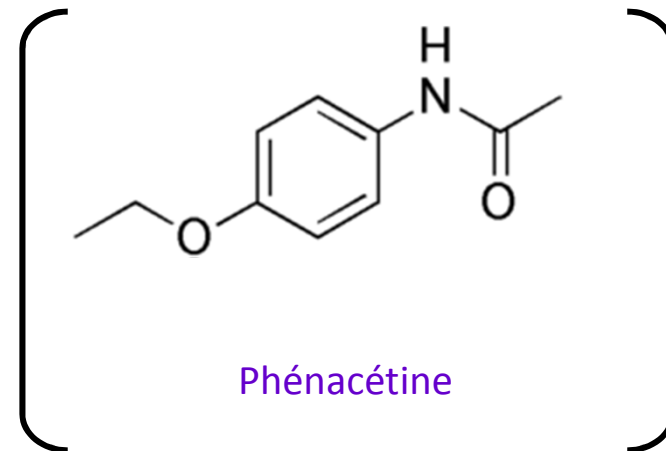
- *Les AINS augmenteraient le risque de fibrillation auriculaire*
Schmidt M. et coll.: Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: population based case-control study.
BMJ 2011;343:d3450 doi: 10.1136/bmj.d3450

Paracétamol

Anti-pyrétique et analgésique
Pas anti-inflammatoire
Pas anti-aggrégant



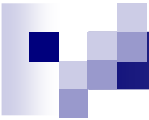
Paracétamol



Phénacétine

- Historique :

Métabolite actif de la phénacétine qui a été retirée du marché en raison de sa toxicité rénale



Paracétamol

Anti-pyrétique, analgésique □ pas anti-inflammatoire

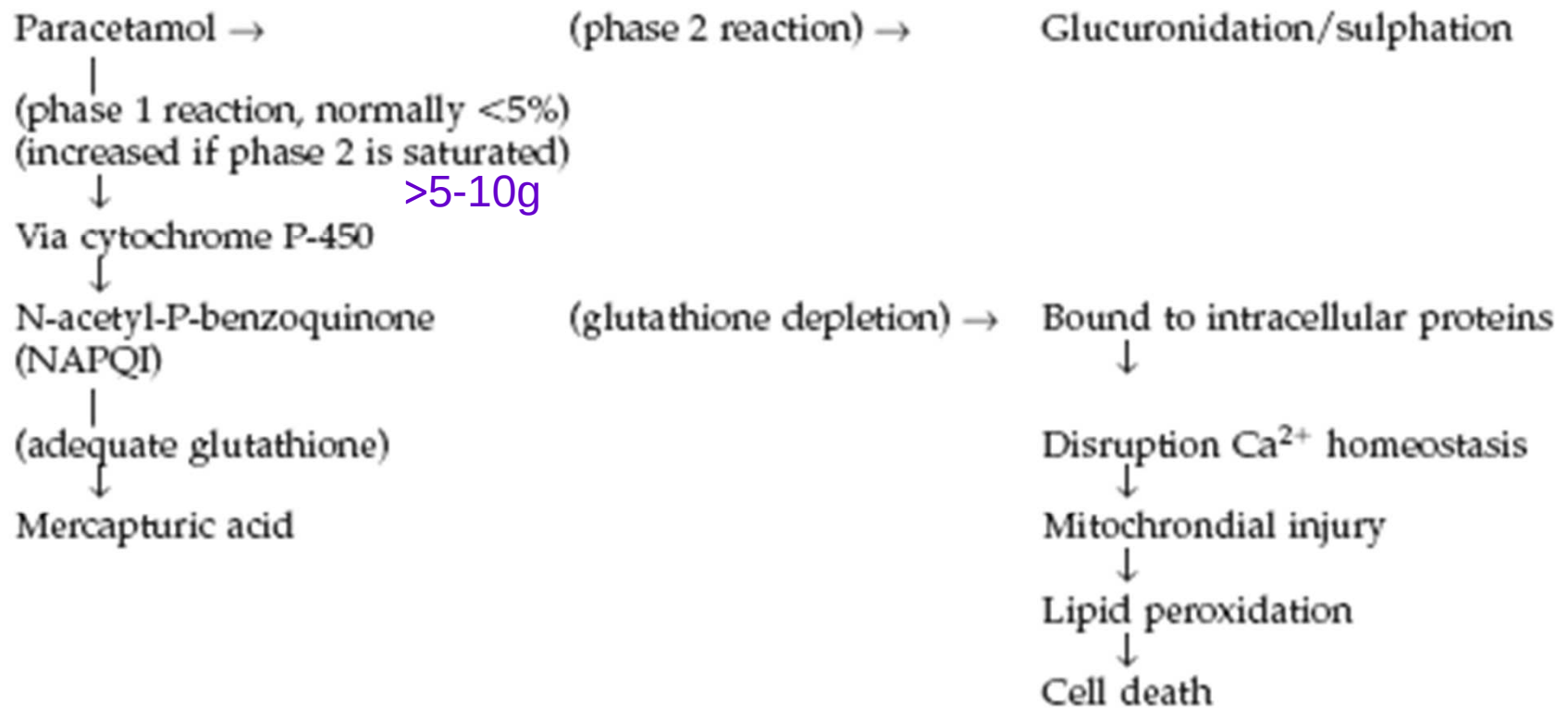
- Mécanisme d'action multifactoriel.... plusieurs hypothèses.
 - L'action antipyrétique reposerait sur une inhibition de la synthèse des prostaglandines au niveau du SNC.
 - L'action reposerait sur une modulation de certains canaux TRP par des métabolites actifs... expliquerait l'action antalgique mais l'action antipyrétique???
 - La liaison au site COX ne serait pas possible dans le context 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)

Paracétamol

Anti-pyrétique, analgésique pas anti-inflammatoire

Métabolisme

< 5g



Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45: 20-29



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

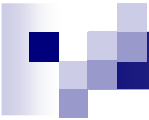
Interactions :

la prise d'alcool augmente la toxicité!
renforcement de l'effet des anti-vitamine K

Contre-indications :

insuffisance hépatique
insuffisance rénale

(risques chez les patients à risques CV → à évaluer)



Paracétamol, toxicité chez l'adulte

- déjà toxicité si $> 8\text{g/j}$ chez l'adulte
- 150mg/kg , $10,5\text{g}/70\text{kg}$: limite des conditionnements sans ordre écrit ou ordonnance.

- 16 comprimés de 500mg
- 8 comprimés de 1g

Principaux signes d'une intoxication au paracétamol:

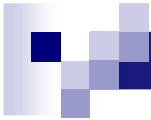
Pendant les premières 24h, svt asymptomatique puis signes banaux : douleurs, nausées et vomissements

$>12\text{h}$ après ingestion □ biol: élévation des enzymes hépatiques

24h-72h : douleurs, hépatite cytolytique

72-96h : insuffisance hépatocellulaire, ictère, encéphalopathie, coagulopathie,
hépatite fulminante d'évolution mortelle (parfois réversible spontanément
biol : pic transaminases

96h-14j: ... régression



Paracétamol, toxicité chez l'adulte

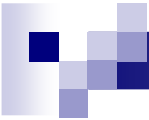
Risque proportionnellement plus faible chez l'enfant que chez l'adulte

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

Usage Clinique/ conseils au patients

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 bénéfice/risque
- inflammation aigue
- inflammation chronique
- Polyarth Rhum/spondyl ankylosante : incapable de freiner l'aggravation lors de poussées évolutives



Usage Clinique/ conseils au patients

- **Attention aux céphalées induites par l'usage chronique d'analgésiques.**
- **Attention aux associations, aux appellations différentes pour un même principe actif, aux prises de médicaments qui partagent la même cible ...l'automédication est majeure.**
- **Attention à l'utilisation de l'aspirine et des AINS chez la femme enceinte.**
- **Certaines associations paracétamol/ codéine, aspirine/codéine sont disponibles**



Maux de tête:

- Maux de tête de très forte intensité
- Maux de tête de survenue brutale et sans signe avant-coureur
- Maux de tête accompagnés de vomissements ou de symptômes généraux (fièvre, altération de l'état général, ...)
- Maux de tête accompagnés de taches sur la peau surtout dans un contexte fébrile
- Maux de tête associés à des troubles neurologiques (troubles de la vision, paresthésie, déformation du visage, ...)
- Maux de tête évolutif (la douleur d'intensifie au fil des jours)

Fièvre :

- Patient déshydraté, dénutri, immunodéprimé, diabétique, ...
- Patiente enceinte
- Fièvre accompagnée d'éruption cutanée, troubles urinaires, essoufflement, maux de tête intense, ...
- Température corporelle supérieure ou égale à 41°C
- Température corporelle supérieure à 40°C après un exercice intense ou exposition à une chaleur ambiante excessive