

Dossier n° 00961

ALGESAL SURACTIVE
Dossier Pharmacologique

ALGESAL Suractivé

- Dossier de validation -

- EXPERTS -

Expertise et synthèse préclinique (toxicologie, pharmacologie et pharmacocinétique) :

- Professeur Christian JACQUOT, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Chatenay-Malabry, Rue Jean-Baptiste Clément, 92290 Chatenay-Malabry

Expert Pharmacologue-Toxicologue agréé auprès du Ministère de la Santé (B.O. 10, 1984).

- Madame Marie-Odile CHRISTEN, Responsable du Département Préclinique Laboratoire LTM, 42, rue Rouget de Lisle 92151 SURESNES Cédex

Expert Pharmacologue-Toxicologue agréé auprès du Ministère de la Santé (par arrêté du 27.10.87, liste n° 86-9)
27, avenue Marceau, 75116 PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

LABORATOIRE DE PHARMACODYNAMIE
ET PHARMACOCINÉTIQUE

Rue Jean-Baptiste Clément
92296 CHÂTENAY-MALABRY CEDEX

☎ 46 83 53 30

Professeur Christian JACQUOT

CHÂTENAY, LE

Je soussigné, JACQUOT Christian, Professeur de Pharmacologie, Expert Pharmacologue-Toxicologue agréé auprès du Ministère de la Santé (B.O. 10, 1984) certifie avoir été sollicité par les Laboratoires LTM, 42, rue Rouget de Lisle 92151 SURESNES Cédex, pour analyser, dans le cadre des validations, le dossier pharmacologique de leur spécialité **ALGESAL** Suractivé produit topique qui contient deux principes actifs distincts :

- . un antiinflammatoire salicylé : le salicylate de diéthylamine
- . un anesthésique local de surface : la myrtécaïne.

La formule du produit est la suivante :

Principes actifs :

Salicylate de diéthylamine		10,0 g
soit		
Acide salicylique	6,54 g	
Diéthylamine	3,46 g	
Myrtécaïne		1,00 g

Excipients :

Condensat d'huile de ricin et d'oxyde d'éthylène	4,30 g
Stéarate d'éthylène glycol	10,00 g
Monostéarate de glycérol	2,00 g
Acide chlorhydrique concentré	0,30 g
Alcool céthylique	7,50 g
Stéarate de polyoxyéthylène glycol 300	3,70 g
Paraffine liquide légère	9,30 g
Glycérides polyoxyéthylène glycolysés	3,20 g
Composition Lavandin	0,50 g
Eau purifiée	q.s.p. 100 g

La monographie de ce produit a été approuvée en 1985 par la commission de contrôle des dictionnaires des spécialités pharmaceutique avec l'indication "traitement local des douleurs et contusions en traumatologie bénigne".

I - PRODUIT FINI

Les propriétés pharmacologiques de l'association salicylate de diéthylamine-myrtécaïne ont été étudiées sur l'activité antiinflammatoire. Deux techniques classiques sont mises en oeuvre, oedème au kaolin, oedème à la carragenine. Dans les conditions de l'essai, l'ALGESAL Suractivé est actif à partir de la 4^{ème} heure, l'effet persiste à 8 heures dans le modèle au kaolin. De même, il y a une inhibition significative de l'inflammation (36 à 46 %), 3 heures après le début de l'expérience pour l'ALGESAL suractivé dans le deuxième modèle. Ces deux essais sur le produit fini supportent clairement l'indication thérapeutique.

II - SALICYLATE DE DIÉTHYLAMINE

Le dossier expérimental comporte de même la démonstration de l'activité anti-inflammatoire du salicylate de diéthylamine seul dans la pommade ALGESAL à 10 %. Le produit est actif entre la 2^{ème} et la 4^{ème} heure dans le modèle au kaolin.

Dans un autre modèle (pellet) l'activité antiinflammatoire est comparée à celle du salicylate de sodium ou de la cortisone (1 mg/kg).

L'activité après prise i.m. ou per os est nette, le salicylate de diéthylamine est supérieur au sel sodique. Son activité s'exerce sur les deux composants de l'inflammation : réaction leucocytaire et oedème.

L'effet sur l'axe hypothalamo-hypophysaire de la pommade à différentes concentrations de salicylate de diéthylamine 100 à 1000 mg/kg est étudié par la variation du taux de la vitamine C surrénalienne. Les résultats indiquent que 100 mg/kg du produit n'ont pas d'effet stimulant surrénalien alors que des doses supérieures abaissent de façon dose dépendante le taux de vitamine C surrénalien. De plus, il semble que le salicylate appliqué sur la peau s'oppose à l'atrophie des surrénales induite par une administration de 2,5 mg en sous cutanée de cortisone.

Ces études, associées à une revue de la bibliographie sur les salicylés confirment l'intérêt de ce produit en qualité d'antiinflammatoire non stéroïdien local.

III - MYRTECAÏNE

Les propriétés pharmacologiques de la myrtécaïne ont été étudiées lors du dépôt initial du dossier.

La myrtécaïne a un effet spasmolytique in vitro, son effet est voisin de celui de la papavérine, elle a aussi une légère activité antagoniste de la contraction induite par l'acétylcholine.

L'effet anesthésique de contact place la myrtécaïne proche de la cocaïne pour des concentrations de 0,5 % des deux produits ; au delà, la myrtécaïne est légèrement irritante sur l'oeil. Comparée à la procaïne, anesthésique plus maniable, la myrtécaïne est 3 à 4 fois plus active que le produit de référence.

La myrtécaïne augmente la perméabilité capillaire. Ce fait peut expliquer l'augmentation de résorption du salicylate dans une association comme cela a été documenté dans le dossier pharmacocinétique.

En conclusion, le salicylate de diéthylamine, par voie générale ou topique a une activité antiinflammatoire classique des produits de sa classe. La myrtécaïne, anesthésique local de contact et vasodilatateur peut, dans une formule d'association, augmenter la résorption du salicylé.

Suresnes, le 22 Novembre 1989

C. JACQUOT

. ALGESAL SURACTIVE^R .

. DOSSIER PHARMACOLOGIQUE .

SOMMAIRE

	Pages
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">1. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DU PRODUIT FINI ASSOCIATION SALICYLATE DE DIETHYLAMINE-MYRTECAINE</div>	1-2
<u>ACTION ANTIINFLAMMATOIRE</u>	1
1.1 <u>OEDEME AU KAOLIN</u> Etude fournie au dossier d'AMM	1
1.1.1 <u>Méthode expérimentale</u>	1
1.1.2 <u>Résultats</u>	1
1.2 <u>OEDEME A LA CARRAGENINE</u> Etude post AMM	2
1.2.1 <u>Méthode expérimentale</u>	2
1.2.2 <u>Résultats</u>	2
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">2. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DES PRINCIPES ACTIFS LE SALICYLATE DE DIETHYLAMINE</div>	3-12
2.1 <u>ACTION ANTIINFLAMMATOIRE</u>	3-8
2.1.1 <u>Oedème au kaolin (Etude fournie au dossier d'AMM)</u>	3-4
2.1.1.1 <u>Méthode expérimentale</u>	3
2.1.1.2 <u>Résultats</u>	4

2.1.2	<u>Méthode des pellets (Etude post AMM)</u>	5-6
2.1.2.1	<u>Méthode expérimentale</u>	5-6
2.1.2.2	<u>Résultats</u>	6
2.1.3	<u>Action sur l'axe hypophyso-surrénalien non réfreiné (Etude fournie au dossier d'AMM)</u>	6-7
2.1.3.1	<u>Méthode expérimentale</u>	6-7
2.1.3.2	<u>Résultats</u>	7
2.1.4	<u>Action sur l'axe hypophyso-surrénalien réfreiné (Etude fournie au dossier d'AMM)</u>	7-8
2.1.4.1	<u>Méthode expérimentale</u>	7-8
2.1.4.2	<u>Résultats</u>	8
2.2	<u>DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES SUR LA PHARMACOLOGIE ANTIINFLAMMATOIRE ET ANTALGIQUE DES SALICYLES</u>	9-12
2.2.1	<u>Action antalgique</u>	9
2.2.2	<u>Activité des salicylates après application locale</u>	9-10
2.2.2.1	<u>Action antiinflammatoire sur les phénomènes précoces</u>	9-10
	a) Phase vasculaire	10
	b) Phase cellulaire	10
2.2.2.2	<u>Action antiinflammatoire sur les phénomènes tardifs</u>	10
2.2.2.3	<u>Action antalgique périphérique</u>	10
2.2.3	<u>Mécanisme d'action des salicylés</u> Données bibliographiques	11-12

3. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DES PRINCIPES ACTIFS LA MYRTECAINE	13-17
3.1. <u>EFFET SPASMOLYTIQUE</u> Etude fournie au dossier d'AMM	13-14
3.1.1 <u>Méthode expérimentale</u>	13
3.1.2 <u>Résultats</u>	13-14
3.2 <u>EFFET ANESTHÉSIQUE LOCAL</u> Etude post AMM	14-16
3.3 <u>AUGMENTATION DE LA PERMÉABILITÉ CAPILLAIRE</u> Etude post AMM	16-17
3.3.1 <u>Méthode expérimentale</u>	16
3.3.2 <u>Résultats</u>	17
3.3.3 <u>Conclusion</u>	17
BIBLIOGRAPHIE	18-20
TABLEAUX	22-24
FIGURE	25

1. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DU PRODUIT FINI
ASSOCIATION SALICYLATE DE DIETHYLAMINE-MYRTECAINE

ACTION ANTIINFLAMMATOIRE

1.1 OEDÈME AU KAOLIN

FOUSSARD-BLANPIN (1962)(1) a réalisé une étude sur 3 groupes de rats albinos d'un poids moyen compris entre 100 et 120 g.

1.1.1 Méthode expérimentale

L'injection d'une suspension de kaolin est pratiquée dans une patte postérieure de chaque animal. Simultanément à l'injection, on applique 1 g de pommade d'Algésal Suractivé^R sur le dos de l'animal. L'évaluation de l'inflammation est effectuée en mesurant le volume de chaque patte 2 h, 4 h et 8 heures après l'injection d'une solution de kaolin à 10 %. Chaque série de traitement est divisée d'une part en un lot témoin traité par le kaolin seul et d'autre part en un lot traité par Algésal Suractivé^R. La réaction oedémateuse révélant l'inflammation est évaluée par mesure de la différence de poids exprimé en % entre la patte traitée et celle non traitée.

1.1.2 Résultats

Ils sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

		Inflammation	Activité Antiinflammatoire
1ère Série (2 h.)	Témoins	26,2 %	2,7 %
	Traités	25,4 %	
2ème Série (4 h.)	Témoins	79,2 %	35,3 %
	Traités	51,3 %	
3ème Série (8 h.)	Témoins	67,9 %	33,4 %
	Traités	45,1 %	

Ces résultats mettent en évidence un effet antiinflammatoire de l'Algésal Suractivé^R ; cet effet est très net à partir de la 4^{ème} heure suivant l'application du produit.

1.2 OEDEME A LA CARRAGENINE

MILITZER et Coll. (1973)(2) ont réalisé une étude sur des lots de 6 à 10 rats Wistar, de sexe mâle.

1.2.1 Méthode expérimentale

On réalise un oedème à la carragénine sur une patte de chaque animal et on applique 250 g d'Algésal Suractivé^R immédiatement après la création de l'oedème, sur la face dorsale de l'animal.

Trois heures plus tard, on mesure l'augmentation du volume de la patte injectée par rapport au volume de la patte non traitée.

Le pourcentage d'inhibition de l'oedème par l'application de l'Algésal^R est calculé à partir de l'augmentation du volume observé par rapport au groupe témoin (100 %) d'animaux constitués selon le schéma suivant.

4 essais sont réalisés ; dans chaque essai, 2 groupes sont faits :

- . 1 groupe traité par 152 mg/kg de salicylate de diéthylamine,
- . 1 groupe témoin traité par l'excipient seul.

1.2.2 Résultats (Tableau 1)

Dans chaque groupe on constate une diminution du volume différentiel des pattes des rats traités par le salicylate de diéthylamine ; cette diminution est statistiquement significative ($p < 0,01$ ou $p < 0,001$). L'inhibition de l'oedème mesurée est comprise entre 36 et 46 % pour une dose de 152 mg/kg de salicylate de diéthylamine administrée à chaque animal.

Le salicylate de diéthylamine est suffisamment résorbé pour atteindre un taux sanguin efficace et exercer son effet antiinflammatoire.

2. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DES PRINCIPES ACTIFS LE SALICYLATE DE DIETHYLAMINE
--

2.1 ACTION ANTIINFLAMMATOIRE

2.1.1 Oedème au kaolin

FOUSSARD-BLANPIN et Coll.(1961)(3) ont réalisé une étude sur 2 groupes de 80 rats albinos dont le poids est compris entre 100 et 120 g.

2.1.1.1 Méthode expérimentale

La comparaison est effectuée entre un groupe témoin A et un groupe B traité par l'Algésal baume^R.

Chaque groupe comprend 8 lots de 10 rats répartis et traités comme le montre le tableau 2.

L'oedème est obtenu en injectant dans une patte postérieure 0,125 ml d'une suspension de kaolin à 10 % dans l'eau distillée stérile.

On compare ensuite l'inflammation de la patte injectée et traitée par rapport à l'autre patte non traitée par le salicylate de diéthylamine.

La pommade (à 10 % de salicylate de diéthylamine) est appliquée sur le dos à raison de 1 g par animal simultanément à l'injection de kaolin pour 5 des 8 lots et 3 heures avant l'injection du kaolin pour un lot. Pour les 2 autres lots restants, le degré d'inflammation est évalué en mesurant au 1/10 de mm le diamètre de l'articulation tibio-astragalo-calcanéenne pour un lot ou bien l'épaisseur de la patte à l'endroit de l'injection du kaolin pour l'autre lot.

La mesure de l'inflammation est pratiquée 1, 3, 4, 6 et 21 heures après l'injection pour les 5 premiers lots ; 4 heures après l'injection pour le lot 6 et 1, 2, 4, 5, 6 heures pour le lot 7 et 1,5 et 3 heures pour le lot 8.

2.1.1.2 Résultats

Dans le tableau suivant figure la moyenne des résultats expérimentaux obtenus dans chacun des groupes de 10 rats. L'inflammation et l'activité sont calculées selon la méthode de GARCET (1958).

Lots		Groupe A	Groupe B
1	Inflammation (mn) Activité (%)	52,5	34 35,2
2	Inflammation (mn) Activité (%)	56,5	34,6 38,7
3	Inflammation (mn) Activité (%)	65,4	35,8 45,2
4	Inflammation (mn) Activité (%)	77,9	60,9 21,7
5	Inflammation (mn) Activité (%)	62,7	44,1 29,6
6	Inflammation (mn) Activité (%)	71,1	37,1 47,8
7	Inflammation (mn) 1 h 2 h 4 h 5 h 6 h Activité (%) 1 h 2 h 4 h 5 h 6 h	9,1 19,1 30 30,2 37,3	2 4,5 8,2 13,5 14,4 80 76,4 73 55,2 61,3
8	Inflammation (mn) 1 h 30 3 h Activité (%) 1 h 30 3 h	66 108	56,4 75 14,5 30,5

On constate que le salicylate de diéthylamine manifeste une activité antiinflammatoire, le maximum d'activité se situant entre la 2^{ème} et la 4^{ème} heure après l'application.

2.1.2 Méthode des pellets

THIEBLOT et Coll.(1960)(6) ont réalisé une étude comparant l'activité du salicylate de diéthylamine à celle du salicylate de sodium ou de la cortisone. L'espèce animale employée est le rat Wistar d'un poids moyen de 100 g.

2.1.2.1 Méthode expérimentale

2 ensembles de 2 et 3 séries respectivement sont constitués tableau 3.

Dans le premier ensemble, sont incorporés 3 groupes de 6 animaux ; dans le second ensemble, 4 groupes incorporant 6 animaux.

Le tableau ci-dessous résume la répartition des animaux et l'organisation des tests.

1er ENSEMBLE				2ème ENSEMBLE				
Groupe	Administration Dose Salicylate		Nombre d'Animaux	Groupe	Administration de la Dose de Salicylate			Nombre d'Animaux
	SERIE 1	SERIE 2			SERIE 3	SERIE 4	SERIE 5	
	ip 50 mg	ip 70 mg			im 75 mg	po 75 mg	po 75 mg	
1	Salicylate de Diéthylamine		6	1	Salicylate de Diéthylamine			6
2	Salicylate de Sodium		6	2	Salicylate de Sodium			6
				3	Cortisone			6
3	Témoin (non traité)		6	4	Témoins (non traités)			6

La dose de cortisone est de 1 mg/jour pendant trois jours en i.m.

Le principe de la technique reproduisant un processus inflammatoire consiste en l'introduction sous la peau d'un corps étranger, et à apprécier quantitativement dans chacun des groupes, l'intensité de la réaction oedémateuse et leucocytaire. Une comparaison intergroupes est effectuée.

Le jour de l'implantation du pellet correspond au dernier jour du traitement par le salicylate de diéthylamine.

Après 24 heures, les animaux sont sacrifiés et les pellets sont extraits et pesés. Après imprégnation par du sérum physiologique, ils sont centrifugés.

La moyenne du poids des pellets et le nombre de leucocytes par mm^3 dans le liquide de centrifugation rendent compte de la réaction inflammatoire.

2.1.2.2 Résultats

L'administration de salicylate de diéthylamine par voie intramusculaire ou orale entraîne une nette diminution de la réaction leucocytaire (plus importante qu'avec le salicylate de sodium mais inférieure à celle obtenue avec la cortisone).

L'effet sur la réaction oedémateuse (objectivée par le poids des pellets) est très net par voie intramusculaire et par voie orale où elle est supérieure à l'effet obtenu avec le salicylate de sodium et la cortisone.

Les résultats mettent en évidence l'activité antiinflammatoire du salicylate de diéthylamine s'exerçant vis-à-vis de deux composants de l'inflammation : l'oedème et la réaction leucocytaire.

2.1.3 Action sur l'axe hypophyso-surrénalien non réfreiné

2.1.3.1 Méthode expérimentale

HALPERN et Coll.(1953)(4) ont réalisé une étude comparant l'incidence de la voie d'administration sur l'activité testée. Le modèle choisi fait appel à une mise en évidence d'une stimulation de l'axe hypophyso-surrénalien.

3 groupes de rats, laissés préalablement au repos pendant 48 heures sont répartis comme tel :

- . Un groupe reçoit la préparation contenant le salicylate de diéthylamine,
- . Un groupe reçoit la préparation contenant le salicylate de sodium,
- . Un groupe sert de témoin.

Par voie percutanée, 3 doses de salicylate de diéthylamine sont administrées : 100, 250, 1000 mg/kg. On administre la pommade sur une surface de 3 x 4 cm, soigneusement épilée, se situant sur le dos de l'animal. Trois heures après le traitement, tous les animaux sont sacrifiés et les surrénales sont prélevées en vue de la détermination de l'acide ascorbique surrénalien.

2.1.3.2 Résultats

Les résultats sont les suivants :

Rats témoins Taux moyen de l'acide ascorbique surrénalien (en mg pour 100 g)	Principes actifs	Doses	Rats traités Taux moyen de l'acide ascorbique surrénalien (après 3 heures)	Baisse en pourcentage par rapport aux témoins
375	Salicylate de Diéthylamine	100 mg/kg	389	0 %
403	-	250 mg/kg	335	16,7 %
369	-	1.000 mg/kg	216	41,6 %

Cette étude met en évidence une déplétion en acide ascorbique surrénalien, consécutive au traitement par le salicylate de diéthylamine, quelque soit la dose administrée, comme le fait la corticotrophine hypophysaire. Le salicylate de diéthylamine produit donc, après application percutanée, une stimulation de l'axe hypophyso-surrénalien.

2.1.4 Action sur l'axe hypophyso-surrénalien réfreiné

2.1.4.1 Méthode expérimentale

HALPERN et Coll.(1954)(5) ont réalisé une étude des effets du salicylate de diéthylamine sur le cortex surrénalien, après administration de cortisone.

4 lots de 16 rats mâles, pesant en moyenne 120 g sont utilisés :

- . Le lot n° 1 constitue le groupe témoin,
- . Le lot n° 2 reçoit régulièrement pendant 10 jours 2,5 mg de cortisone par jour, par voie sous-cutanée,
- . Aux animaux du lot n° 3 est appliqué par ailleurs 200 mg/jour d'excipient seul par voie percutanée, après une injection i.v. de 375 mg pour 100 g d'un curarisant de synthèse, le triodoéthylate. Le curarisant élimine les influences non spécifiques dues à la manipulation de l'animal, dans l'étude des substances agissant sur l'axe hypophyso-surrénalien (HALPERN, 1954)(5).
- . Aux animaux du lot n° 4 sont appliqués sur la peau, quotidiennement, 200 mg du même excipient contenant 30 mg de salicylate de diéthylamine.

Les animaux sont sacrifiés le 11^{ème} jour, les surrénales sont prélevées et pesées.

2.1.4.2 Résultats

Les résultats sont les suivants :

	Témoins	Cortisone	Cortisone + Curarisant + Excipient	Cortisone + Curarisant + Excipient + Salicylate
Moyenne du poids des Surrénales en mg/100g	14,7 ± 2,2	10,3 ± 1,1	12,1 ± 1,32	15,5 ± 3,45
Variations de poids par rapport aux témoins		- 30,2 %	- 18 %	+ 5,5 %

Le traitement par le salicylate de diéthylamine par voie percutanée empêche la corticoatrophie provoquée par la cortisone chez le rat.

2.2 DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES SUR LA PHARMACOLOGIE ANTIINFLAMMATOIRE ET ANTALGIQUE DES SALICYLES

2.2.1 Action antalgique

Les salicylés font partie de la classe pharmacologique des antalgiques. Ils sont efficaces dans le traitement des algies légères et modérées telles que les maux de tête, de dents, les myalgies, les arthralgies, les dysménorrhées.

Les douleurs secondaires à la réaction inflammatoire, les douleurs d'origine viscérale étant peu sensibles aux salicylés (CLISSOLD.-1986(8), GIROUD.1978(11), GOODMAN et GILMAN.1985(9)).

Une étude réalisée par LJUNDBERG et Coll.(1968)(10) montre que les effets analgésiques de l'acide acétylsalicylique sont supportés par l'acide salicylique qui est le produit de l'hydrolyse du principe actif qui s'effectue très rapidement dans l'organisme.

2.2.2 Activité des salicylates après application locale

Nous ne mentionnerons que les propriétés qui sont mises en évidence après application épicutanée de ces produits, dont la relation structure-activité montre qu'il sont actifs par l'intermédiaire de l'acide salicylique, quelque soit le produit d'origine, sels ou esters (GOODMAN et GILMAN 1985)(9).

Il existe une bonne corrélation entre les taux plasmatiques, sanguins ou tissulaires et l'activité chez l'animal et chez l'Homme (LJUNDBERG 1968(10), GIROUD et Coll.1978(11), ROTH.1988(14)).

2.2.2.1 Action antiinflammatoire sur les phénomènes précoces

Les phénomènes liés à l'activité antiinflammatoire sont complexes et pas encore totalement élucidés (CLISSOLD 1986(8), GIROUD et Coll.-1978(11), GOODMAN-GILMAN 1985(9), ROTH 1988(14)).

a) Phase vasculaire

Les salicylés inhibent l'augmentation de la perméabilité capillaire, en agissant sur les divers médiateurs (histamine, kinines, thromboxanes, prostaglandines, endopéroxydes)(GIROUD et Coll. 1978(11), PLOTZ 1985(13)).

Bien qu'in vitro, cette activité soit faible par rapport à l'aspirine, in vivo l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines est comparable pour l'acide salicylique et l'aspirine. Cette différence in vitro suggère néanmoins que l'acide salicylique n'agit pas exactement par le même mécanisme que l'aspirine (CLISSOLD 1986)(8).

b) Phase cellulaire

Les salicylés diminuent la migration des polynucléaires et des monohistiomacrophages et agissent également par "effet de membrane" mis en évidence in vitro (GIROUD et Coll. 1978)(11).

2.2.2.2 Action antiinflammatoire sur les phénomènes tardifs

Les salicylés ne peuvent empêcher à des doses normales la formation de tissu de granulation qui, au niveau synovial, donne un panus synovial qui détruit le cartilage (GIROUD et Coll.(11).1978 ; PLOTZ.1985(13)).

2.2.2.3 Action antalgique périphérique

Cette action est la conséquence de l'activité inhibitrice de la cascade arachidonique, la bradykinine, l'histamine participant en grande partie à la stimulation mécanique et chimique des récepteurs nociceptifs périphériques locaux (CLISSOLD, 1986(8)). GIROUD et Coll.(1978)(11) mettent en évidence que cette activité antalgique locale est due à l'inhibition de la biosynthèse de la PGE¹ dont les propriétés pyrogènes sont bien connues.

Par ailleurs, l'accumulation cutanée d'acide salicylique peut affecter la microcirculation de la peau et pourrait faciliter les réflexes cutiviscéraux et la modification des nocirécepteurs (oedème à la carragénine)(AMMER et Coll. 1986(7)).

2.2.3 Mécanisme d'action des salicylés

Le mode d'action des antiinflammatoires non stéroïdiens n'est pas univoque. Les mécanismes du processus inflammatoire et ceux intervenant dans sa pérennisation lors des maladies chroniques sont complexes et incomplètement connus. On distingue les phénomènes précoces de l'inflammation (phase vasculaire et cellulaire), des phénomènes tardifs (prolifération fibroblastique, formation du tissu de granulation...).

La phase précoce se caractérise notamment par l'afflux au niveau du site inflammatoire, de cellules polynucléées et mononucléées qui libèrent de nombreux médiateurs locaux tels que l'histamine, la sérotonine, les prostaglandines, les leucotriènes, les enzymes lysosomiales ou encore, les radicaux libres.

Les antiinflammatoires non stéroïdiens agissent au niveau de cette phase précoce ; l'inhibition de la synthèse des prostaglandines et plus particulièrement de la cyclooxygénase représente le mécanisme d'action principal de tous les antiinflammatoires non stéroïdiens (VANE. 1973, cité dans CLISSOLD 1986(8), MONCADA, cité dans CLISSOLD 1986(8)). Le schéma de la cascade arachidonique se trouve en Figure 1.

ARRIGONI et MARTELLI. 1979, cités dans MATHE-GIROUD 1988(12), ont montré que l'efficacité des antiinflammatoires non stéroïdiens, en clinique ou en expérimentation animale est corrélée avec leur puissance d'action d'inhibition de la synthèse des prostaglandines.

GIROUD et Coll.(1978)(11) ont mis en évidence que cette activité antalgique locale est due précisément à l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines E_1 dont les propriétés pyrogènes sont connues.

Par ailleurs, l'accumulation cutanée d'acide salicylique peut affecter la microcirculation de la peau et pourrait ainsi faciliter les réflexes antiscissés et la modification des nocirécepteurs (AMMER et Coll. 1986(7)).

En empêchant la formation des médiateurs, les salicylés inhibent l'augmentation de la perméabilité capillaire (GIROUD 1978(11), PLOTZ 1985(13)).

Bien qu'in vitro cette activité soit faible par rapport à l'aspirine, in vivo, elle est comparable pour l'acide salicylique et l'aspirine. Cette différence in vitro, suggère que l'acide salicylique n'agit pas exactement par le même mécanisme que l'aspirine (CLISSOLD 1988)(8).

Certains auteurs (ROSENKRANZ et Coll 1986, WHITTLE et Coll 1980, SMITH et Coll 1979, cités dans MATHE-GIROUD 1988(12)) ont montré que l'acide salicylique, généralement utilisé sous forme de salicylate de sodium représente un cas particulier. Contrairement à l'aspirine, il n'inhibe pas la formation de thromboxane plaquettaire, y compris chez l'homme, ni celle de prostacycline par la muqueuse gastrique de rat. Une posologie antiinflammatoire chez des sujets sains ne modifie pas l'excrétion urinaire des métabolites des prostaglandines E.

Son mécanisme d'action ne reposerait donc pas sur l'inhibition de la synthèse des prostaglandines mais sur la captation de radicaux libres réactifs.

Les radicaux libres (anions superoxydes, singulet d'oxygène, radical hydroxyl) sont notamment produits par les cellules (polynucléaires et macrophages) au niveau des foyers inflammatoires.

Ils initient l'activation de la cyclooxygénase et à ce titre, certains antiinflammatoires non stéroïdiens inhiberaient l'enzyme du fait même de la captation de radicaux libres oxygène.

A de fortes concentrations, ils peuvent inhiber la cyclooxygénase et peuvent être à l'origine des dommages des membranes tissulaires et de la dégradation de l'acide hyaluronique.

En conséquence, la diminution de la production de radicaux réactifs, type superoxyde, permet de s'opposer à certaines des manifestations de la réaction inflammatoire.

3. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DES PRINCIPES ACTIFS
LA MYRTECAINE

3.1 EFFET SPASMOLYTIQUE

3.1.1 Méthode expérimentale

HALPERN et Coll.(1962)(17) ont mené une étude sur l'iléon isolé de lapin comprenant 4 tests.

- . Une étude sur l'iléon isolé non contracturé,
- . Une étude comparative avec le benactyzine sur ce test,
- . Une étude sur l'iléon contracturé par le chlorure de baryum, comparaison avec la papavérine,
- . Une étude sur l'iléon isolé contracturé par l'acétylcholine, comparaison avec la papavérine.

L'organe isolé est plongé dans une solution de Ringer soumise à un mélange gazeux contenant 95 % d'air et 5 % de CO₂. On ajoute la myrtécaïne (chlorhydrate) pour obtenir une gamme de concentrations comprise entre 100 µg/ml et 1000 µg/ml.

On enregistre l'amplitude et la fréquence des contractions grâce à un enregistreur à tambour.

3.1.2 Résultats

De l'analyse des enregistrements, peut être mise en évidence une diminution franche de l'amplitude des contractions péristaltiques sans obtenir une atonie totale. L'activité spasmolytique de la myrtécaïne est moins intense que celle de la benactyzine mais est de plus longue durée.

Sur l'iléon contracté par le chlorure de baryum, l'action de la myrtécaïne est sensiblement comparable à celle d'une quantité équivalente de chlorhydrate de papavérine. La myrtécaïne a donc une action musculotrope très voisine de celle de la papavérine dans les conditions de ce test.

Sur l'iléon contracté par l'acétylcholine, la myrtécaïne montre une action neurotrope 2 fois supérieure à celle de la papavérine (à la même dose), bien que l'action anticholinergique de la myrtécaïne reste modérée.

La myrtécaïne, au vue de ces tests, possède une activité spasmolytique neurotrope et musculotrope pour des doses comprises entre 100 et 1000 µg/ ml. Cette activité est de puissance sensiblement identique à celle de la papavérine en ce qui concerne l'activité musculotrope.

3.2 EFFET ANESTHÉSIQUE LOCAL

FOUSSARD-BLANPIN et Coll.(1967)(16) ont étudié sur le lapin, des propriétés anesthésiques locales de surface. La méthode employée est empruntée à REGNIER (1929) dont le test consiste à mesurer la réactivité des terminaisons sensibles de la cornée.

3 groupes de 4 lapins sont constitués. Chaque groupe reçoit des concentrations de myrtécaïne (chlorhydrate) ou de cocaïne (chlorhydrate) comprises entre 0,25 et 1 % ou 0,10 et 0,5 % respectivement. La cocaïne est prise comme anesthésique de référence.

On obtient les résultats suivants :

Propriétés anesthésiques de surface du chlorhydrate de Myrtécaïne

Lot de Lapins	Solution anesthésique	Chiffres de REGNIER	Titre de la solution de Myrtécaïne exprimée en Cocaïne (10)	Activité de la Myrtécaïne par rapport à la Cocaïne
I	Cocaïne à 0,50 %	576	0,61	0,6
	Myrtécaïne à 1,00 %	704		
	Cocaïne à 0,75 %	866		
II	Cocaïne à 0,50 %	652	0,60	1,2
	Myrtécaïne à 0,50 %	702		
	Cocaïne à 0,75 %	787		
III	Cocaïne à 0,10 %	250	0,25	1
	Myrtécaïne à 0,25 %	475		
	Cocaïne à 0,50 %	819		

Aux concentrations élevées, l'activité anesthésique locale de surface est contrecarrée par un pouvoir irritant marqué. La solution titrant 0,25 % n'est plus irritante mais est moins anesthésique que la solution à 0,5 %, elle-même peu irritante. Il se dégage alors que la concentration optimale soit 0,5 % correspond à une activité 1,2 fois plus marquée que la cocaïne.

Les propriétés anesthésiques locales d'infiltration sont évaluées, sur le cobaye, par la méthode du "bouton intradermique" de MOUKHTAR, cité dans FOUSSARD-BLAPIN et Coll. 1967(6).

En comparant le chlorhydrate de myrtécaïne au chlorhydrate de procaïne, on obtient les indices d'anesthésie suivants :

Chlorhydrate de myrtécaïne à 0,05 % : 22
 Chlorhydrate de procaïne à 0,10 % : 15
 à 0,25 % : 27

En utilisant la formule d'interpolation de VALETTE, cité dans FOUSSARD-BLAPIN et Coll. 1967(16), le chlorhydrate de myrtécaïne s'avère 3,4 fois plus actif que le chlorhydrate de procaïne.

Sur le nerf sciatique isolé de grenouille *Rana Esculenta*, il a été recherché les variations d'excitabilité des fibres motrices par la méthode de QUEVAUVILLER, cité dans FOUSSARD-BLAPIN et Coll. 1967(16).

On observe la diminution d'excitabilité après 10, 20, 30 minutes de contact avec les produits, à différentes concentrations.

Les résultats rapportés sont les suivants :

Diminution d'excitabilité des troncs nerveux de la grenouille

Solution anesthésique	Titre de la Solution %	10 min %	20 min %	30 min %
Chlorhydrate de Procaïne	0,01	31	52	59
	0,05	65	71	72
	0,10	68,5	87	91,5
	0,20	85	92	97
	0,30	90	95	100
Chlorhydrate de Myrtécaïne	0,10	0	0	0
	0,20	39	96	98

D'après le rapport d'activité Myrtécaïne/Procaïne, on constate :

- . En 10 minutes, le chlorhydrate de myrtécaïne est 10 fois moins actif que le chlorhydrate de procaïne.
- . Après 20 minutes de contact, en revanche, le chlorhydrate de noproxamine est 1,5 fois plus actif que le chlorhydrate de procaïne.

Ceci montre que le chlorhydrate de myrtécaïne produit une diminution de l'excitabilité sensiblement identique sinon supérieure à celle observée avec le chlorhydrate de procaïne, avec toutefois un temps de latence plus long.

3.3 AUGMENTATION DE LA PERMÉABILITÉ CAPILLAIRE

3.3.1 Méthode expérimentale

BALEA et Coll.(1973)(15) ont mené une étude mesurant l'effet de la myrtécaïne sur la perméabilité capillaire, sur 4 lapins albinos pesant de 2,2 à 2,9 kg.

Il est injecté une solution de bleu trypan à 1 % dans la veine marginale de l'oreille de chaque lapin. Dix minutes plus tard, on pose sur le ventre de l'animal, de part et d'autre d'une ligne médiane, 2 tampons imbibés de chloroforme et on note le temps d'apparition de la coloration bleue. Cela constitue la réaction témoin.

On pratique ensuite des injections intradermiques à volume croissant (0,1 à 0,5 ml) d'une solution à 2,5 % de myrtécaïne sur le côté droit, ou de l'excipient sur le côté gauche.

Après 10 minutes on applique simultanément sur chaque papule formée les tampons de chloroforme et on note le temps d'apparition de la coloration bleue.

3.3.2 Résultats

Moment d'apparition (en min) de la coloration bleue.

	LAPIN 1 2.200 kg		LAPIN 2 2.900 kg		LAPIN 3 2.450 kg		LAPIN 4 2.600 kg	
	NOP.	EXC.	NOP.	EXC.	NOP.	EXC.	NOP.	EXC.
0,5 ml	4'30	9'45	2'15	5'				
0,4 ml	6'15	8'30	1'45	4'	1'30	2'30	2'	6'30
0,3 ml	7'	9'	1'30	3'45				
0,2 ml	6'	8'30	1'20	3'	1'45	2'30	3'10	6'30
0,1 ml					2'	4'	4'	6'20
0-T	2'	2'10	3'05	3'	2'30	2'35	2'	2'10

3.3.3 Conclusion

Compte tenu d'une part, que la myrtécaïne injectée par voie i.d. est irritante, entraînant après quelques heures l'apparition d'une zone nécrotique au point d'inoculation, et d'autre part que l'intensité de la coloration bleue varie en fonction de l'augmentation des doses injectées, dans ces conditions expérimentales, la myrtécaïne augmente la perméabilité capillaire. Cette observation peut expliquer l'apparition d'une salicylémie plus importante lors d'une application d'une pommade associant le salicylate de diéthylamine à la myrtécaïne comparative-ment à une pommade dépourvue de ce produit.

BIBLIOGRAPHIE

1. Produit fini

* Etude fournie au Dossier d'AMM

1. FOUSSARD-BLANPIN O. & Coll.

Expertise pharmacologique d'Algésal Suractivé^R
10 Juin 1962.

* Etude post AMM

2. MILITZER

Propriétés pharmacologiques de l'association des principes actifs.
Oedème de la patte du rat, action d'Algésal Suractivé^R après applica-
tion cutanée.
15 Mai 1973.

2. Salicylate de Diéthylamine

* Liste des Etudes fournies au Dossier d'AMM

3. FOUSSARD-BLANPIN O. & Coll.

Influence d'un surfactif non ionique sur l'absorption et sur l'acti-
vité du salicylate de diéthylamine administré par voie percutanée.
Thérapie, 16, 948, 1961.

4. HALPERN N.B. & Coll.

Influence de la voie d'administration de différents sels de l'acide
salicylique sur l'activité du cortex surrénalien.
C.R. Soc. Biol. 147, 1175, 1953.

5. HALPERN N.B. & Coll.

Action inhibitrice des sels de l'acide salicylique administrés par
voie percutanée sur l'atrophine corticosurrénalienne provoquée par la
cortisone.
C.R. Soc. Biol., 148, 1050, 1954.

* Références bibliographiques

6. THIEBLOT L. & Coll.

Activité antiinflammatoire comparée du salicylate de diéthylamine, du salicylate de sodium et de la cortisone.
Thérapie, 15, 1048, 1960.

7. AMMER K. & Coll.

Perkutane Resorption einer Salicylat und Flufenaminsäure enthaltenden antirheumatischen Creme.
Therapiewoche, 1, 193-198, 1986.

8. CLISSOLD S.P.

Aspirin and related derivatives of salicylic acid.
Drugs 32 (supl 4), 8-26, 1986.

9. GOODMAN-GILMAN

The pharmacological basis of therapeutics.
7^e éd., 680-689, 1663-1667, 1707, 1985.

10. LJUNGBERG S. & Coll.

Analgesic activity of acetylsalicylic and salicylic acid and its relation to blood concentration in mice.
Acta Pharma. Suedica, 5, 489-500, 1968.

11. MATHE G., GIROUD J.P., MEYNIEL G.

Antiinflammatoires non stéroïdiens par H. BROUILHET et J.P. GIROUD.
Pharmacologie clinique.
Bases de la thérapeutique, 957-994, 1978.

12. MATHE G., GIROUD J.P., MEYNIEL G.

Antiinflammatoires non stéroïdiens par D. BONTOUX, T. VISCHER et J.P. GIROUD. Pharmacologie clinique.
Bases de la thérapeutique, 709-747, 1988.

13. PLOTZ P.H.

Aspirin and salicylate.

Textbook of Rheumatology, 2nd éd., 725-752 W.B., Saunders Com., 1985.

14. ROTH S.H.

Salicylats revisited.

Are they still the hallmark of antiinflammatory therapy ?

Drugs, 36, 1-6, 1988.

3. Myrtécaïne

* Liste des Etudes post AMM

15. BALEA T. & Coll.

Mise en évidence de l'augmentation de la perméabilité capillaire sous l'effet de la myrtécaïne.

13 Juillet 1973.

16. FOUSSARD-BLANPIN O. & Coll.

A propos d'un nouvel anesthésique local éther de l'homomyrténol et du diéthylaminoéthanol.

Anest. Analg. Réa., 24, 131, 1967.

* Etude fournie au dossier d'AMM

17. HALPERN B.N. & Coll.

Complément d'expertise pharmacologique de l'Algésal Suractivé^R.

15 Juin 1962.

T A B L E A U X

TABLEAUX

Tableau 1 Action d'Algésal Suractivé^R sur l'oedème à la carragénine de la patte du rat après application cutanée.

Tableau 2 Etude de l'activité antiinflammatoire du salicylate de diéthylamine chez le rat.

Tableau 3 Etude de l'activité antiinflammatoire du salicylate de diéthylamine par la méthode des pellets.

FIGURE

Figure 1 - Métabolisme de l'acide arachidonique.

TABLEAU 1ACTION D'ALGESAL SURACTIVÉ^R SUR L'OEDEME A LA CARRAGENINE DE LA PATTE DU RATAPRES APPLICATION CUTANEE

Essai n°	Groupe	Nombre de rats	Volume différentiel des pattes en ml		Inhibition de l'œdème	Signification statistique (t test)
			X	±		
I	Témoin	9	0.66	0.084	0	P < 0.001
	Algésal Suractivé	6	0.36	0.077	46	
II	Témoin	10	0.46	0.049	0	P < 0.01
	Algésal Suractivé	10	0.25	0.189	46	
III	Témoin	10	0.58	0.062	0	P < 0.001
	Algésal Suractivé	10	0.37	0.084	36	
IV	Témoin	10	0.65	0.080	0	P < 0.01
	Algésal Suractivé	10	0.65	0.236	40	

TABLEAU 2

ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIINFLAMMATOIRE
DU SALICYLATE DE DIETHYLAMINE
CHEZ LE RAT

Oedème au kaolin

Lot	Moment d'application de la pommade	Temps de mesure (h)	Moyen de mesure
1	En même temps que le kaolin	1	Coupe des pattes et pesée
2		3	
3		4	
4		6	
5		21	
6	3 h avant le kaolin		
7	En même temps que le kaolin	1	Diamètre de la réaction inflammatoire à l'articulation tibio- astragalo-calcaléenne
		2	
		4	
		5	
		6	
8	kaolin	1,5	Epaisseur de la patte à l'endroit de l'injection
		3	

TABLEAU 3

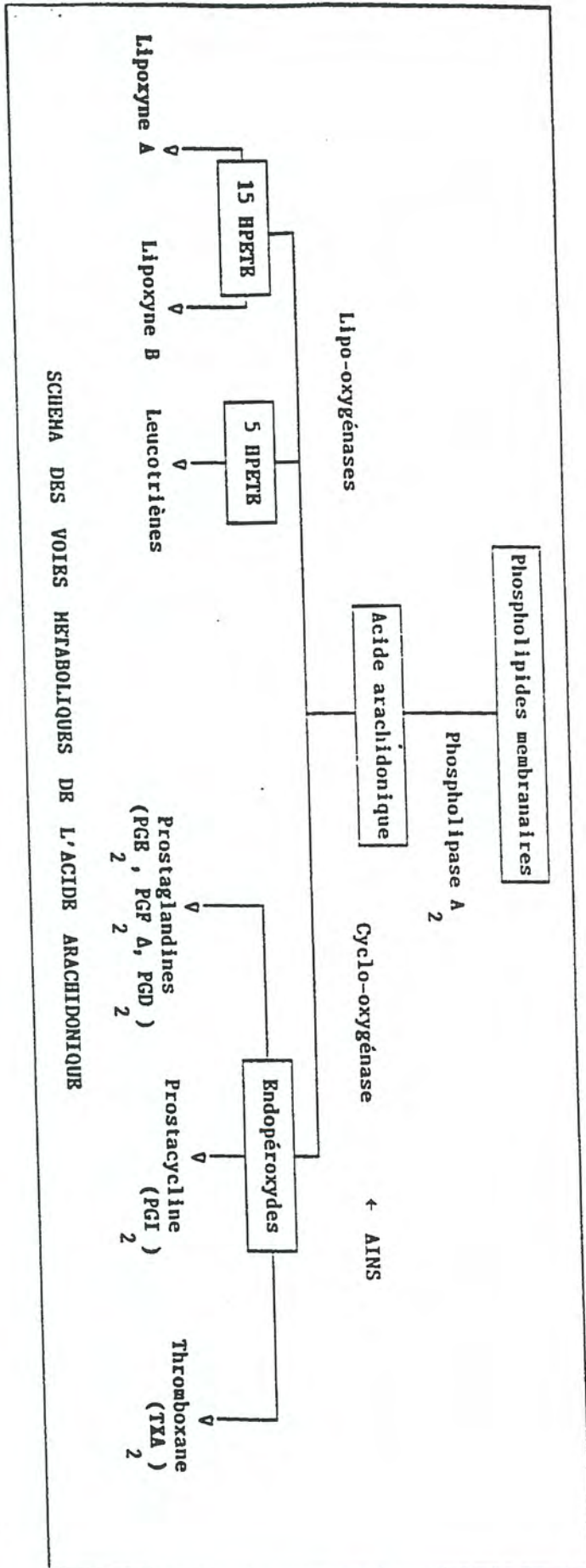
ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIINFLAMMATOIRE
DU SALICYLATE DE DIETHYLAMINE PAR LA
METHODE DES PELLETS

Série	Dose/Animal/Jour	Voie	Durée d'administration
I	50 mg	i.p	3 Jours
II	70 mg	i.p	3 Jours
III	75 mg	i.m	8 Jours
IV	75 mg	orale	8 Jours
V	75 mg	orale	8 Jours

FIGURE

Figure 1 -

METABOLISME DE L'ACIDE ARACHIDONIQUE



SCHEMA DES VOIES METABOLIQUES DE L'ACIDE ARACHIDONIQUE