



Salix Alba - Le saule blanc
D'après l'atlas botanique de Friedrich G. Hayne 1855

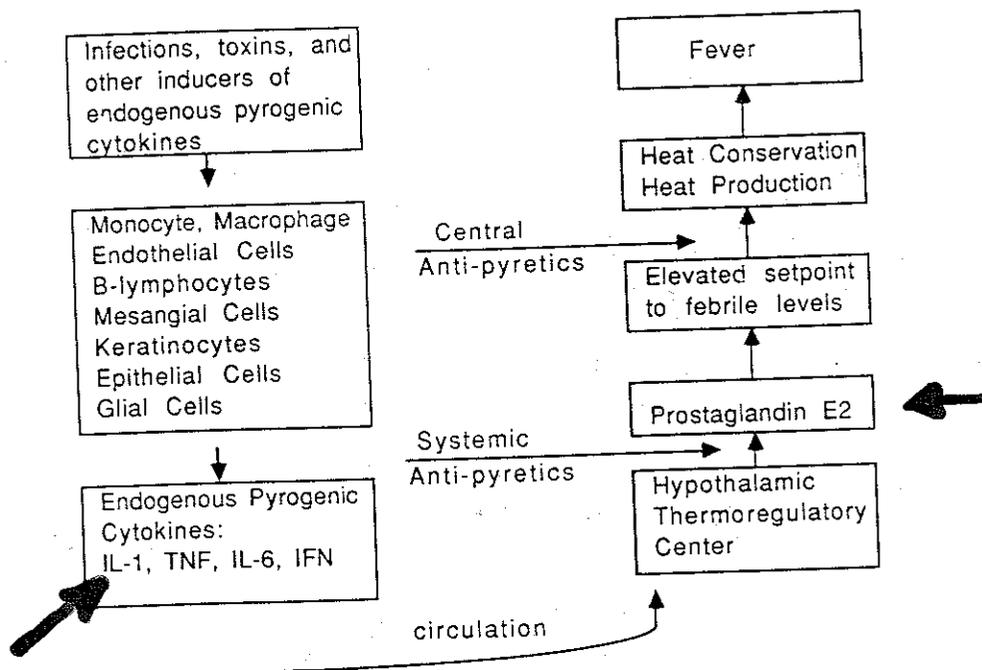


FIG. 1. Scheme for the pathogenesis of fever.

HISTOIRE DE L'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE

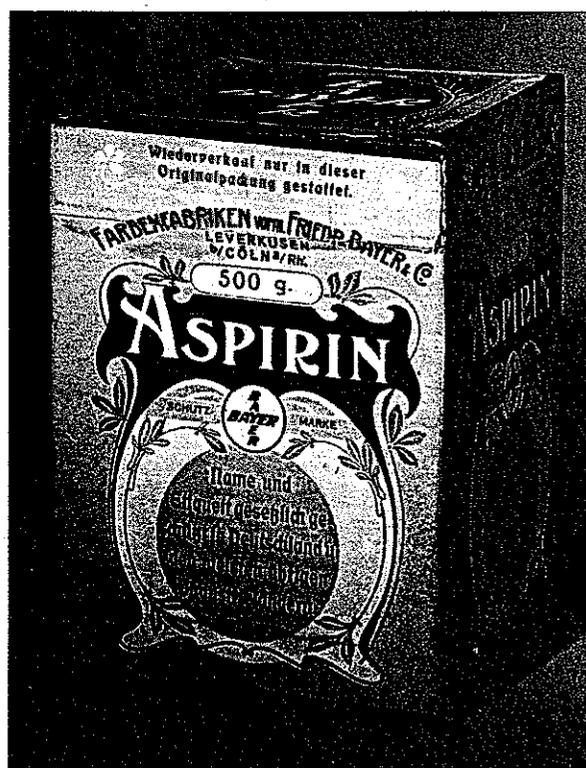
La transformation de la médecine, basée sur les écrits d'Hippocrate et les Romains, vers une médecine moderne qui a su tirer pleinement profit de développements des sciences positives, ne s'est effectuée qu'au courant du 19ème siècle.

Ce fut le siècle dans lequel, vu la situation sociale défavorable, un certain nombre d'épidémies ont sévi en Europe. Ce ne fut qu'au courant de la deuxième moitié du 19ème siècle qu'on a pu mettre en rapport les bactéries et le développement des maladies.

Suite au développement dans le domaine de la chimie, la pharmacologie également a connu un essor spectaculaire en mettant au point de nouveaux médicaments.

A la fin de ce siècle surtout, on a mené des recherches intensives afin de trouver des substances dotées d'une activité anti-infectieuse ou antiseptique prononcée.

Dans le cadre de la lutte contre les symptômes infectieux, Bayer sut développer **l'acide acétylsalicylique** dont le brevet était demandé en 1899.



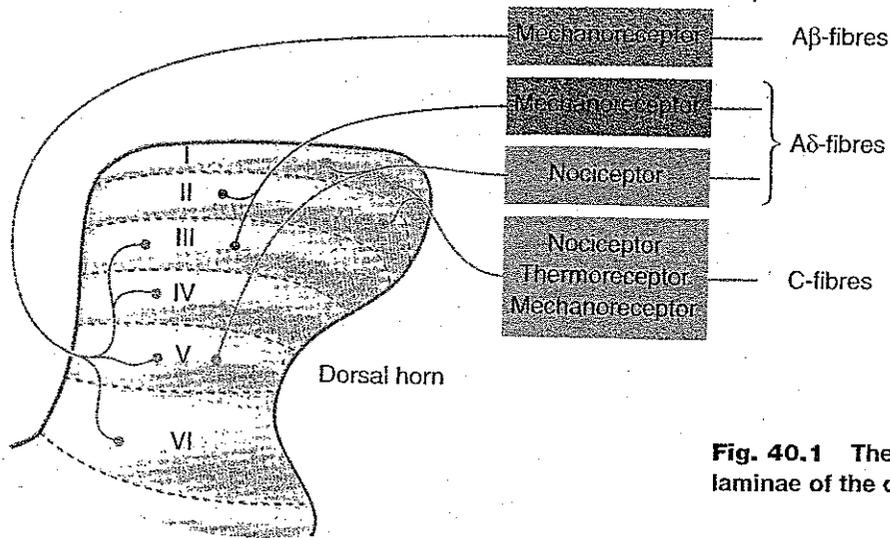


Fig. 40.1 The termination of afferent fibres in the six laminae of the dorsal horn of the spinal cord.

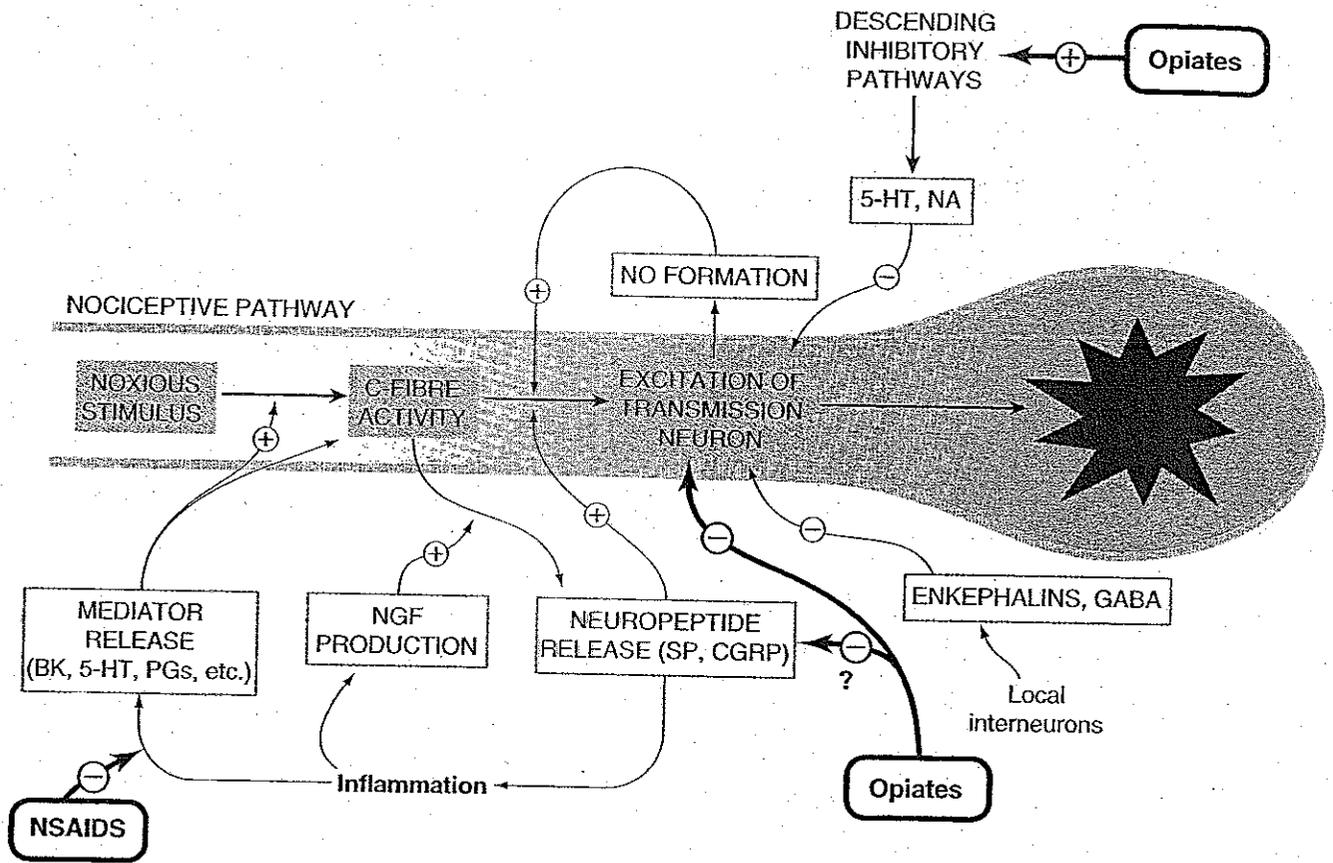


Fig. 40.2 Summary of modulatory mechanisms in the nociceptive pathway. (5-HT, 5-hydroxytryptamine; NA, noradrenaline; BK, bradykinin; PGs, prostaglandins; NGF, nerve growth factor; SP, substance P; CGRP, calcitonin gene-related peptide; GABA, gamma-aminobutyric acid; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; NO, nitric oxide.)

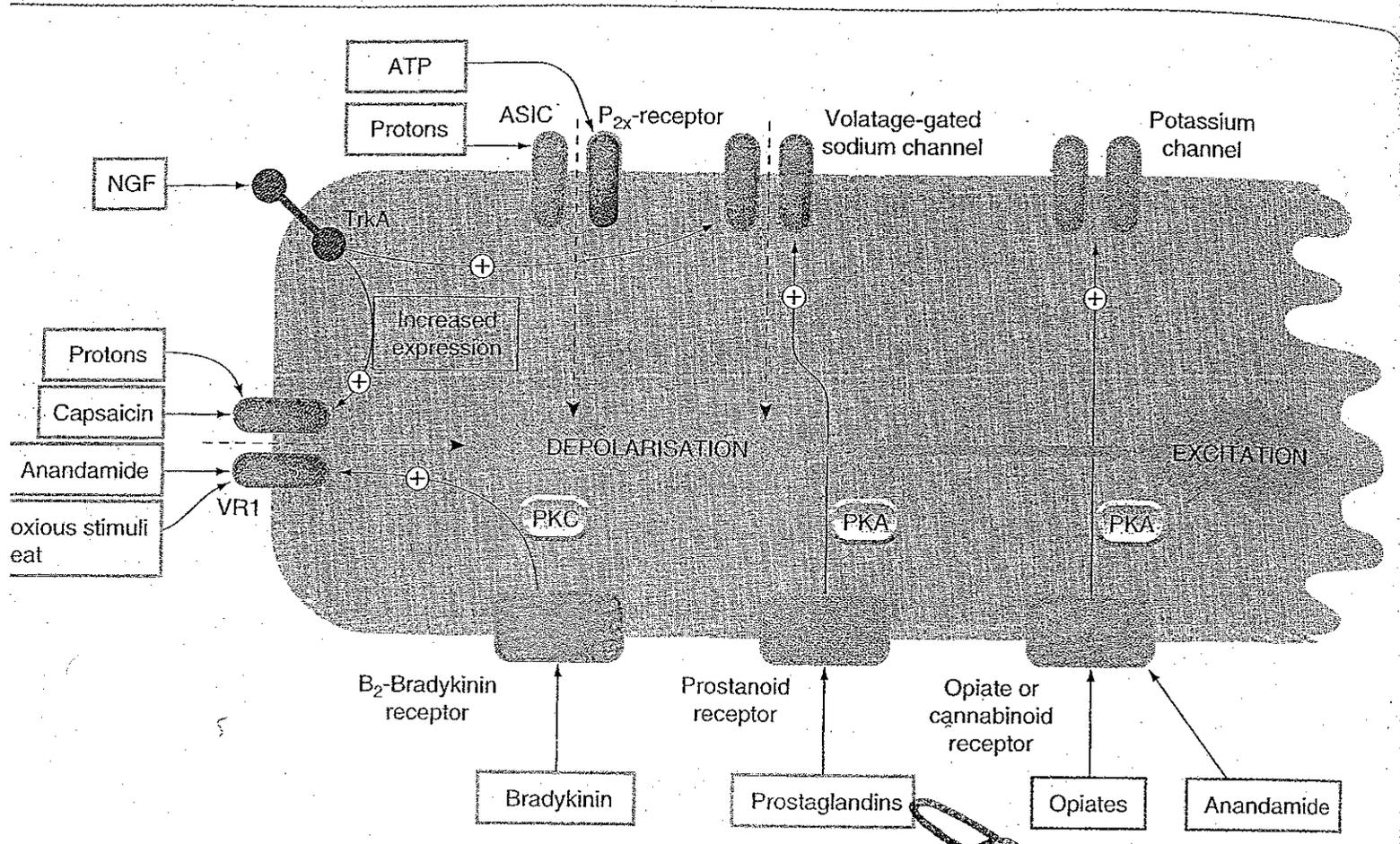


Fig. 40.6 Channels, receptors and transduction mechanisms of nociceptive afferent terminals. Only the main channels and receptors are shown. Ligand-gated channels include acid-sensitive channels (ASIC), ATP-sensitive channels (P_{2X}-receptors) and the capsaicin-sensitive channel (VR1), which is also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

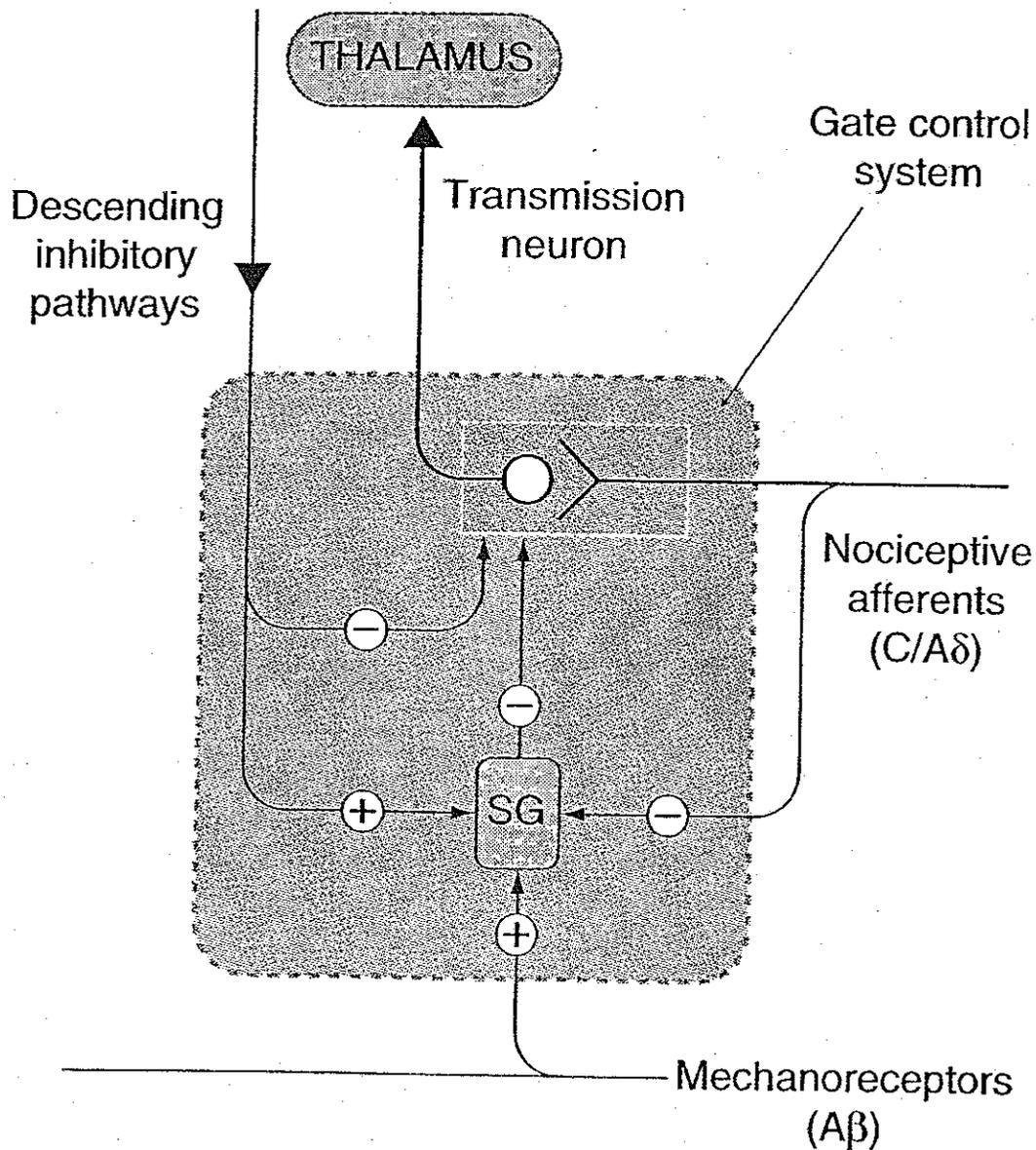
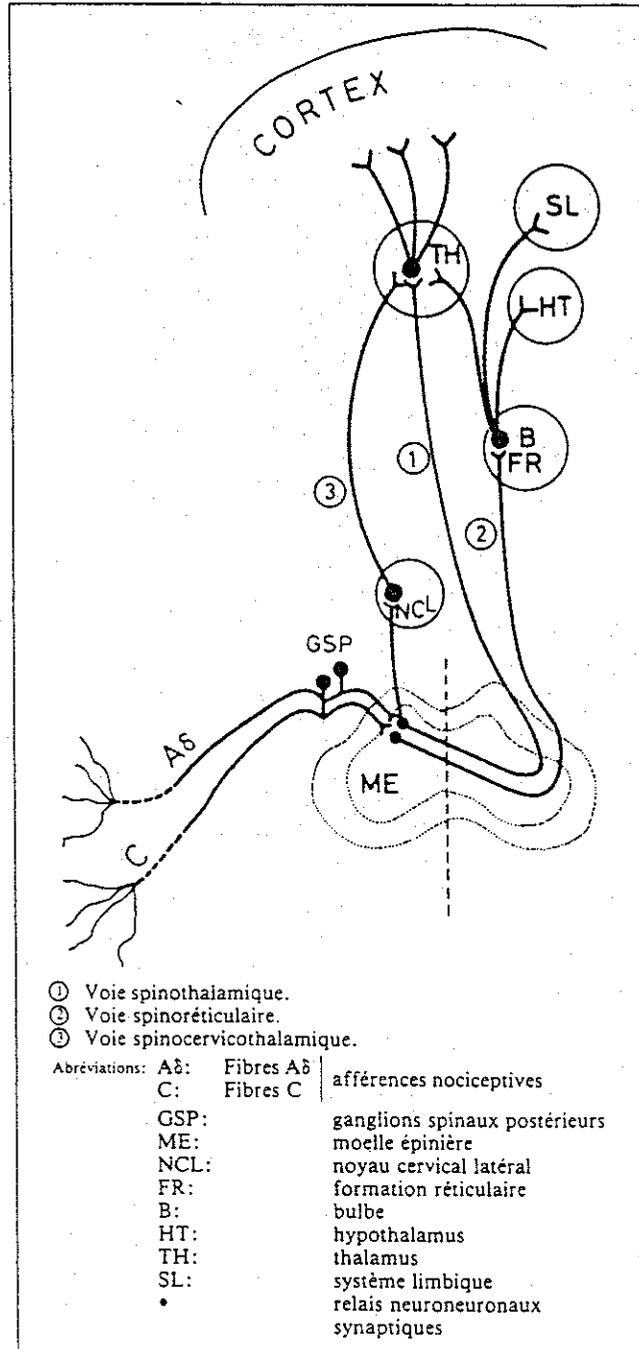


Fig. 40.4 Schematic diagram of the gate control system.

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.)

Figure 2. Voies ascendantes de la douleur



AZ 4

(Rang)

13

CHEMICAL MEDIATORS

The inflammatory reaction

- The term 'inflammatory reaction' refers to the events which occur in the tissues in response to an invading pathogen (disease-causing organism).
- It consists of immunologically specific reactions as well as various innate reactions, which have no immunological basis.
- These reactions are protective, i.e. they have survival value, but if inappropriately deployed they are deleterious.
- The outcome can be healing with or without scarring or, if the pathogen persists, chronic inflammation.
- Many of the diseases that need drug treatment involve inflammatory processes. Understanding of the action and therefore the use of anti-inflammatory and immunosuppressive drugs necessitates an understanding of the inflammatory reaction.



[Aspirine } = anti-inflammatoire !
AINS

(Schindler)

(12)

[! Paracétamol = pas ou peu d'activité anti-inflammatoire

Tableau 3: Séquence et symptômes cellulaires du processus inflammatoire

- a) Vasodilatation, modification du débit sanguin et de la paroi interne des vaisseaux avec adhésivité plaquettaire et leucocytaire.
- b) Augmentation de la perméabilité vasculaire avec exsudation plasmatique et diapédèse leucocytaire.
- c) Recrutement, différenciation et prolifération cellulaires.
- d) Activation de cellules spécifiques d'organe par des cytokines et libération d'enzymes protéolytiques avec destruction de la matrice intercellulaire.
- e) Tentative de régénération et de fibrose.

* (●) Rubor (●) Tumor (●) calor (●) dolor = signes aigus [a-b]

* dégénérescence = fibre chronique

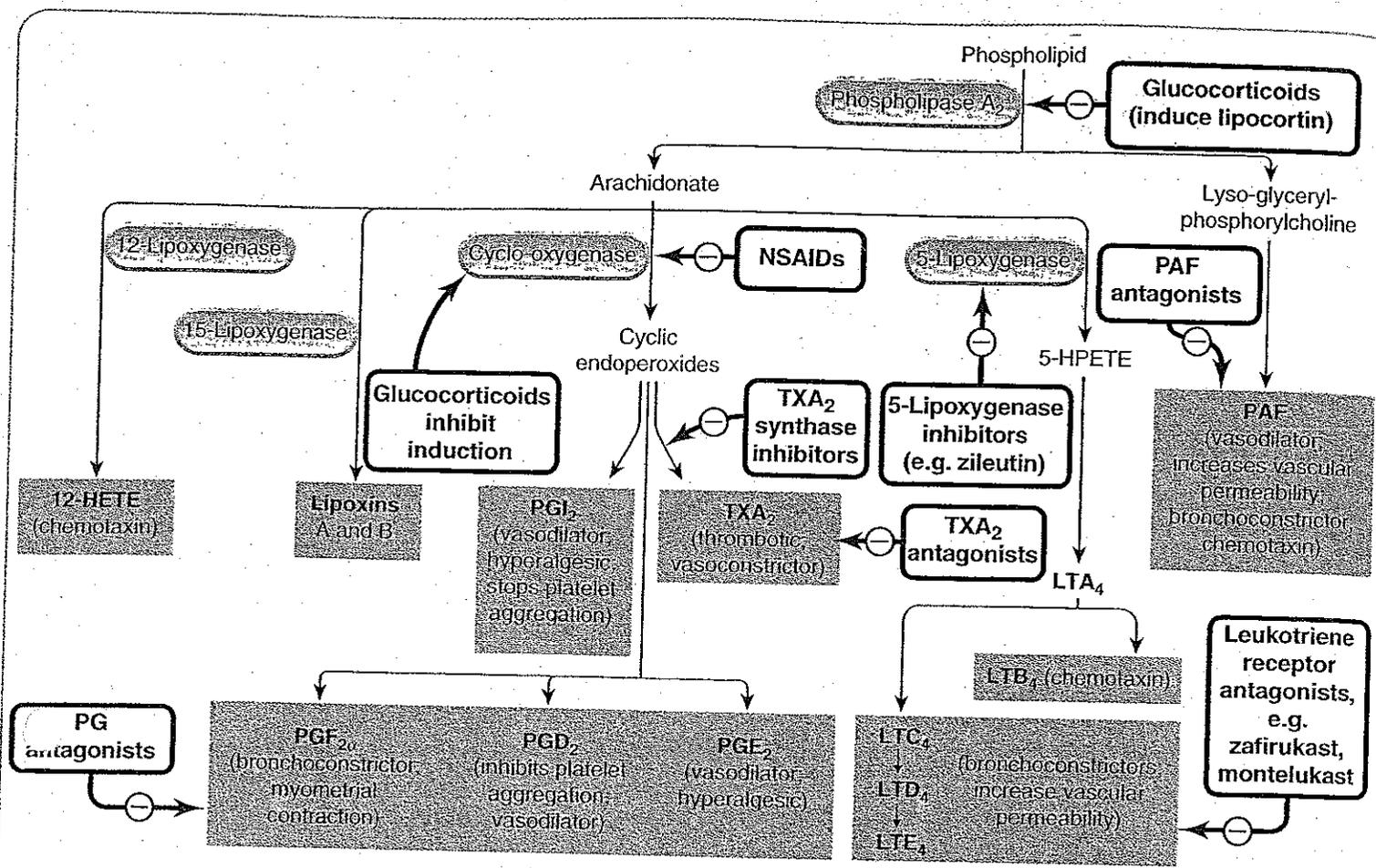


Fig. 15.5 Summary diagram of the inflammatory mediators derived from phospholipids with an outline of their actions, and the sites of action of anti-inflammatory drugs. The arachidonate metabolites are 'eicosanoids'. The glucocorticoids inhibit transcription of the gene for cyclooxygenase-2, which is induced in inflammatory cells by inflammatory mediators. The effects of PGE₂ depend on which of the three receptors for this prostanoid are activated; see text. (PG, prostaglandin; PGI₂, prostacyclin; TX, thromboxane; LT, leukotriene; HETE, hydroxyeicosatetraenoic acid; HPETE, hydroperoxyeicosatetraenoic acid; PAF, platelet-activating factor; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; see Ch. 16.)

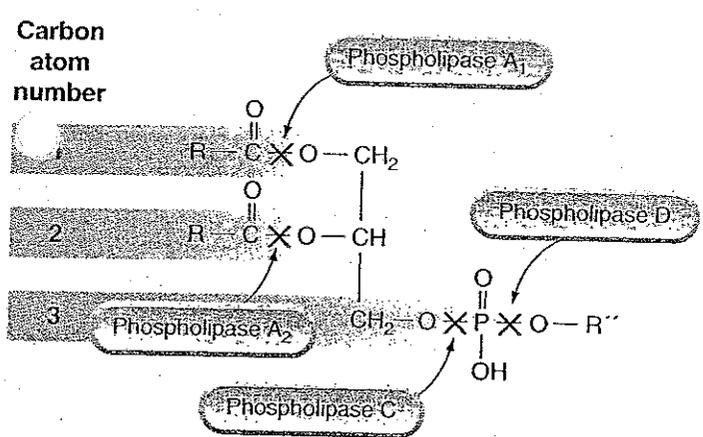


Fig. 15.6 Outline of the structure of phospholipids and the site of action of phospholipases—indicating how arachidonate can be released by a one-step process. The numbering of the carbon atoms in the glycerol 'backbone' is given on the left. Unsaturated fatty acids, such as arachidonic acid, are usually located at R on the second carbon. This figure shows O-acyl residues on carbon atoms 1 and 2, but O-alkyl residues can occur (see Fig. 15.10). (R' = choline, ethanolamine, serine, inositol or hydrogen.)

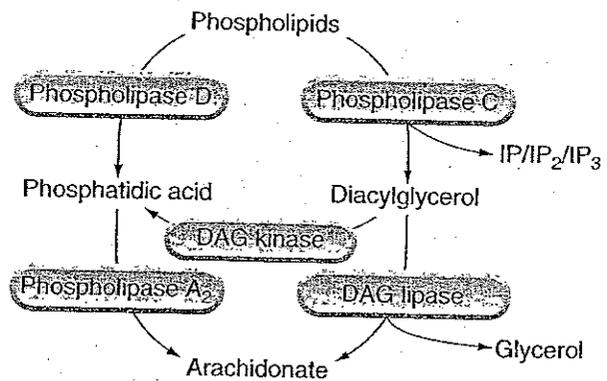
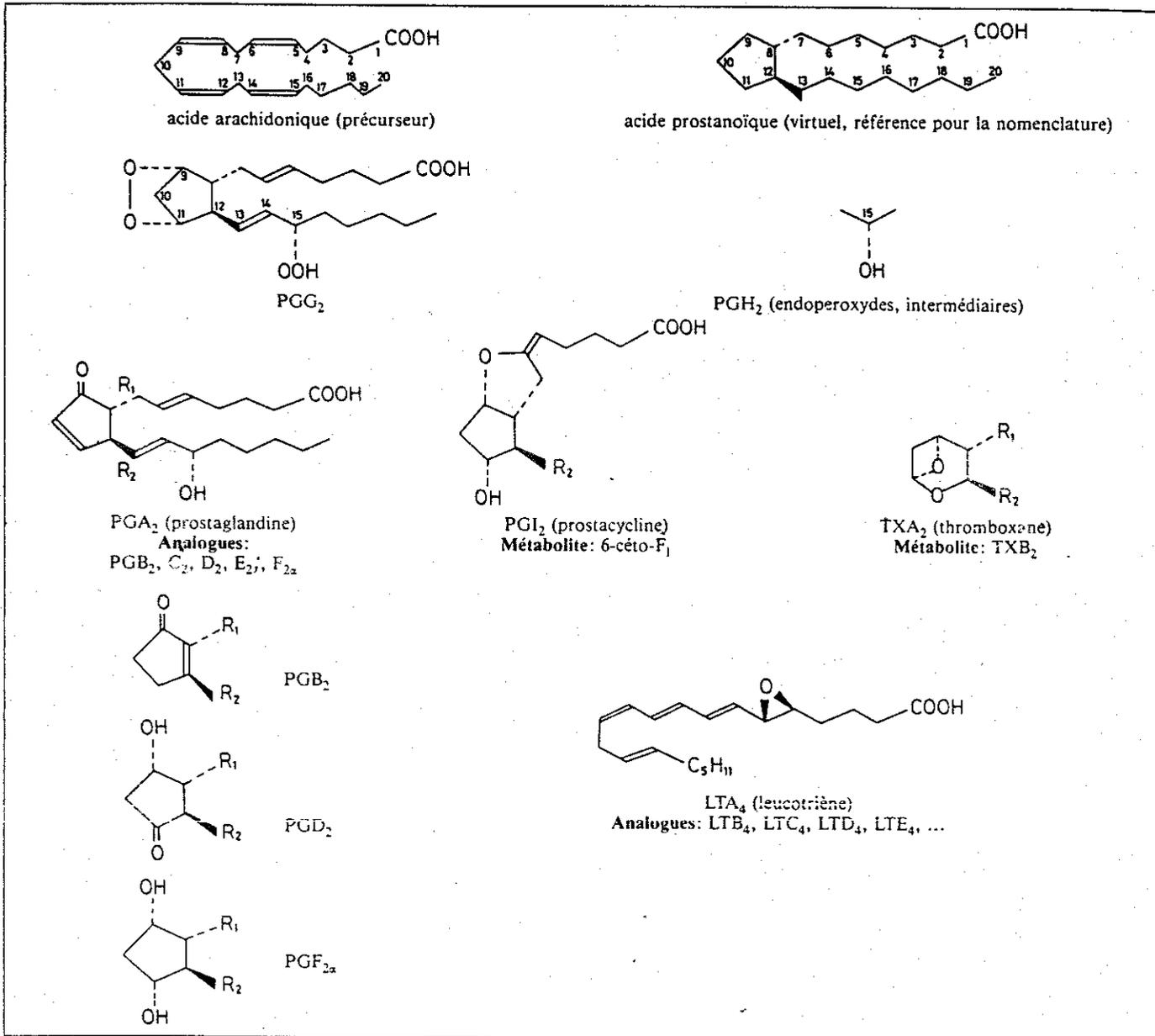


Fig. 15.7 Pathways of release of arachidonate from phospholipids by two-step processes. (IP, inositol phosphate; DAG, diacylglycerol.)

Figure 3. Structures chimiques des prostanoides du groupe 2



¹ Cf. Figure 1, ch. 40, pour la structure détaillée de la PGE₂.

Cytokines

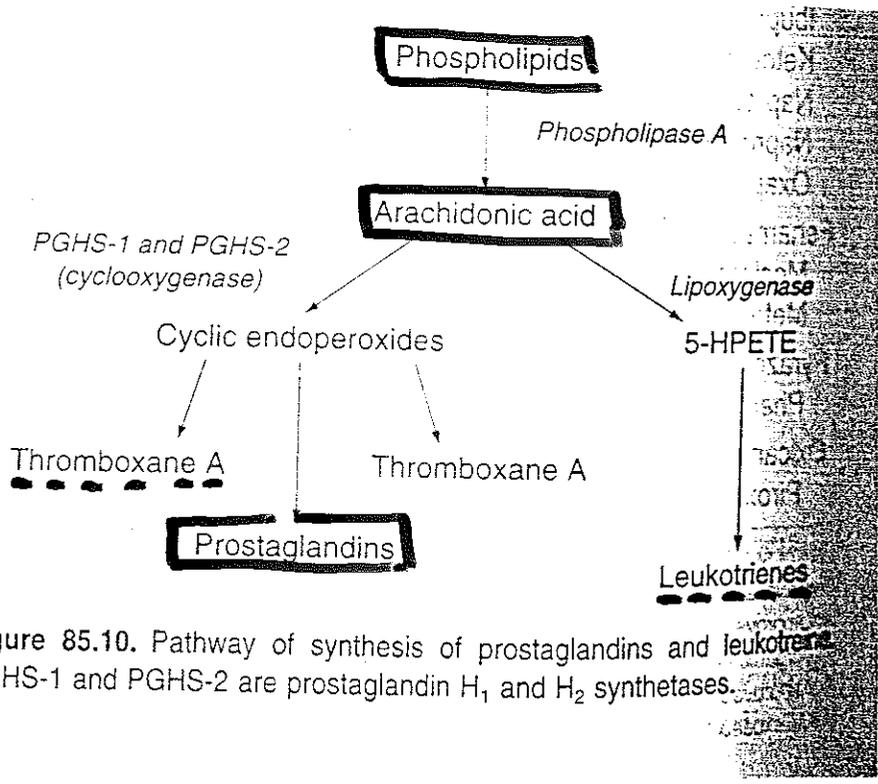
Tableau 4. Propriétés biologiques des cytokines*

PROPRIÉTÉS	
Monokines*	
IL-1	✱ Réponse immune, pro-inflammatoire, destruction tissulaire (effets essentiellement locaux) → ↑ 2. de la coagulation
TNF-α	✱ Pro-inflammatoire, destruction tissulaire (effets essentiellement systémiques)
IL-6	Stimulation de l'induction des protéines de la phase aiguë et de la production des immunoglobulines
IL-8	Chémoattractant pour les neutrophiles et stimulation de leur activité métabolique
Lymphokines*	
IL-2	✱ Augmente la prolifération clonale des lymphocytes T, favorise la croissance des lymphocytes B, stimule la fonction des cellules NK (<i>natural killer</i>), active les macrophages
IL-3	Facteur de croissance hématopoïétique
IL-4	Facteur de croissance pour les lymphocytes B, favorise le passage de la production des IgG à celle des IgE, stimule l'expression monocyttaire des molécules HLA de la classe II, inhibe la production monocyttaire de l'IL-1, de l'IL-6 et du TNF-α
IL-5	Induit la croissance et la différenciation des éosinophiles, déclenche la sécrétion d'immunoglobulines par les cellules B
IL-7	Facteur de croissance pour les précurseurs des cellules B
IL-9	Induit la prolifération des cellules T
IL-10	Inhibe la synthèse de cytokines par les cellules T
IL-11	Facteur de croissance lymphopoïétique et hématopoïétique
IFN-γ	Stimule l'expression des HLA de classes I et II par diverses cellules, active les multiples fonctions des macrophages, s'oppose aux effets de l'IL-4 sur les cellules B et du TGF-β sur les fibroblastes

* Dénommées monokines, lorsque les cytokines sont sécrétées principalement par les monocytes et macrophages, et lymphokines, lorsque les lymphocytes en sont la source.

AI 17

(DiPino)

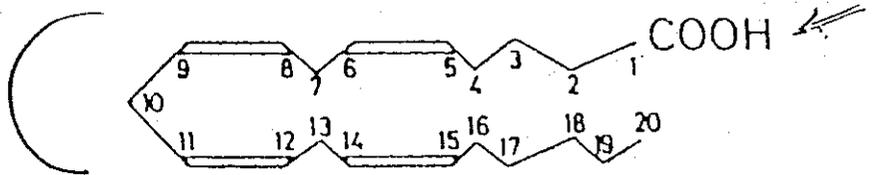


Asht...!!

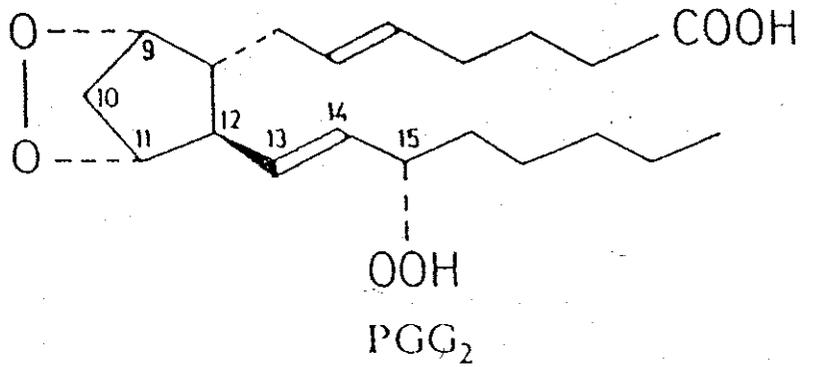
Figure 85.10. Pathway of synthesis of prostaglandins and leukotrienes. PGHS-1 and PGHS-2 are prostaglandin H₁ and H₂ synthetases.

Réaction de la cyclooxygénase

nécessite d'oxyder



acide arachidonique (précurseur)



View of the cyclooxygenase (1)

Picot et al., Nature 367:243-249, 1994

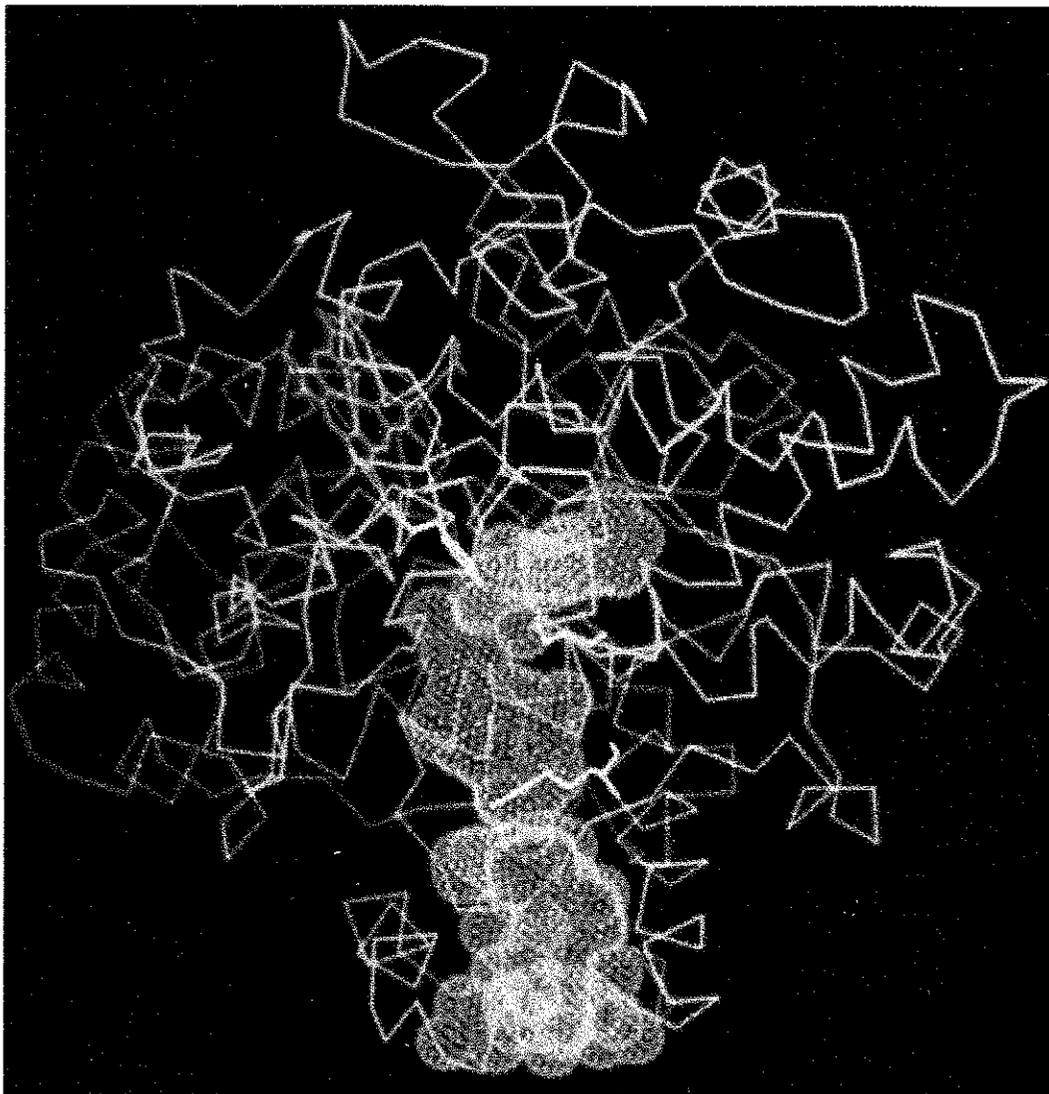
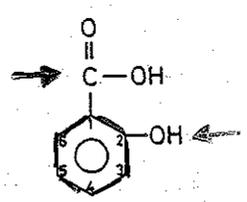


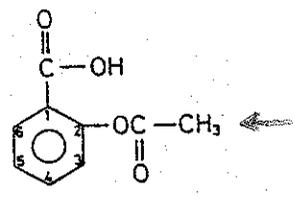
Tableau 1: Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS): structures chimiques des principaux représentants¹

1. Acides arylcarboxyliques

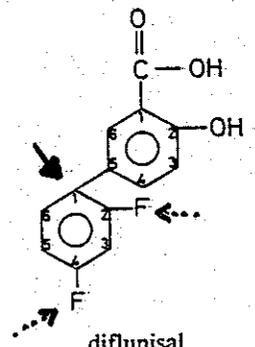
1.1. Dérivés de l'acide salicylique



acide salicylique



acide acétylsalicylique (aspirine) (sels de calcium, de sodium, de magnésium, de polyoxyaluminium, d'arginine, de lysine)



diflunisal

Autres dérivés:

salicyaldéhyde, salicylaldoxime, salicylamide², salicylate de méthyle, salicylate de phényle, trisalicylate de magnésium et de choline, salsalate (acide salicylosalicylicum), flufénisal, désacétylflufénisal, bénomilate³, salazosulfapyridine⁴.

Relations structure-activité (RSA)⁵:

Noyau de base

Position 1:

- fonction carboxylique libre ou estérifiée par un alcool ou un phénol hydrolysable
- fonction aldéhyde ou oxime.

Position 2:

- fonction phénolique libre ou estérifiée par un acide carboxylique.

Position 5:

- halogène (brome ou chlore) renforce l'effet anti-inflammatoire de l'acide salicylique mais diminue celui de l'aspirine,
- 2^e noyau aromatique renforce l'effet anti-inflammatoire de l'acide salicylique mais diminue de moitié celui de l'aspirine.

Substitutions sur le noyau aromatique supplémentaire:

- fluor (position 4) renforce l'effet anti-inflammatoire de l'aspirine (facteur de 3.7) (flufénisal) et de l'acide salicylique (facteur de 7) (désacétylflufénisal)
- fluor (position 2 et 4) renforce l'effet anti-inflammatoire de l'acide salicylique (facteur de 10) (diflunisal) mais diminue de moitié celui de l'aspirine.

¹ Cf. le Tableau 3 pour les indications, la posologie et le choix de spécialités (B, CH, F), le Tableau 4 pour les effets indésirables, le Tableau 5 pour les interactions et le Tableau 6 pour les caractéristiques cinétiques.

² Pas d'effet anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique faible.

³ Ester entre acide acétylsalicylique et paracétamol.

⁴ Estérifiée en position 5 avec un sulfamide: utilisé en pathologie intestinale (Crohn) et plus récemment, pour le traitement de fonds de polyarthrite rhumatoïde (alternative).

⁵ Évaluées en terme de puissance (mg/kg) chez le rat exposé à la caragénine (œdème de la patte).

⁶ Essentiellement analgésique.

83 ch. 2. Modèle généralisé de Pharmacomolécule

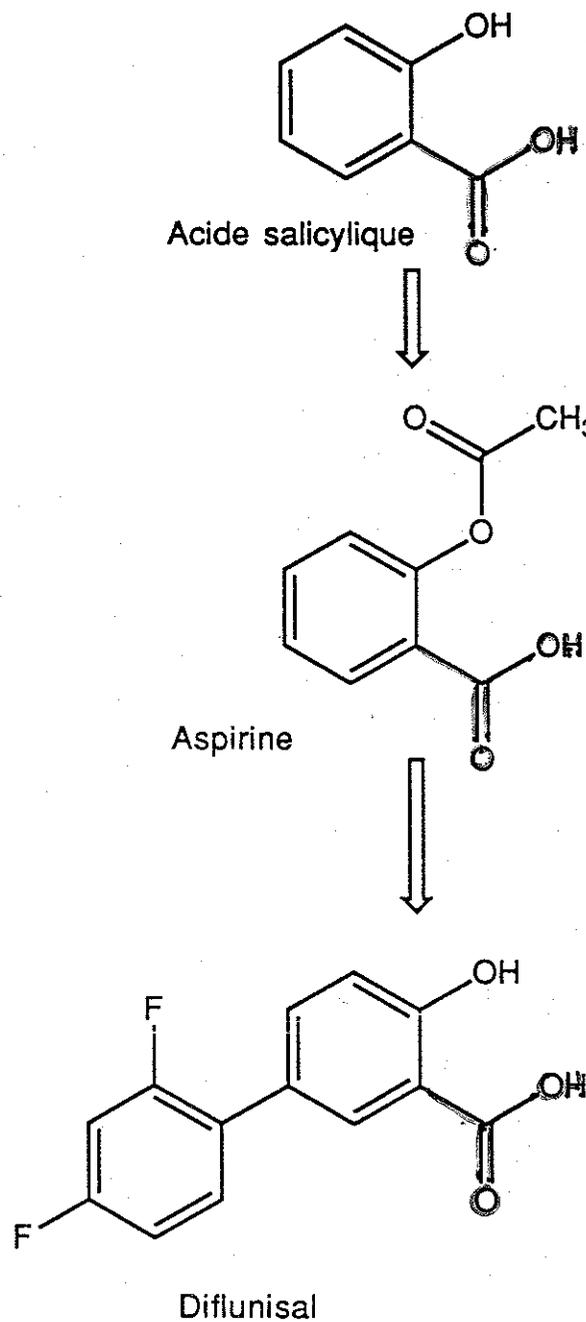


Figure X. Structures de l'acide salicylique, de l'acide O-acetylsalicylique (aspirine) et du diflunisal.

77 ch.1. modifications de structure

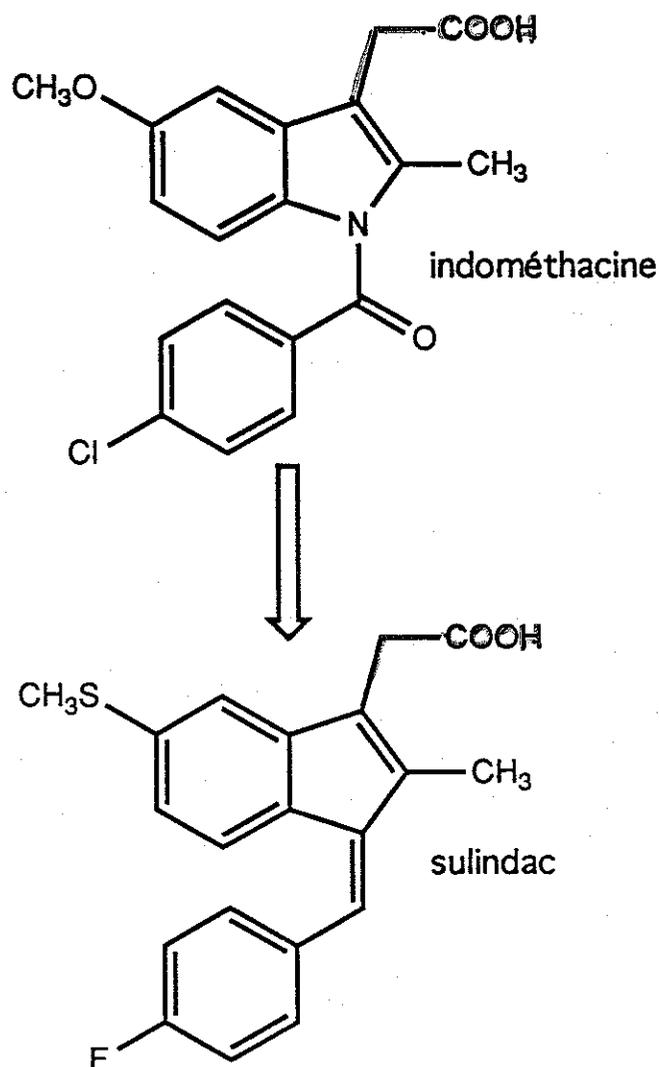
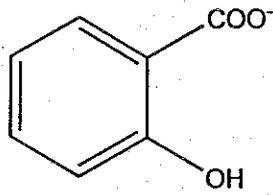
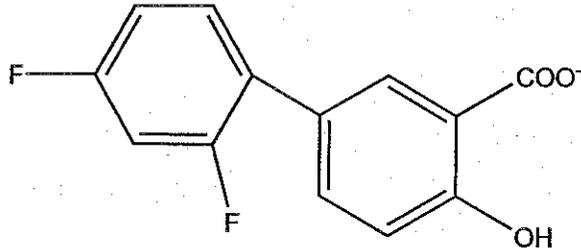


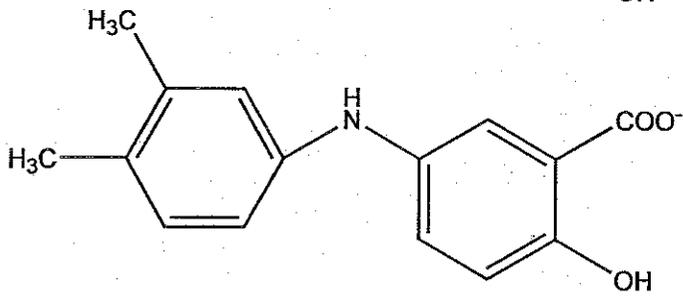
Figure X. Autre exemple d'application du concept de substitution bioisostère (amide - alcène). Il est à noter que ces molécules furent conçues au départ du modèle de la sérotonine, médiateur supposé dans les mécanisme de l'inflammation. L'indométhacine et le sulindac font partie du groupe des dérivés anti-inflammatoires du groupe des acides arylacétiques: ces dérivés sont à la fois anti-inflammatoires et analgésiques. L'indométhacine fut introduite en 1965; elle est employée fréquemment dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde. Le sulindac subit des altérations métaboliques de la fonction sulfoxyde en sulfone (inactive) et en sulfure (actif). Dans les études *in vitro*, seul le métabolite sulfure inhibe la prostaglandine synthétase. La bioisostérie indole-naphtalène permet de rendre compte du naproxène, autre membre des dérivés anti-inflammatoires du groupe des acides arylacétiques.



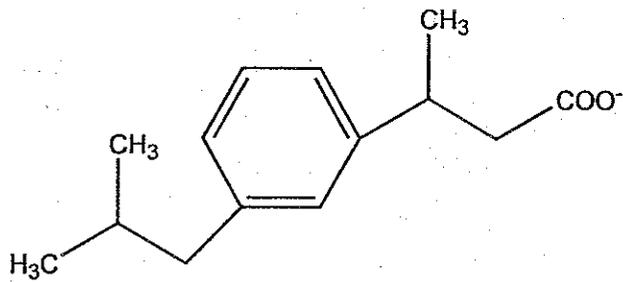
acide salicylique



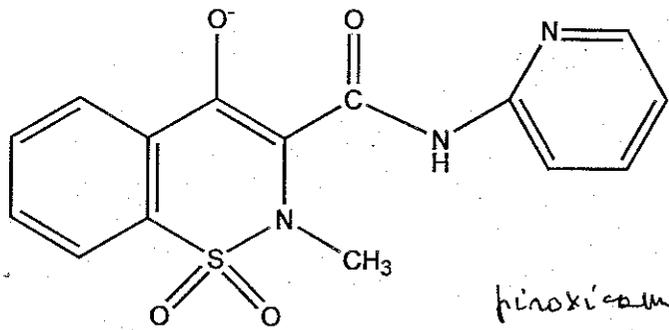
difenisal



ac. mifepristone

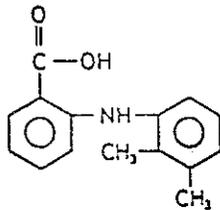


ibuprofène

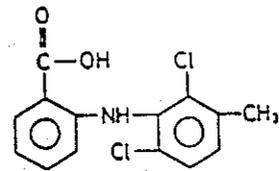


piroxicam

1.2. Dérivés de l'acide anthranilique (fénamates)



acide méfénamique



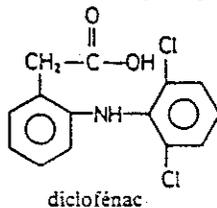
acide méclofénamique

Autres représentants:

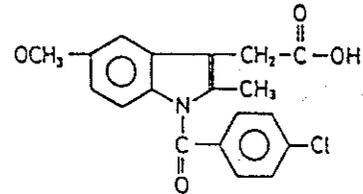
acide flufénamique, acide niflumique, acide tolfénamique, glafénine⁶.

2. Acides arylalcanoïques

2.1. Acides arylacétiques et hétéro-arylacétiques



diclofénac



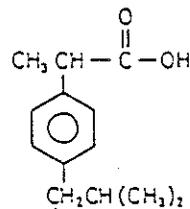
indométacine

pK 4.75

Autres représentants:

acémétacine, acide fenclozique, acide métiazinique, alclofénac, étodoiac, fenclofénac, fentiazac, kétorolac, oxamétacine, sulindac, tolmétine, (zomépirac⁷).

2.2. Acides arylpropioniques



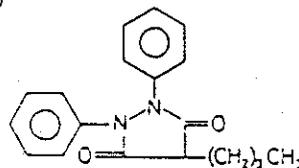
ibuprofène

Autres représentants:

acide bucloxique, acide protizinique, acide tiaprofénique, (bénoxaprofène⁷), carprofène, fenbufène, fénoprofène, flurbiprofène, ibuproxam, indoprofène, kétoprofène, nabumétone, naproxène, pirprofène, suprofène.

3. Acides énoïques

3.1. Dérivés de la pyrazolone (pyrazolidine-diones)



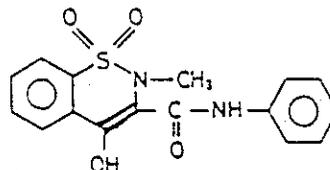
phénylbutazone

pK 4.5

Autres représentants:

aminophénazone⁸, azapropazone, féprazone, mofébutazone, noramidopyrinium (méthanesulfonate sodique), oxyphenbutazone, phénazone⁸, propylphénazone, sulfinpyrazone.

3.2. Oxicames



pK 6.3

piroxicam

Autres représentants:

isoxicam, sudoxicam, ténoxicam.

4. Dérivés non acides:

bufexamac, benzydamine, épirizoïe, flumizole, fluproquazone, proquazone, tiaramide, tioridine.

⁷ Retiré du marché thérapeutique, à cause d'effets indésirables sérieux.

⁸ Essentiellement analgésique et antipyrétique.

Tableau 6: Caractéristiques cinétiques des AINS

	Salicylés	Fénamates	Arylacétates	Aryl-propionates	Pyrazolidines-diones	Oxicames
	AAS; DIF; * = AS	AMEF	DICL; INDOM	IBUP; KETO	PHEN; AZAP	PIRO
Voies d'administration	Généralement <i>per os</i> et rectale mais aussi i.m., i.v. et topique.					
Disponibilité systémique % (effet de premier passage)	~68; —; 80-100*	70	55; 98 ¹	>80; — ²	~95; 83-96	— ²
Temps (h): obtention des pics de conc. (<i>per os</i>)	0.25-0.40; 2; 0.33-2*	2-3	1.5-2; 1-2	1-2; 1-1.5	~2; 3-6	3-5
Tissus de distribution	D'une manière générale, ces substances diffusent dans la plupart des tissus et fluides. Les concentrations trouvées dans la synovie sont les plus documentées et représentent environ 1/3 à 1/2 de la concentration plasmatique. Ces substances pénètrent plus facilement dans les tissus enflammés que dans les tissus non enflammés.					
Lait maternel ³	D'une manière générale, il y a passage dans le lait maternel. Ce passage étant faible, il n'est cliniquement pas significatif lors de traitement à court terme.					
Liaison aux protéines (%)	70-80; 99; 80-95*	90	99; 90	99; 60-90	98-99 ⁴ ; 99	99
Volume de distribution (L/kg)	0.15; —; 0.15*	—	—; 0.3-1.6	—; 0.08-0.1	0.12-0.15; 0.15 ⁵	0.14
Biotransformation	Pour tous ces AINS essentiellement hépatique.					
Métabolites	La métabolisation de ces substances se fait principalement par hydroxylation et évent. par carboxylation. Les métabolites sont peu ou pas actifs sauf pour l'AAS et la PHEN. La glucuroconjugaison est la voie principale conduisant à l'élimination sauf pour l'AS (conjugaison à la glycine = acide salicylurique).					
Excrétion urinaire (%)	95; 95	~50	55-65; 50-60	~60; 85 ⁶	75; 80-95	60-70
Excrétion fécale (%)	traces; <5	20	25-35; 20-40	~40; <10	25; —	~25
Substance inchangée dans les urines (%)	3 ⁷ ; ~20; 3*	traces	<1; 10-15	~4; <1	1; ~60	<10
Demi-vie (h)	0.33; 11; 2-4 ⁸	2-3	1.5; 3-11	~2; ~2	~70 ⁹ ; ~14	45
Zone thérapeutique optimale (mg/L) ¹⁰	20; —; 150-300* ¹¹	4-10	~0.7-2; 0.5-3 ¹²	—; 2	20-150; 70-90	6

AAS = acide acétylsalicylique; DIF = diflusal; AS = acide salicylique; AMEF = acide méfénamique; DICL = diclofenac; INDOM = indométacine; IBUP = ibuprofène; KETO = kétoprofène; PHEN = phénybutazone; AZAP = azapropazone; PIRO = piroxicam.

¹ Valeur *per os*; voie rectale: 80%.

² Ne peut se faire car l'injection i.v. n'est pas réalisable.

³ L'absorption de ces substances est cependant déconseillée lors d'allaitement (ainsi que lors des 6 dernières semaines de grossesse) car il y a risque d'une fermeture prématurée du canal artériel, d'une hypertension pulmonaire et de troubles de la fonction rénale chez le nouveau-né.

⁴ Diminution de la liaison aux protéines si atteinte hépatique et/ou rénale.

⁵ Valeur calculée à partir d'un poids de 80 kg.

⁶ De la dose administrée en 5 jours.

⁷ L'excrétion de salicylate dans les urines est fonction du pH. La valeur donnée correspond à un pH de 5-5.6.

⁸ Valeur donnée pour une dose analgésique. A dose antirhumatismale, la $t_{1/2}$ augmente ($t_{1/2}$ dose-dépendante).

⁹ Valeur tombant à 40 h chez les fumeurs.

¹⁰ Concentrations obtenues à doses thérapeutiques.

¹¹ Pour l'effet anti-inflammatoire.

¹² Une dose > 6 mg/L est toxique.

AI 24

(Roug)

General unwanted effects of NSAIDs

Unwanted effects are common, particularly in the elderly, and include:

- Dyspepsia, nausea and vomiting; also gastric damage in chronic users, with risk of haemorrhage, due to abrogation of the protective effect of PGE_2 on gastric mucosa.
- Skin reactions.
- Reversible renal insufficiency (in individuals who have noradrenergic- or angiotensin-mediated vasoconstriction) due to lack of compensatory PGE_2 -mediated vasodilation.
- 'Analgesic-associated nephropathy'; this can occur following long-continued high doses of NSAIDs (more particularly paracetamol).
- Less commonly liver disorders, bone marrow depression.

Risque d'ulcérations gastro-intestinales lié à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (sauf AAS) au cours des 3 mois précédents (*)

	Risque relatif	Intervalles de confiance (95%)
Contrôles	1	
ibuprofen	2	1,4 - 2,8
50-100 mg) diclofenac	4,2	2,6 - 6,8
MOYENNE	4,5	3,6 - 5,6
naproxène	9,1	5,5 - 15,1
indométacine	11,3	6,3 - 20,3
10-20 mg) piroxicam	13,7	7,1 - 26,3
100 mg) kétoprofène	23,7	7,6 - 74,2

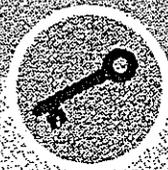
1144 patients ≥ 60 ans présentant un ulcère gastro-intestinal hémorragique.
 Contrôles : 2115 sujets comparables.

(*) Langman M.J.S. et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet 343, 1075-1078, 1994



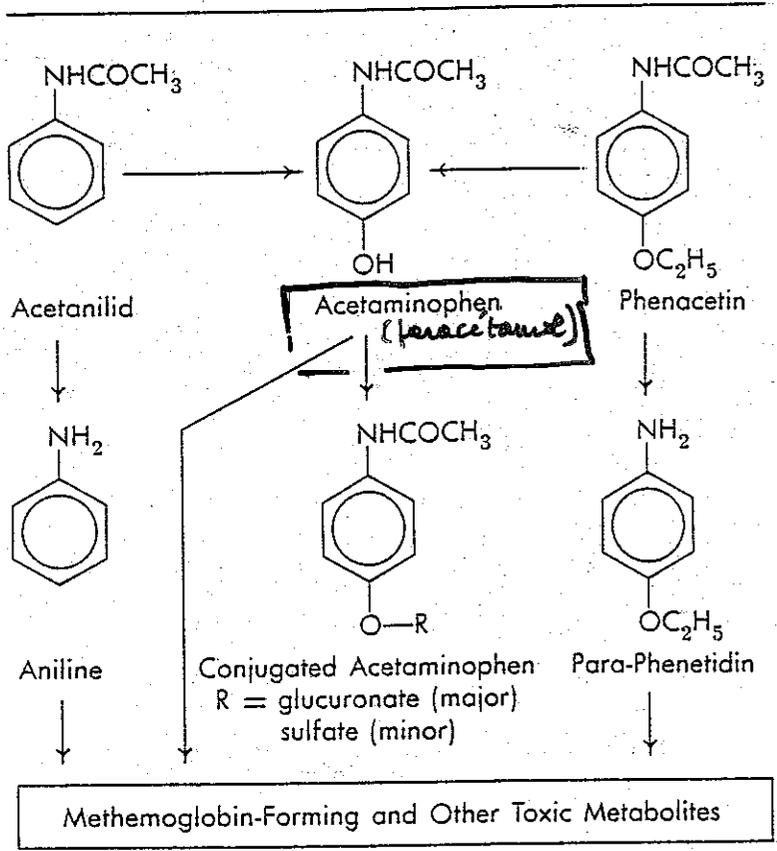
risque de la "confiance"

Aspirin



- Aspirin (acetylsalicylic acid) causes irreversible inactivation of cyclooxygenase, acting on both COX-1 and COX-2.
- In addition to its anti-inflammatory actions, aspirin inhibits platelet aggregation (see Ch. 20) and its main clinical importance now is in the therapy of myocardial infarction (see Ch. 17).
- It is given orally and is rapidly absorbed; 75% is metabolised in the liver.
- Elimination follows first-order kinetics with low doses (half-life 4 hours) and saturation kinetics with high doses (half-life over 15 hours).
- Unwanted effects:
 - with therapeutic doses: some gastric bleeding, usually minimal, is common
 - with large doses: dizziness, deafness and tinnitus ('salicylism'); compensated respiratory alkalosis may occur
 - with toxic doses (e.g. from self-poisoning): uncompensated respiratory acidosis plus metabolic acidosis, the latter seen particularly in children
 - aspirin is epidemiologically linked with an encephalitis (Reye's syndrome) if given to children with viral infections.
- If given concomitantly with warfarin, aspirin can cause a potentially hazardous increase in the risk of bleeding.

Table 29-2. STRUCTURAL FORMULAS OF MAJOR PARA-AMINOPHENOL DERIVATIVES, AND THEIR INTERRELATIONS



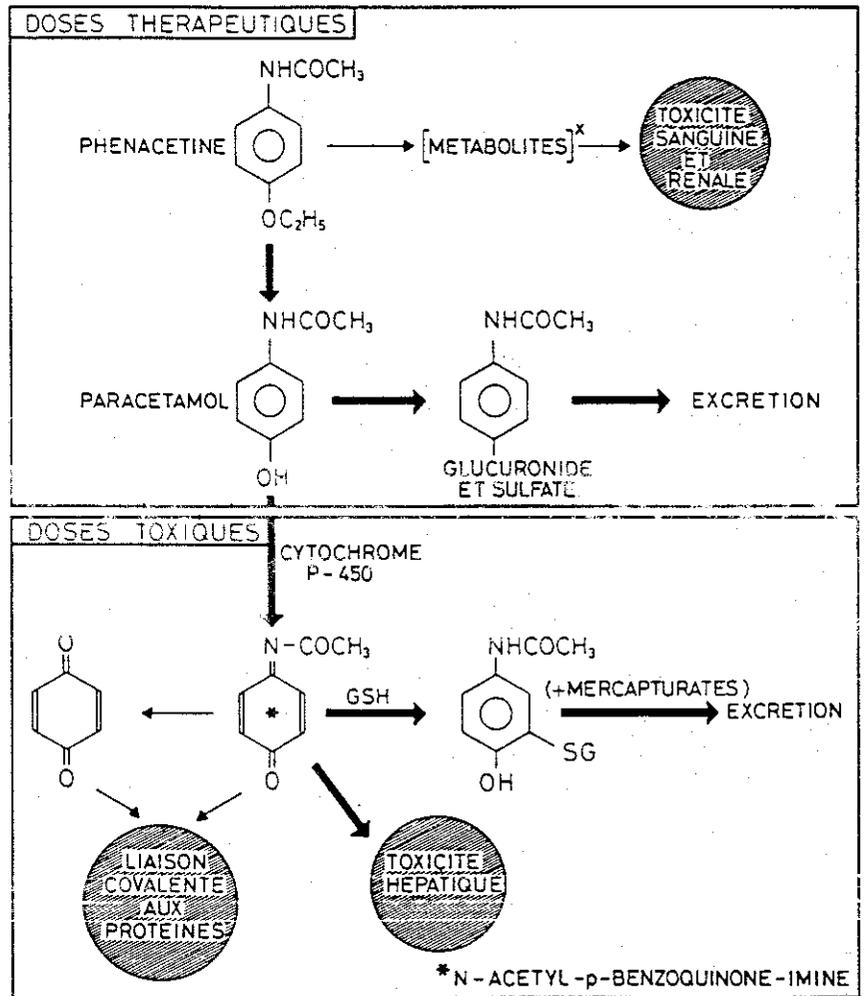


Figure 1. Biotransformation et toxicité hépatique des dérivés de l'aniline.

AI 13

(DiPino)

"Arthrose"

16

(Ne) (Pathol.)

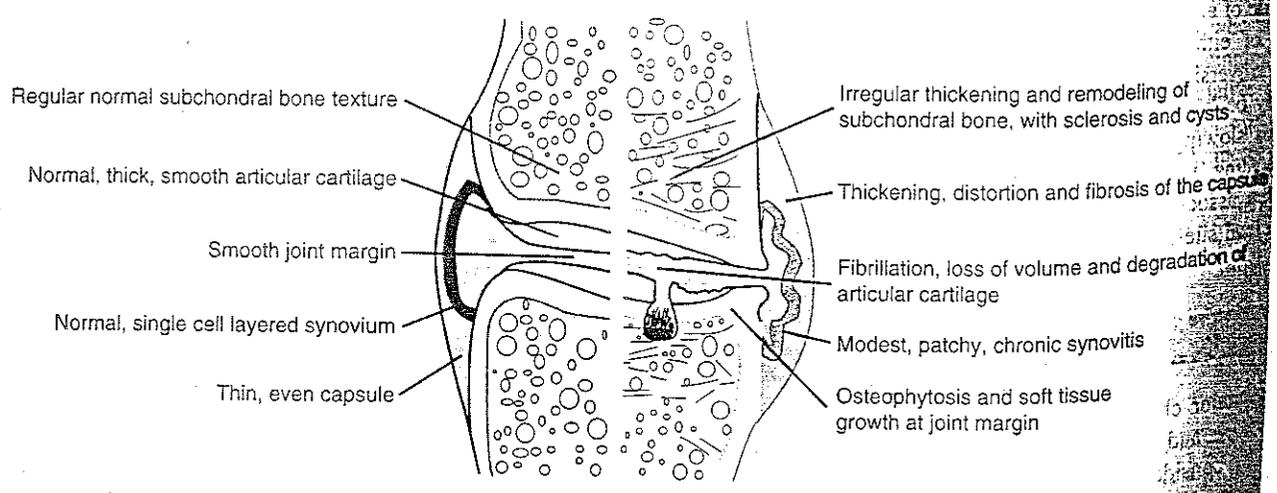


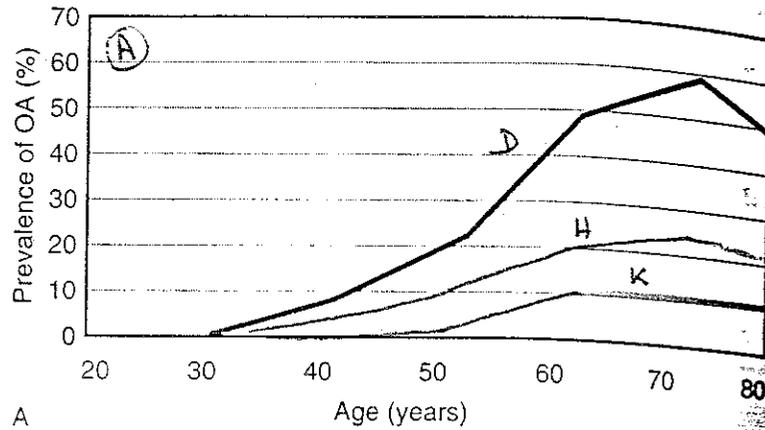
Figure 85.2. Characteristics of osteoarthritis in the diarthrodial joint. (Reproduced from Dieppe P. Osteoarthritis: Clinical features and diagnostic problems, in Klippel JH, Dieppe PA (eds): Rheumatology. London, Mosby-Year Book Europe Limited, 1994, sec. 7, chap. 4, pp 1-16, with permission.)

carfonants douloureux
predominants.

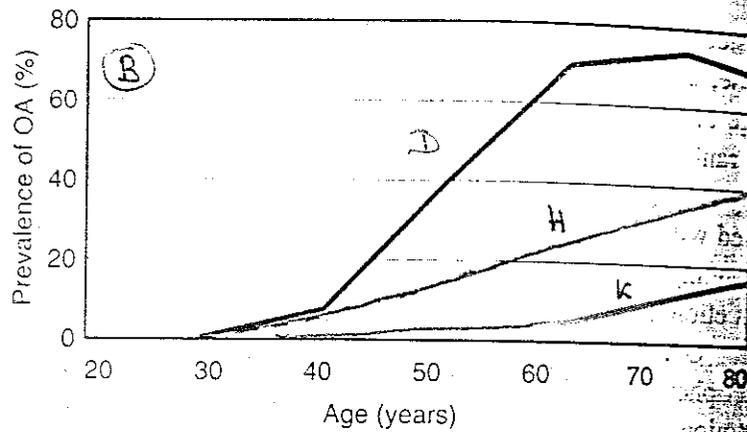
(DiPino)

% de patients ayant un ostéarthrose et montrant une atteinte de

- la hanche (H)
- genoux (K)
- doigts (D)



A
 —DIP Hip Knee



B
 —DIP Hip Knee

Figure 85.1. Prevalence of radiographic osteoarthritis of the hip, knee, and distal interphalangeal (DIP) joints. (A) Men; (B) women. (Adapted from Van Saase JL, Van Romunde LK, Cats A, et al. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 30 other populations. *Ann Rheum Dis* 1989;48:271-280, with permission.)

(Di Pino)

Physiopathologie de l'arthrose

(17)

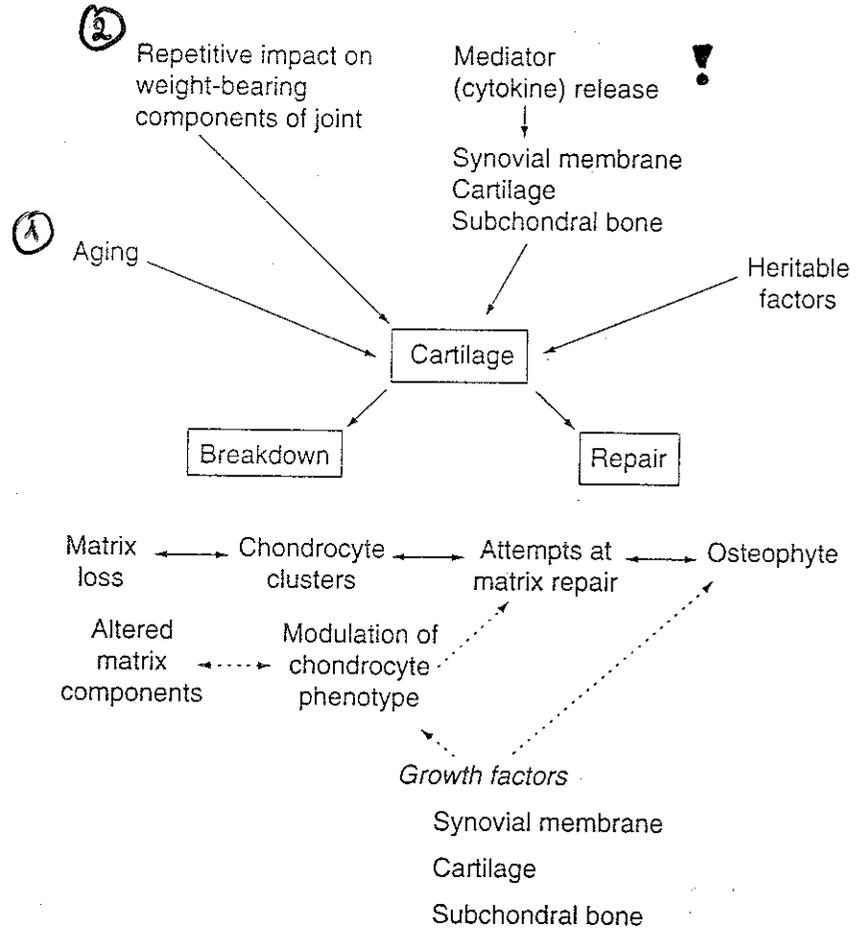


Figure 85.4. Factors contributing to the evolution of osteoarthritis. (From Hamerman D. The biology of osteoarthritis. N Engl J Med 1989;320(2):1322-1330, with permission.)

[composante inflammatoire beaucoup plus faible]

AI 10

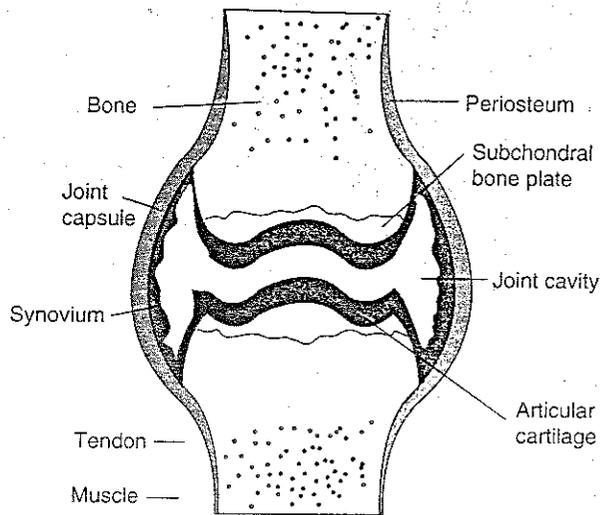
(DiPino)

14

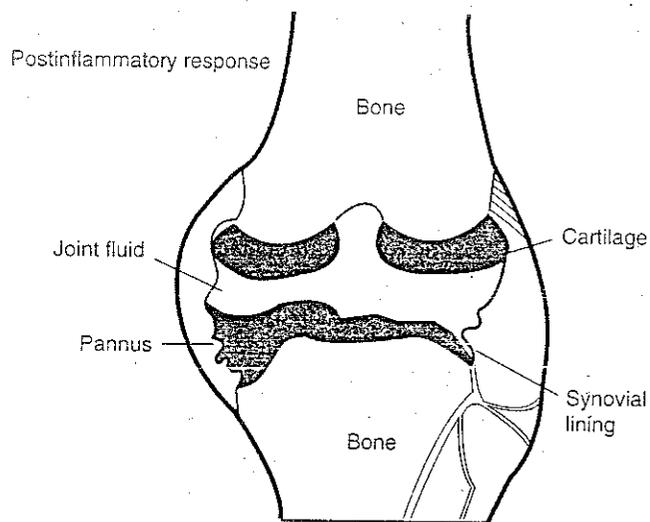
Rhiteumate

1718

DISORDERS OF ORGAN SYSTEMS



A



B

Figure 84.1. (A) Schematic diagram of a normal diarthrodial joint. (B) Schematic diagram of a knee joint with active rheumatoid arthritis showing pannus invading and destroying the cartilage and bone. (Reproduced from the Arthritis Foundation Allied Health Professions Teaching Slide Collection, Copyright © 1980, with permission.)

[components immunologic / inflammatory]
 infiltrate

(DiPino)

13

arthrite
rhumatoïde

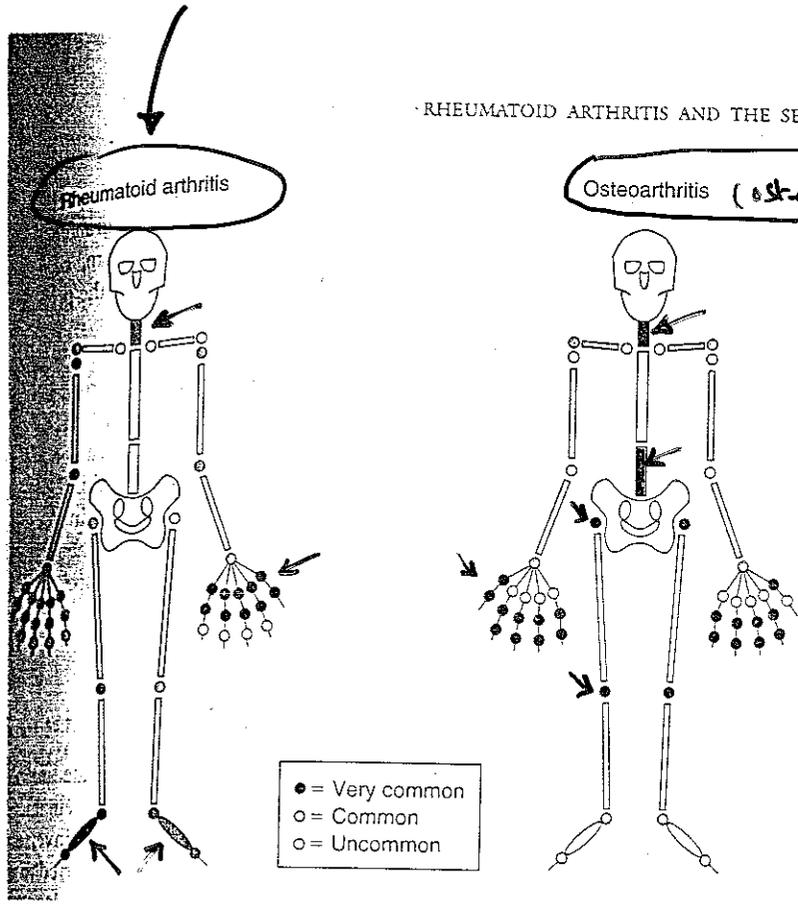


Figure 84.3. Patterns of joint involvement in rheumatoid arthritis and osteoarthritis.

(Di Pino)

réponse T et B et réaction inflammatoire
dans l'arthrite rhumatoïde

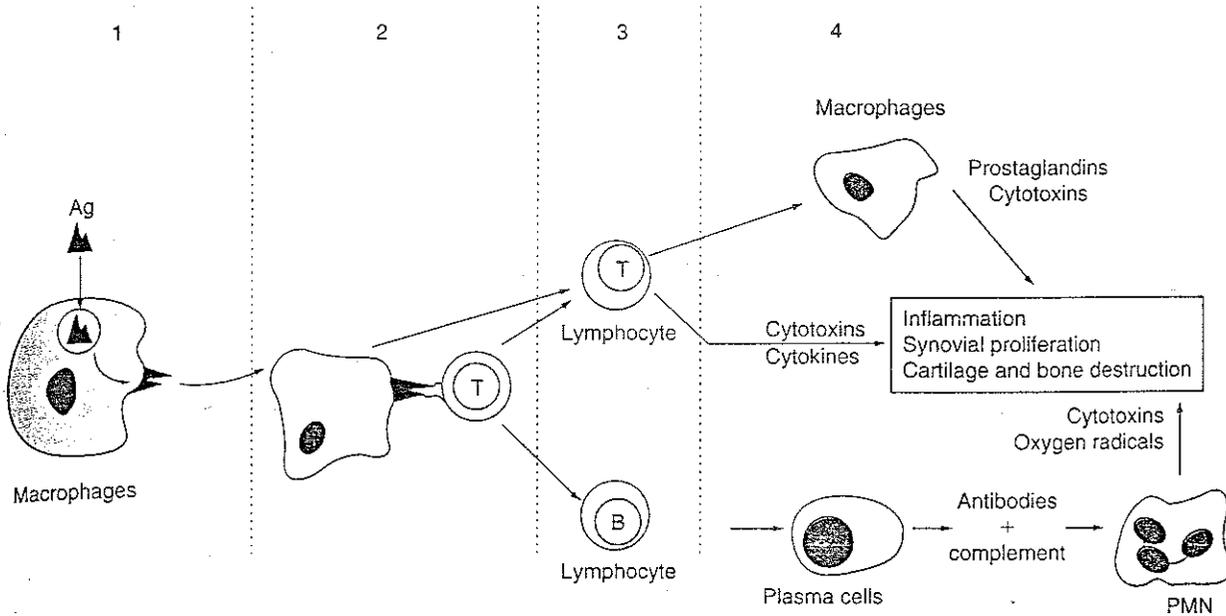


Figure 84.2. Pathogenesis of the inflammatory response. Phase 1: Antigen-presenting cells phagocytizes antigen. Phase 2: Antigen is presented to T lymphocyte. T lymphocyte attaches to antigen at MHC portion of cell wall causing activation. Phase 3: Activated T cell stimulates T and B lymphocyte production, promoting inflammation. Phase 4: Activated T cells and macrophages release factors that promote tissue destruction, increase blood flow, and result in cellular invasion of synovial tissue and joint fluid. Ag, antigen; PMN, polymorphonuclear leukocyte.

→ Immunodifférenciation

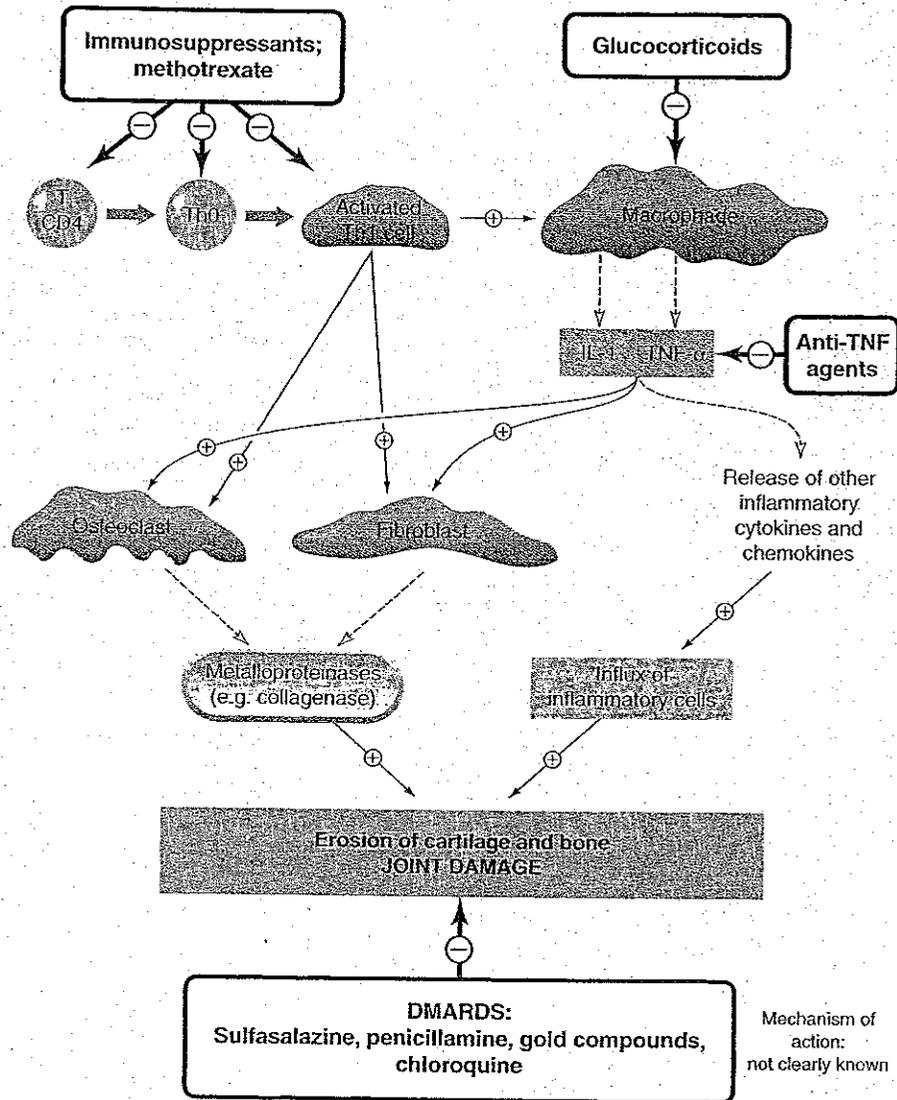


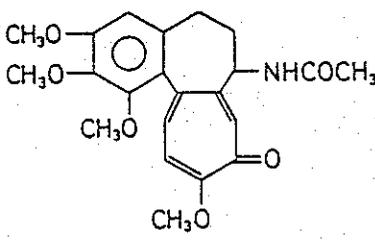
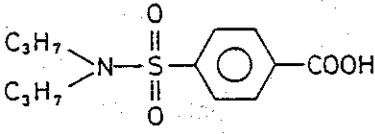
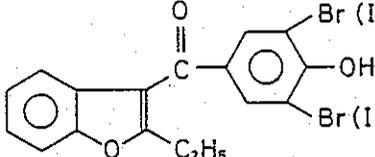
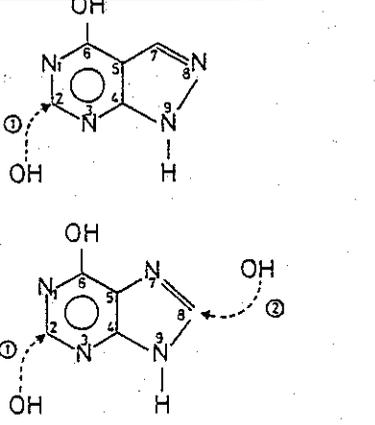
Fig. 16.5 A schematic diagram of the cells and mediators involved in the pathogenesis of rheumatoid joint damage indicating the action of antirheumatoid drugs. The anti-TNF agents are etanercept and infliximab. (IL-1, interleukin-1, TNF- α , tumour necrosis factor- α ; DMARDS, disease-modifying antirheumatoid drugs.)

Antirheumatoid drugs



- The drugs used in rheumatoid disease are the NSAIDs, the disease-modifying antirheumatoid drugs (DMARDs) and the anticytokine agents.
- DMARDs:
 - include sulfasalazine, methotrexate (a folate antagonist), gold compounds, chloroquine (an antimalarial), penicillamine and azathioprine (an immunosuppressant)
 - are slow-acting drugs and can improve symptoms and reduce the inflammatory process
 - retard progress of the disease but do not halt it entirely
- The anticytokine agents (infliximab, etanercept) are biological preparations that target the action of tumour necrosis factor- α — an important mediator of the rheumatoid inflammation— and inhibit its effects.

Tableau 2: Les médicaments de la goutte*: structures chimiques et propriétés pharmacologiques**

Principes actifs (DCI)	Structures chimiques	Propriétés et particularités pharmacologiques
<p>1) colchicine (<i>Colchicum autumnale</i>)</p>		<p>Alcaloïde aux propriétés antimitotiques: empêche la division cellulaire en mitose par inhibition de la polymérisation des constituants des microtubules (tubuline α et β); cette inhibition ralentit également le chimiotactisme des leucocytes attirés par les dépôts synoviaux et articulaires des cristaux d'urate monosodique.</p> <p>N'est pas analgésique et, à l'exception de l'action antigoutteuse, elle n'a pas d'autres activités anti-inflammatoires sauf dans certains cas dermatologiques (cf. Tableau 14, ch. 46).</p>
<p>2) probénécide</p> <p><i>N'est pas un inhibiteur de la réabsorption</i></p>		<p>Agent uricosurique: à ce titre inhibe en principe la réabsorption tubulaire de l'acide urique (tube proximal) au profit de la sécrétion, bien que cette balance soit inversée à des doses minimales (action anti-uricosurique dite paradoxale).</p> <p>Alternativement, inhibe la sécrétion tubulaire des pénicillines et céphalosporines (tube proximal) au profit de la réabsorption: en conséquence, la concentration plasmatique de ces antibiotiques est augmentée.</p>
<p>3) benzbromarone (benziodarone)</p>		<p>Agents uricosuriques dépourvus d'action anti-uricosurique (paradoxale), dans la gamme de concentrations utilisées chez l'homme.</p>
<p>4) AINS*** (acide acétylsalicylique, azapropazone, diclofénac, indométacine, naproxène, piroxicam, sulfinpyrazone, ténoxicam)</p>		<p>Agents uricosuriques. L'action uricosurique est totalement dépendante de la dose (> 4-5 g par 24 h chez l'adulte), dans le cas de l'acide acétylsalicylique. A moins de 3 g par 24 h, l'action de cet AINS est anti-uricosurique (paradoxale).</p>
<p>5) allopurinol</p> <p>hypoxanthine</p>		<p>Inhibiteur compétitif (doses inférieures) et non-compétitif (doses supérieures) de la xanthine oxydase. L'allopurinol est également métabolisé en alloxanthine (+ OH[⊖]) par la xanthine oxydase <i>in vivo</i>. Ce métabolite est également un inhibiteur non-compétitif de la xanthine oxydase.</p> <p>L'hypoxanthine est métabolisée chez l'homme en xanthine (+ OH, ①) puis en acide urique (+ OH, ②) par la xanthine oxydase. Ainsi, l'allopurinol (et partiellement l'alloxanthine) contribuent à diminuer progressivement les taux plasmatiques d'acide urique. En contrepartie, les concentrations plasmatiques d'hypoxanthine et de xanthine ont tendance à augmenter. Plus solubles que l'acide urique, ces xanthines sont excrétées plus rapidement par les reins, où elles ne risquent pas, en principe, de cristalliser.</p>

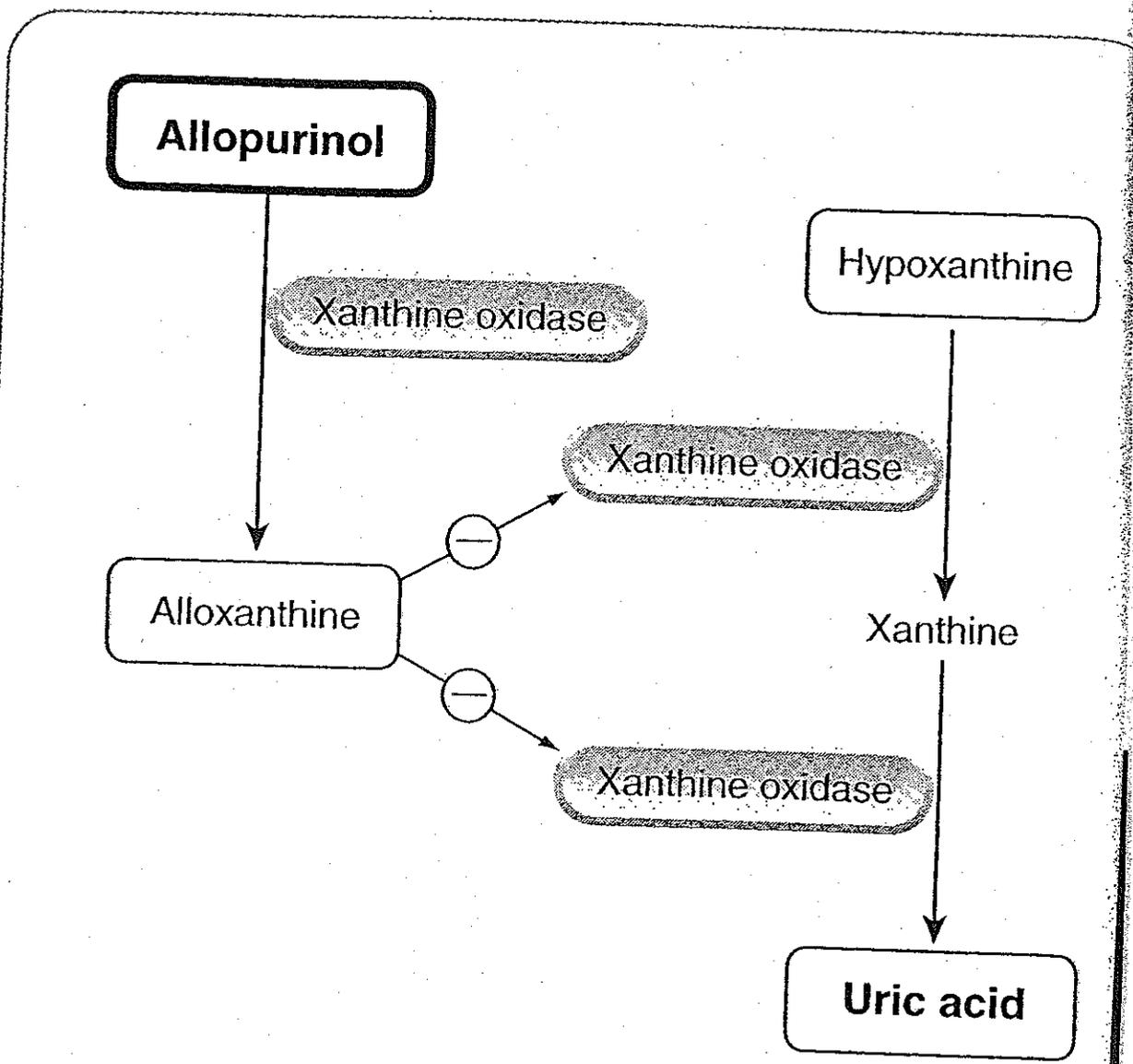


Fig. 16.4 Inhibition of uric acid synthesis by allopurinol.
(See text for details.)

Drugs used in gout

- Allopurinol inhibits uric acid synthesis.
- Probenecid increases uric acid excretion.
- Colchicine reduces leucocyte migration into joints.
- NSAIDs have anti-inflammatory action and reduce pain.



AI 29

(Roug)

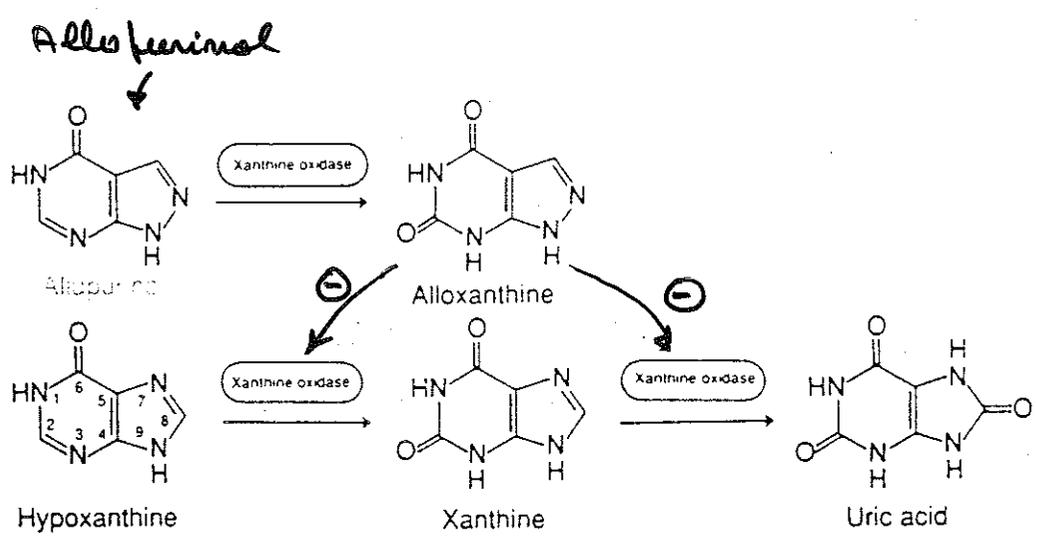


Fig. 12.2 Inhibition of uric acid synthesis by allopurinol.
(See text for details.)

AI 28

(Di Pino)

TABLE 86.2. DRUGS CAPABLE OF INDUCING
HYPERURICEMIA AND GOUT

Diuretics	Nicotinic acid
Salicylates (<2 g/d)	Ethanol
Pyrazinamide	L-Dopa
Ethambutol	Cytotoxic drugs

Principales indications des antinflammatoires

Indication	choix thérapeutique	remarques
1. Rhumatismes inflammatoires		
Rhumatisme articulaire aigu	- aspirine (4-6 g) - prednisone	- utilisation de formes galéniques appropriées
Polyarthrite rhumatoïde	- AINS (Cox 2) - (antipaludéens) - (chrysothérapie) - corticostéroïdes - immunosuppresseurs - anti-TNF-alpha	- traitement au long cours sous surveillance d'un spécialiste
spondylarthrite ankylosante	- AINS	- études à propos des anti-TNF-alpha
2. Rhumatismes dégénératifs		
arthrose	- paracétamol - AINS en cas de composante inflammatoire - inhibiteur cox-2 si patient à risque d'ulcère	- traitement de longue durée chez sujet âgé !!
3. Rhumatismes abarticulaires (épicondylite, synovite, ... syndromes lombaires et cervicaux)	- paracétamol (souvent insuffisant) - AINS - corticostéroïdes	- la recherche et l'élimination de la cause est essentielle - thérapeutiques non-pharmacologiques après diagnostic correct
4. Arthropathies métaboliques		
goutte (crise)	- colchicine - AINS (aspect inflammatoire)	- traitement à instaurer et à arrêter rapidement
goutte (chronique)	- allopurinol / benzbromarone	- recherche de la cause - conseils diététiques

Principaux effets indésirables des anti-inflammatoires (sauf inhibiteurs Cox-2)

(adapté de Schorderet, édition 1998)

1. AINS et analogues

Type d'effet	médicaments	mécanismes / recommandations
Toxicité gastrointestinale - ulcérations hémorragiques	- AINS (tous)	- inhibition de la cyclooxygénase 1 - potentialisation par l'alcool - relation avec la dose et la vitesse d'élimination
- dyspepsie, nausées...	- AINS	- très variable (changer de produit ou de voie d'administration)
Hypersensibilité/allergies de type I (rash, urticaire, oedème de Quincke)	- aspirine - autres AINS	- dépend du produit et des sensibilités individuelles (interroger le patient)
Bronchospasme	- aspirine - autres AINS	- formation favorisée des leucotriènes
Troubles auditifs (tinnitus)	- aspirine	- transitoire
Syndrome de Reye	- aspirine	- rare (1/200.000) et chez l'enfant - encéphalopathie et insuffisance hépatique (mortalité importante) - association à des infections virales
Toxicité rénale aiguë	- potentiellement pour tous les AINS	- quasi-toujours en association avec d'autres médicaments néphrotoxiques (ex.: aminoglycosides)
Toxicité rénale chronique (néphropathie aux analgésiques)	- phénacétine (retirée) -	- autres analgésiques (y compris paracétamol) si pris de façon chronique à doses élevées
Hypersensibilité/allergie de Type II avec conséquences hématologiques (granulocytopénie/agranulocytose, anémie aplastique, thrombopénie)	- phenylbutazone - glafénine	- forte association à un produit spécifique (retrait du marché)

2. autres anti-inflammatoires

corticoides	- toxicité gastrointestinale - toxicité générale des corticoides (voir cours spécifique)
méthotrexate	- fibrose hépatique, anémie, granulocytopénie, mucites
ciclosporine	- insuffisance rénale
colchicine	- nausées, vomissements, diarrhée
chroquine et analogues	- atteintes oculaires (dépôts cornéens; rétinopathies), anémie hémolytique
chrysothérapie (sels d'or)	- rash, crampes abdominales, diarrhées, insuffisance rénale, atteintes hématologiques, ulcères de la bouche
pénicillamine	- rash, stomatites, atteintes hématologiques (antagonisme avec les sels d'or [chélation])



REMBOURSE
EN "Bf"

CELEBREX[®]

(CELECOXIB)

Bruxelles, le 1^{er} décembre 2001

Cher Confrère,

Les laboratoires Pharmacia et Pfizer ont le plaisir de vous annoncer que CELEBREX[®] est remboursé en catégorie "Bf" à partir du 1^{er} décembre 2001.

Vous pouvez prescrire CELEBREX[®] dans ses deux indications enregistrées:
L'ARTHROSE et la POLYARTHRITE RHUMATOÏDE*.

De manière schématique, voici le critère Bf
(le texte complet et officiel se trouve en annexe)

PATIENTS ET DIAGNOSTIC:

Arthrose: Patients âgés de 65 ans et plus

Polyarthrite rhumatoïde: Tout âge**
Diagnostic documenté dans le dossier médical (établi par un rhumatologue ou un interniste)

1^{ÈRE} DEMANDE : POUR UNE PÉRIODE DE 6 MOIS (180 JOURS)

Arthrose: maximum 3 boîtes de 100 mg ou de 200 mg

Polyarthrite rhumatoïde: maximum 6 boîtes de 100 mg (posologie = 2x100 mg/jour)
maximum 12 boîtes de 200 mg (posologie = 2x200 mg/jour)

DEMANDE DE RENOUVELLEMENT: PAR PÉRIODE DE 12 MOIS (360 JOURS)

Arthrose: maximum 6 boîtes de 100 mg ou de 200 mg

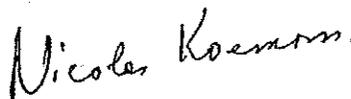
Polyarthrite rhumatoïde: maximum 12 boîtes de 100 mg (posologie = 2x100 mg/jour)
maximum 24 boîtes de 200 mg (posologie = 2x200 mg/jour)

Pour toute information complémentaire, n'hésitez pas à contacter notre délégué(e) médical(e) ou notre numéro vert, le **0800-20077**.

Nous vous prions d'agréer, cher Confrère, nos salutations distinguées.



Dr. Henri Pintens
Directeur Médical Pfizer S.A.



Dr. Nicolas Kormoss
Medical Affairs Director Pharmacia

*Voir notice scientifique

** Le celecoxib n'est pas indiqué chez l'enfant

PHARMACIA 

I.N.: 0112/24/440



FORMULAIRE DE DEMANDE

I - Identification du bénéficiaire (nom, prénom, n° d'affiliation):

Nom: _____

Prénom: _____

N° d'affiliation: _____

II - Première demande [point a) du paragraphe 195 du chapitre IV de l'AR du 2-9-1980]:

1. Je soussigné, docteur en médecine, certifie que le patient mentionné ci-dessus est âgé d'au moins 65 ans et présente une arthrose dont les poussées hyperalgiques ne répondent pas suffisamment au traitement avec le paracétamol utilisé à doses optimales. De ce fait, ce patient nécessite de recevoir le remboursement d'un traitement avec la spécialité CELEBREX. Je sollicite le remboursement des conditionnements dont le nombre et le dosage nécessaires au traitement sont mentionnés ci-dessous. Je sais que le remboursement de cette spécialité est conditionné par la non-administration concomitante d'autre(s) médicament(s) anti-inflammatoire(s) non-stéroïdien(s) et j'en ai personnellement averti mon patient:

Traitement avec une posologie de 200 mg par jour de traitement:

- 1.1. Pendant une période de 180 jours remboursement de ____ (maximum 3) conditionnement(s) de 60 caps. à 100 mg;
1.2. Pendant une période de 180 jours remboursement de ____ (maximum 3) conditionnement(s) de 30 caps. à 200 mg;

2. Je soussigné, docteur en médecine, certifie que le patient mentionné ci-dessus est atteint d'arthrite rhumatoïde. De ce fait, ce patient nécessite de recevoir le remboursement d'un traitement avec la spécialité CELEBREX. Je sollicite le remboursement des conditionnements dont le nombre et le dosage nécessaires au traitement sont mentionnés ci-dessous. Je sais que le remboursement de cette spécialité est conditionné par la non-administration concomitante d'autre(s) médicament(s) anti-inflammatoire(s) non-stéroïdien(s) et j'en ai personnellement averti mon patient. J'atteste que je dispose dans le dossier médical du patient concerné d'un rapport établi par un médecin spécialiste en rhumatologie ou en médecine interne confirmant le diagnostic:

Traitement avec une posologie de 200 mg par jour:

- 2.1. Pendant une période de 180 jours remboursement de ____ (maximum 6) conditionnement(s) de 60 caps. à 100 mg;

Traitement avec une posologie de 400 mg par jour:

- 2.2. Pendant une période de 180 jours remboursement de ____ (maximum 12) conditionnement(s) de 30 caps. à 200 mg;

III - Demande de prolongation [point d) du paragraphe 195 du chapitre IV de l'AR du 2-9-1980]:

3. Je soussigné, docteur en médecine, atteste que, chez le patient qui est mentionné ci-dessus et qui a déjà reçu le remboursement de la spécialité CELEBREX dans le cadre d'un traitement de poussées hyperalgiques d'arthrose, la continuation du traitement est médicalement justifiée. De ce fait, ce patient nécessite de recevoir la prolongation du remboursement de la spécialité CELEBREX. Je sollicite le remboursement des conditionnements dont le nombre et le dosage nécessaires au traitement sont mentionnés ci-dessous. Je sais que le remboursement de cette spécialité est conditionné par la non-administration concomitante d'autre(s) médicament(s) anti-inflammatoire(s) non-stéroïdien(s) et j'en ai personnellement averti mon patient:

Prolongation d'un traitement avec une posologie de 200 mg par jour de traitement:

- 3.1. Pendant une période de 360 jours remboursement de ____ (maximum 6) conditionnement(s) de 60 caps. à 100 mg;
3.2. Pendant une période de 360 jours remboursement de ____ (maximum 6) conditionnement(s) de 30 caps. à 200 mg;

4. Je soussigné, docteur en médecine, atteste que, chez le patient qui est mentionné ci-dessus et qui a déjà reçu le remboursement de la spécialité CELEBREX dans le cadre d'un traitement d'une arthrite rhumatoïde, la continuation du traitement est médicalement justifiée. De ce fait, ce patient nécessite de recevoir la prolongation du remboursement de la spécialité CELEBREX. Je sollicite le remboursement des conditionnements dont le nombre et le dosage nécessaires au traitement sont mentionnés ci-dessous. Je sais que le remboursement de cette spécialité est conditionné par la non-administration concomitante d'autre(s) médicament(s) anti-inflammatoire(s) non-stéroïdien(s) et j'en ai personnellement averti mon patient:

Prolongation d'un traitement avec une posologie de 200 mg par jour:

- 4.1. Pendant une période de 360 jours remboursement de ____ (maximum 12) conditionnement(s) de 60 caps à 100 mg;

Prolongation d'un traitement avec une posologie de 400 mg par jour:

- 4.2. Pendant une période de 360 jours remboursement de ____ (maximum 24) conditionnement(s) de 30 caps à 200 mg;

IV - Identification du médecin (nom, prénom, adresse, n° INAMI):

N° INAMI: _____

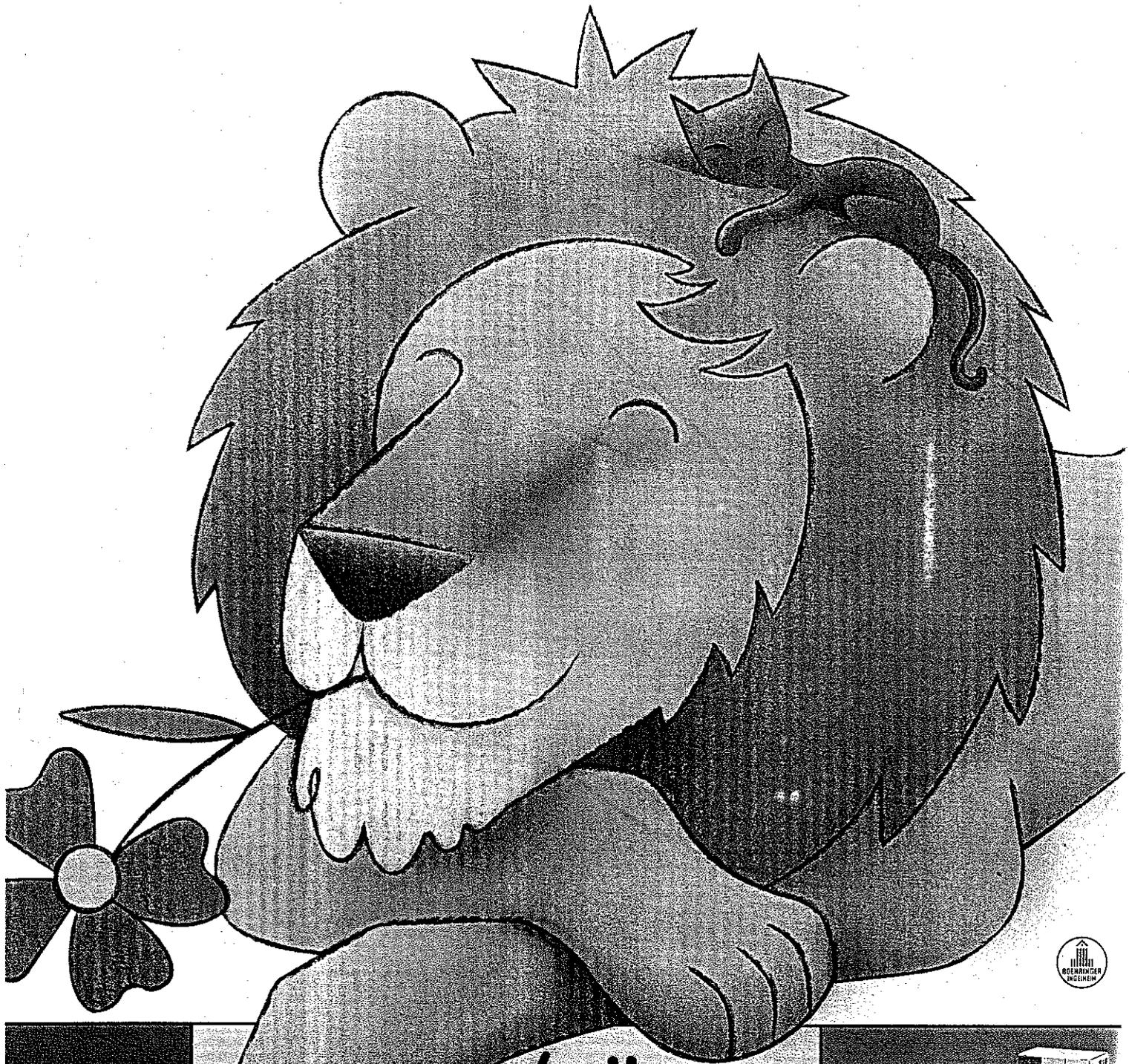
Date: []-[]-[]-[]-[]-[]

Signature: _____

Cachet:

MOBIC®

LA FORCE TRANQUILLE



Arthrose : 1/2 comprimé par jour.

Polyarthrite rhumatoïde et
spondylarthrite ankylosante :
1 comprimé ou 1 suppositoire par jour.



EFFETS INDESIRABLES GASTRO-INTESTINAUX DU MELOXICAM

Le méloxicam (MOBIC) est un antiinflammatoire non stéroïdien (AINS) qui, in vitro, inhibe davantage la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) que la cyclo-oxygénase-1 (COX-1). COX-1 et COX-2 sont des iso-enzymes de la cyclo-oxygénase, une enzyme intervenant dans la synthèse des prostaglandines [voir Folia de juillet 1996]. La COX-1 est constitutionnelle (c.-à-d. active en permanence) et se retrouve principalement au niveau des reins, de l'estomac et des plaquettes sanguines; la COX-2 se forme dans des cellules inflammatoires activées. L'hypothèse a été émise que l'inhibition préférentielle de la COX-2 pourrait entraîner une meilleure tolérance de ce type d'AINS, en particulier sur le plan digestif. Ce n'est que par la collecte de données cliniques que cette hypothèse pourra être vérifiée. L'information disponible actuellement provient d'études cliniques contrôlées réalisées avant et après commercialisation, et de notifications spontanées récoltées dans le cadre de la pharmacovigilance.

Certaines études contrôlées suggèrent que l'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux du méloxicam serait inférieure à celle observée avec d'autres AINS. Vu les limites des essais cliniques (nombre limité de patients recrutés, sujets sélectionnés,...), ces résultats demandent à être confirmés.

Les notifications spontanées d'effets indésirables gastro-intestinaux concernant le méloxicam reçues par le Centre Belge de Pharmacovigilance depuis sa mise sur le marché (mars 1997) ont été rassemblées.

- 10 cas d'ulcération gastro-duodénale ont été rapportés. Il s'agissait de patients âgés (âge moyen: 76 ans) chez qui la réaction indésirable est généralement survenue quelques jours après le début du traitement. Tous les patients ont été hospitalisés. La réaction a entraîné le décès dans 3 cas.

- On a également rapporté un cas d'ulcération oesophagienne chez un patient ayant des antécédents d'hernie hiatale.

Au niveau international, des cas d'ulcération gastro-duodénale, avec ou sans hémorragie, ont été rapportés; quelques-uns ont eu une évolution fatale.

Même si le nombre d'effets indésirables gastro-intestinaux rapportés en Belgique avec le méloxicam paraît important, des données de pharmacovigilance spontanée ne permettent pas de se prononcer quant à l'incidence de ces effets indésirables et de comparer ces données à celles collectées pour les autres AINS. Il est également possible que certains médecins aient prescrit le méloxicam à des patients à risque (par exemple des patients âgés ou ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodénal) dans l'espoir que le produit présente une meilleure tolérance digestive que les autres AINS.

Comme pour tout AINS, la plus grande prudence s'impose chez les sujets âgés ou présentant des antécédents d'ulcère gastro-duodénal et, chez ces patients, la posologie journalière doit être maintenue aussi basse que possible.

Syndrome de l'ABS

SciFinder Schola

Meloxicam

Registry Number: 71125-38-7

CA Index Name: 2H-1,2-Benzothiazine-3-carboxamide, 4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-, 1,1-dioxide (9CI)

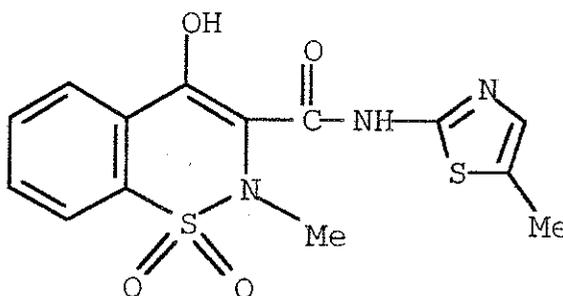
Other Names: Meloxicam; Metacam; Mobec; Mobic; UH-AC 62XX

Formula: C₁₄H₁₃N₃O₄S₂

STN Files: CAPLUS, ADISINSIGHT, AGRICOLA, ANABSTR, BIOBUSINESS, BIOSIS, CA, CANCERLIT, CBNB, CHEMCATS, CIN, CSCHEM, DDFU, DRUGNL, DRUGPAT, DRUGU, DRUGUPDATES, EMBASE, IPA, MEDLINE, MRCK, PHAR, PROMT, TOXLINE, TOXLIT, USAN, USPATFULL, VETU

(Additional Information is available through STN International. Contact your information specialist, a local CAS representative, or the CAS Help Desk for Assistance)

Deleted Registry Number(s): 133687-22-6



~157 References

Database
REGISTRY

SciFinder Schola

Piroxicam

Registry Number: 36322-90-4

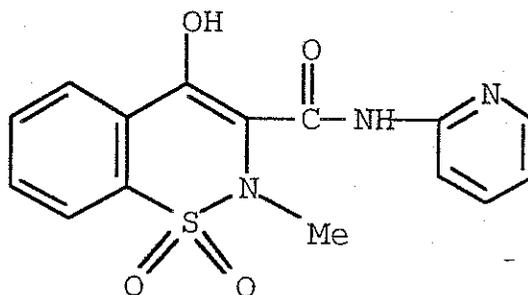
CA Index Name: 2H-1,2-Benzothiazine-3-carboxamide, 4-hydroxy-2-methyl-N-2-pyridinyl-, 1,1-dioxide (9CI)

Other Names: 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide; Baxo; CHF 1251; Feldene; NSC 666076; Piroftal; Piroxicam; Pyroxicam; Roxicam

Formula: C₁₅H₁₃N₃O₄S

STN Files: CAPLUS, ADISINSIGHT, AGRICOLA, ANABSTR, BEILSTEIN, BIOBUSINESS, BIOSIS, CA, CANCERLIT, CASREACT, CBNB, CHEMCATS, CHEMLIST, CIN, CSCHEM, DDFU, DRUGPAT, DRUGU, DRUGUPDATES, EMBASE, GMELIN, IFICDB, IFIPAT, IFIUDB, IPA, MEDLINE, MRCK, MSDS-OHS, NIOSHTIC, PHAR, PROMT, RTECS, SPECINFO, TOXLINE, TOXLIT, USAN, USPATFULL, VETU

(Additional Information is available through STN International. Contact your information specialist, a local CAS representative, or the CAS Help Desk for Assistance)



Dmc,

Discontinuation n'est pas la fin de la fonction...

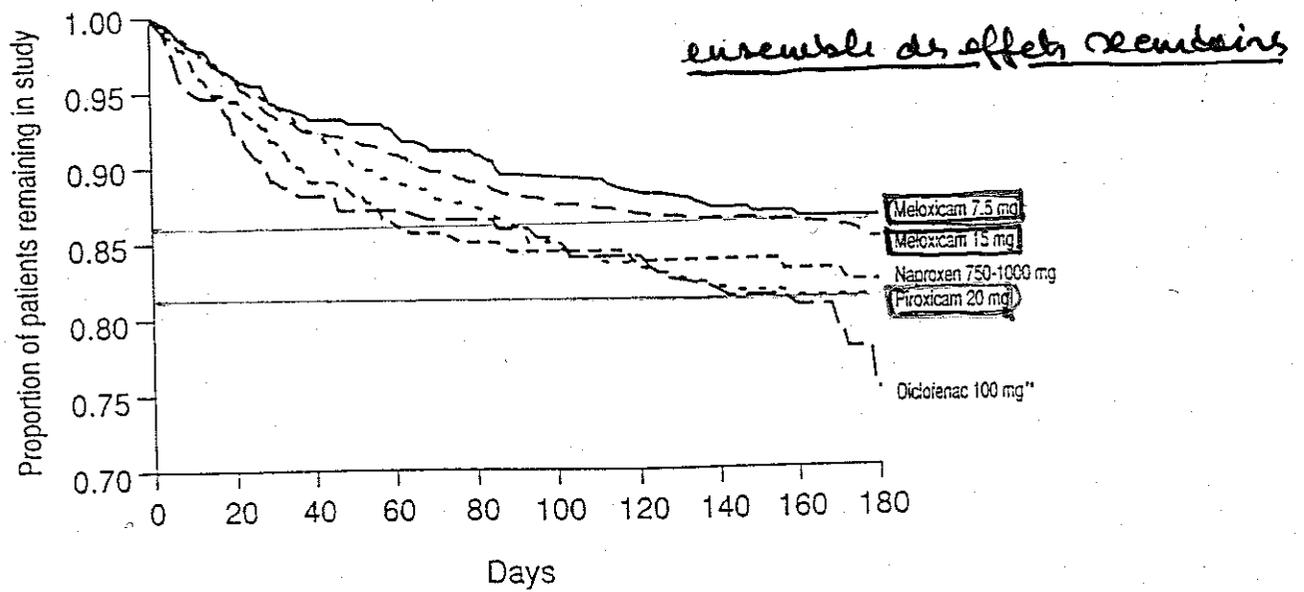


FIG. 6.—Discontinuations due to an adverse event over time in the whole patient population. ** $P < 0.05$ compared with meloxicam 7.5 mg and meloxicam 15 mg.