

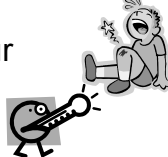
Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) Pharmacologie

Agents pour le contrôle de la

- douleur

- fièvre

- inflammation



Rang: chapitres 16 et 40 (partim)

Répertoire commenté des médicaments: section 5

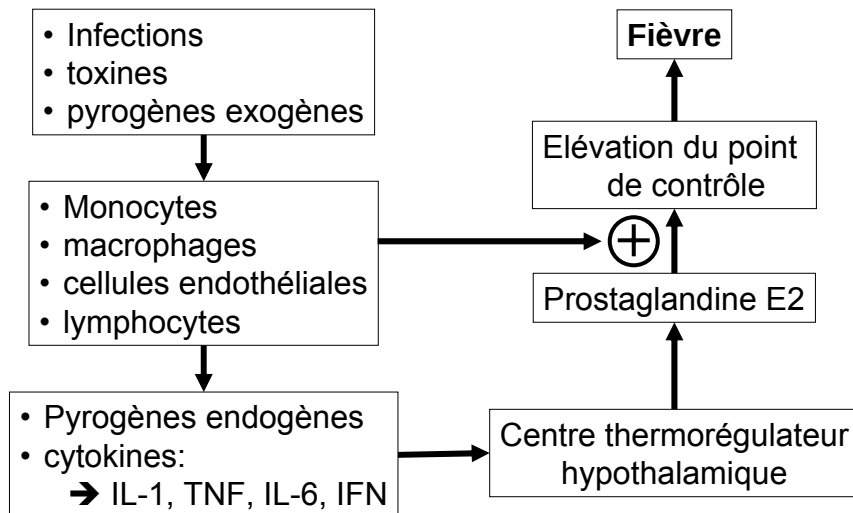
Thermorégulation ...

- 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...



2006-2007 AINS

3

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]).

2006-2007 AINS

4

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 douleurs chroniques car la lésion neurologique est souvent définitive.
- Douleurs psychogènes

2006-2007 AINS

7

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.

2006-2007 AINS

8

Mécanismes de transduction des voies nociceptives

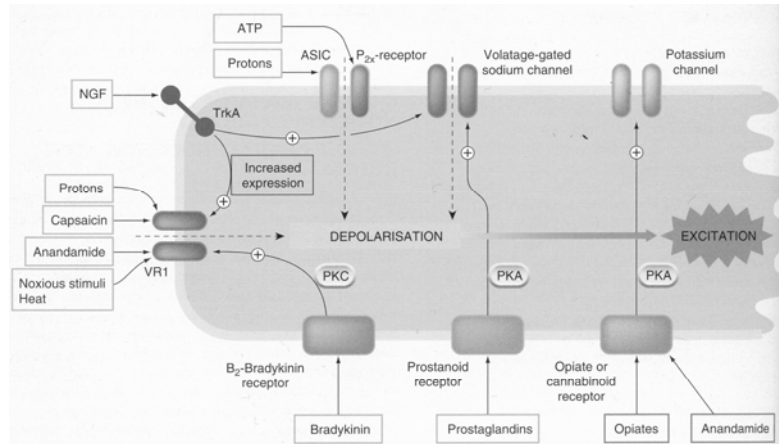


Fig. 40.6 Channels, receptors and transduction mechanisms of nociceptive afferent terminals. Only the main channels and receptors are shown. Ligand-gated channels include acid-sensitive channels (ASIC), ATP-sensitive channels (P_{2X} -receptors) and the capsaicin-sensitive channel (VR1), which is also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

2006-2007 AINS

9

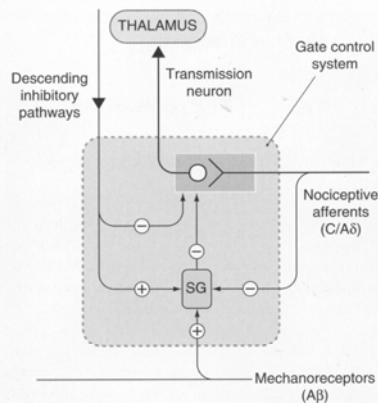


Fig. 40.4 Schematic diagram of the gate control system.

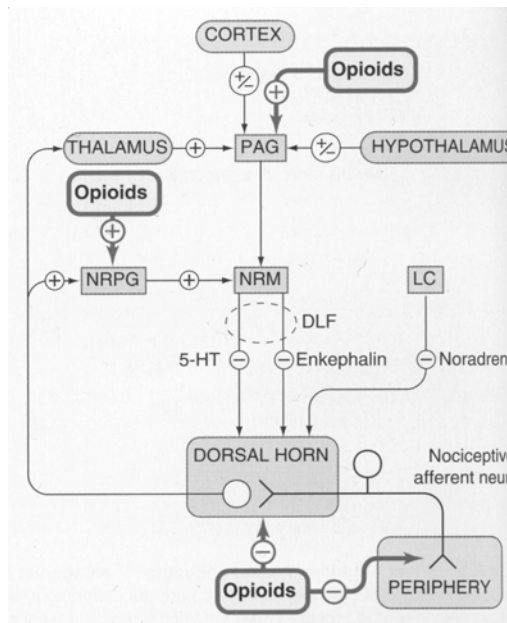
This system regulates the passage of impulses from the peripheral afferent fibres to the thalamus via transmission neurons originating in the dorsal horn. Neurons in the substantia gelatinosa (SG) of the dorsal horn act to inhibit the transmission pathway. Inhibitory interneurons are activated by descending 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)

2006-2007 AINS

10



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

Rang (figure 40.5)

2006-2007 AINS

11

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")

2006-2007 AINS

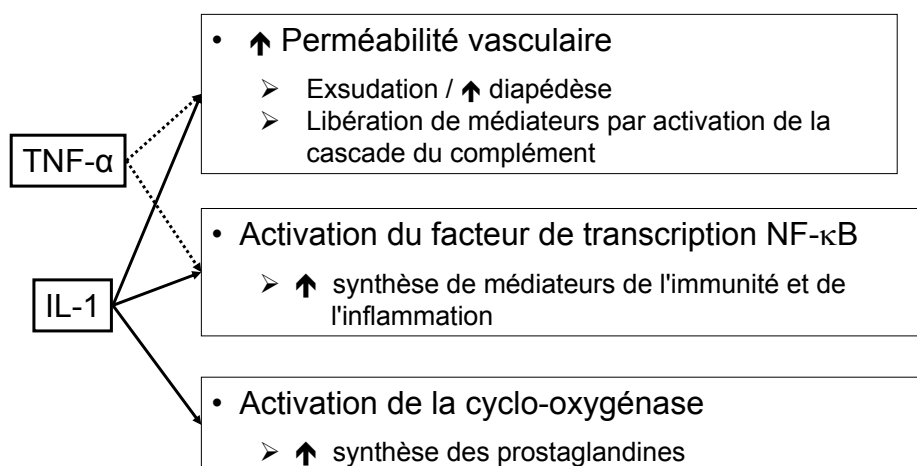
12

Causes de l'inflammation

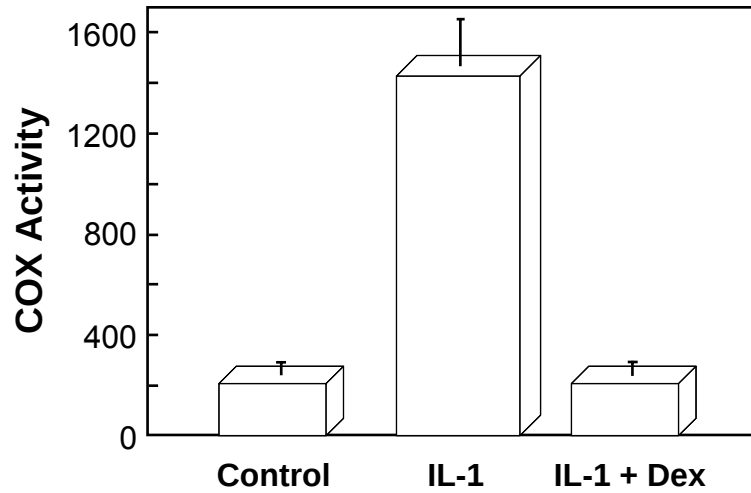
- Facteurs déclenchants de la phase vasculaire et plasmatique
 - traumatismes
 - libération de facteurs bactériens
 - réactions immunes (Ag-Ac)
- Facteurs responsables du maintien de la phase exsudative et de recrutement
 - libération exagérée de cytokines
 - libération non contrôlée d'enzymes protéolytiques

L'inflammation est une réaction normale de défense, mais qui peut devenir exagérée et être maintenue de façon trop prolongée

Relations cytokines – inflammation et prostaglandines



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



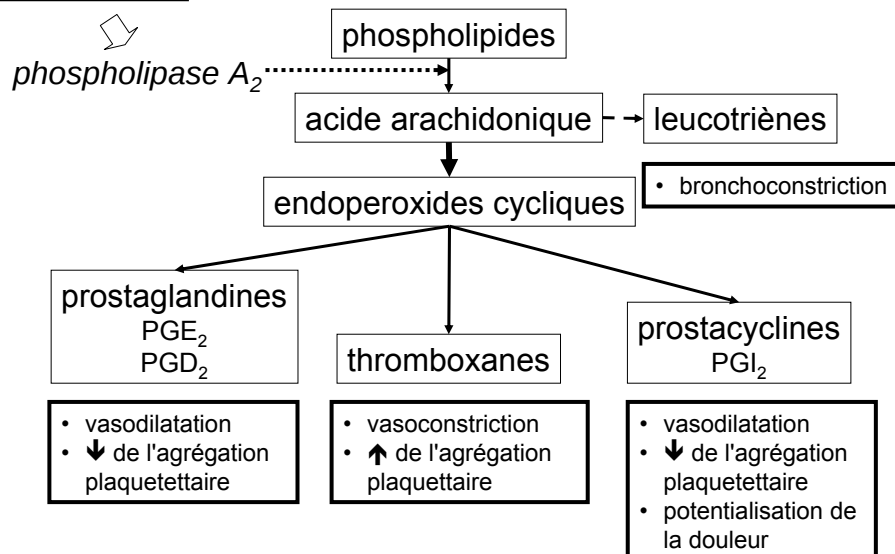
Raz et al, PNAS, 86,1657-1661

2006-2007 AINS

15

Stimulus
inflammatoire

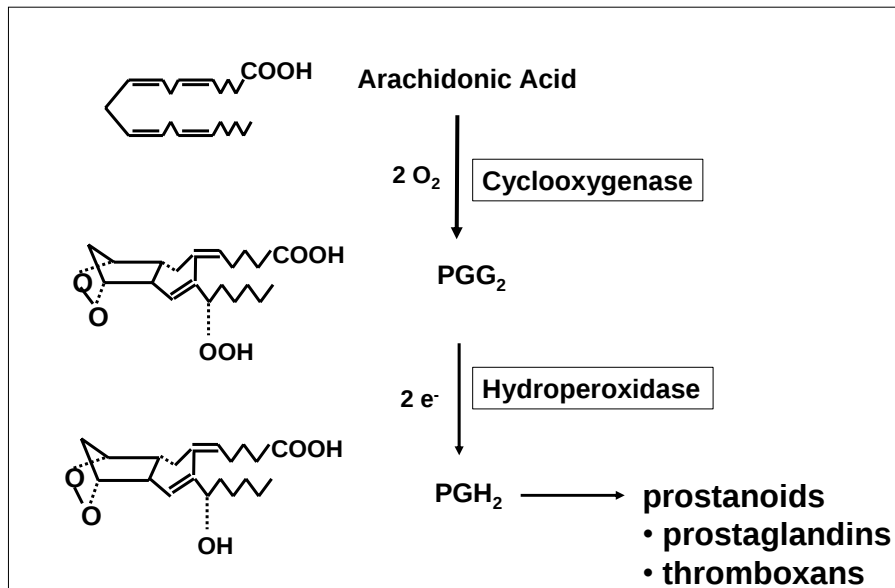
Métabolisme des eicosanoïdes (vue générale)



2006-2007 AINS

16

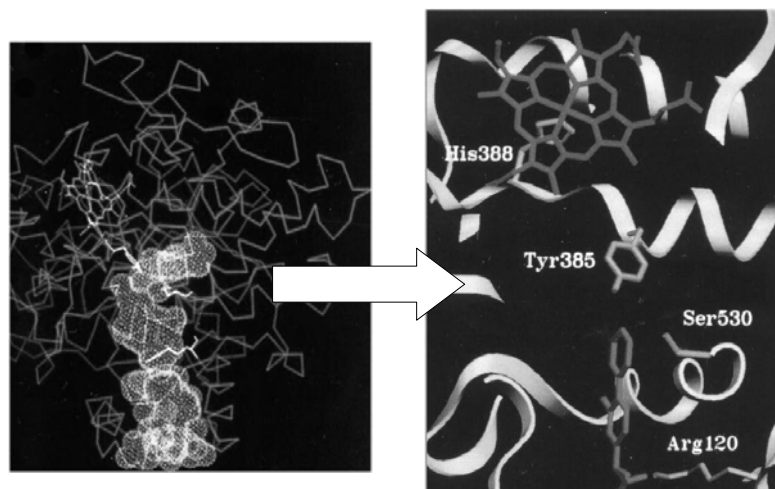
Métabolisme de l'acide arachidonique



2006-2007 AINS

17

Mapping of the cyclooxygenase active site



2006-2007 AINS

18

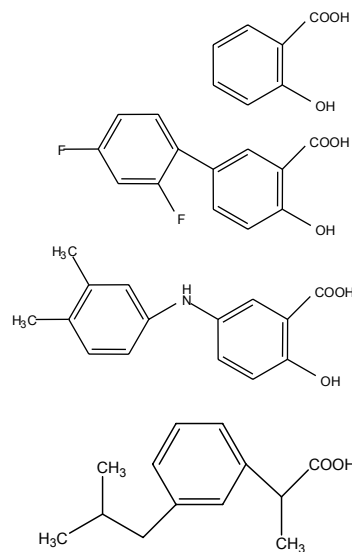
Découverte des anti-douleurs à action antipyrétique et anti-inflammatoire

- **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 anti-douleur 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, antiaggrégante ..
- **Dérivés de l'aniline** (1930 ...)
... phénacétine - paracétamol (acetaminophen)
... antidouleur uniquement ...
- **Premiers dérivés de type anthraniliques** (AINS)
... action antidouleur, antipyrétique, anti-inflammatoire, antiaggrégante ..

2006-2007 AINS

19

De l'acide salicylique et ses dérivés vers les AINS



acide salicylique

diflunisal

acide méfénamique

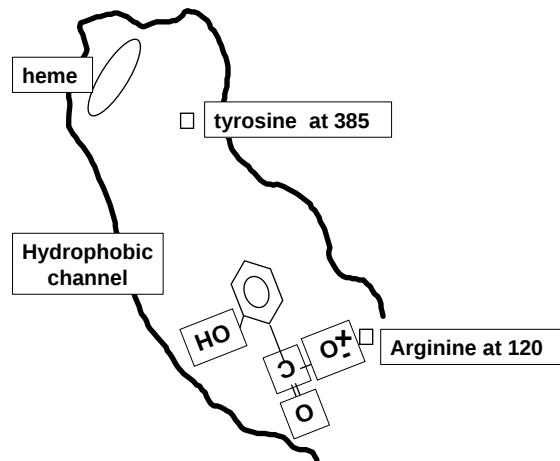
ibuprofène

renforcement croissant de l'activité !!

2006-2007 AINS

20

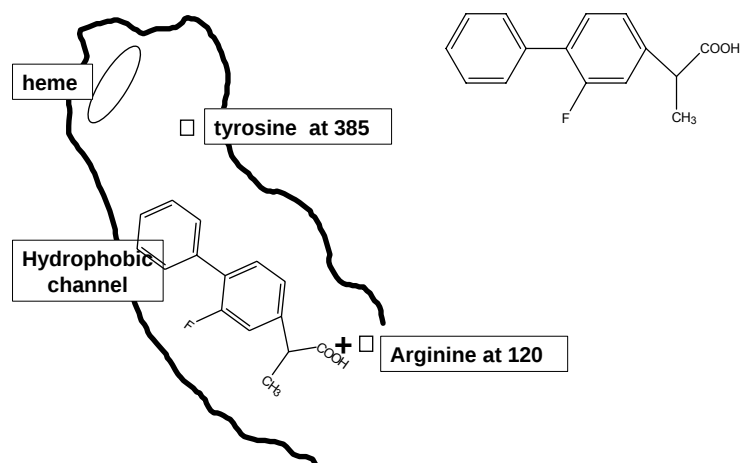
Filling up the enzyme with salicylic acid ...



2006-2007 AINS

21

Filling up the enzyme with flurbiprofen...

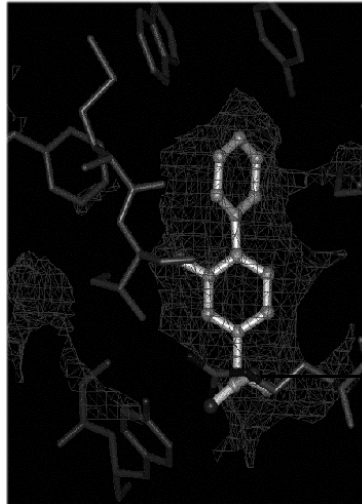


2006-2007 AINS

22

Mapping of the cyclooxygenase active site

COX-1 Active Site
occupied by
flurbiprofen



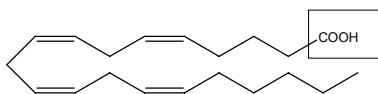
Picot, Loll and Garavito: Nature 1994; 367:243.

2006-2007 AINS

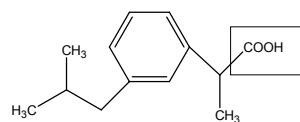
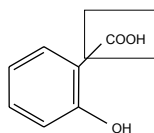
23

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

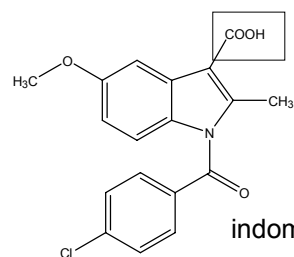
acide arachidonique



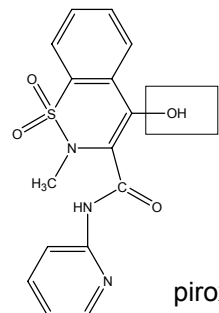
acide salicylique



ibuprofène



indométhacine



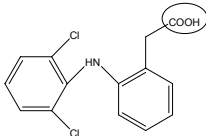
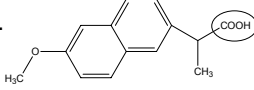
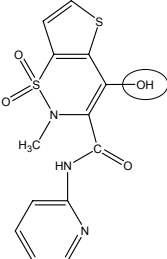
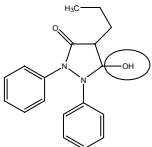
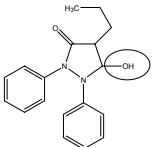
pK=6.3

piroxicam

2006-2007 AINS

24

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

2006-2007 AINS

25

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...

2006-2007 AINS

26

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

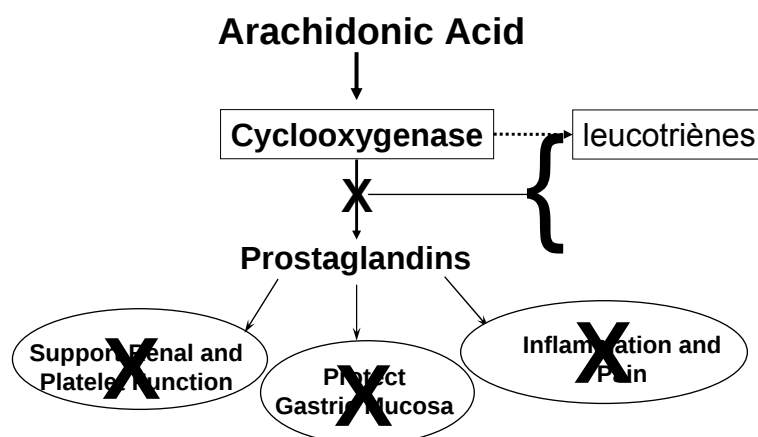
Other effects

- bone marrow depression
- liver failure
- varia

2006-2007 AINS

27

Role of cyclooxygenase ...

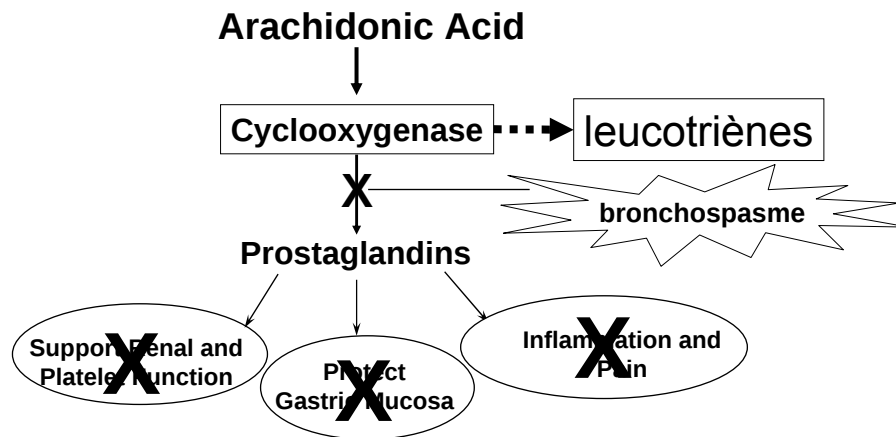


Shorrock CJ et al. *Am J Med* 1988;84 (Supl):25-34.

2006-2007 AINS

28

Role of cyclooxygenase ...

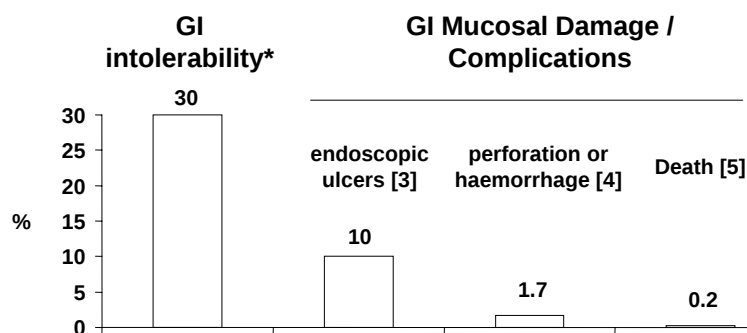


Shorrock CJ et al. *Am J Med* 1988;84 (Supl):25-34.

2006-2007 AINS

29

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. Harbo 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

2006-2007 AINS

30

NSAID Ulcers and Ulcer Complications

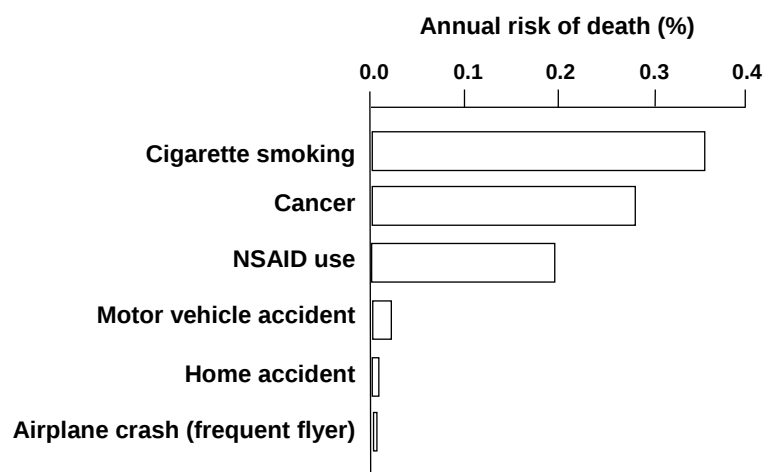
- Endoscopic ulcer point prevalence: 10-30%
- Ulcer complications: 2-4% per year
- Most (>80%) hospitalizations for GI bleed occur without previous symptoms
- Inhibition of prostaglandin synthesis is principal mechanism for GI damage
- Use of antacids or H2 antagonists do not prevent NSAID induced gastric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

Singh G et al. *Am J Med* 1998;105(1B):31S-8S.
Geis GS et al. *J Rheumatol* 1991;18:11-14.

2006-2007 AINS

31

GI mortality associated with typical NSAIDs vs other causes in US (1of 2)

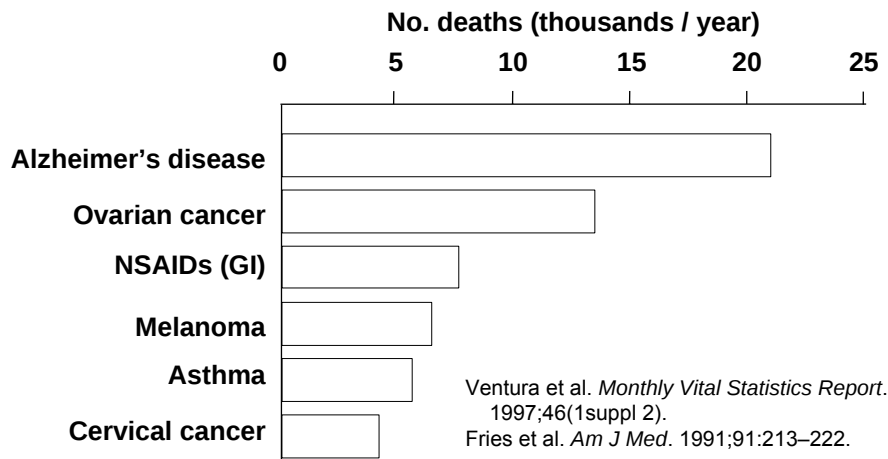


Fries et al. *Am J Med*. 1991;91:213-222;
Wilson, Crouch. *Science*. 1987;236:267-270.

2006-2007 AINS

32

GI mortality associated with typical NSAIDs vs other causes in US (2 of 2)



2006-2007 AINS

33

*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

2006-2007 AINS

34

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

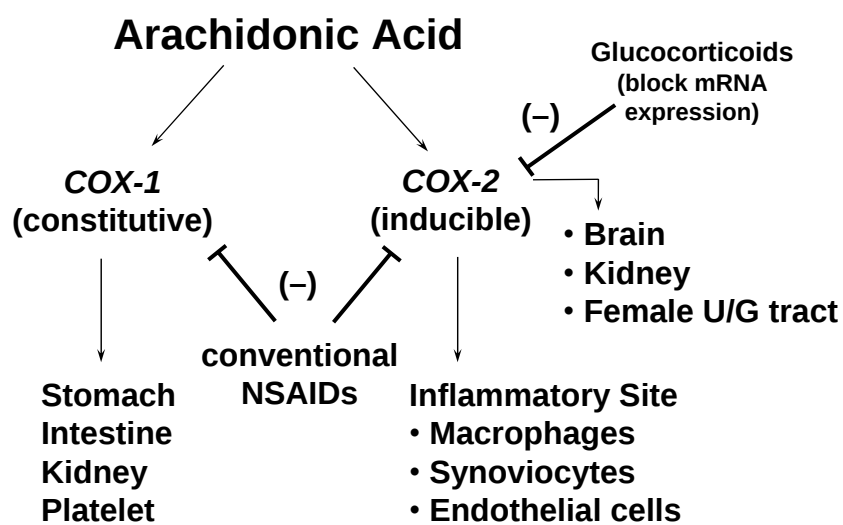
2 : Fu et al, J Biol Chem, 1990, 265, 16737-40

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

2006-2007 AINS

35

COX-2: a new anti-inflammatory drug target



2006-2007 AINS

36

Biochemical comparisons of the Cox-1 and Cox-2

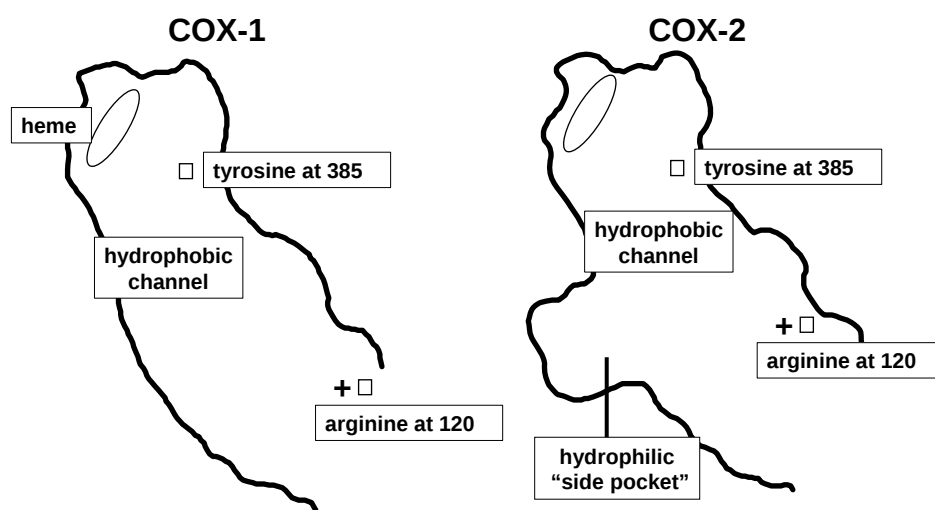
- COX-1 and COX-2 are membrane-bound proteins ... in the endoplasmic reticulum.
- COX-1 and COX-2 share 60% homology at the amino acid level; both catalyze from arachidonic acid the formation of prostaglandin (PG) G_2 followed by PGH_2 via a peroxidase function
- COX-1 and COX-2 have important differences in the catalytic regions, particularly the exchanges of Ile in COX-1 for Val in COX-2 at positions 434 and 523.
- These substitutions result 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.

2006-2007 AINS

37

Structures of COX-1 and COX-2

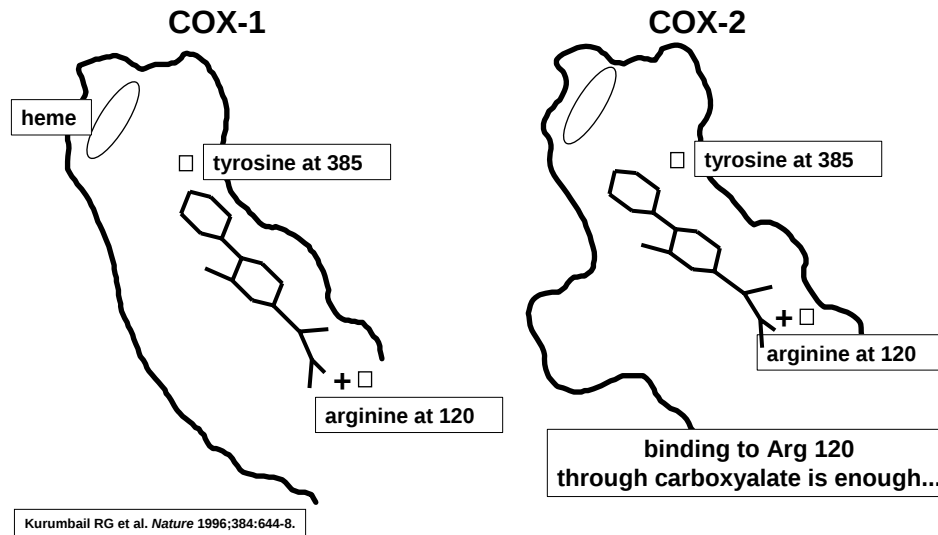


Kurumbail RG et al. *Nature* 1996;384:644-8.

2006-2007 AINS

38

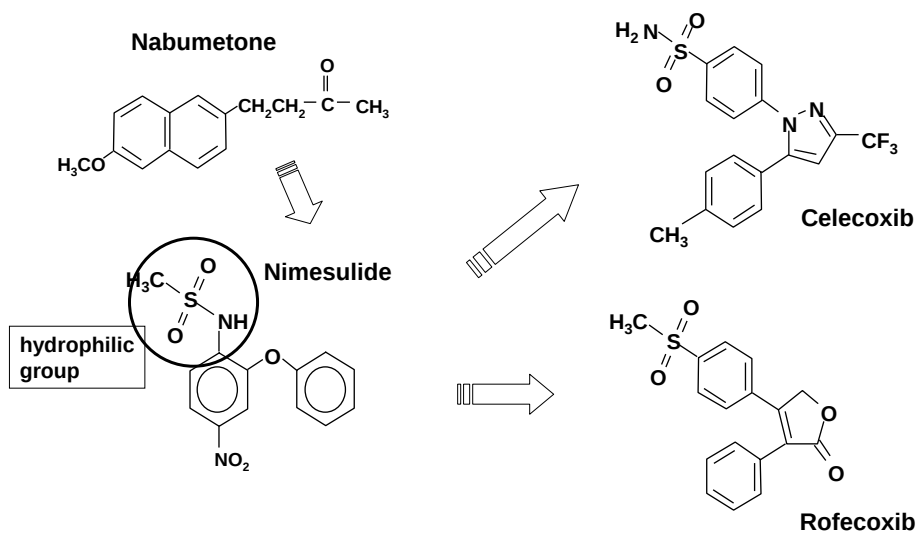
Conventional NSAIDs inhibit both COX-1 and COX-2



2006-2007 AINS

39

Pharmacochemistry of the COX-2 inhibitors

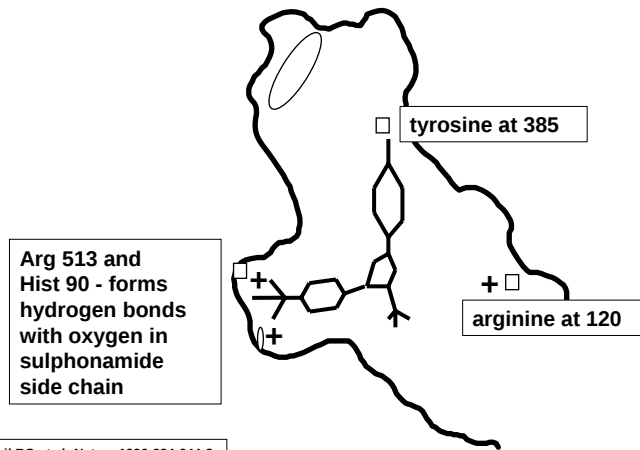


2006-2007 AINS

40

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

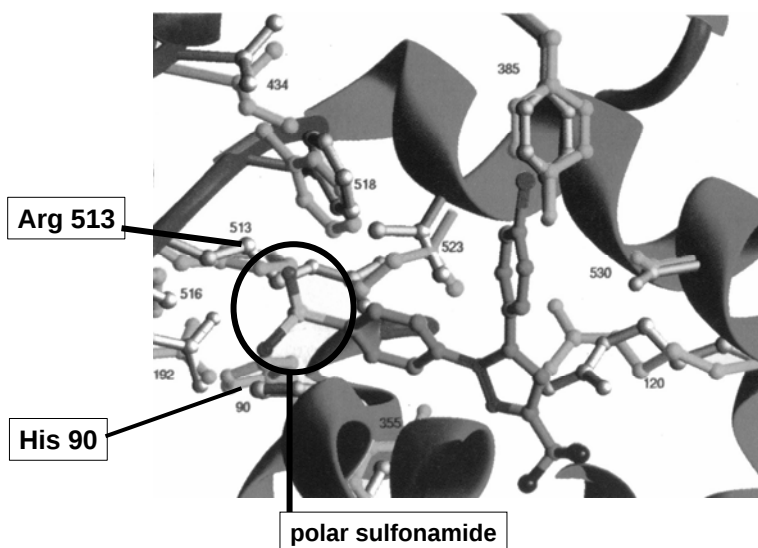
the polar sulphonamide side chain tightly bind to hydrophilic “side pocket”



2006-2007 AINS

41

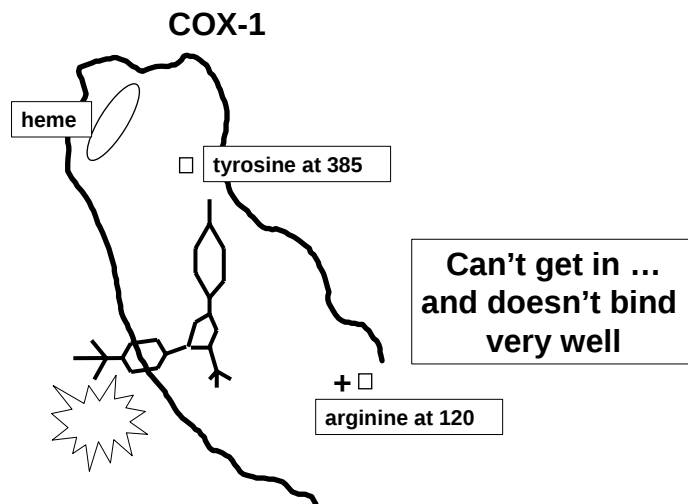
Binding of the slide chain to Arg 513 and His 90



2006-2007 AINS

42

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



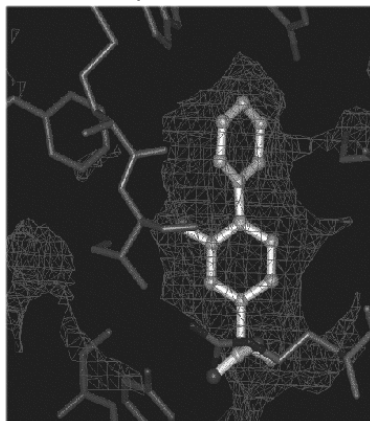
Kurumbail RG et al. *Nature* 1996;384:644-8.

2006-2007 AINS

43

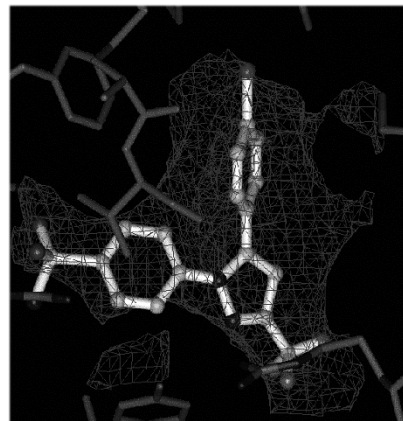
Cox-1 vs Cox-2 inhibitors towards Cox-1...

flurbiprofene in Cox-1



Picot et al. *Nature* 1994;367:243.

celecoxib in Cox-1

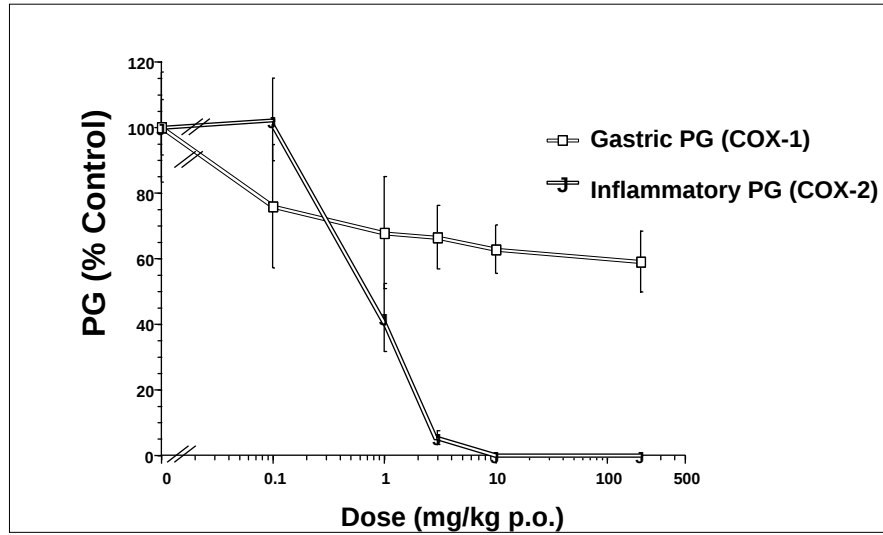


Kurumbail et al. *Nature* 1996;384:644-8.

2006-2007 AINS

44

Specificity of Celecoxib *in vivo*

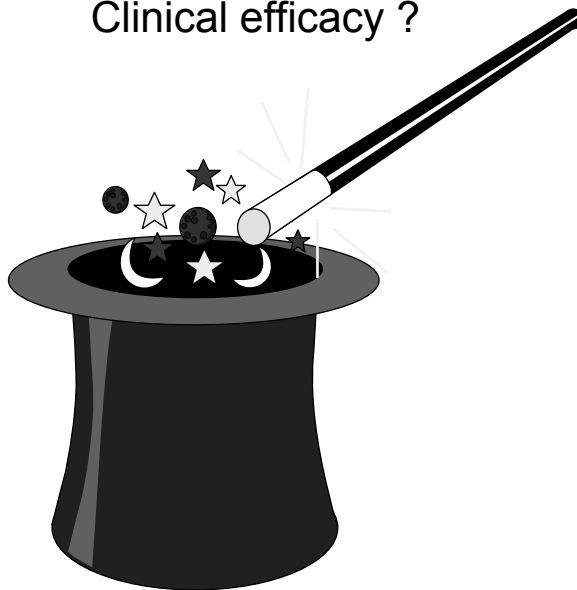


Smith CJ, PNAS, 1998, 95, 13313-18

2006-2007 AINS

45

Clinical efficacy ?

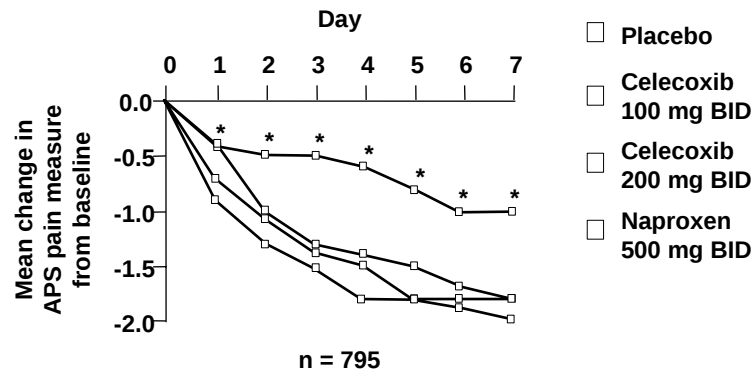


2006-2007 AINS

46

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.

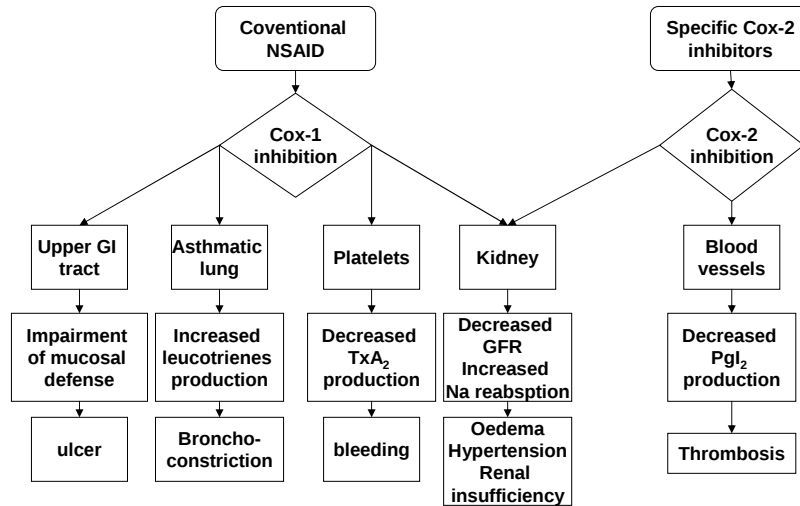
Conclusions Among patients with a recent history of ulcer bleeding, treatment with celecoxib was as effective as treatment with diclofenac plus omeprazole, with respect to the prevention of recurrent bleeding. Renal toxic effects are common in high-risk patients receiving celecoxib or diclofenac plus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

2006-2007 AINS

51

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 J.; Fort, John G. 2*; Puma, Joseph A. 3; Normandin, Diane 4; Bello, Alfonso E. 2; Verburg, 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.

2006-2007 AINS

52

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.

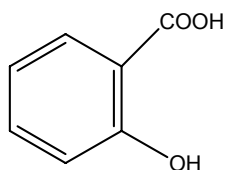
Unité d'hépatogastroentérologie et service de chirurgie générale, Hôtel-Dieu, 1 place du Parvis de Notre-Dame, 75004 Paris.
dominique.lamarque@htd.ap-hop-paris.fr

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.

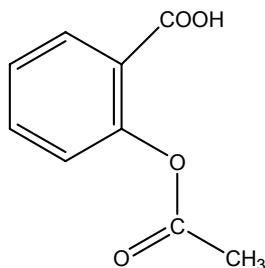
2006-2007 AINS

53

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



salicylate



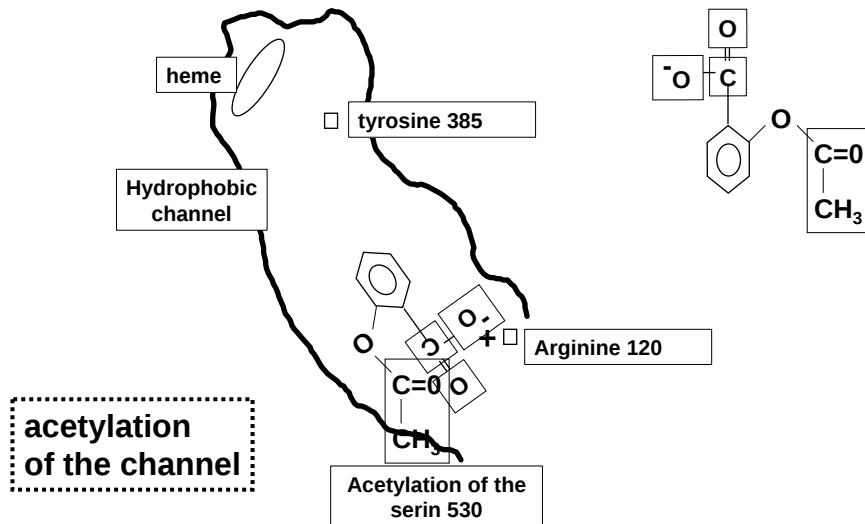
acide acétylsalicylique

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

2006-2007 AINS

54

Making an irreversible linkage by acetylation with acetylsalicylic acid



2006-2007 AINS

55

L'essentiel de l'ac. 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

2006-2007 AINS

56

AINS et principales interactions médicamenteuses

- anticoagulants oraux / héparine

effets antiagrégants
→ hémorragies
- hypoglycémiants
antidépresseurs
autre AINS

déplacement de la
liaison aux protéines
→ potentialisation
- hormones thyroïdiennes

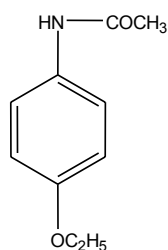
idem
→ dégradation ↗ (T3)
- anti-hypertenseurs
digitaliques

rétention sodée
hyperkaliémie
→ diminution de l'action

2006-2007 AINS

57

Le paracétamol ...

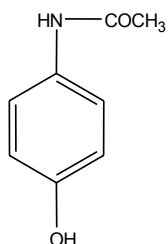


phénacétine

abandonné car induit des
nécroses papillaires
rénales après usage
chronique



conversion métabolique



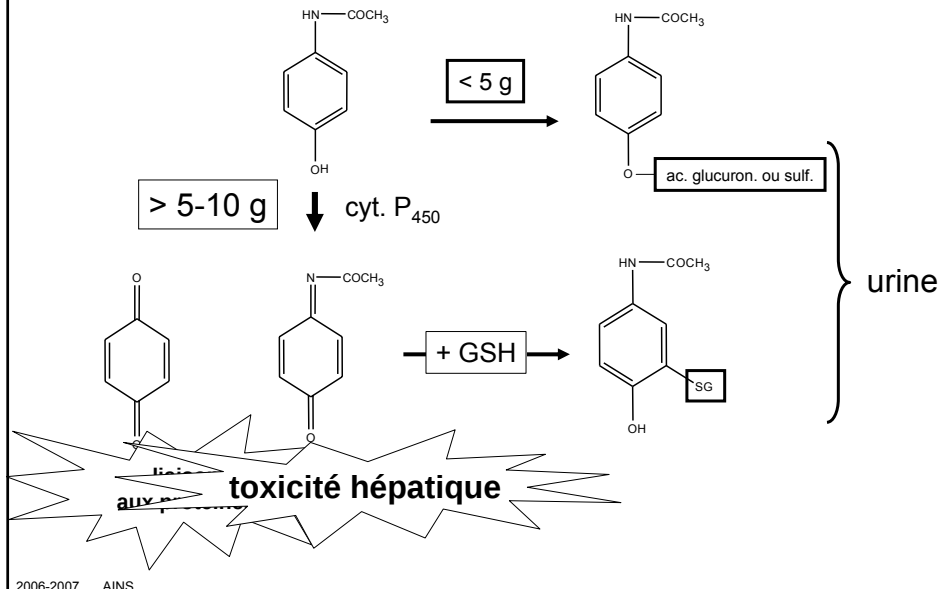
paracétamol

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

2006-2007 AINS

58

Metabolisme hépatique du paracétamol et toxicité ...



Le paracétamol "en notice" ...

Propriétés:

Pharmacodynamique.

Le paracétamol est un antalgique antipyrétique. Il exercerait son activité antalgique périphérique par élévation des seuils de la sensation douloureuse. Son activité antipyrétique serait due à une action sur les centres hypothalamiques.

pharmacologie

Absorption.

Le paracétamol est rapidement et complètement absorbé quelle que soit la voie d'administration: orale ou rectale ; toutefois la résorption rectale peut varier en fonction du temps de contact avec la muqueuse rectale.

pharmacocinétique

Métabolisme et élimination.

Le paracétamol est métabolisé au niveau du foie et suit deux voies métaboliques majeures. Il est éliminé dans les urines sous forme glucuronocconjuguée (60 à 80 %) et sous forme sulfoconjuguée (20 à 40 %). Une petite fraction (moins de 4 %) est transformée avec l'intervention du cytochrome P 450 en un métabolite formé par voie oxydative et qui aurait été impliqué dans l'hépatotoxicité du paracétamol à fortes doses; en effet, aux doses thérapeutiques, ce métabolite est éliminé par conjugaison avec le glutathion. La capacité de conjugaison n'est pas modifiée chez le sujet âgé et la cinétique est linéaire pour des doses allant jusqu'à 7 g. En cas d'intoxications massives, la capacité de conjugaison est dépassée, et le métabolite hépatotoxique voit sa quantité augmenter. Aux doses thérapeutiques, la durée de la demi-vie est d'environ 3 heures pour les comprimés, de 4 heures pour les comprimés effervescents et de 5 heures pour la voie rectale.

toxicologie

Le paracétamol "en notice" ...

Indications: Traitement symptomatique de la douleur et de la fièvre.

Posologie et mode d'emploi:

Comme pour tout analgésique, le traitement sera aussi bref que possible et sa durée strictement adaptée à celle de la symptomatologie.

Adultes - Enfants de plus de 15 ans.

Dafalgan Forte 1 g comprimés effervescents.

Ce dosage élevé peut être utile pour contrôler l'analgésie chez certains patients.

La posologie unitaire usuelle est de un comprimé à 1 g par prise, à renouveler au bout de 6 à 8 heures. En cas de besoin, la prise peut être répétée au bout de 4 heures minimum.

La dose usuelle est de 3 g de paracétamol par jour, soit 3 comprimés par jour.

En cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g (4 comprimés) par jour. Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre deux prises.

A quoi cela
peut-il servir ?

Comment
bien le donner
?

Insuffisance rénale.

En cas d'insuffisance rénale, l'intervalle minimum entre deux prises sera modifié selon le schéma suivant:

Clairance de la créatinine	Intervalle
cl > 50 ml/min	4 heures
10 < cl < 50 ml/min	6 heures
cl < 10 ml/min	8 heures

Ne pas dépasser 3 g de paracétamol par jour.

Ethylisme chronique.

Une consommation chronique d'alcool peut abaisser le seuil de toxicité de paracétamol. Chez ces patients l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures. Ne pas dépasser 3 g de paracétamol par jour.

2006-2007 AINS

61

Le paracétamol "en notice" ...

Enfants jusqu'à 10 ans

La posologie usuelle chez l'enfant est de 10 à 15 mg/kg, toutes les 6 heures (soit 40 à 60 mg/kg/24 heures); en cas de jaunisse, cette posologie sera réduite de moitié.

La dose maximale à ne pas dépasser est de 60 mg/kg/24 heures.

Le traitement sera aussi bref que possible et sa durée strictement adaptée à celle de la symptomatologie. Ne pas administrer au-delà de 2 à 3 jours sans avis médical.

Le dosage ainsi que la forme pharmaceutique à utiliser seront adaptés en fonction de l'âge et de l'état du patient.

Respecter un intervalle de 4 heures minimum entre deux prises.



Contre-indications:

Allergie au paracétamol, à la phénacétine ou à l'un des excipients du médicament.

Insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique sévère.

L'administration répétée de paracétamol est contre-indiquée chez les patients atteints d'anémie ou de maladie cardiaque, pulmonaire, rénale ou hépatique.

En raison de la présence de sorbitol, les comprimés effervescents sont contre-indiqués en cas d'intolérance au fructose.



2006-2007 AINS

62

Le paracétamol "en notice" ...

Précautions particulières:

Le risque de toxicité hépatique est considérablement augmenté dans l'éthylisme chronique. Une réduction de la posologie s'impose donc chez ces patients.

L'administration de paracétamol à des patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère peut aboutir à une accumulation de dérivés conjugués.

La prudence est recommandée en cas d'insuffisance hépatique avérée. Il en est de même chez les patients consommant des substances inductrices des enzymes hépatiques (alcool, barbituriques, anti-épileptiques). Dans ces cas, l'accumulation des métabolites toxiques du paracétamol peut aggraver ou entraîner des lésions hépatiques.

Une prudence particulière et un respect de la posologie recommandée sont indispensables chez les enfants épileptiques traités par barbituriques, phénytoïne, carbamazépine ou lamotrigine.

Comme pour tout analgésique, le traitement sera aussi bref que possible et limité à la période symptomatique, le rôle du paracétamol n'ayant pas été totalement exclu dans le développement de certaines néphropathies aux analgésiques.



En cas de régime hyposodé, afin d'en tenir compte dans la ration journalière, il faut savoir que chaque comprimé Dafalgan Forte 1 g contient 567 mg de sodium, chaque comprimé effervescent Dafalgan 500 mg contient 412,4 mg de sodium.

Lors d'un traitement prolongé ou à fortes doses de paracétamol, il convient de contrôler régulièrement les fonctions hépatiques et rénales.

Ne pas administrer aux enfants au-delà de 2 à 3 jours sans avis médical.

L'administration de 4 g de paracétamol par jour devrait être limitée à 4 semaines. Pour un traitement de plus longue durée, la posologie journalière sera limitée à 3 g par jour.

2006-2007 AINS

63

Le paracétamol "en notice" ...

Surdosage:

Chez l'adulte ayant une fonction hépatique normale, la dose toxique est de 150 mg/kg (en une prise), c'est à dire environ 10 grammes pour un adulte de 70 kg. Une insuffisance hépatique préexistante et une consommation chronique d'alcool peuvent abaisser le seuil de toxicité.

Il faut rappeler qu'un surdosage massif associé à une déplétion en glutathion supérieure à 70% (ce qui requiert théoriquement chez l'adulte l'absorption de 15 g de paracétamol et chez l'enfant une dose égale ou supérieure à 150 mg/kg de poids corporel) entraîne la formation en quantité accrue du métabolite réactif qui, ne pouvant être détoxiqué, provoque une cytolysé hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible. L'accumulation du paracétamol due à un déficit du métabolisme n'a pas été observée aux doses thérapeutiques. La déplétion en glutathion, qui pourrait augmenter le risque de toxicité, ne se produit généralement pas.

Les symptômes précoces, qui peuvent ne survenir que 12 heures après l'ingestion d'une dose potentiellement toxique, peuvent comprendre: nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales et transpiration. Les preuves cliniques et biologiques d'atteinte hépatique peuvent apparaître plus tardivement (48 à 72 heures).

(Centre Antipoison : 070/245.245)

Par conséquent, en cas de suspicion de surdosage au paracétamol, le patient doit être hospitalisé sans retard et les concentrations sériques doivent être déterminées aussi rapidement que possible dès la 4ème heure suivant l'ingestion.

Des valeurs supérieures à 200 µg/ml à la 4ème heure ou à 50 µg/ml à la 12ème heure permettent de suspecter un risque élevé de nécrose hépatique. Les tests fonctionnels hépatiques habituels doivent être pratiqués précocement et répétés à intervalles réguliers (24 heures).

Le traitement du surdosage en milieu spécialisé comprend l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine.

Un traitement précoce peut assurer une récupération fonctionnelle



2006-2007 AINS

64

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 sévères, 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)

2006-2007 AINS

65

Autres médicaments des pathologies ostéoarticulaires

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

Pharmacothérapie des pathologies ostéoarticulaires ...

2006-2007 AINS

66