

**République du Mali**  
**Un Peuple-Un But-Une Foi**

**MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE**

**UNIVERSITÉ DE BAMAKO**

**Faculté de Médecine de Pharmacie et D'Odonto-  
Stomatologie**

**ANNEE : 2004-2005**

**Thèse N°.....**

---

**Utilisation des associations anti-inflammatoires  
antalgiques dans le service de chirurgie  
orthopédique et de traumatologie à l'Hôpital  
Gabriel Touré.  
Entre Juillet 2003 et Janvier 2004.  
A propos de 130 cas**

---

Thèse présentée et soutenue publiquement le .....  
Faculté de Médecine de Pharmacie et D'Odonto-Stomatologie  
Par Mr **CISSE Mohamed Ibrahim**  
Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat)

**JURY:**

<b>Président du jury:</b>	Professeur Amadou DIALLO
<b>Membres du jury:</b>	Docteur Elimane MARIKO
<b>Co-directeur de thèse</b>	Docteur Ibrahim ALWATA
<b>Directeur de thèse :</b>	Professeur Abdou A. TOURE

# **SUJET:**

**Utilisation des associations anti-inflammatoires  
antalgiques dans le service de traumatologie  
de**

**L'Hôpital Gabriel Touré.**

Entre, Juillet 2003 et Janvier 2004

A propos de 130 cas

# **PLAN**

## **I - INTRODUCTION**

### **◆OBJECTIFS**

**1 - Objectif général :**

**2 - Objectifs spécifiques :**

## **II - GENERALITES :**

**A/ Généralités sur les anti-inflammatoires :**

**AI/ Rappel sur l'inflammation :**

**All/ Généralités sur les anti-inflammatoires :**

**B/ Généralités sur les antalgiques :**

**BI/ Généralités sur la douleur :**

**BII/ Les différents Antalgiques :**

## **III - NOTRE ETUDE :**

**1 – Population et Méthode :**

**2 - Résultats :**

**2.1 – Interprétations :**

**2.2 - Commentaire et discussion :**

**2.3 - Conclusion et Recommandations :**

**2.4 - Références bibliographiques**

**2.5 - Annexes :**

# I - INTRODUCTION

## I - INTRODUCTION :

Les médicaments anti-inflammatoires et antalgiques sont d'utilisation très fréquente chez l'homme dans nombreux domaines de la pathologie puisqu'ils sont indiqués dans les affections les plus bénignes : telle l'entorse, comme dans les affections les plus malignes : tel le cancer. De nombreuses études ont été réalisées sur leur efficacité dans le cadre de la rhumatologie. ( 11 )

Dès l'époque d'Hippocrate (vers 400 ans avant Jésus Christ), les propriétés, anti-inflammatoire, antalgique, antipyrétique d'extraits végétaux (le saule ou peuplier) étaient connues et utilisées.

Plus tard en 1893, Felix Hoffman synthétisa l'acide acétylsalicylique (AAS), tombée dans le domaine public en France depuis 1919.

En 1934, la cortisone a été isolée du cortex surrénale par Kendall ( Etats Unis ) et Reichstein ( Suisse ) mais synthétisée seulement en 1946.

Il y a quelques décennies, les médicaments purement symptomatiques et réellement efficaces étaient rares, les antalgiques étaient les plus utilisés parmi eux. Cependant c'est l'apparition des sensations douloureuses qui explique les prescriptions d'antalgiques n'ayant pas pourtant d'effet sur la cause de la douleur.

L'inflammation et la douleur sont effectivement des faits vécus par les malades traumatisés hospitalisés dans le service de traumatologie et d'orthopédie de l'Hôpital Gabriel Touré . Elles sont contemporaines à l'acte traumatique de natures diverses, leur degré et leur intensité sont dépendants du type de lésion traumatique.

L'étude des associations de ces deux groupes pharmacologiques : ( anti-inflammatoires et antalgiques ) est d'un apport considérable dans la prise en charge des malades hospitalisés dans ce service, cela pour beaucoup de raisons :

- L'importante affluence des patients : ( surtout les traumatisés de la voie publique ) dans le service dont le traitement nécessite des prescriptions d'anti-inflammatoires et d'antalgiques.
- Le nombre important de molécules anti-inflammatoires et antalgiques en médicaments principes actifs et de spécialités actuellement disponibles.
- Les nombreux effets secondaires de ces médicaments et leurs contre indications absolues qui rendent leur maniement difficile.
- Nombreux médicaments anti-inflammatoires ont un effet antalgique notoire lié à l'effet anti-inflammatoire et certains antalgiques peuvent avoir des propriétés anti-inflammatoires le plus souvent liées à la dose.
- En fin notons que la douleur est un symptôme important de l'inflammation.

Alors notre étude révèle certes une importance dans la mesure où elle s'investit dans la quête d'une appréciation des associations (anti-inflammatoires antalgiques ) prescrites, mais également à porter l'attention sur l'utilisation de ces médicaments à cause de la survenue possible d'incidents voire d'accidents.

Pour ce travail nous avons adopté les objectifs qui suivent :

## ◆ OBJECTIFS :

### 1 – Objectif général :

Il s'agit de faire une analyse quantitative et qualitative des associations (anti-inflammatoires et antalgiques ) concernant leur utilisation dans la prise en charge des traumatismes en traumatologie à l'H.G.T.

### 2- Objectifs spécifiques :

- Identifier les différents produits anti-inflammatoires et antalgiques prescrits.
- Déterminer les différentes associations prescrites.
- Déterminer la fréquence de prescription de ces associations.
- Faire une analyse qualitative de ces associations.
- Connaître l'impact de ces associations sur les traumatisés traités dans ce service.

## **II - GENERALITES.**

## **II - GENERALITES :**

Dans les généralités nous étudierons en deux parties , les anti-inflammatoires en première, et les antalgiques en seconde.

### **A / LES ANTI-INFLAMMTOIRES :**

Nous introduisons ce chapitre en faisant un rappel sur l'inflammation, sa physiopathologie, son mécanisme...

#### **AI / GENERALITES SUR L'INFLAMMATION :**

##### **1 - Définition :**

L'inflammation est un processus général de défense et d'adaptation de l'organisme à toute agression tissulaire de diverses natures : infections ; traumatismes mécaniques ; traumatismes chimiques, troubles métaboliques ; brûlures ; irradiations.( 24 )

Le plus souvent cette réaction est bénéfique pour l'hôte agressé. Cette réaction met en jeu de nombreux systèmes biologiques qui visent à détruire ou à éliminer la substance étrangère. Cependant une activation très prolongée ou importante peut entraîner des altérations plus ou moins importantes.

##### **2 – Rappel sur la physiopathologie de l'inflammation :**

L'inflammation est une réaction du tissu conjonctif et des vaisseaux dans la quelle on distingue plusieurs phases successives.

On distingue, les inflammations primaires qui ont une cause immédiate localisée et les inflammations secondaires qui sont des réactions systématiques qui se développent à distance.

Le processus inflammatoire quelque soit son origine s'effectue en différentes phases qui sont les suivantes. ( 24 )



➤ **Phase exsudative précoce :**

Celle-ci succède directement à l'agression ; Cette phase associe :

- Des phénomènes vasculaires, induits par la libération de médiateurs humoraux préexistants (bradykine, histamine, sérotonine...) ou néosynthésés par les membranes de certaines cellules : prostaglandines (PGs), leucotriène et PAF (patelet activating factor). Ces phénomènes vasculaires se caractérisent par une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité vasculaire, d'où la **rougeur des téguments**, et **l'hyperthermie locale**.
- Des phénomènes tissulaires : conséquences directes des précédentes, qui se caractérisent par une extravasation plasmatique et donc une infiltration tissulaire d'un liquide plus ou moins riche en fibrogène, en albumine, et en globuline, d'où la tuméfaction, **l'œdème**, et épanchements, **source de douleur**.
- Des phénomènes cellulaires avec la migration extravasculaire de cellules sanguines, en polynucléaires neutrophiles ( PMMs ) et monocytes.

➤ **Phase proliférative tardive :**

Celle-ci intervient à la persistance de l'agression ou à la dénaturation des protéines endogènes, source de néoantigènes déclenchant une réponse immunitaire. On constate alors un infiltrat cellulaire important avec prédominance de cellules mononucléées : ( macrophages, lymphocytes et plasmocytes ).

Cet afflux cellulaire, aggravé par un chimiotactisme positif, s'accompagne d'une hyperproduction de collagène, de néovascularisation et donc de fibrose tissulaire.

➤ **Les modalités évolutives :**

Celles-ci dépendent autant de la nature, de l'importance et de la durée de l'agression que du terrain sur lequel elle survient. On peut distinguer deux modalités :

- L'inflammation aiguë, essentiellement à polynucléaires neutrophiles (PMMs), que l'on rencontre dans les crises de gouttes ou dans de nombreuses infections. Elle régresse dès la disparition du stimulus inflammatoire, mais peut laisser des séquelles tissulaires.
- L'inflammation chronique, traduisant la persistance du stimulus ou des perturbations des réactions immunitaires.

L'évolution peut se faire en deux modes : **fibrose ou granulome**.

Après ce rappel sur l'inflammation, faisons connaissance à des différents groupes d'anti-inflammatoires.

**AII / GENERALITES SUR LES ANTI-INFLAMMATOIRES :**

## 1 - Différents groupes d'anti-inflammatoires :

Les anti-inflammatoires sont des médicaments qui antagonisent les processus inflammatoires. Ce sont des médicaments à action anti-inflammatoire plus spécifique.

Les anti-inflammatoires sont utilisés quand les processus de réaction inflammatoire sont exagérés par rapport à la cause initiale : maladie rhumatismale, les réactions immunitaires exagérées, les dégénérescences cartilagineuses des articulations...

Les médicaments utilisés dans les affections inflammatoires peuvent être regroupés en différentes classes :

- **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ( AINS )** : ils appartiennent à des classes chimiques très hétérogènes et variées ce sont : **les Salicylés, les Indoliques, les Pyrazolés, les Oxicams, les Propioniques, les dérivés de l'acide phénylacétique.**
- **Les anti-inflammatoires stéroïdiens ( AIS )** : ce sont des **glucocorticoïdes**, ils représentent une classe homogène : **Prednisone, Prednisolone, Méthylprednisolone, triamcinolone, Beta et Dexamthasone...**
- **Les anti-inflammatoires d'action lente** : ce sont des médicaments antirhumatismaux d'action lente : **les Sels d'or, les dérivés thiols, les dérivés de l' amino-4 quinoleine...**
- **Les enzymes à action anti-inflammatoires** : ce sont des substances qui s'opposent à certaines enzymes indispensables au déroulement des processus inflammatoires. Elles sont surtout utilisées contre les inflammations non traumatiques, les plus utilisées sont : **l'alpha-amylase et la chimotrypsine.**

Nous étudierons les deux premiers groupes cités, et plus particulièrement les AINS, à cause de leur large utilisation dans le service de traumatologie de l'H.G.T.

### 1.1 - ANTI-INFLAMMATOIRES NON STERODIENS ( AINS ) :

Les AINS sont constitués d'une vaste famille de produits chimiquement distincts se qui caractérisent tous par leurs propriétés, anti-inflammatoire, antalgique, antipyrétique et antiangrégante plaquettaire : ( plus ou moins marquée). Ce sont des molécules qui présentent deux points essentiels chimiquement :

- Ce sont des arylacides fonctionnalisés soit par un groupe acide carboxylique, soit par un groupe acide énolique.
- Ils possèdent donc tous, une tête acide ionogène caractérisée par un pka de 3 à 7 et, une fraction aromatique hydrophobe, ce qui explique

leur forte fixation aux protéines plasmatiques et leur large distribution tissulaire. ( 24 )

Intéressons nous à présent à leurs propriétés pharmacologiques.

### **1.1.1 - Propriétés pharmacologiques des AINS :**

Nous mentionnerons surtout les propriétés qui ont été mises en évidence chez l'homme. Certaines sont communes à tous les AINS et d'autres sont spécifiques d'une classe de médicaments.

D'une manière générale tous les AINS ont en commun un certain nombre de propriétés pharmacologiques plus ou moins liées à l'inhibition de la synthèse des PGs par inhibition des cyclo-oxygénases : il s'agit des propriétés :

- Anti-inflammatoire, antalgique, antipyrétique, et anti-agrégante plaquettaire.

Avec le risque commun de : toxicité gastro-duodénale plus ou moins forte, induction d'un bronchospasme chez les sujets prédisposés, diminution de la défense infectieuse de l'organisme...

Nous signalons que ces risques sont plus traités dans le paragraphe des effets secondaires des AINS.

#### **1.1.1.1 - Action anti-inflammatoire :**

##### **a) Action sur les phénomènes précoces :**

- Phase vasculaire : les AINS inhibent l'augmentation de la perméabilité capillaire. L'action sur les différents médiateurs : ( histamines, kinines, peroxydes, thromboxanes, PGs...) est très complexe et mal illuminée.
- Phase cellulaire : les AINS inhibent la migration des polynucléaires et les monohistiomacrophages.

##### **b) Action sur les phénomènes tardifs :**

Les AINS ont un pouvoir anti-inflammatoire limité et en particulier, ils ne peuvent empêcher la formation du tissu de granulation. ( 13 )

#### **1.1.1.2- Action sur les algies :**

Les AINS sont de bons antalgiques sur les douleurs d'intensité modérée surtout si celles-ci sont inflammatoires. Contrairement aux morphiniques, leur action sur les algies profondes est modeste.

Ils diffèrent cependant entre eux par le rapport entre les doses anti-inflammatoires et antalgiques. Ce rapport est au moins égal à deux pour la plus part des AINS mais est proche de l'unité pour l'Indométacine, la Phénylbutazone et le Piroxicam qui ne doivent pas être prescrits à seule fin antalgique. ( 27 )

### **1.1.1.3- Action antipyrétique :**

Les AINS diminuent la fièvre mais ne provoquent pas l'hypothermie. Ils augmentent la thermolyse en induisant une vasodilatation périphérique qui provoque la transpiration. De plus ils sont antipyrétiques par action sur les centres hypothalamiques. Il est probable que cette action antipyrétique soit liée à l'inhibition des PGs synthétases, en particulier la diminution de la synthèse des PGE-1 ( prostaglandines E-1 ) dont on connaît les propriétés pyrogènes. Mais bien qu'ils soient tous antipyrétiques, seuls l'Aspirine\*, et l'ibuprofène peuvent être utilisées dans cette indication.

Chez l'enfant le Paracétamol est préférable aux AINS ( voir le chapitre traitant les médicaments de la douleur : les Antalgiques ). ( 13 )

### **1.1.1.4- Action sur l'agrégation plaquettaire :**

A l'exception des sels de l'acide salicylique, tous les AINS inhibent l'agrégation des plaquettes par inhibition de la synthèse du thromboxane A-2 (TXA-2). La durée de l'effet est à rapprocher de la durée de vie de ces médicaments dans l'organisme, à l'exception de l'Aspirine\* dont l'effet est beaucoup plus prolongé.( 7 ; 13 )

## **1.1.2 - Mécanisme d'action des AINS :**

Pour ce passage faisons un rappel sur la biosynthèse des PGs et leurs actions qui sont les principaux points d'intervention des AINS.( fig-1 )

### **➤ Biosynthèse des PGs :**

Lorsqu'un stimulus pathogène entraîne une lésion tissulaire, des PGs sont libérées au cours des réactions inflammatoires. Elles sont formées à partir de l'acide arachidonique lui même libéré des membranes cellulaires par la phospholipase A-2 ( PLA-2 ).

La cyclo-oxygénase est l'enzyme de synthèse des PGs, du TXA-2 et de la prostacycline. Mais une étape intermédiaire faisant intervenir un endoperoxyde cyclique est nécessaire. Ces composés se concentrent au lieu de leur formation.

### **➤ Action des PGs :**

Les PGs agissent d'abord au niveau de la transmission du message douloureux et cela à deux niveaux :

- A la périphérie : elles augmentent la sensibilité des nocicepteurs vis à vis des substances algogènes ( histamine, bradykine..)
- Au centre ( la corne postérieure de la moelle ) : elles facilitent la transmission de l'influx nociceptif en inhibant les voies descendantes du contrôle de la douleur ( impliquant : sérotonine, enkephalines...).

En dehors des effets sur la douleur ( récepteur et transmission ), les PGs agissent à d'autres niveaux : elles dérèglent le << thermostat>> hypothalamique vers le haut ( fièvre ). Elles provoquent une vasodilatation. Elles sont responsables des contractions utérines lors de l'accouchement. Le TXA-2 (agrégant ) et la prostacycline (antiagrégante ) interviennent dans l'agrégation plaquettaire.

D'autres effets plus complexes dépendent des PGs en cause.

### ➤ **Mécanisme d'action des AINS :**

Il faut noter que jusqu'au début des années 70 on ignorait tous des mécanismes des AINS.

Ce n'est qu'en 1972 que Vane ( lauréat du prix Nobel 1982 ) et ses collègues du Collège Royal à Londres, proposèrent un mécanisme d'action cohérent.

L'inhibition du métabolisme de l'acide arachidonique par la voie de la cyclo-oxygénase est une propriété commune à tous les AINS. ( 2 )

Les travaux spécifiques sur les cyclo-oxygénases par Masfener et Coll. 1992 ont permis de mettre en évidence deux isomères des cyclo-oxygénases : la cyclo-oxygénase-1 ( COX-1 ) et la cyclo-oxygénase-2 ( COX-2 ) ayant des fonctions physiologiques différentes.

La COX-1, isoenzyme constitutive, est responsable de la production des prostanoïdes intervenant dans l'agrégation plaquettaire , la protection gastrique, la motricité bronchique, contraction utérine et le maintien du flux sanguin.

A l'inverse la COX-2, isoenzyme inductible, est absente dans la plus part des tissus à l'état basal. Elle est induite dans un certain nombre de cellules par des stimuli pro-inflammatoires avec une prédominance au niveau des sites inflammatoires.

Ainsi l'action des AINS serait liée à l'inhibition de la COX-2. Les effets secondaires de ces médicaments notamment d'ordre rénal, gastro-intestinal etc...,seraient liés à l'inhibition de la COX-1.

Aussi de nombreux médiateurs sont impliqués dans les divers processus inflammatoires, donc le mécanisme d'action des AINS est loin d'être univoque.

Il faut donc noter qu'en plus de leur action sur les cyclo-oxygénases par inhibition de l'AA, les effets des AINS impliquent d'autres mécanismes (tissulaire, cellulaire et biochimique ).

- Diminution de la vasodilatation et de la perméabilité vasculaire.
- Inhibition de la synthèse des médiateurs chimiques.
- Diminution de la synthèse des prostacyclines et des mastocytes.
- Stabilisation de la membrane des lysosomes.

- Diminution de l'apport énergétique nécessaire au déroulement de la réaction inflammatoire ( découplage des processus d'oxydation et de phosphorylation).

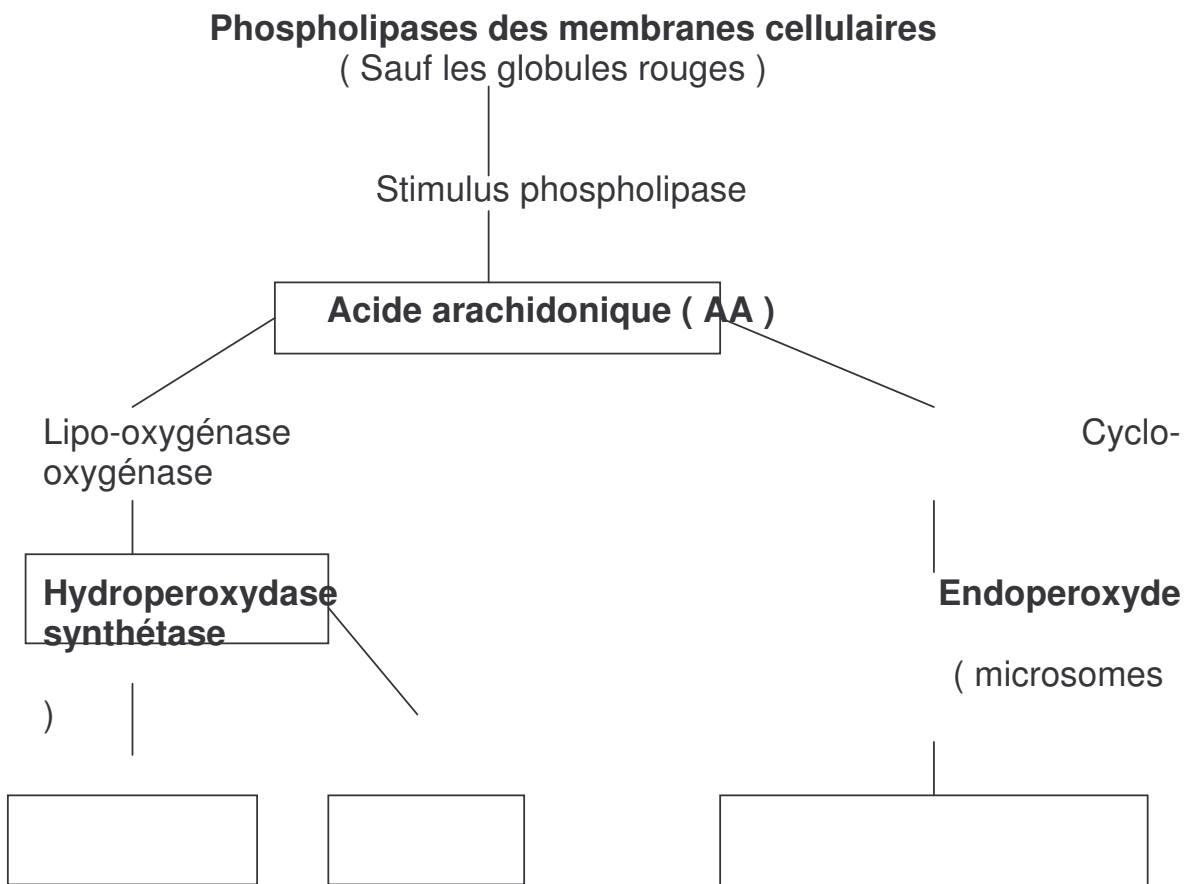
### 1.1.2 - Classification des AINS :

En marge de l'Aspirine\* centenaire depuis quelques années, c'est au début des années 50 qu'apparurent les premiers AINS : avec la Phénylbutazone en 1952. Depuis chaque décennie vit apparaître une nouvelle classe.

- En 1965 : l'Indométacine et ses dérivés Indoliques.
- En 1974 : l'Ibuprofène et ses dérivés Propioniques
- En 1982 : le Piroxicam et la famille des Oxicams.

Il faut savoir qu'aucune classification chimique n'a d'intérêt résultant de conséquence pratique. Une classification en fonction de l'inhibition des cyclo-oxygénases de type-1 et type-2 pourra être mise en place quand les données suffisantes seront requises.

Nous proposons seulement une représentation des grandes familles chimiques. (fig-2) ( 24 )



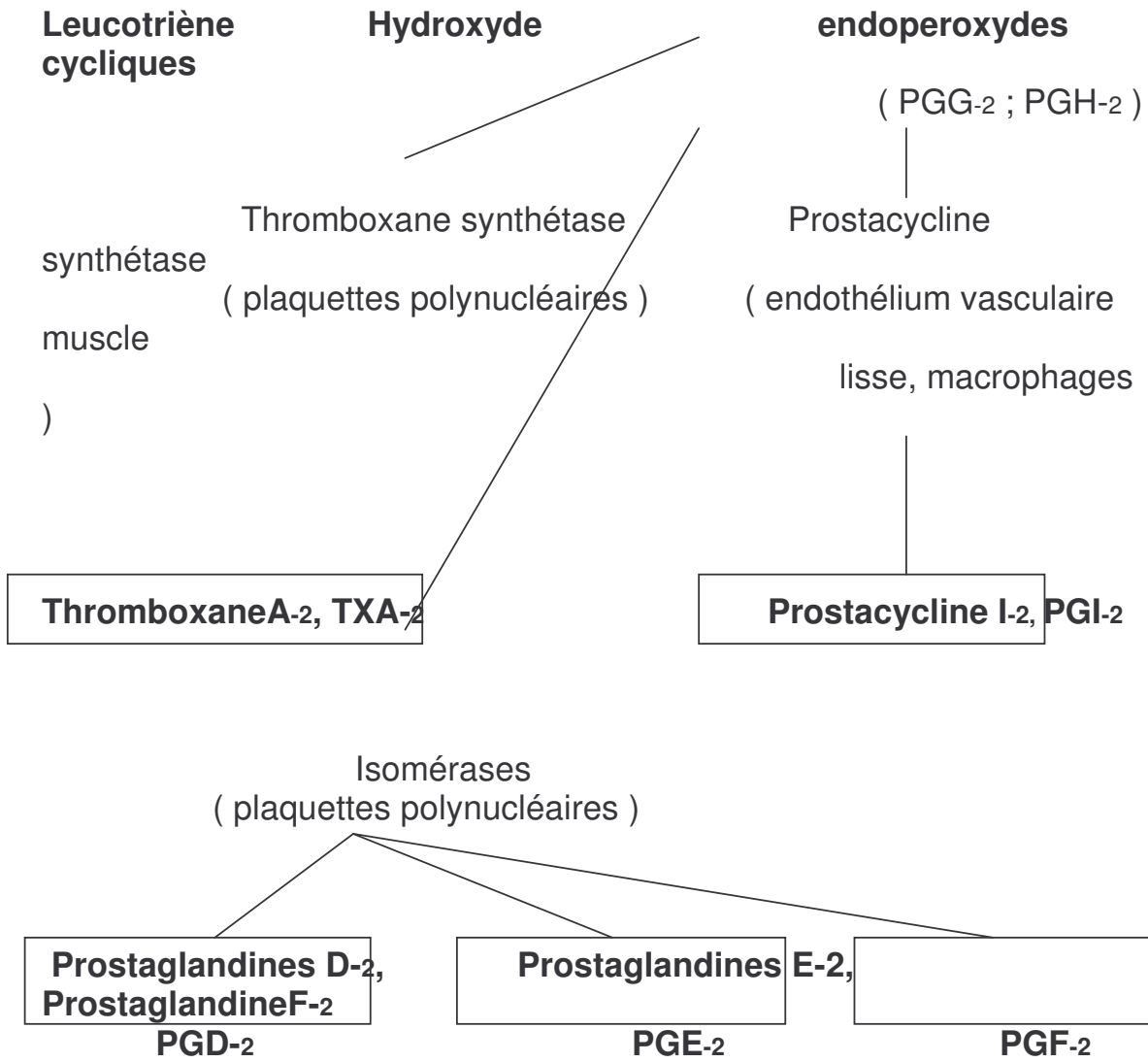
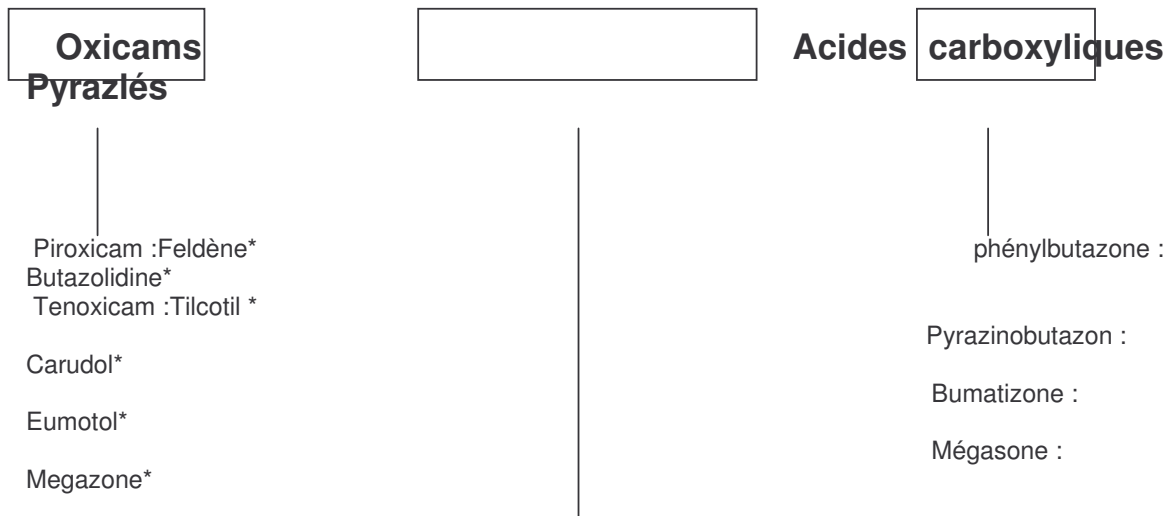


Figure-1 : illustration de la biosynthèse des prostaglandines



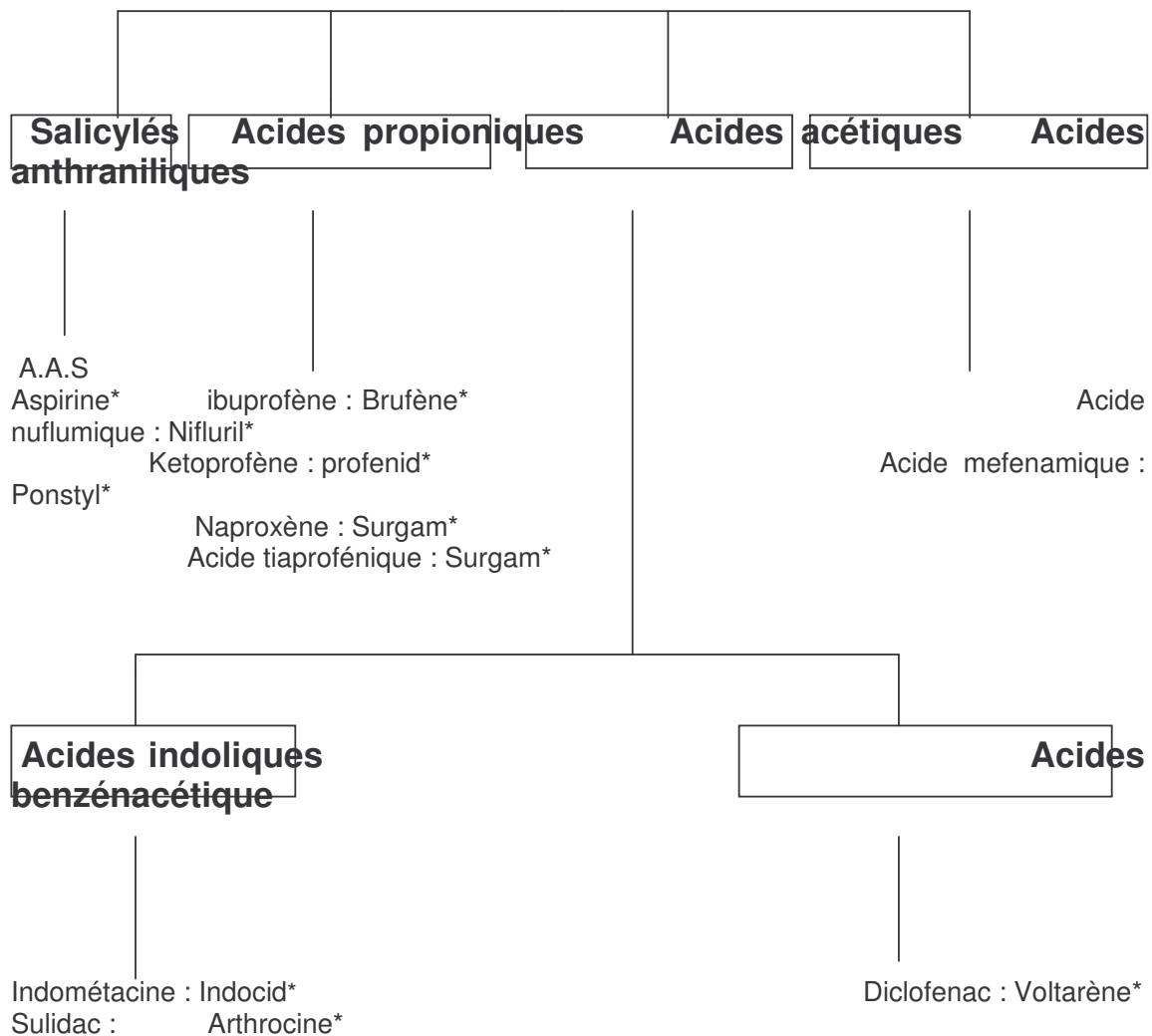


Figure-2 : illustration des grandes familles chimiques des AINS.

### 1.1.3.1 - Les Salicylés :

L'Aspirine\* est le chef de file des salicylés. C'est un antalgique anti-inflammatoire. La composante anti-inflammatoire de l'Aspirine\* n'apparaît qu'à des doses fortes, supérieures aux doses habituellement utilisées comme antalgiques : ( 0,5 – 3 g/jour ). L'action antalgique s'exerce uniquement sur des douleurs peu intenses.

Dès la dose de 100 mg/jour l'A.A.S inhibe l'agrégation des plaquettes par blocage irréversible des cyclo-oxygénases. En conséquence il est



contre indiqué dans les troubles de l'hémostase, qu'ils soient congénitaux : ( hémophilie... ) ou acquis : ( traitement anticoagulant, insuffisance hépato-cellulaire... ). ( 27 )

Aux faibles doses l'uricémie est augmentée par diminution de la sécrétion tubulaire rénale ; alors qu'elle est diminuée aux fortes posologies par augmentation de son excrétion rénale. Par conséquent l'A.A.S ne doit pas être utilisé comme anti-inflammatoire dans le traitement de la crise de goutte.

Les dérivés comme le salicylate de sodium ont été introduits en thérapeutique en 1977 par Germain, ce produit a été délaissé pour l'AAS pour des raisons de son agressivité et son goût amer.

Les formes plus solubles de l'Aspirine : ( Catalgine\*, Aspegic\* ) ont été mis au point quelques années plus tard. ( 8 )

### **1.1.3.2 – Les Pyrazolés :**

Ils sont représentés par la Phénylbutazone et l'Oxyphènebutazone retiré du marché en France. ( 27 )

Chez l'homme quelque soit le dérivé pyrazolé, il est préférable que le traitement soit de courte durée : ( 15 jours maximums ), car les administrations à long terme conduisent très souvent à des accidents secondaires.

Mais dans certaines maladies telle que la spondylarthrite ankylosante, il est possible de conduire un traitement à long terme sans que surviennent des incidents ou des accidents.

Ce sont des anti-inflammatoires très efficaces, l'effet antalgique est moindre que celui de l'AAS, mais leur puissante activité anti-inflammatoire leur assure en pratique rhumatologique un pouvoir antalgique important, c'est le cas de la Phénylbutazone. Leur demi-vie est longue soit 3 jours en moyenne.

La Phénylbutazone est présentée sous forme de comprimés 100 à 200 mg, à la posologie de 200 à 1 g/jour ; de suppositoires à 250 mg ; 1 à 2 suppositoires./jour et en ampoule injectable à 600 mg/3ml. ( 13 )

### **1.1.3.3 - Les Indoliques :**

Actuellement le chef de file est l'Indométacine qui est un puissant anti-inflammatoire dont les effets antalgiques s'observent aux même doses que l'effet anti-inflammatoire. Utilisée dans le traitement symptomatique des arthrites chroniques à la dose moyenne de 150 à 750 mg/24 h uniquement chez l'adulte, et dans la spondylarthrite ankylosante. Elle est utilisée pour réduire la fermeture néonatale du canal artériel dans l'attente ou en remplacement de la chirurgie. ( 13 )

### **1.1.3.4 - Les Propioniques :**

Ce vaste groupe comprend : l'Ibuprofène, Ketoprofène, Naproxène, l'Acide tiaprofénique, Pirprofène....Actuellement quatre dérivés sont commercialisés ( Ibuprofène, Ketoprofène, Nproxène et l'Acide tiaprofénique . Comme tous les AINS, ces médicaments sont susceptibles d'avoir une action sur le tractus digestif, l'appareil rénal, le système des PGs en l'inhibant.

Leurs propriétés anti-inflammatoires sont supérieures à celles des Pyrazolés et Indoliques. L'acide tiaprofénique n'agit que sur les phases précoces de l'inflammation aiguë, il est principalement utilisé comme antalgique. ( 11 )

L'Ibuprofène, le Ketoprofène et le Nproxène ont des activités très voisines sauf que le Ketoprofène et le Naproxène sont plus anti-inflammatoires que l'Ibuprofène. Leur action antipyrétique n'est pas utilisée en thérapeutique.

#### **1.1.3.5 - Les Dérivés Anthraniliques :**

Les deux fenamates sont : Acide niflumique ( Nifluril\* ) et Acide mefénamique ( Postyl\* ). Les actions anti-inflammatoires sont nettement inférieures à celles des Pyazolés, Indoliques et Propioniques. ( 11 )

Leur action antalgique est utilisée en thérapeutique, mais l'action antipyrétique n'est pas utilisée.

#### **1.1.3.6 - Les dérivés de l'Acide phénylacétique :**

Représentés par le Diclofenac ( Voltarène\* ) et le Fentiazac ( Fenta R ) Ils possèdent une activité et une efficacité anti-inflammatoire dans les arthrites chroniques similaire à celle de l'aspirine ou de l'Indométacine avec une tolérance digestive meilleure. Des rares cas d'hépatites ictériques, d'apparition tardive ont été décrites. ( 17 )

#### **1.1.3.7 - Les Oxycams :**

Ce sont le Piroxicam et le Tenoxicam. Ce sont des anti-inflammatoires efficaces, à demi-vie longue : ( 1 à 3 jours ), c'est à dire que plusieurs jours sont nécessaires, à posologies constantes pour atteindre le plateau des concentrations plasmatiques moyennes. Ils sont donc indiqués dans le traitement des pathologies inflammatoires chroniques et ne constituent pas le traitement de première intention des affections douloureuses et/ou inflammatoires aiguë. Chez les personnes âgées, les AINS à demi-vie plus courte sont préférés aux Oxycams.

**Tableau I** : Classification des AINS, les grandes familles et produits.

	Produits	Dosage présentation	Demi-vie	Pic	posologie	
	Denomination Commerciale				Attaque	Entretien
<b>Dérivés Pyrazolés</b>	Phénylbutazone butazolidine*	Comprimés 100mg suppositoires 250mg	<b>24 à 80 heures selon l'âge et la dose</b>	<b>2 à 6 heures</b>	600 mg	<b>La plus basse possible</b>
	Phénylbutazone (sel de pipérazine) Carudol*	Gélules 300 mg Suppositoires 425 mg			600 mg	
	Pipébutazone Elarzone*	Gélules 150 mg suppositoires 300 mg			750 mg	
	Bumatizone (sel de Ca) Eumotol*	Comprimés 110 mg			660 mg	
	Kebuzone Ketazone*	Comprimés 250 mg Suppositoires 250 mg			500 mg	
	Phénylbutazone (ester métilique) Mégazone	Gélules 320 mg			960 mg	
	Phénylbutazone Phénylbutazone Géisy	Comprimés 200 mg suppositoires 250 mg			600 mg	
	Phénylbutazone Phénylbutazone Midy	Comprimés 200 mg suppositoires 250 mg			600 mg	
	Kebuzone Ketazone*	Comprimés 250 mg Suppositoires 250 mg			500 mg	
<b>Dérivés Indoliques</b>	Sulindac Arthrocline* Arthrocline 200mg	Comprimés 100 mg Suppositoires 200 mg		2h	400 mg	200-400 mg
	Oxamétacine Dinuclid*	Comprimés 100 mg		2h	400 mg	300 mg 400mg
	Indométacine Indocid* Chrono-indocid 75*	Gélules 25 mg Suppositoires 50 mg Suppositoires 100 mg Ampoules injectables IM 50 mg Gélules 75 mg		2h 2h 2h 3 à 6h LP	150 mg 100 mg 150 mg	50-100 mg 100 mg 100mg 75 mg
<b>Dérivés Propioniques</b>	Naproxène (sel sodique) Apranax*	Copmprimés 275 mg Comprimés 550 mg		14h	1100 mg	550 mg
	Ibuprofène Brufène*	Comprimés 100 mg Comprimés 500 mg		2 à 3h	2400 mg	1200 à 2400mg
	Flurbuprofène Cébutid*	Comprimés 50 mg Comprimés 100 mg Suppositoires 100 mg		2 à 4h	300 mg	150-200 mg 100 mg 200mg

	Produits	Demi-vie	Pic	Posologie
--	----------	----------	-----	-----------

	Dénominations Commerciales	Dosages Présentation			Attaque	Entretien
	Fenbufène Cinopal*	Gélules 300 mg	10h	1h30	900 mg	600-900 mg
	Ibuprofène Féinalgic*	Comprimés 400mg	2h30	1h	200 à 400mg	1200mg à 2400mg
	Aliminoprofène Minalfène 150mg	Comprimés 150mg	3h	1h	900mg	600mg
	Naproxène Naprosyne*	Comprimés 500mg Suppositoires 250mg Suppositoires 250mg Comprimés 250mg	14h	4h	1000 mg	500mg 500mg 500mg 500mg
	Kétoprofène Profénid* Biprofénid*	Gélules 500mg Suppositoires 100mg Ampoules 50mg Injections 100mg Comprimés LP150mg	2h 1 à 3h	1h15 1h 0h30	300mg 200mg 300mg	150- 200mg 100- 200mg 150mg
	Pirprofène rangasil*	Gélules 200mg Gélules 400mg	6h	1h30	1200mg	600- 800mg
	Acide tiarofénique Surgam*	comp,100mg Supoo,300mg	2 à 5h	1h	600mg	300- 400mg 300mg
<b>Dérivés Aryl Acétiques</b>	Fentiazac Fentiazac*100mg Fentiazac200*mg	Comp,100mg Comp,200mg	2h30 à 4h30 1h	1 à 1h30	900 mg	300- 600mg
	Diclofénac Voltarène* Voltarène LP*	Gélules 50mg Suppo,100mg Ampoules 50mg Injectables 75mg Comp,100mg	6h	1 à 2h 1 à 2h	150mg 150mg	100mg 100mg 100mg
<b>Oxycam</b>	Piroxicam Feldène*	Gélules 10mg Gélules 20mg Suppo,700mg	36 à 45h	1h30	40mg	200mg
<b>Dérivés de l'acide méfénamique</b>	Acide niflumique Nifluril*	Gélules 250mg Suppo,700mg	3 à 4h 4h	4 à 5h	1400mg	700- 750mg
	Acide mefénamique ponstyl*	Capsules 250mg Suppo,700mg	2h	4 à 60h	1500mg	750- 1000mg 1000- 1500mg
<b>Dérivés Salicylés</b>	Acide acétylsalicylique Aspirine* Aspégic* Catalgine* Carbasalate Solupsan*	Copm,500mg Poudre 500mg 1000mg 250mg 100mg 0,250mg 0,100mg Comp,500mg 1000mg			2 à 4g	1 à 2g

L'ADME est l'ensemble des étapes pharmacocinétiques d'absorption, de diffusion ou distribution, de métabolisme et d'élimination par les quelles tout médicament évolue dans l'organisme afin d'exercer ses effets, expliquant ainsi sa pharmacodynamie( 35 ).  
Intéressons nous ici à celles des AINS.

#### **1.1.4 - Pharmacocinétique des AINS :**

Les AINS sont en général des acides faibles et de pka compris entre 2 et 5  
Ce sont des molécules relativement liposolubles.( 10 )

##### **1.1.4.1 - Absorption :**

Comme des acides faibles, les AINS sont complètement et rapidement absorbés par le tractus digestif après administration peros (bonne résorption digestive ). Ils apparaissent très rapidement dans le plasma, et leur Cmax (concentration maximale) est atteinte au bout de 2 à 6 heures en moyenne. Pour les formes à délitement retardé ( formes entériques ), le temps pour Cmax est environ 6 heures. Pour les Pyrazolés l'absorption dépend du sujet dans une même population normale ; la Cmax conditionne l'activité anti-inflammatoire (elle est atteinte pour une dose de 10 mg/kg de poids corporel ).

Les Indoliques ont également une absorption qui varie selon les sujets, elle est rapide par voie rectale mais régulière par voie orale. Certain peuvent être administrés par voie IM :( intramusculaire ) permettant d'avoir des effets plus rapidement exprimés ( Ketoprofène, Indométacine, Diclofenac ). ( 3 ; 5 )

##### **1.1.4.2 - Distribution :**

Les AINS ont un faible volume apparent de distribution : ( 0,11/kg de Poids corporel ). La distribution dans les différents compartiments de l'organisme est rapide en général, elle est due à leur forte fixation à l'albumine plasmatique environ 50 à 90 p.cent. Ainsi leur fraction libre pharmacologiquement active est faible : ( souvent moins de 1 p.cent ). Cette forte fixation aux protéines plasmatiques rend compte également de leur interaction avec d'autres substances qui partagent les même sites de fixation anticoagulants oraux : ( sulfamides hypoglycémiant, methotrexate, antivitaminés K ) dont la fraction libre est augmentée.  
Sous formes libres, les AINS traversent la barrière placentaire et passent également dans le lait maternel et plus ou moins rapidement à travers la barrière hématoencéphalique.

Leur demi-vie plasmatique est de l'ordre de quelques heures sauf pour les Oxycams où elle est d'environ 48 heures.

#### **1.1.4.3 - Biotransformation ou métabolisme :**

Le métabolisme est hépatique pour tous les AINS sauf l'Acide salicylique éliminé sous forme active par le rein aux doses anti-inflammatoires et toxiques. Ce métabolisme est un ensemble de réactions d'oxydo-réductions aboutissant à la formation de métabolites le plus souvent inactifs, mais quelques fois actifs, c'est à dire doués d'activité anti-inflammatoire ; ( exemple : Phénylbutazone qui donne l'Oxyphènebutazone après métabolisme).

#### **1.1.4.3 - Elimination :**

L'élimination est pour l'essentielle rénale pour la plus part des AINS , cela sous forme actives ou de métabolites inactifs ou actifs. Les AINS qui ont un pka relativement élevé sont excrétés par les urines du fait de la réabsorption tubulaire distale de la partie non ionisée et de la faible excrétion tubulaire proximale : ( cas des Pyrazolés ). Ces composés peuvent ainsi avoir leurs métabolites accumulés dans l'organisme s'ils sont administrés à long terme. ( 3 )

Certains ont une élimination biliaire et sont retrouvés dans les fèces (Indométacine, Diclofenac, Piroxicam ). ( 10 )

Les AINS ont des demi-vies assez variés. Celles-ci dictent en grande partie leur rythme d'administration et leur observance ; ( tableau III ).

Il n'y a pas de corrélation entre les concentrations sériques et les effets thérapeutiques. Des modifications galéniques permettent de compenser la rapidité d'élimination ; ( comprimés à doubles noyaux, comprimés enrobés, à libération prolongée).

Cependant il faut retenir que les AINS à demi-vie courte sont préférentiellement

Indiqués pour les affections passagères à soulager rapidement ; ( exemple : algies dentaires ) ; tandis que les AINS à demi-vie longue seront les médicaments des affections chroniques.

Cependant chez les sujets âgés, l'utilisation des AINS lentement éliminés, sont à éviter à priori.

Tableau III : ½ demi-vies plasmatiques des différentes classes d'AINS.

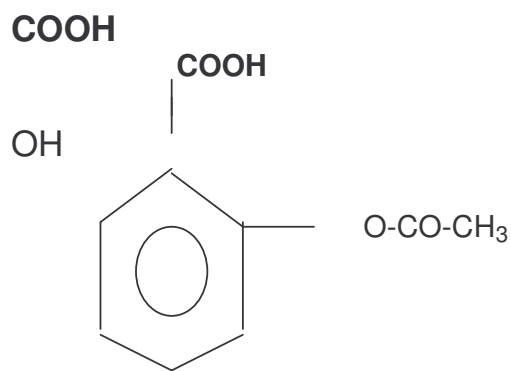
Classes	DCI	Noms spécialités	Posologies/2 4h Adultes	½ vie plasma. En heures	Liste de prescription
<b>Salicylés</b>	AAS Acétylsalicylate de lysine Salicylate de Na	Aspirine* Aspegic*	3-6 g 50-80 mg Enft.	0,25 3-15 f(posol.)	Aucune
<b>Indoliques</b>	Indométacine Sulindac	Indocid* Arthrocline*	20-200 mg 200-400 mg	5-10 16-18	1 1
<b>Pyrazolés</b>	Phényl Butazone	Butazolidine*	200-600 mg	30-140 selon l'âge	1
<b>Propioniques Et Dérivés</b>	Acide tiaprofénique Naproxène Ibuprofène Ketoprofène Pirprofène Fenbufène	Surgam* Naprosyne* Brufène* Profenid* Rangasil* Cinopal*	400-600 mg 500-1000 mg 1200-1400 mg mg 150-300 mg 600-1200 mg 600-900 mg	1,5 - 2,5 12-18 2 2-4 5-7 10	2 2 2 1 2
<b>Fenamates</b>	Acide niflumique Fentiazac	Nifluril* Fentac*	750-1500 mg 300-600 mg	4-5 2,5 – 4,5	2 2
<b>Dérivés de l'acide phénylacétique</b>	Diclofenac	Voltarène*	100-200 mg	2	2
<b>Oxycams</b>	Pieoxicam	Feldene*	20-40 mg	20-70	1 1

	Tenoxicam	Tilcotil*	20 mg	60-70	

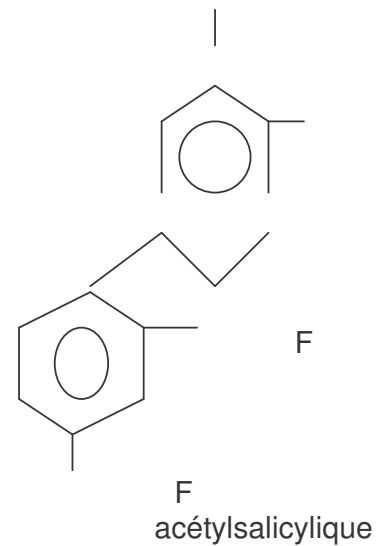
Pour la plus part des médicaments un effet antalgique est obtenu avec de faibles posologies.

## Structures de quelques anti-inflammatoires utilisés en thérapeutique.

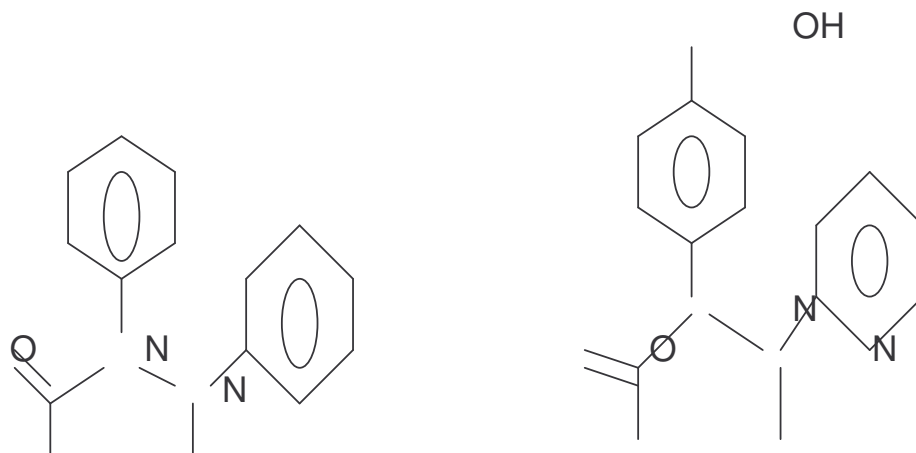
### 1) Dérivés Salicylés :



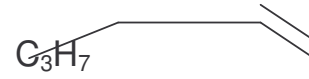
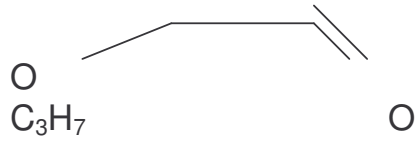
Acide  
Difunisal  
**Aspirine\***  
**Dolobis\***



### 2) Dérivés Pyrazolés :



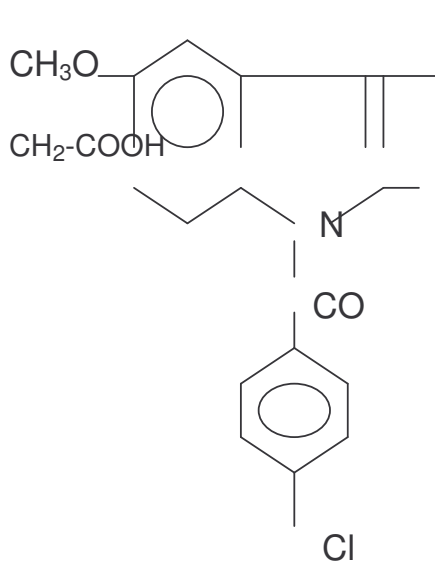




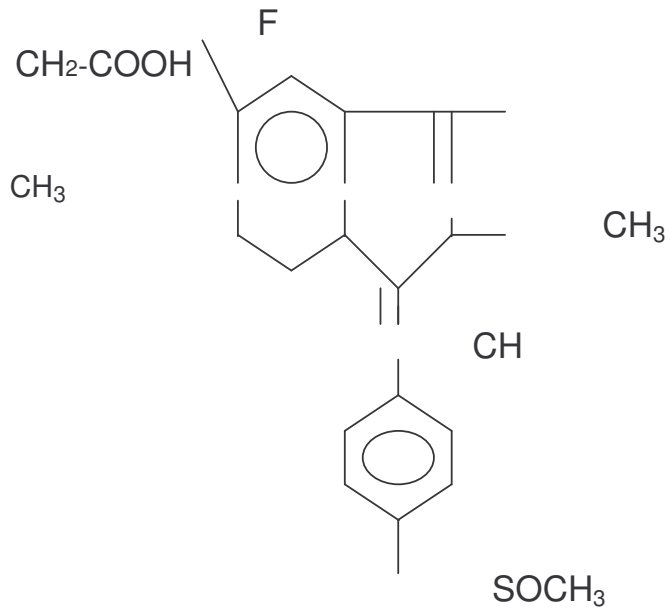
Phénylbutazone  
Oxyphènebutazone  
BUTAZOLIDINE

### Structures des AINS ( suite )

#### 3) Dérivés Indoliques :

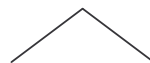
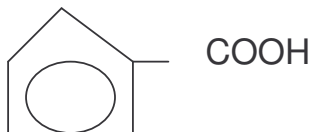


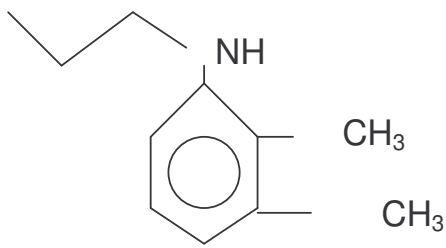
Idométagine  
INDOCID



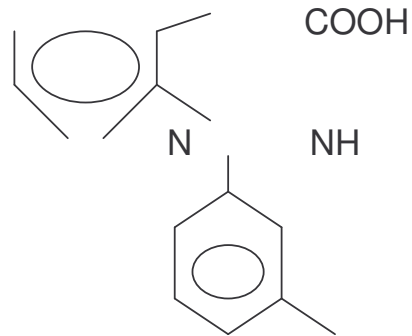
Sulindac  
ARTHROCINE

#### 4) Acides fénamiques :





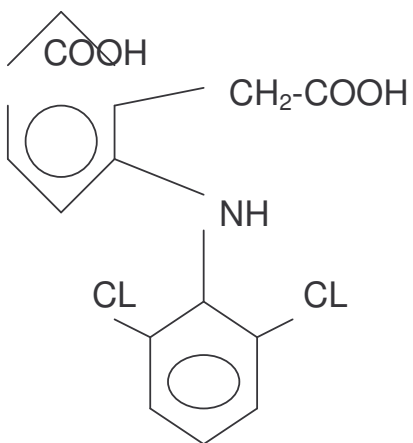
CF<sub>3</sub>  
Acide méfénamique  
POSTYL



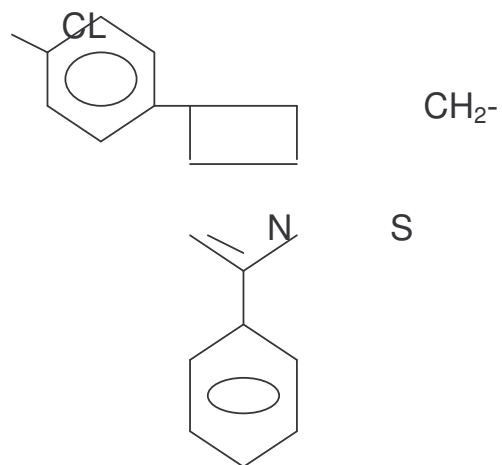
Acide niflumique  
NIFLURIL

### Structures des AINS ( suite )

#### 5) Dérivés de l'acide acétique :

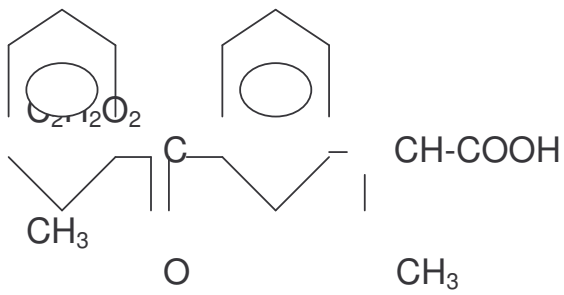


Diclofenac  
VOLTARENE

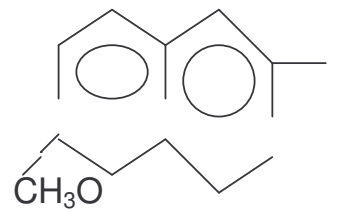


Fentiazac  
FENTAC

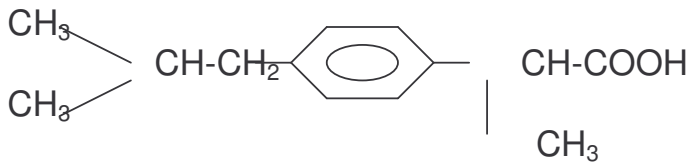
#### 6) Dérivés de l'acide propionique :



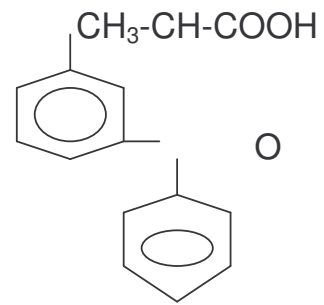
Kétoprofène  
PROFENID



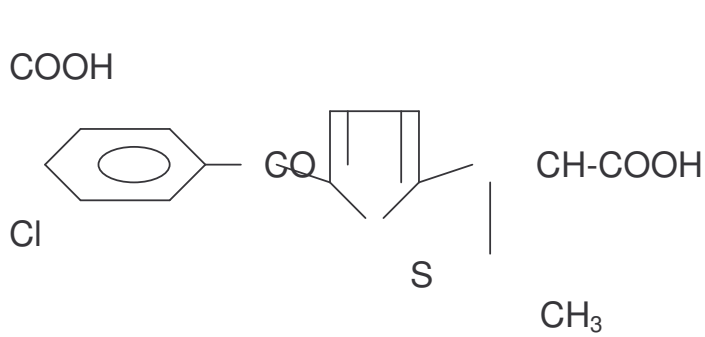
Naproxène  
NAPROSYNE



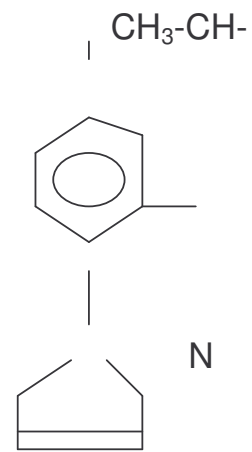
Ibuprofène  
BRUFEN



Fenoprofène  
NALGESIC



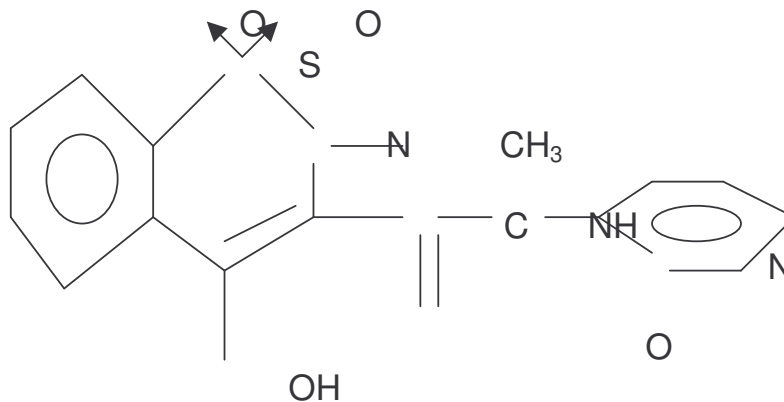
Acide tiaprofénique  
SURGAM



Pirprofène  
RANGASIL

## 7) Oxycams :

Piroxicam  
FELDENE



Les études pharmacocinétiques des AINS nous motivent ici à faire un rappel s'agissant de certaines circonstances qui ont une susceptibilité de modifier cette cinétique, touchant quelques fois leurs propriétés pharmacologiques. C'est un ensemble de facteurs de modification et d'interactions.

### 1.1.5 - Modification cinétique et interaction avec les AINS :

Certains facteurs comme :

- Les perturbations physiologiques, le plus souvent liées à l'âge et les associations médicamenteuses fréquentes chez les sujets âgés sont susceptibles de modifier la pharmacocinétique des AINS.
- Il existe une susceptibilité individuelle à l'efficacité et à la tolérance aux AINS.
- De nombreuses affections peuvent perturber la pharmacocinétique des AINS. Par exemple : l'insuffisance rénale entraîne une diminution de leur élimination, de leur liaison aux protéines plasmatiques avec une augmentation du volume apparent de distribution.

Les maladies inflammatoires chroniques s'accompagnent d'une hypoalbuminémie susceptible de diminuer la fixation portique des AINS.

Les maladies hépatiques probablement influent sur la cinétique des AINS en raison de l'importance du métabolisme hépatique de ces substances et de l'hypoalbuminémie associée.

- Les associations médicamenteuses peuvent également modifier la pharmacocinétique des AINS.

Pour les interactions un grand nombre a été décrit avec les AINS. Nous essayerons d'envisager quelques-unes qui sont susceptibles d'avoir un retentissement clinique ou plus ou moins.

Il y a toujours à priori un, un risque à associer un AINS à un modificateur de l'hémostase : ( heparine, anti-vitamine K, anti-agrégant plaquettaire ) en raison des propriétés pharmacologiques des AINS sur les plaquettes sanguines. De plus tout anticoagulant oral peut favoriser les saignements digestifs secondaires aux lésions muqueuses provoquées par les AINS. ( 3 ; 21 )

Les interactions les plus connues concernent la potentialisation des effets des vitamines K ( vit.K ) par certains AINS, dont le mécanisme est pharmacocinétique ; cette potentialisation a été longtemps attribuée à la seule compétition entre ces deux classes de médicaments pour leur fixation aux protéines plasmatiques.

Les Pyrazolés déficient la Warfarine de l'albumine et inhibent le catabolisme de l'isomère actif. ( 13 ), cela survient chez tous les malades et peut se manifester dès le premier du traitement.

Ces interactions avec les AINS peuvent être la conséquence d'une inhibition de la synthèse des PGs au niveau des plaquettes sanguines. Ces interactions sont communes à tous les AINS. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire qui fait suite au blocage de la synthèse du thromboxane A<sub>2</sub> par tous les AINS est la cause d'une interaction avec les anticoagulants oraux et l'héparine.

Cet effet est particulièrement important avec l'acide acétylsalicylique ( AAS ) qui contrairement aux autres inhibe cette synthèse de manière irréversible. Son action ne cesse qu'après la synthèse de nouvelles plaquettes. (11 )

Les AINS en particulier l'Indométacine permet d'antagoniser les effets des diurétiques et des antihypertenseurs. Cet antagonisme est lié à l'inhibition de la synthèse des PGs rénales et vasculaires. ( 13 ; 21 )

L'effet antihypertenseur des Betabloquants par leur effet bradycardisant est antagonisé par divers AINS, notamment l'Indométacine et l'AAS. Cet antagonisme s'observe également pour le Captopril, le bumétamide, voire la Prazosine. Ces types d'interaction jusqu'ici sous estimées posent des problèmes pratiques en raison du fréquent usage des anti-hypertenseurs et des AINS, en particulier chez les personnes âgées. On doit s'attendre à retrouver cet antagonisme avec tout autre Betabloquant associé à un inhibiteur des PGs.

Par des mécanismes analogues à ceux décrits pour les Anti-vit.K, les Sulfamides hypoglycémiant associés à certains AINS, en particulier aux Pyrazolés peuvent être à l'origine d'hypoglycémie.

Par ailleurs à fortes doses l'AAS a un effet hypoglycémiant qui peut expliquer l'interaction avec les Sulfamides, les Hypoglycémiant oraux.

Dans le but de prévenir ou de réduire leur toxicité digestive les AINS sont fréquemment absorbés au moment d'un repas et/ou en association avec pansement digestif ou antihistaminique H2, sans oublier que le risque d'interaction dépend à la fois l'AINS et du pansement utilisé.

L'alimentation est fréquemment associée à une diminution de la biodisponibilité des AINS, soit par un simple retard dans la vitesse de résorption ( Indométacine, Naproxène, Aspirine\* <<simple>> ), soit une diminution de la quantité résorbée

( Aspirine\* gastro-résistante, Ibuprofène, Fénoprofène ). Dans le premier cas on est en droit d'attendre une concentration à l'équilibre de l'AINS inchangée : ( ce qui le cas du Piroxicam ) et par conséquent un même effet thérapeutique dans les traitements chroniques. Dans les traitements en aiguë, l'effet antalgique risque souvent d'être moins précoce et moins marqué.

Cette altération de la résorption par l'alimentation semble liée à la forme galénique : ( surtout les formes orales retard ). ( 11 ; 27 )

Probablement tous les AINS peuvent potentialiser l'effet du Lithium par diminution de son effet excrétion rénale qui semble impliquer l'inhibition des PGs locales.

La prise occasionnelle d'AINS peut augmenter le risque de grossesse probablement lié à l'action anti-inflammatoire des molécules.

### **Autres interactions : ( 10 )**

- Possibilité de surdosage en Methotrexate : ( des accidents graves voire mortels avec le Kétoprofène, les Salicylés ) qui le défixent de l'albumine et inhibent sa sécrétion tubulaire rénale, liée aux PGs locales, paraît probable.

-- Risque de surdosage en Phénytoïne par ralentissement de son élimination (notamment association de Pyrazolés ).

- Augmentation, quelques fois importante de concentration plasmatique de certains AINS par leur association au Probenécide , inversement, les Salicylés peuvent antagoniser aux doses rhumatismales l'effet uricosurique du Probenécide .

Les concentrations plasmatiques de nombreux AINS sont modestement diminuées par l'AAS ou un autre AINS, selon un mécanisme inconnu (probablement compétitif ) entraînant une diminution de leurs propriétés pharmacodynamiques. A coté de cela l'association de deux ou plusieurs AINS peut accroître la toxicité digestive ; de toute façon il n'y a pas de raison thérapeutique pharmacologique à associer deux AINS.

- La rétention hydrosodée associée à certains AINS : ( Phénylbutazone, Indométacine, Piroxicam, AAS ), peut s'opposer à l'efficacité des Digitaliques dans l'insuffisance cardiaque.
- Des troubles centraux rapportés par l'Indométacine associés à l'Halopéridol.

Voyons à présent le grand chapitre important des AINS concernant leurs effets secondaires.

### **1.1.6 - Effets secondaires des AINS :**

Les AINS sont une classe de médicament largement utilisée malgré la grande diversité de structures chimiques. Les différentes molécules AINS présentent une grande similitude dans leurs effets secondaires. L'appréciation de l'indice des effets secondaires est le plus souvent difficile compte tenu de la disparité des études et de l'existence de nombreux cas rapportés isolément, et surtout de la méconnaissance <<d'antécédents pathologiques>> du nombre de malades traités. De toute façon la possibilité de survenu d'effets secondaires indésirables plus ou moins graves doit susciter une réelle l'attention dans l'utilisation de ces produits, le respect des contres indications et une surveillance de la part du médecin en particulier chez les malades polymédicamentés âgés ou porteurs d'une tare telle qu'une insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque.

#### **1.1.6.1 - Effets indésirables digestifs ou toxicité digestive des AINS :**

Tous les AINS ont des effets digestifs à prédominance gastrique, qui jusqu'à présent ne sont pas dissociables de leurs activités anti-inflammatoires.

La toxicité digestive des ces médicaments peut être représentée par des signes banals : ( brûlures épigastriques, douleurs gastriques, nausées , vomissements...)

Les formes rectales sont responsables d'irritations, d'inflammation de muqueuse, de ténésme et parfois de saignement. ( 15 )

Les AINS semblent également par un effet systémique favoriser la survenue d'ulcération colique. ( 4 )

Il y n'aurait pas de corrélation entre l'augmentation des effets indésirables et la durée de traitement, alors que l'accroissement de la toxicité digestive est lié de façon constante à celui de la posologie pour un AINS donné.

Les formes d'Aspirine\* simple sont par comparaison avec les autres AINS, celles qui entraînent les microsaignements les plus importants : ( jusqu'à 10 à 20 ml/jour chez certains sujets ). L'administration de formes solubles comme l'Acétylsalicylate de lysine ( Aspégic\* sachets ) permet de limiter ces microsaignements.

La survenue d'hémorragies digestives n'est pas limitée aux adultes, elle s'observe aussi chez les enfants.

Différents facteurs associés à la consommation d'AINS semblent importants dans la genèse ou la plus ou moins grande fréquence de l'atteinte gastrique : sensibilité individuelle, certains terrains : maladie rhumatismales, sujets âgés, sexe féminin, anomalie de la crase sanguine, stress psychique, consommation d'alcool, forme galénique orale utilisée, et la voie d'administration ( orale ou parentérale ). (10 ) conditions locales digestives ( PH intragastrique, prise d'aliments )

Le mécanisme d'action de cette toxicité digestive est mal connu. Différentes données chez et l'animal permettent de penser que ces médicaments agissent par la conjonction d'une action systémique ou plus exactement indispensable de la voie d'administration et d'une action locale.

Etant donné que la toxicité digestive des AINS est indissociable de leur puissance anti-inflammatoire, il est probable que l'inhibition de la synthèse des PGs ( principalement PGsE2 chez l'homme ) soit un des principaux facteurs intervenant dans cette toxicité.

L'effet irritant direct des AINS , surtout les Salicylés sur la muqueuse gastrique est unanimement reconnu. Or les PGs ont différents effets sur cette muqueuse :

( effets de protection ). ( 33 )

A coté de cette toxicité digestive commune à tous les AINS, certains d'entre eux

se particularisent par d'autre(s) effet(s) :diarrhées, fréquemment des dyspepsies avec l'acide flufénamique ; des nausées, vomissements, diarrhée avec le Fénoprophène ; douleurs abdominales , troubles de transit.

Les accidents digestifs graves sont : ulcère, perforation d'ulcère ou hémorragie digestive. Ils présentent 0,5 à 3 p.cent des complications. ( 8 )

Ils surviennent assez précocement, mais se rencontrent aussi au cours des traitements prolongés. En raison des complications un ulcère en évolution ou des antécédents d'ulcère gastroduodéal représentent une contre indication absolue des AINS.

Les antécédents mineurs étant les nausées, vomissements, dyspepsies, gastralgies, douleurs abdominales, troubles du transit selon le médicament et les fréquences varient de 10 à 30 p.cent.



A cause, de l'absence de corrélation entre l'intensité des troubles fonctionnels et des lésions observées au niveau de la muqueuse digestive, il est judicieux lors de l'apparition d'une symptomatologie clinique d'interrompre le traitement et d'envisager un contrôle fibroscopique.

Dans les maladies chroniques ( RAA ) les prescriptions d'AINS sont nécessaires malgré leur toxicité digestive, cependant une fibroscopie gastrique doit être effectuée avant la prescription et renouvelée régulièrement, un traitement par les anti-H2 doit être systématiquement associé, la surveillance de l'hémogramme est utile pour dépister l'apparition d'une anémie hypochrome microcytaire. Les accidents engendrant des complications graves telles que : les stomatites, l'ulcère œsophagien sont exceptionnels et semblent se rencontrer chez les malades alités. Ou ayant un reflux œsophagien ou encore les malades absorbent une forme orale sans boire suffisamment d'eau. ( 11 )

#### **1.1.6.2 - Effets indésirables rénaux :**

Les effets indésirables sont nombreux :

Pour les plus fréquents d'entre eux il semble y avoir une relation de causalité à effet entre l'inhibition de la synthèse rénale des PGs et l'altération de la fonction rénale. D'autres mécanismes semblent indépendants de l'inhibition de la synthèse des PGs et font intervenir des mécanismes toxiques et/ou immuno-allergiques. Certaines conditions peuvent exposer à la survenue d'insuffisance rénale au cours d'un traitement par les AINS. ( 8 )

Une hypovolémie secondaire à un syndrome néphrotique, une insuffisance cardiaque, une cirrhose décompensée ou un régime dessodé associé ou non à des diurétiques. ( 11 )

L'existence de lésions vasculaires de la médullaire rénale au cours d'un lupus érythémateux disséminé d'un diabète, d'une néphropathie interstitielle chez les sujets âgés, une insuffisance rénale chronique. Les insuffisances rénales fonctionnelles surviennent en début de traitement et sont liées à une baisse du flux rénal sanguin et de la filtration glomérulaire. L'intersection de cet effet indésirable est variable en allant de la simple évaluation de la créatininémie régressive à l'arrêt du traitement à l'anurie. Exceptionnellement, l'insuffisance rénale est en rapport, comme le montre la biopsie avec une nécrose tubulaire aiguë ( 10 ; 13 ). La rétention hydrosodée est un des effets indésirables des AINS le mieux connu. Particulièrement franc sous Phénylbutazone, elle est en fait commune à tous AINS à des degrés variables. Elle peut se traduire par une prise de poids. Elle peut être responsable chez les sujets âgés ou prédisposés, d'une insuffisance cardiaque ou d'un œdème pulmonaire aigu, une poussée hypertensive est possible. ( 33 )

Une hyperkaliémie par hypo-aldostéronisme et hyporéninisme secondaire à la diminution de la synthèse des PGs peut être observée sous AINS en particulier chez les patients ayant une fonction rénale altérée.

Des hyponatrémies sont signalées, liées à la diminution de la clairance positive de l'eau libre par inhibition de la synthèse des PGs.

Des néphropathies interstitielles avec syndrome néphrotique sont publiées avec toutes les familles d'AINS ( 26 ).Le délai d'apparition moyenne est d'environ 6 mois. Le syndrome néphrotique est toujours franc avec une altération nette des fonctions rénales. L'évolution est favorable sans séquelle à l'arrêt du traitement, dans un délai très variable pouvant atteindre plusieurs mois. Les besoins histologiques observés au cours de la biopsie rénale associant un infiltrat inflammatoire diffus à prédominance lymphocytaire, des lésions tubulaires d'atrophie et de névrose et, enfin des lésions glomérulaires minimes, avec en microscopie.

Des néphropathies interstitielles sans syndrome néphrotique sont signalées avec les Propioniques, les Indoliques et les Pyrazolés. Elles diffèrent de la forme précédente par l'existence fréquemment associée d'un syndrome d'hypersensibilité par un délai d'apparition plus court. L'histologie ne montre pas de lésion glomérulaire minime. Leur évolution à l'arrêt du traitement est également favorable ( 13 ; 27 ).

La névrose papillaire est une complication exceptionnelle des AINs et s'observe surtout chez les patients traités au long cours. Elle est favorisée par l'existence d'une infection urinaire sous-jacente ( 11 ).

### **1.1.6.3 - Effets indésirables hépatiques :**

Il semble que pratiquement tous les AINS puissent entraîner des altérations des fonctions hépatiques. La fréquence des atteintes est en moyenne faible mais varie avec le médicament considéré, le type de l'atteinte dépend de l'AINS.

Les hépatites avec la Phénylbutazone surviennent en moyenne après un traitement de plusieurs jours et sont soit de type cytolytique, forme souvent grave, soit de type mixte, de mécanisme immuno-allergique probablement d'évolution favorable. Tous les Pyrazolés sont hépatotoxiques et l'accident hépatique avec l'un d'eux, interdit la prescription ultérieure d'un de ces médicaments.

L'Indométacine d'une part, et la Clométacine : ( médicament antalgique isomère de l'Indométacine ) d'autre part, peuvent être à l'origine d'hépatites qui diffèrent généralement de leur mode d'expression et leur

évolution. Actuellement on ne connaît si la toxicité est croisée entre les deux ; dans le doute les deux sont contre indiqués en cas d'hépatite, due à l'un ou l'autre.

Certains Propioniques ( Pirprofène ), le Diclofénac peuvent entraîner des hépatites après plusieurs mois de traitement des sujets d'âges variables, mais le plus fréquentes du sexe féminin. L'ictère est quasi constant.

Les hépatites de type mixte et d'évolution favorable, si par erreur le même traitement est administré ultérieurement, le délai d'apparition de l'hépatite est raccourci ( 11 ).

Le Sulindac est à l'origine d'hépatite ictérique, de type mixte également, mais d'apparition plus précoce : ( deux semaines en moyenne après le début du traitement ), à prédominance féminine accompagnée souvent de fièvre et parfois d'autres atteintes ( éruptions cutanées, atteinte d'une des trois lignées sanguines) L'évolution est généralement favorable à l'arrêt de l'AINS, mais la réintroduction du même médicament, causerait la réapparition très précoce de l'hépatite.

#### **1.1.6.4 - Effets indésirables cutanéomuqueuses :**

Dans l'ensemble, les AINS sont susceptibles d'être à l'origine de toxicodermie de gravité et de fréquence variable ; Globalement, au moins 1 à 32 p.cent des malades traités. ( 10 )

Ces accidents ne sont pas dépendants de la dose et leur survenue contre indique, au moins l'AINS responsable, mais des réactions croisées sont possibles entre tous les produits inhibiteurs de la prostaglandine synthétase.

Les éruptions, polymorphes ou monomorphes, constituent les formes les plus fréquentes, observables avec tous les AINS. Ces éruptions peuvent exceptionnellement évoquer un syndrome clinique avec fièvre et arthralgie.

Pour certains des AINS, les éruptions ont une composante phototoxique notamment pour le Piroxicam, l'Acide tiaprofénique, de symptomatologies variables ont été décrits avec le Naproxène, après des expositions solaires importantes, les lésions régressent dans les mois qui suivent l'arrêt du traitement. L'urticaire est la plus fréquente des atteintes cutanées dû à l'AINS. Cet urticaire serait de mécanisme pharmacologique, il est en relation avec l'inhibition de la cyclo-oxygénase. La réaction peut être évocatrice d'un mécanisme immuno-allergique : ( asthme ...), mais elle est croisée entre divers AINS de classes chimiques distinctes et survient en particulier chez les malades ayant un << asthme à l'Aspirine\* >>.

Des cas de dermatoses bulleuses sont possibles avec les AINS : érythème polymorphe : ( forme la moins grave et la plus fréquente ),

syndrome de Stevens Johnson : ( ou ectodermatose pluri-orificielle ), voire syndrome de Lyell. Tous les AINS semblent en être la cause , cependant Roujean et Coll font remarquer le risque plus grand avec la Phénylbutazone et son dérivé hydroxylé ; avec le Sulindac ; le Piroxicam qui ont des demi-vies d'élimination particulièrement longues , ce qui pourrait être un facteur favorisant, déjà reconnu pour les formes retard des Sulfamides. L'érythème pigmenté fixe, dont l'origine est toujours, médicamenteuse a été décrit avec les Pyrazolés, le Sulindac, les Salicylés. Les rares cas de vascularites dues aux AINS associent des lésions cutanées et des lésions viscérales (rein, foi...). Le pronostic peut être mauvais, en dépit de l'arrêt de l'AINS et de l'institution d'une corticothérapie. Cette toxicodermie a été décrite avec le Diclofénac , l'Indométacine, les Pyrazolés, le Fenbufène, le Naproxène ( 11 ). L'Indométacine aggrave les lésions des malades atteints de dermatites herpétiformes. ( 1 )

Récemment il a été démontré que certains accidents cutanés sont liés à la forme galénique :

- Avec les injections des AINS, des complications sont possibles, à type d'hématome, d'induration ou de nodules sous cutanées aseptiques. ( 27 )
- Avec les pommades, des réactions locales à type d'érythème ou d'eczéma sont signalées. Ces réactions ou effets secondaires cutanés apparaissent le plus entre le 7<sup>ème</sup> et le 21<sup>ème</sup> jour après le début du traitement ou plus précocement lors d'une ré administration.

#### **1.1.6.5 - Effets secondaires hématologiques :**

Les atteintes hématologiques sont nombreuses et impliquent la majorité des médicaments AINS, des classes chimiques distinctes. Les plus courantes sont :

- L'aplasie médullaire : les médicaments responsables sont, la Phénylbutazone, et l'Oxyphènebutazone. On note également quelques cas avec l'Aspirine\*, l'Indométacine, le Sulindac, le Diclofénac, le Piroxicam, l'Ibuprofène, le Fenoprofène, et le Naproxène. L'évolution de cette atteinte peut être fatale dans 70 p.cent des cas.
- L'agranulocytose : neuropénies, sont rarement mortelles et sont généralement causées par les AINS que sont : les Pyrazolés, l'Indométacine, le Sulindac, le fenbufène, le fénaprofène, l'Ibuprofène, et les Fénamates
- L'anémie aplasique, les médicaments suspectés sont : Phénylbutazone, Fénaprofène, l'Indométacine.

- L'anémie hémolytique due à l'Acide méfénamique, Diclofénac, Ibuprofène, Sulindac et Naproxène, cette anémie peut être grave d'évolution. Le test de Coomb direct positif peut être associé à une atteinte hépatique.
- Enfin une thrombopénie qui peut être parfois fatale d'évolution est due à la Phénylbutazone, les Salicylés, l'Indométacine, le Sulindac, tolmétine, l'Acide méfénamique, l'Ibuprofène, le Naproxène. L'évolution à l'arrêt du traitement est le plus souvent favorable. ( 13 )

#### **1.1.6.6 - Effets secondaires sur le système nerveux et les organes sensoriels :**

Le principal effet est représenté par des tintements d'oreilles qui, avec éventuellement des céphalées, des troubles digestifs d'origine centrale, traduisent le début d'un surdosage par l'anti-inflammatoire. Ces tintements et la baisse d'audition qui s'en suivent sont régressifs avec la diminution de la posologie ou son arrêt. Nombreux AINS sont en cause : Aspirine\* et Salicylés, Phénylbutazone, Indométacine, Piroxicam, Ibuprofène, Naproxène, les Fénamates. ( 3 ; 7 )

Il est possible que l'apparition de l'aggravation des troubles auditifs soit favorisée chez les malades traités pour polyarthrite rhumatoïde.

Il est également possible d'observer des conjonctivites dans le cadre d'une réaction allergique associant d'autres signes cliniques bronchopulmonaires et dermatologiques. Le traitement prolongé par voie orale par l'Indométacine peut être responsable d'effets non rares : ( vision floue, sensation de tension oculaire, douleur conjonctivale ) et exceptionnellement d'effets graves (rétinopathie ). L'Ibuprofène peut être responsable dans les premiers mois du traitement d'une perception modifiée de la couleur. Des conjonctivites, des atteintes cornéennes voire rétiniques ont été rapportées avec la Phénylbutazone.

En revanche, le suivi ophtalmique des malades traités en chronique pour des atteintes rhumatismales par le Naproxène, le Kétoprofène n'a pas mis en évidence d'atteintes oculaires. ( 11 ; 13 )

Les effets centraux les plus courants sont les céphalées et les vertiges, ils représentent la deuxième cause d'effets secondaires, après les troubles digestifs.

D'autres troubles ont été décrits surtout avec l'indométacine il s'agit : des tremblements, des troubles psychiques : ( névrite périphérique ). Par ailleurs la rétention sodée provoquée par les AINS peut être responsable d'un tableau d'hypertension intracrânienne.

La survenue de convulsion généralement dans le cadre de surdosage a été décrite pour les Pyrazolés, l'Acide méfénamique et l'Indométacine : ( chez le nourrisson allaité ). Certains troubles de comportement ont été décrits selon l'anti-inflammatoire : le Sulindac : ( délire, crise paranoïaque ), Diclofénac et Ibuprofène : ( agitation ).

#### **1.1.6.7 - Effets bronchopulmonaires indésirables :**

L'intolérance à l'Aspirine\* croisée avec tous les AINS sauf l'acide salicylique et ses sels revêt des aspects cliniques variés : signes respiratoires <<asthme à l'Aspirine\* >>, manifestations cutanées, digestives, voire des réactions générales. La fréquence de ces effets est très faible parmi la population donnée, la survenue d'un asthme à l'Aspirine semble particulièrement élevée chez les sujets allergiques, les adultes sensibles à l'ASPIRINE , on note la présence d'une polyposé nasale associée. Il y a une prédominance féminine, bien que plus rare, elle peut être croisée avec le Paracétamol et la Tartrazine (EN2) qui est un colorant jaune présent dans de nombreux médicaments et aliments ( 13 ). L'asthme peut être accompagné d'un bronchospasme à une élévation des concentrations plasmatiques de l'histamine par inhibition de la PGE<sub>2</sub> ( prostaglandine E2 ) dont l'un des rôles est de stabiliser l'histamine à l'intérieur des mastocytes.

Dans le cas particulier des nouveaux nés : (n.nés ), des détresses respiratoires ont été décrites à la suite d'administration d'Indométacine à la mère dans le but d'inhiber contractions utérines prématurées.

Le Naproxène peut toujours à titre d'inhibiteur de la synthèse des PGs, induire la fermeture du canal artériel in utéro.

#### **1.1.6.8 - effets secondaires allergiques :**

En dehors des réactions cutanées muqueuses, des réactions allergiques peuvent apparaître au cours de traitement par les AINS: rhinite, conjonctivite, syndrome de Fernand WIDAL ( 35 ) association d'une rhinite , de polypes nasaux, d'un asthme et de manifestations cutanées, hyper éosinophilie voire effets secondaires plus sévères tels qu'un choc anaphylactique, un oedème de Quincke ou une crise d'asthme. Ces complications surviennent surtout chez les sujets ayant un terrain atypique.

En raison de la possibilité de réaction croisée avec les autres AINS ou avec l'AAS, un antécédent allergique à ces produits ou un terrain allergique représente une contre indication absolue à leur prescription.( 1 )

### 1.1.6.9 - Autres effets secondaires :

- Dans le cadre des risques materno-fœtaux , en pratique la prise d'AINS (surtout l'Aspirine\* ) est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse, mais cette prudence n'est pas forcément réalité, car aucun n'a fait l'objet ou preuve de son innocuité pendant la grossesse.
- La consommation régulière d'Aspirine\* par la mère quelque soit la posologie est significativement associée à un faible poids à la naissance du n.né ( 4 ).
- La consommation d'AINS au cours du dernier trimestre de la grossesse peut être associée à une plus grande fréquence chez le n.né de troubles par défaut de coagulation ; une durée de gestation plus longue, d'une semaine en moyenne, et une durée de travail plus longue de sept heures.
- Selon Needs et Brooks, pour une femme allaitante, l'AINS idéal prescrit doit diffuser en très faible quantité dans le lait maternel, avoir une demi-vie courte et ne doit pas posséder de principe actif chez le nourrisson après conjugaison dans son tube digestif ( l'ibuprofène et le Diclofénac pourraient être administrés sans risque pour le n.né ). L'Aspirine\* et l'indométacine sont contre indiqués.
- Sur les fonctions immunitaires, les AINS inhibent la production des lymphocytes B, diminuent ainsi les défenses de l'organisme contre les infections et favorisent leur développement.
- L'action antalgique et antipyrétique de tout AINS peut masquer les signes clinique d'une infection ( 3 ).
- A coté des effets sur les fonctions lymphocytaires, les AINS inhibent les fonctions des polynucléaires neutrophiles, in vitro, ils inhibent certaines fonctions des monocytes : ( telle la production des PGs et celle de radicaux peroxydes ). Ces propriétés sont exceptionnellement vérifiées en clinique, elles sont bien établies in vitro ( 10 ). Donc il convient mieux d'envisager l'utilisation isolée des AINS avec précaution dans les maladies comportant un risque infectieux ou de nature infectieuse.
- Chez les n.nés on retrouve les même effets cités chez les adultes, ces effets peuvent présenter un caractère de gravité plus marquée en raison de l'homodynamique précaire de ces enfants : diminution transitoire de la fonction rénale, rétention hydrosodée , altération de la crase sanguine.
- Des parotidites avec élévation de l'amylasémie : ( par la Phénylbutazone par un mécanisme probablement immuno-allergique ).

- Des pancréatites aiguës, ont été décrites : ( sous Sulindac ) dans les trois premiers mois du traitement.
- Exceptionnellement de fluorose : ( notamment par l'acide niflumique en traitement prolongé ) en dépit de la rareté de cet effet, il semble prudent d'éviter l'administration répétée de ce Fénamate chez les enfants et chez les insuffisants rénaux qui risquent d'accumuler le fluor.

Malgré la grande diversité des effets secondaires que donnent lieu les AINS, leurs indications restent-elles encore étendues dans les pathologies ?

Le paragraphe sur les indications des AINS nous éclaire cet aspect.

### **1.1.7 - Indications des AINS :**

Après tout le champ d'utilisation des AINS est vaste malgré leurs nombreux effets secondaires. Ici nous avons adopté d'illustrer les diverses indications leur conférant une efficacité admise, mais également certaines indications où leur emploi demeure quelques fois imprécis : ( maladies oto-rhino-laryngologiques, gynécologiques, neurologie, néphrologie... )

#### **1.1.7.1 - Affections rhumatologiques :**

Ces affections offrent les meilleurs critères pour évaluer l'efficacité de ces médicaments. Ces critères sont classés en six groupes : tests de la fonction articulaire, test de la douleur, mesure du processus inflammatoire, mesure des altérations ostéo cartilagineuses, évaluation des appréciations globales et enfin les critères biologiques.

Affections connues à l'appareil locomoteur : le lupus érythémateux disséminé, autres connectivites, la spondylarthrite ankylosante arthropathies, rhumatisme inflammatoire de l'enfant, les arthroses : ( des articulations des membres ), les arthropathies métaboliques, pathologies discovertébrales, périarthrites et tendénites...( 26 ).

Ces différentes pathologies de l'appareil de la locomotion sont celles qui révèlent le mieux l'efficacité des AINS, mais le rapport entre toxicité digestive et efficacité anti-inflammatoire étant pratiquement le même pour tous les AINS, les critères de choix seront fondés sur :

- La réponse individuelle du malade.
- La commodité d'emploi de l'AINS.
- Sa rapidité d'action.
- L'absence de toxicité spécifique à un médicament ou à une classe telle que le risque d'agranulocytose avec certains Pyrazolés.



C'est que dans la polyarthrite rhumatoïde, les dérivés Propioniques et le Diclofénac constituent les AINS de première intention. Dans les arthrites chroniques juvéniles, l'Aspirine\* reste le médicament de choix.

Dans la spondylarthrite ankylosante, depuis la limitation de l'usage des Pyrazolés, Indométacine représente un traitement de référence.

Dans l'arthrose le choix se porte sur un anti-inflammatoire exerçant des effets antalgiques aux faibles doses avec la possibilité d'obtenir un effet anti-inflammatoire en élevant les posologies :( exemple : Aspirine\* et dérivés Propioniques ) ( 10 )

L'utilisation d'un antalgique ( Paracétamol ) a également été préconisée ( 26 ).

Cela révèle intérêt de notre étude : ( utilisations des associations anti-inflammatoires antalgiques dans le traitement des malades hospitalisés en traumatologie à l'HGT ), dont le but consiste à identifier les différentes molécules anti-inflammatoires et antalgiques utilisées en association dans ce service et à observer quelques phénomènes qui découlent de ce maniement.

#### **1.1.7.2 - Affections extra rhumatoïdes :**

Certains Propioniques sont indiqués dans le traitement des dysménorrhées primaires ( 6 ). L'Aspirine a été envisagée dans la prévention des thromboses notamment à l'origine d'accidents cérébraux et cardiaques ( 5 ).

L'utilisation des AINS dans le cadre de manifestations gynécologiques (ménorragie, salpingite aiguë, la mastite granulomateuse ), urologiques ; ORL (sinusite, angine, pharyngite et laryngites ), néphrologiques : ( néphropathie vasculo rénales de la grossesse ), dermatologiques, ophtalmologiques, doit rester limiter en appréciant chaque fois le rapport bénéfice/risque.

Certains AINS peuvent être également utilisés par voie percutanée, mais leur efficacité demeure modeste.

Malgré ces nombreuses indications accordées aux AINS, il faut toujours avoir à l'esprit que les AINS peuvent être à l'origine d'accidents graves souvent mortels, cela leur amène à être contre indiquer dans certaines conditions particulières, quelques-unes sont :

#### **1.1.8 - Contres indications des AINS :**

Les contre indications des AINS découlent de leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Les principales sont :

➤ Ulcère gastroduodéal en évolution.

- Intolérance à l'Aspirine ou à tout autre AINS.
- Crise aiguë de goutte pour les Salicylés.
- Troubles acquis ou congénitaux de l'hémostase.

Des précautions supplémentaires doivent être envisagées pour certains terrains.

- Sujets âgés.
- Insuffisance hépato-cellulaire en poussée.

Une appréciation très stricte du rapport bénéfice/risque doit être effectuée avant de les prescrire aux jeunes, aux femmes enceintes, ainsi que des sujets ayant des polyopathies. Dans ces cas, en première intention il apparaît souhaitable d'utiliser les AINS dont la pharmacologie est la mieux étudiée.

Eviter certaines associations : AINS et anticoagulants oraux, association de deux anti-inflammatoires.

## **1.2 - ANTI-INFLAMMATOIRES STERIDIENS ( AIS ) LES GLUCOCORTICOIDES :**

### **1.2.1 - Introduction :**

Browm Sequart, en 1856, montre expérimentalement que les glandes surrénales sont indispensables à la vie, leur ablation entraîne très rapidement la mort.

Addisson, en 1865, rapporte à la destruction des glandes surrénales la maladie qui porte son nom.

Il ne faut attendre 1937 et 1938 pour que Reischstein et Kendall isolent le cortisol. Depuis, des progrès considérables ont été obtenus : transformation du pronostic des insuffisances surrénales grâce à la cortisone et l'hydrocortisone inflammatoires et immunoallergique par l'emploi des glucocorticoïdes de synthèse ( 26 ).

On admet aujourd'hui que le cortex surrénal sécrète deux catégories de stéroïdes : du cortisol ou l'hydrocortisone et de la corticostérone, par la zone fasciculée interne, sous le contrôle du système rénine angiotensine.

L'aldostérone est le prototype des minéralocorticoïdes, tandis que le cortisol est celui des glucocorticoïdes.

Cependant le cortisol agit à la fois sur le métabolisme glucidique et l'équilibre hydrosodée, tandis que l'aldostérone et la corticostérone sont exclusivement retenueurs de sodium. Or l'activité anti-inflammatoire va de pair avec l'effet sur le métabolisme des glucides. Par habitude, le terme de glucocorticoïdes est employé pour désigner les substances douées d'activités anti-inflammatoires.

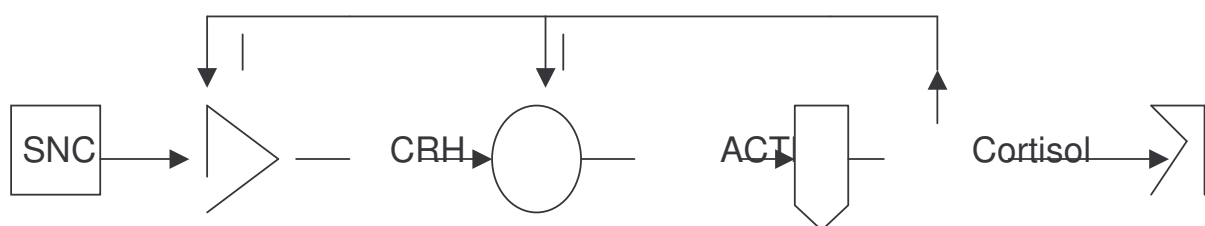
Ils sont utilisés soit à des doses physiologiques afin de suppléer à une déficience surrénalienne, soit à des doses pharmacologiques pour leurs propriétés anti-inflammatoires.

### 1.2.2 - Régulation de la sécrétion de cortisol ( glucocorticoïde naturel ) :

L'hypothalamus sécrète le CRH ( contenant 41 a.a ) qui au niveau de l'hypophyse, stimule la sécrétion d'ACTH ( 39 a.a ) sans modifier celle de la prolactine ni celle de l'hormone de croissance. La sécrétion de CRH et d'ACTH subit un cycle circadien qui est maximum le matin vers 6 heures. Par ailleurs leur sécrétion est augmentée au cours du stress, sous l'influence notamment de l'IL-1, IL-2, IL-6, et le TNF-2.

L'ACTH agit au niveau de la glande surrénale pour augmenter la synthèse de la sécrétion de cortisol et, à un moindre degré d'aldostérone.

Schéma de régulation de la sécrétion de cortisol ( glucocorticoïde naturel )



Système	Hypothalamus	hypophyse	Glande cortico
Organes			
Nerveux			surrénale
cibles			
central			

### 1.2.3 - Les différents corticoïdes :

Ils sont au nombre de deux : les corticoïdes naturels et les corticoïdes de synthèse qui ont été élaborés par synthèse pour trouver des médicaments ayant les mêmes propriétés que celle des corticoïdes naturels sans en avoir les inconvénients.

#### - Corticoïdes naturels :

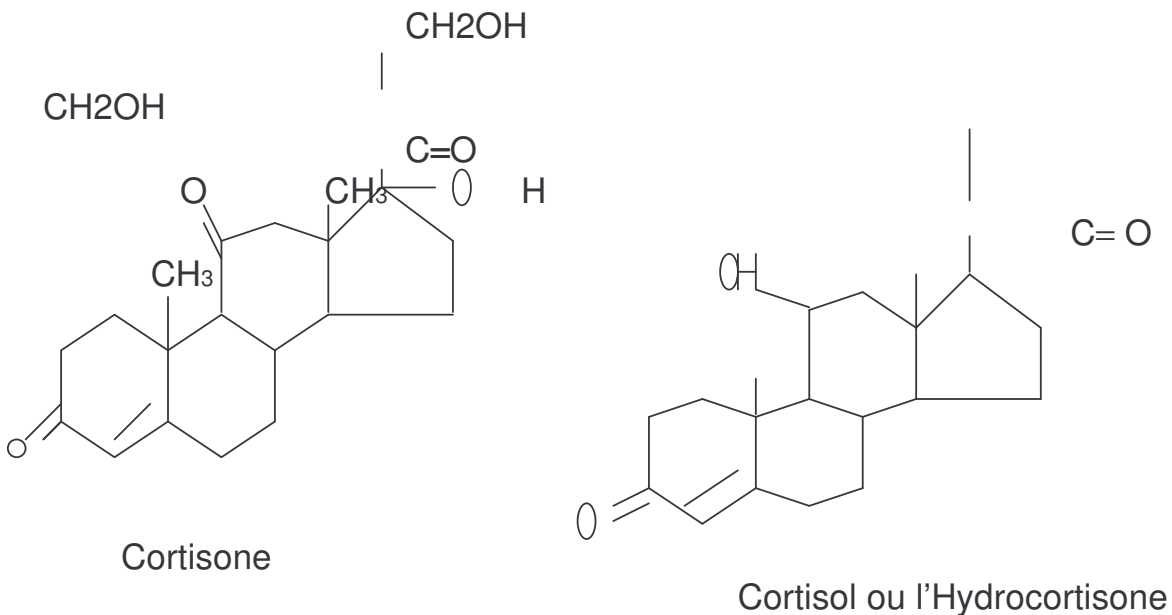
Ce sont la cortisone et l'hydrocortisone ( ou cortisol ) hormone élaborée par la corticosurrénale. Sont utilisés également l'acétate de cortisone et d'hydrocortisonetous deux inscrits dans la liste I, et aussi l'hémisuccinate d'hydrocortisone.

#### - Corticoïdes de synthèse :

Ce sont des médicaments fabriqués par synthèse pour essayer de palier les nombreux effets secondaires des corticoïdes naturels, ces produits de synthèse sont tous inscrits dans la liste II.

Il y a la Prednisone ( Cortancyl\* ), activité anti-inflammatoire supérieure à celle de la cortisone. La Prednisolone ( Hydrocortancyl\* ), même propriété que la Prednisone. La Triamcilone ( Kenacort\*, Tedasol\* ), utilisée et active dans l'asthme rebelle. La Dexamétasone ( Decadron\* )....

### 1.2.4 - Structures des principaux anti-inflammatoires stéroïdiens :



### 1.2.5 - Actions physiologiques des corticoides :

Les actions des glucocorticoides se manifestent sur de nombreux métabolismes et fonctions de l'organisme. Ce qui explique à la fois leur très large utilisation et leurs nombreux effets secondaires indésirables.

Malgré cette grande diversité d'actions, le mécanisme fondamental au niveau cellulaire est toujours identique.

Les glucocorticoides diffusent à travers la membrane plasmique, se lient à un récepteur intranucléaire. Le complexe hormone-récepteur se fixe à une séquence de nucléotides spécifiques de l'ADN qui est l'élément régulateur sur le quel se fixe l'ARN polymérase responsable de l'initiation de la transcription.

Parmi les protéines induites on retrouve la tyrosine aminotransférase, la tytophane oxygénase, les lipocortines ou lipomodulines, qui inhibent la phospholipase A2, responsable de la libération d'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires, cette inhibition entraîne celle des PGs, des thromboxanes, des leucotriènes, du PAF (cela explique au moins partiellement leurs propriétés anti-inflammatoires), la phosphoénolpyruvate kinase etc....( 11 ; 26 )

Les effets des corticoides sur le métabolisme intermédiaire se caractérisent par des réactions anaboliques et cataboliques.

- **Action sur les glucides** : ils sont hyperglycémiant (d'où leur nom glucocorticoïdes) dus à une augmentation de la production de glucoses par formation de la glycogène aux dépend des protides , c'est la néoglycogénèse et par diminution de la consommation de glucoses par les tissus périphériques.
- **Action sur les protides** : il y a une hypercatabolisme des protides ce qui provoque une forte fatigabilité et atteinte des protéines osseuses (ostéoporose). Un régime alimentaire riche en protides est conseillé pendant le traitement par les glucocorticoïdes.
- **Action sur les lipides** : action hyperlipidémiant avec redistribution des lipides ( graisses ) de façon particulière au niveau du dos.
- **Action sur l'eau et les électrolytes** : action minéralocorticoïde discrète mais réelle, favorisant la rétention d'eau et de sodium (risque d'œdème). Il y a également une élimination rénale de potassium. Les glucocorticoïdes augmentent l'élimination urinaire du calcium et du phosphate, et entraînent une déminéralisation osseuse en calcium ce qui explique les fractures (des os) obtenues dans de traitements à long cours.
- **Action sur le système nerveux central** : action euphorique, quand elle est grave, elle conduit à une agitation importante et une insomnie.
- **Action sur le tube digestif** : une hypersécrétion d'acide chloridrique avec des risques d'ulcération, quand il y a aggravation elle conduit à une hémorragie et/ou une perforation digestive.
- **Action sur les éléments figurés du sang** : par des mécanisme complexes comportant notamment des phénomènes de redistribution entre tissus, ils diminuent le nombre des éosinophiles (test de Thorn), des lymphocytes et augmentent celui des neutrophiles.

**En conclusion** : nous notons que les corticoïdes sont des médicaments anti-inflammatoires très puissants et très utilisés en thérapeutique dans de domaines très divers, leur utilisation cependant doit être contrôlée avec rigueur en raisons de nombreux accidents (complications) qu'ils peuvent provoquer, il s'agit :

- Diabète sucré ; de l'ulcère gastroduodéal ; hémorragie ou perforation digestive ; des infections chroniques (tuberculose) ; d'hypertension et des maladies cardiovasculaires ; des accidents neuropsychiques (agitation, euphorie, insomnie, syndrome psychiatrique) ; de l'insuffisance surrénalienne ; des accidents oculaires (cataracte, glaucome) ; des atteintes osseuses (ostéoporose, ostéosclérose aseptique, retard de croissance) ; des atteintes musculaires (amyotrophie des membres inférieurs ) ; des

manifestations métaboliques (rétention hydrosodée, hypokaliémie, hyperglycémie, de l'hycorticisme (aspect Cushingoide ) ( 10 ).

### **1.2.6 - Indications thérapeutiques des corticoïdes :**

Les grandes indications sont :

- Insuffisance surrénalienne aiguë ou chronique ou d'origine hypothalamo hypophysaire ou lors d'hyperplasie congénitale des surrénales (cas de traitement de substitution).
- Polyarthrites rhumatoïdes rebelles aux autres thérapeutiques symptomatiques  
Ils ne devront jamais être utilisés en première intention.
- Collagenose, lupus érythémateux déssiminé, desmatopolymyogites, périarthrites osseuses,.
- RAA.
- Syndrome neuphrotique.
- Maladies allergiques sévères (état de mal asthmatique, œdème de Quincke, laryngite suffocante).
- Des atteintes, hématologiques (purpuras thrombopéniques anti-immune, leucémie, myélomes multiple), ophtalmiques (uveïtes, exophtalmie oedémateuse), dermatologiques (eczéma de contact, dermatites atypique, psoriasis ). ( 13, 26 )

**En conclusion :** notons que la prescription des corticoïdes au long cours doit être réservée aux cas où elle est indispensable, en évitant des posologies excessives et en conseillant une seule prise quotidienne le matin pour se rapprocher du circadien de la sécrétion physiologique.

### **1.2.7 - Incidents et accidents de la corticothérapie :**

En dehors de leur administration à dose physiologique pour un traitement substitutif, l'utilisation des corticoïdes par voie systémique ou locale (en particulier sur de larges surfaces cutanées ) expose à des complications liées à leurs propriétés pharmacologiques. Leurs fréquences et leurs gravités sont proportionnelles à la posologie et à la durée de traitement et, peut se traduire par : un syndrome de Cushing, un déficit musculaire (fracture, atrophie musculaire, ostéoporose, fractures des os longs, tassements vertébraux, nécrose aseptique des têtes fémorales et humérales ; un désordre hydroélectrique (alcalose hypochlorémique, rétention hydrosodée pouvant conduire à une hypertension artérielle ) ; une insuffisance cardiaque congestive ; hypokaliémie.

Des troubles endocriniens : atrophie corticosurrénalienne parfois définitive, irrégularité menstruelle, arrêt de la croissance chez l'enfant.

Des troubles gastro-intestinaux : dyspepsie, ulcère, hémorragie, perforation, pancréatite aiguë surtout chez l'enfant.

Leur fréquence a été diversement appréciée. Le risque est grand lors des traitements prolongés ou à des fortes doses ou chez les sujets prédisposés.

Des troubles de la coagulation : risque de thrombose, diminution de la réponse aux anticoagulants, augmentation de la fragilité capillaire, purpura.

Des troubles infectieux : diminution de la défense infectieuse de l'organisme par inhibition des réactions immunitaires, favorisant la survenue de diverses complications infectieuses (bactériennes en particulier au cours de la tuberculose ; virales : zona, herpès, varicelle, fongiques : candidose, aspergillose, parasitaires : toxoplasmose, aiguillose et infection à *Pneumocystis carini*, des désordres métaboliques : accumulation de graisses entraînant l'obésité, hypercholestérolémie, hyperglycémie ).

### **1.2.8 - Problème d'hypocorticisme :**

Immédiatement ou peu après l'arrêt d'un traitement par un glucocorticoïde, une insuffisance surrénalienne peut se révéler à l'occasion d'une agression (infection, traumatisme, intervention chirurgicale ), elle se manifeste par une asthénie et une tendance au collapsus et une moindre résistance aux infections. Ce ci se découlent de l'insuffisance de la sécrétion de glucocorticoïde par le cortex surrénalien , elle même conséquence de l'inhibition de la sécrétion d'ACTH.

L'atrophie surrénalienne est fonction des administrations, de la durée et de la nature du traitement, des dérivés utilisés ( beta et dexaméthasone sont les plus puissants à cet égard ).

Au cours d'une corticothérapie, un certain nombre mesures doivent être envisagées dans le but de prévenir les nombreux effets secondaires et accidents des corticoïdes (c'est un ensemble de précautions ).

### **Précautions d'utilisation des corticoïdes :**

- Une prise orale unique le matin permet de réduire l'action frénatrice des corticoïdes sur 'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.
- En cas de posologie élevée prendre plus de la moitié le matin, l'autre plus tard ( 8 heures entre les deux prises ), cette action frénatrice ne cesse que plusieurs mois après l'arrêt du traitement.



- Le sevrage doit être progressif après un traitement prolongé. L'administration d'ACTH pour relancer le fonctionnement du cortex surrénal est conseillée.
  - Recherche et prévention des conséquences métaboliques et hormonales par :
    - Mesures thérapeutiques : association d'antibiotiques en cas d'infections, augmentation des doses d'insuline chez les sujets diabétiques, association d'antiseptiques ou d'antifongiques pour les préparations destinées à l'usage local association de pansements gastriques.
    - Mesures alimentaires : régime riche en protéines, calcium, potassium, et pauvre en sodium, lipides et glucides.
    - Une activité physique régulière est recommandée. ( 26 )
- Eviter les corticoïdes chez les femmes enceintes, bien que le risque tératogène semble peu important.

## **B/ LES ANTALGIQUES OU ANALGÉSQUES :**

Les analgésiques sont des médicaments qui abolissent ou atténuent les sensations douloureuses sans provoquer une perte de conscience ou une dépression des autres sensations. Ils constituent une famille hétérogène du point de vue chimique et pharmacologique mais possédant en commun des effets régioselectifs sur les influx nociceptifs avec, dans certains cas une action centrale dans les hyperthermies.

### **BI/ Généralités sur la douleur :**

#### **1 - Définition :**

La douleur désigne des sensations désagréables qui prennent naissance au niveau des récepteurs spécifiques. La douleur résulte généralement des lésions tissulaires ou cellulaires. C'est une sensation essentiellement subjective, bien qu'elle puisse être accompagnée de réponses physiologiquement mesurables.

La douleur est caractérisée par un ensemble de manifestations qui sont de façon générale les suivantes :

- Manifestations cliniques : troubles trophiques, œdème.
- Manifestations végétatives : vasoconstriction, mydriase, tachycardie, modification de pression artérielle, sudation.
- Manifestations motrices : retrait, sursaut, fuite.
- Manifestations physiques : la souffrance causée par une douleur peut perturber la vie psychique et affective d'un individu ( 25 ).

La douleur est le premier symptôme de la plus part des affections en traumatologie et en orthopédie.

La douleur est un phénomène à deux aspects ( 32 ) :

- Du point de vue sémiologique, la douleur est un symptôme, un signal souvent salvateur ou avertisseur sur phénomène physiologique.
- Elle peut par son intensité et sa durée devenir un véritable symptôme qui retentit sur les grandes fonctions organiques. Ce symptôme à lui seul est capable d'aggraver l'état du malade.

La sensibilité à la douleur est extrêmement variable d'un sujet à un autre, elle dépend de la cause de cette douleur, de la localisation, de l'intensité, ainsi la sensibilité des dispositions physiologiques de l'individu atteint.

## **2 - Qualités de la douleur :**

La douleur peut être de qualités très variables en fonction du stimulus qui la provoque et de sa localisation.

On distingue deux catégories de douleurs en général :

### **2.1 - Les douleurs superficielles :**

Elles entraînent des mouvements de reflex, de retrait, l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, des modifications respiratoires.

### **2.2 - Les douleurs profondes :**

Elles ne sont pas associées à des réflexes protecteurs et peuvent se traduire par des nausées, des sueurs, de la bradycardie et une diminution de la pression artérielle.

Voyons à présent comment ces douleurs se déclenchent.

## **3 - Mécanisme de déclenchement des différents types de douleurs :**

- **Pour les douleurs superficielles :** Elles peuvent être déclenchées par des stimuli mécaniques : ( pression s'exerçant au niveau des téguments ), par des stimuli thermiques : ( froid ou chaleur ).

Enfin tous les récepteurs de la sensibilité cutanée lorsqu'ils soumis à des stimuli d'une intensité assez forte, donnent une sensation douloureuse.

- **Pour les douleurs profondes :** Elles sont dues à divers phénomènes dont les plus les courants sont les suivants :

- Augmentation de la pression à l'intérieur d'un viscère.
- Action mécanique de compression d'un nerf.
- Obstruction d'un canal d'excrétion.

- Contracture musculaire.

#### 4 - Caractéristiques de la douleur :

La plus part des gens évoquent leur douleur en décrivant les facteurs extérieurs qui la produisent et/ou les mots qui ce qu'ils croient être l'origine de leur douleur.

Les superficielles se localisent aisément : ( somatotropie et convergence au niveau du cortex ).

Les douleurs profondes : ( viscérales ) quant à elles se manifestent plus confuses et parfois le malade ne reconnaît plus le siège.

Souvent l'intégrité de la sensation douloureuse peut être perçue avec une intensité hors de proportion avec le stimulus qui la déclenche.

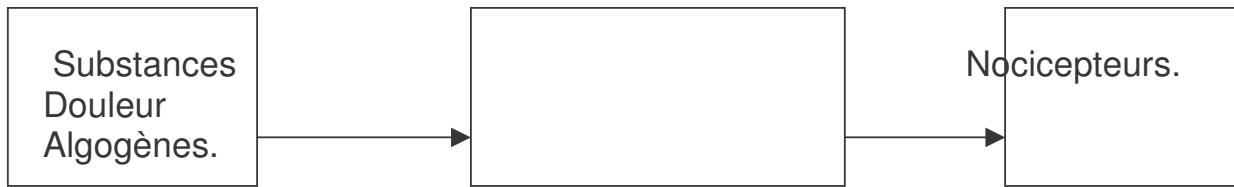
En thérapie enfin, le soulagement de la douleur est généralement la première et même la seule demande du malade ( 25 ).

#### 5 – Rappel physiologique de la douleur :

La douleur peut être expérimentale ou pathologique, c'est une sensation difficile à classer, à localiser dans certains cas, de même l'appréciation de son intensité est variable. La douleur est une sensation désagréable, à voies de transmission spécifique, à stimuli divers. La difficulté de l'étudier de façon objective fait que les résultats obtenus sont très différents depuis le premier symposium international en 1942 jusqu'à nos jours.

On peut distinguer trois classes de douleurs ( 28 ).

- **Les douleurs physiologiques :** Provoquées par une hyperstimulation des terminaisons libres, elles peuvent être mécaniques : ( douleur osseuse ) ou chimique : ( douleur de l'ulcère, goutte aiguë, douleur inflammatoire avec libération de kinines plasmatiques ), les algogènes chimiques peuvent être extrinsèques : irritants puissants : ( acides ou bases, solvants organiques, gaz de guerre...).
- **Douleurs neurologiques :** Elles proviennent des lésions nerveuses du système nerveux central ( SNC ). Elles peuvent être spontanées ou pas, c'est à dire provenir de stimulation pas suffisamment intense pour provoquer une douleur ou sans aucune stimulation : ( polynévrite alcoolique, sciatique, zona, douleur des amputés, névralgie ).
- **Les douleurs psychogènes :** Ce sont des douleurs dont la cause relève du fonctionnement psychique, ces douleurs ne répondent au traitement par les antalgiques.



Pour l'essentiel  
Organes  
Les médicaments  
cibles  
de l'inflammation

Terminaisons  
nerveuses

Schéma: Illustration de la transmission de la douleur.

Un certain nombre de processus permettent de quantifier la douleur, c'est un ensemble de procédés d'évaluations. En général elles sont :

## 6 - Evaluation de la douleur :

La mesure de la douleur se fait de deux manières qui sont :

- L'auto-évaluation.
- Et l'évaluation externe.

### 6.1 - Auto-évaluation :

- Elle se fait soit à l'aide d'une règle graduée de 0 à 100 ; c'est l'évaluation numérique.
- Par l'échelle verbale analogue ( EVA ).
- Par l'échelle verbale simple : en posant des questions au patient, à partir des quelles on peut savoir si la douleur est absente, faible, ou intense ( EVS ).

### 6.2 - Evaluation externe :

L'appréciation de la douleur se fait par un observateur externe du comportement douloureux du patient. Elle comprend trois niveaux qui sont :

- Niveau I : le patient est calme sans expression verbale ou comportement de la douleur.
- Niveau II : le patient exprime sa douleur.

- Niveau III : il y a une manifestation externe de la douleur (agitation, cris, pleurs, replis sur soit même ).

## **BII/ Généralités sur les antalgiques :**

### **1 – Définition :**

Les analgésiques ou antalgiques sont des médicaments qui antagonisent la douleur. Certains s'attaquent à sa cause même : ( antispasmodiques, antinéoplasiques, anti-inflammatoires, anti-infectieux ), d'autre sont purement symptomatiques et n'agissent que transitoirement. C'est à eux que l'on réserve l'appellation d'antalgique ou d'analgésique et ils seront envisagés dans ce chapitre. On peut les définir comme étant des médicaments capables de diminuer : ( antalgiques ) ou d'abolir : ( analgésiques ) la perception des sensations douloureuses ( 24 ; 27 ).

Actuellement les deux termes sont volontairement confondus, y compris pour les médicaments traditionnellement analgésiques comme les opiacés.

Historiquement, l'analgésie fait directement référence à l'anesthésiologie, car l'anesthésie a bien pour but primaire d'abolir la sensation douloureuse. Mais l'action des analgésiques s'exercent de façon spécifique sur la sensation de la douleur, tandis que l'anesthésie entraîne la perte de toutes les sensations. (25 )

### **2 - Classification des antalgiques :**

Les origines et les manifestations de la douleur étant multiples, il n'est étonnant que les médicaments reconnus capables de l'atténuer soient également très divers.

On les divise en deux catégories :

- **Les antalgiques morphiniques** : toxicomanogènes, réservés aux douleurs intenses.
- **Les antalgiques non morphiniques** : non toxicomanogènes, utilisés pour combattre les douleurs mineures.

#### **2.1 - Les analgésiques morphiniques ou narcotiques :**

Les analgésiques morphiniques : ( << narcotic analgesic >> des anglo-saxons) possèdent les même caractéristiques toxicomanogènes : ( dépendance psychique et physique ). Inscription au tableau B à l'exception de la **codéine et ses dérivés et du dextropropoxiphène**. Ils sont encore appelés analgésiques centraux. Pour la plus part d'entre

eux, l'utilisation est soumise à une réglementation internationale stricte : ( législation relative aux substances stupéfiantes )

### **2.1.1 - Mécanisme d'action de la morphine :**

La découverte des récepteurs morphiniques et des endorphines a porter beaucoup de précision dans la connaissance de ce mécanisme. Les morphiniques agissent par un mécanisme central.

- La morphine bloque directement la transmission des influx dès leur entrée dans la moelle épinière au niveau des interneurons des courbes 2 ; 3 et 5 de la corne dorsale. La morphine peut aussi directement bloquer cette transmission en remplaçant les influences inhibitrices provenant du tronc cérébral.
- La morphine agit également au niveau des centres corticaux : ( centres au niveau des quels se fait l'intégration de la douleur ).
- La morphine va aussi bloquer les seuils de perception douloureuse et apporte un changement dans la réaction comportementale ( 25 ).

### **2.1.2 - Effets de la morphine : ( 13 )**

**a) Effets analgésiques :** L'analgésie est le principal effet de la morphine qui calme la plus part des syndromes douloureux à dose thérapeutique, environ 10mg/jour par injection IV : ( intraveineuse ) ou IM : ( intramusculaire ), la morphine, en outre de son effet analgésique a d'autres effets :

- Elle augmente le seuil de perception douloureuse, la sensibilité aux stimuli nociceptifs est diminuée d'une manière spécifique.
- Elle modifie la perception douloureuse, pour certains malades la douleur est toujours présentent, mais la morphine provoque un détachement vis à vis d'elle.
- Elle diminue les réactions à la douleur. :( objectives : gémissements, subjectives : appréhension, interprétation ).
- Après l'administration parentérale, l'action analgésique dure 3 à 6 heures et résultent de son action à plusieurs niveaux : cérébral, médullaire, périphérique.

### **b) Quelques autres effets de la morphine :**

- **Sur le comportement :** à dose thérapeutique, elle entraîne chez un malade souffrant profondément, une diminution ou une disparition de la douleur, une somnolence avec une certaine euphorie, une impression de bien être, une indifférence aux ennemis.

Chez un sujet normal, non dépendant et qui ne souffre pas, ses sont plutôt désagréables : il y a une dysphorie avec anxiété,

- **Sur la respiration** : la morphine déprime la respiration : ( à faibles doses ), elle en diminue le rythme et l'amplitude, elle s'explique par la diminution de la sensibilité respiratoire aux CO<sub>2</sub> : ( dioxyde de carbone ). C'est l'abaissement de la concentration d'oxygène qui devient le principal stimulant. Une oxygénothérapie peut favoriser l'apparition d'apnée. Il en découle de cet effet, l'utilisation des dérivés de la morphine : codéine surtout, comme antitussif, et une contre indication en cas d'insuffisance respiratoire.

Cette dépression s'établit parallèlement à l'effet antalgique et apparaît en 1 ou 5 heures selon son mode d'administration.

- **Sur la vision** : la morphine provoque un myosis qui persiste même à l'obscurité.
- **Sur le système cardiovasculaire** : à doses thérapeutiques, elle a peu d'effet sur la circulation sanguine chez le malade couché. Chez le malade debout, une vasodilatation, peut être liée à une libération d'histamine, peut donner une hypertension orthostatique.
- **Sur la digestion** : par ses effets sur les récepteurs centraux et périphériques, la morphine diminue le peristaltisme digestif et la sécrétion hydrique, ce qui entraîne une constipation. Elle a également un effet spasmogène sur les voies biliaires, les uretères et la vessie. Dépendance se manifeste chez le n, né aussi, lorsque sa mère prenait la morphine. On observe chez l'enfant : l'hyperactivité, cris, tremblement, respiration accélérée diarrhée, fièvre traduisant l'état de manque.

#### 2.1.4 - Pharmacocinétique de la morphine :

- a) L'administration en cas de douleurs aiguës se fait par la voie habituelle ; parentérale à la dose de 10mg renouvelable. En cas de douleurs chroniques, la morphine peut s'administrer par voie buccale, bien que sa biodisponibilité soit faible. Cette faible biodisponibilité provient d'une absorption incomplète et d'une métabolisation lors du premier passage hépatique, elle est compensée par augmentation de la posologie.
- b) La demi-vie plasmatique est de l'ordre de 2 à 3 heures, ce qui correspond à une durée d'action de 4 à 5 heures.

- c) La biotransformation se fait **essentiellement** par conjugaison en dérivés actifs comme la morphine glucuronide et en dérivés inactifs.
- d) L'élimination se fait par les urines sous formes inchangées ou surtout de métabolites conjugués. ( 13 ; 30 )

### 2.1.5 - Quelques principaux analgésiques morphiniques :

- Morphine :
  - o Moscontin\* : comprimés : 10 ; 30 ; 60 ; 100 mg.
  - o Skenan\* : gélule : 10 ; 30 ; 60 ; 100 mg
  - o Soluté de morphine : préparation magistrale
  - o Morphine injectable : 10 et 20 mg
- Mépéridine ou Péthidine ou dérivés de la Phénylpéridine
- Péthidine : Dolosal\* : injection 100 mg
- Fantanyl : Fantanyl\* : injection
- Dextromoramide : Palfium\* : comprimés 5 mg, injection 5 mg.
- Methadone\* : Methadone\* : sirop.

#### Remarque :

- **La Codéine** : Dont la biodisponibilité après administration buccale est de l'ordre de 60 p.cent, est particulièrement métabolisée en morphine, responsable de son activité pharmacologique. La codéine, seule ou associée à d'autres substances, tel que le Paracétamol ou l'Aspirine\* est utilisée comme antalgique, elle est également présente dans certains antitussifs.
- **La Dihydrocodéine** : à des propriétés antalgiques voisines de celles de la codéine. Selon quelques publications, la morphine et la codéine pourraient être des produits endogènes chez l'animal.
- **La Dexpropoxyphène ( Antalgic\* )** : c'est un médicament de faible activité analgésique provoquant peu d'effets secondaires. Il est souvent associé au Paracétamol ( Di antalvic\* ; Propofan\* ), sa durée d'action est de 4 heures nécessite 3 à 6 prises par jours.
- **Le Tramadol ( Trabar\* )** : c'est un agoniste morphinique à effet central. Son effet antalgique se maintient pendant plusieurs heures 4 à 6 heures. Par voie buccale, son efficacité se rapproche de celle de la codéine et des propoxyphènes. Comme les morphiniques, il peut provoquer des nausées, des vomissements, des somnolences, des dépressions respiratoires ( faibles ).



Il existe sous forme de comprimés et d'ampoules injectables. ( 31 )

### **2.1.5 – Indications des morphiniques :**

La prescription d'un antalgique constitue un traitement symptomatique de la douleur. Chaque fois que c'est possible, un traitement étiologique, c'est à dire agissant sur la cause de la douleur, doit être envisagé, seul ou associé au traitement antalgique. Mais chaque fois qu'un malade présente des douleurs persistantes, la prescription d'un antalgique est de règle. Lorsqu'il s'agit d'un stupéfiant, sa prescription nécessite un carnet à souches pour une durée limitée :

- ◆ 7 jours pour les formes injectables.
- ◆ 14 jours les formes orales.
- ◆ 28 jours pour certains produits.

Les principales indications des analgésiques de types morphiniques sont les suivantes : ( 30 )

#### **2.1.6.1 - Douleurs aiguës :**

La colique hépatique et néphrétique, mais dans ce cas leur action spasmogène doit être évitée par administration d'un antispasmodique. L'infarctus du myocarde. L'œdème aigu du poumon ( OAP ).

En cas de syndrome abdominal très douloureux, il est conseillé de faire le diagnostic de la cause avant d'administrer la morphine et ses dérivés.

#### **2.1.6.2 - Douleurs chroniques :**

L'intérêt des morphiniques dans le traitement des douleurs chroniques est limité par le développement de la tolérance et de la dépendance. La principale indication est le traitement des algies terminales. ( 11 )

### **2.1.7 - Contre indications des morphiniques :**

- Urgences chirurgicales abdominales, avant que le diagnostic ne soit posé.
- Traumatisme crânien : ( risque d'hypertension intracrânienne, état convulsif).
- Hypovolémie. Pancréatite aiguë. L'asthme et myxoedème.
- Insuffisance chronique ou aiguë : ( l'OAP ).
- Traitement par les IMAO.
- Relativement, insuffisance hépatique : ( risque de surdosage majeur ). Pancréatites.

### **2.1.8 - Toxicité aiguë due aux morphiniques :**

### **2.1.8.1 - Symptomatologie :**

A une phase d'excitation : ( nausées, vomissements, vertiges, sécheresse de la bouche, tachycardie ), succède une phase de dépression, caractérisée par un état léthargique avec myosis non réactif aux troubles respiratoires, puis un coma profond avec bradypnée, cyanose, hypothermie, bradycardie, aréflexie, conduisant à l'apnée et à la mydriase terminale.

### **2.1.8.2 - Traitement :**

Il se fait par des antagonistes morphiniques purs ( 30 ).

- Naloxone ( Narcan\* injection ) : Utilisée par voie parentérale pour traiter les dépressions respiratoires induites par les morphinomimétiques. Elle n'améliore pas les dépressions d'autre origine. Sa durée d'action est courte, de l'ordre de 30 mn. Des administrations peuvent être nécessaires. Après administration de fortes doses de Naloxone, des cas d'hypertension ont été observés.
- Naltrexone ( Nalores\* comprimés ) : Administrée par voie buccale, dans le traitement de la dépendance morphinique pour éviter les rechutes, après un sevrage de 7 à 10 jours.
- Nalorphine : qui a été largement utilisée comme antidote de la dépression respiratoire, actuellement on préfère à tous, la Naloxone.

## **2.2 - Analgésiques non morphiniques ou périphériques :**

### **2.2.1 - Définition :**

Ce sont des médicaments de structures chimiques très divers, capables de soulager les douleurs moyennes. Leur action se situe dans les structures où prend naissance la douleur. Certains d'entre eux ont un effet sur le SNC, mais à la différence des morphiniques, ces médicaments n'interfèrent pas avec la transmission même du message douloureux.

Ils n'induisent pas de pharmacodépendance.

Au Mali ceux qui sont inscrits dans un tableau sont en vente libre, donc livrés au grand public sur simple demande, ce qui entraîne une automédication néfaste pour la santé publique. ( 25 )

Les médecins et les pharmaciens doivent donc bien connaître les propriétés pharmacologiques et toxiques de ces médicaments.

Sous cette appellation on regroupe les médicaments doués d'une action antalgique, soit pratiquement pure, soit associée à un effet antipyrétique ou anti-inflammatoire ou encore les deux à la fois.

Leur usage abusif prolongé doit être évité.

### **2.2.2 - Mécanisme d'action des antalgiques périphériques :**

Bien connu depuis fort longtemps pour les principaux : ( AAS, Paracétamol ) Ces mécanismes commencent à être précisés depuis quelques années, en raison de la mise en évidence du rôle des PGs dans l'inflammation et la stimulation des récepteurs.

#### **a) Mécanisme d'action périphérique :**

L'action antalgique se traduit essentiellement par un mécanisme périphérique

Les travaux de Lim cités par Giroud, Mathé et Meyniel : ( 11 ) ,en a fait la preuve.

En injectant de la bradykine comme stimulus dans l'artère splénique, l'administration d'AAS prévient l'apparition de la décharge de potentiels au niveau du nerf qui est normalement évoquée par le stimulus chimique.

Les études sur le rôle des PGs apportèrent d'autres précisions. La PGE1 contribuerait à la douleur de l'inflammation en sensibilisant les terminaisons nerveuses afférentes à l'action algogène, D'autres médiateurs libérés dans le foyer inflammatoire, comme la bradykine ou l'histamine.

L'inhibition de la synthèse des PGs, s'opposeraient à cette sensibilisation exerçant un effet antalgique modéré. Une telle explication n'est convenable que dans le cas de douleurs associées à une lésion tissulaire, entraînant la localisation de facteurs de l'inflammation.

La douleur ne constituant qu'un des symptômes de l'inflammation, on ne peut donc pas assimiler l'effet antalgique à un effet anti-inflammatoire. D'ailleurs certains antalgiques : ( antipyrétiques : Paracétamol et dérivés du Para aminophénol ) sont pratiquement sans effet anti-inflammatoire.

#### **b) Action centrale :**

Il est possible que les analgésiques périphériques agissent à d'autres niveaux. C'est ainsi qu'une action au niveau du SNC a souvent été provoquée pour expliquer l'effet antalgique. Mais un tel effet doit être très secondaire par rapport à l'action périphérique. En plus de l'action périphérique ils pourraient agir par un mécanisme mixte : ( l'action périphérique combinée à une action centrale ). Tous ceci sont bien apportés par l'AAS.

### **2.2.3.1 - Analgésiques dits purs :**

La frontière entre, antalgiques purs et antalgiques anti-inflammatoires est, difficile à tracer car d'une part, l'effet antalgique ou anti-inflammatoire dépend le souvent de la dose pour certains d'entre eux, d'autre part leur mode d'action est souvent proche, faisant intervenir pur l'essentiel l'inhibition des PGs. ( 24 2

#### **2.2.3.1.1 - Glafénine ( Glifanan\* ) :**

Découverte en 1964 à la suite d'une étude d'antipaludiens, car dérivé d'un Amino-4 quinoléine. Elle possède une structure chimique qui l'approche aux antipaludiens schizonticides de type chloroquine. Elle est inscrite dans la liste I.

#### **a) Propriétés pharmacologiques :**

A posologie égale, la glafénine a une activité analogue légèrement supérieure à celle de l'AAS et parfois peut remplacer les morphiniques dans les douleurs intenses. Chez l'homme elle est sans effets anti-inflammatoires. Elle est uniquement employée comme analgésique. Mais son utilisation est limitée par un phénomène de " tout ou de rien " il est donc inutile de continuer son administration après trois jour s'il n'est apparu nettement un effet analgésique. Cette particularité, semble être due à un processus lié à l'individu et non à la douleur en cause. Ce phénomène pourrait être d'origine enzymatique :

- Chez les individus où la drogue est inactive, l'enzyme qui existe est responsable du métabolisme donnant un produit inactif.
- Chez les individus où la drogue est inactive, l'enzyme la transforme en produit actif. ( 25 ; 28 )

#### **b) Pharmacocinétique :**

Après ingestion la Cmax sanguine est atteinte en 1 à 2 heures. Sa demi-vie est d'environ 1 heure, les taux sanguins sont variables selon les individus. Dans l'organisme, la Glafénine qui est ester, est hydrolysée en acide glafénique et oxydée en hydroxyglafénine. Son élimination s'effectue par voie rénale sous forme de métabolites inactifs.

#### **c) Posologie :**

Par per os : 0,6g à 1g/24 h. La posologie unitaire ne doit pas dépasser 0,4g afin d'éviter le risque d'anurie. Par voie rectale : 1g/24h.

#### **d) Incidents et accidents :**

Effets secondaires très rares : irritation gastrique, ni risque hémorragique, dyspepsie. Légère somnolence : ( vieillard ou après absorption d'alcool ).

Les principaux risques sont : urticaire : ( œdème de Quicke ) pouvant aller au choc anaphylactique. Une insuffisance rénale aiguë par ingestion d'une dose massive : ( 1200mg en prise unique ), son évolution est bénigne, soit spontanément, soit furosémide.

Autres effets : des anémies hémolytiques en cas de déficit en G<sub>6</sub>PD.

#### e) Indications Contre indications :

- **Indications** : antalgique polyvalent utilisé dans les douleurs articulaires : ( rhumatismales ou non ). En gynécologie : ( dysménorrhées ), également dans douleurs traumatiques, névralgiques....
- **Contre indications** : déficience en G6PD : accident hémolytique. Allergie au produit. Insuffisance rénale et hépatique : ( accumulation et effets toxiques).

#### 2.2.3.1.2 - Floctafénine ( Idarac\* ) :

Ce produit a une structure chimique et une activité analgésique très proches de celles de la Glagénine, peut entraîner des réactions croisées avec cette dernière ( listell ).

La C<sub>max</sub> est atteinte en 30 mn à 2 heures par voie orale. Métabolisée en acide libres: ( acide floctafénique ). Son élimination se fait par voie urinaire : ( 40 p.cent ) et par voie biliaire : ( 60 p.cent ). Après hydrolyse de la fonction ester et oxydation du noyau aromatique suivies d'une glucuroconjugaison, une fraction minime seulement est éliminée sous forme non modifiée.( 11 )

#### 2.2.3.1.3 - Clométacine ( Dupéran\* ) :

Bien qu'il constitue chimiquement un isomère de l'Indométacine : ( dérivés indoliques ), ce dérivé n'est pas considéré comme doué d'une activité anti-inflammatoire. Il peut déclencher une atteinte hépatique cholestatique, cytolytique ou mixte. Cette atteinte hépatique est plus fréquente chez les sujets âgés. Ces manifestations s'observent lors de traitement au long cours ou lors de ré administration.

Ce médicament antalgique doit être formellement proscrit en cas d'antécédents hépatiques et être réservé au traitement des douleurs aiguës. ( 23 )

La posologie moyenne est de 600mg par jour et la durée de prescription ne doit pas dépasser 10 jours ( 27 ). La clométacine ne doit jamais être prescrite en première intention. À la suite des études de pharmacovigilance ayant prouvé le risque d'atteinte hépatique, les décisions suivantes ont été prises en France :

- Restriction d'emploi du Dupéran\* comprimés dosés à 150mg
- Retrait du Dupéran longue durée : comprimés dosés à 325mg.

### **2.2.3.2 – Antalgiques antipyrétiques :**

Leur action analgésique est moins puissante que celle des morphiniques, ils ne dépriment pas la respiration et sont dépourvus d'effets toxicomanogènes. Ils sont largement utilisés pour combattre : les céphalées, névralgies, myalgies, douleurs dentaires, algies du petit bassin : ( dysménorrhée ), syndromes grippaux. Ils sont également, largement utilisés en particulier chez l'enfant comme traitement symptomatique de divers états fébriles. ( 27 ), le plus souvent sans contrôle médical.

#### **2.2.3.2.1 - Dérivés de l'aniline :**

Dans ce groupe on retrouve : l'Acétanilide, la Phénacétine, et le Paracétamol.

Tous ces médicaments ont des propriétés antipyrétiques et analgésiques. Cependant les deux premiers ont été abandonnés en raison de leur toxicité, et pour la Phénacétine de son pouvoir toxicomanogène à long terme. ( 24 )

Ainsi nous étudierons plus, le Paracétamol qui est un métabolite de la Phénacétine.

L'Acétanilide est le premier anilide utilisé comme antalgique antipyrétique, mais sa toxicité lui a ôté ce privilège. D'autres dérivés de l'anilide furent expérimentés et en 1887, Hensberg et Kast introduisent en thérapeutique la Phénacétine, le Paracétamol ou Acétaminophène, devient médicament en 1893 grâce à Von Mering, mais il connaît un essor réel à partir de 1950 surtout dans les pays anglo-saxons.

##### **2.2.3.2.1.1 - Le Paracétamol :**

Le Paracétamol : ( PARA ) possède une activité antalgique et antipyrétique d'intensité et de durée, comparables à celles de l'Aspirine\* . Il est le métabolite actif de la Phénacétine et de l'Acétanilide, dont il possède les mêmes activités antalgiques et antipyrétiques sans partager les effets méthémoglobulissants. Il n'a en clinique aucun effet anti-

inflammatoire. Il est commercialisé seul ou en association, sous de nombreuses spécialités. ( Quelques spécialités dans la présentation des différents produits avec PARA. ).

## a) Pharmacologie du PARA :

### ◆ Pharmacocinétique :

- **Absorption** : Le PARA est rapidement et complètement absorbé par le tube digestif. Cette absorption est plus importante au niveau de l'intestin grêle que dans l'estomac, elle est environ 98 p.cent

- **Distribution** :

La concentration plasmatique maximale est atteinte en 30 à 90 mn après administration orale. La demi-vie dans le sang est de l'ordre de 2 heures. La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable aux doses thérapeutiques 20 p.cent environ ( 26 ). Il est distribué dans tous les tissus, exception faite des graisses, les concentrations les plus fortes sont retrouvées au niveau du rein et le foie. Sa durée d'action varie de 30mn à 6 heures.

- **Biotransformation** :

Elle a lieu dans le foie, sous l'influence des enzymes microsomiques. Le PARA est presque entièrement métabolisé par conjugaison de la fonction phénol avec l'acide glucuronique et l'acide sulfimique. Des doses excessives mettent en jeu l'activité oxydasique des microsomes, entraînant ainsi la production de métabolites intermédiaires détoxiqués grâce au glutathion, éliminés sous formes de dérivé mercapturique et de conjugués à la cystéine. ( 13 )

Mais en cas de surdosage, les réserves hépatiques en glutathion sont débordées et les métabolites se fixent sur les macromolécules essentielles à la vie de l'hépatocyte induisant une nécrose hépatique. Ceci explique le paradoxe marqué entre bonne tolérance habituelle du PARA aux doses normales et son importance hépatotoxicité à fortes doses.

- **Elimination** :

L'élimination du PARA se fait par le rein, essentiellement sous formes conjuguées.

## b) Action pharmacodynamique :

- Action antalgique comparable à celle des salicylés.
- Action antipyrétique par accroissement de la thermolyse au niveau hypothalamique. Son mécanisme d'action est différent de celui de l'Aspirine, le PARA n'inhibe pas la synthèse des PGs au périphérique, mais inhibe au niveau central, insensibilise les chémorécepteurs aux médiateurs de la douleur: ( bradykine...). ( 24 )

**c) Mode d'administration :**

La posologie per os par 24 heures est de 1 à 3g chez l'adulte et 40mg/kg de

poids corporel chez les enfants, à répartir en 3 à 6 prises. ( 27 )

La quantité totale de PARA a été limitée à 8g par conditionnement afin de réduire la gravité des lésions hépatiques en cas de prises excessives en une seule fois. Le PARA peut s'administrer également par voie rectale. Un précurseur, le proparacétamol ( Prodalgan\* ) existe sous forme injectable. Actuellement le PARA en perfusion ( Perfalgan\* ) par les laboratoires Bristol Myers Squibb et UPSA.

**d) Indications :**

Analgésique et antipyrétique courant, se substituant à des produits plus

toxiques : ( Phénacétine, AAS ).

Il est utilisé dans les articulaires, les céphalées, les états fébriles de toute origine. Usage étendu en pédiatrie. Préféré aux salicylés chez les sujets à muqueuse gastrique sensible.

**e) Contre indications :**

Le PARA doit être utilisé avec précaution chez les alcooliques et les

sujets dénutris et est contre indiqué en cas d'insuffisance hépatocellulaire ou d'allergie antérieure au PARA.

**f) Incidents et accidents :**

Le PARA est normalement très bien toléré à posologie usuelle. Il ne donne

Pas de lésion digestive et ne modifie pas l'équilibre acido-basique, ni l'excrétion de l'acide urique. Il ne modifie ni l'hémostase, ni l'activité des anticoagulants. Les réactions allergiques sont exceptionnelles. ( 28 )

**◆ Atteintes hématologiques :**



- **Pour les globules rouges** : Des cas d'anémies hémolytiques ont été signalés après absorption du PARA chez les sujets porteurs d'un déficit en G6PD. Une

étude faisant appel à des méthodes très sensibles a montré chez des volontaires sains, une faible augmentation de la concentration en méthémoglobine qui est restée toute fois très inférieure à celle par la Phénacétine à la même dose. ( 28 )

Les atteintes de la lignée rouge s'expliquent par un mécanisme direct. Les rares élévations de la méthémoglobinémie observées chez le nourrisson normal après traitement prolongé sont sans conséquence.

◆ **Pour les globules blancs** : à doses thérapeutiques, aucun effet néfaste du PARA ne se produit sur la numération et la formule leucocytaire.

Dans les intoxications aiguës on observe parfois une hyperleucocytose. Des cas d'agranulocytoses ont été signalés, mais l'imputabilité du PARA est douteuse parce qu'il était associé à d'autres médicaments. Pour les globules blancs l'incident du PARA semble faible.

◆ **Pour les plaquettes et les facteurs de la coagulation** : contrairement à l'Aspirine\* le PARA n'a pas d'effet sur les plaquettes. A doses thérapeutiques, il n'intervient pas sur la coagulation et ne modifie pas le taux de prothrombine. Mais en cas d'intoxication aiguë, il y a un défaut de synthèse des facteurs de la coagulation du à l'atteinte hépatique.

◆ **Pour la moelle osseuse** : de rares cas de pancytopénie avec aplasie médullaire sont signalées, mais la responsabilité du PARA est discutable, du fait de son association à d'autres médicaments.

◆ **En conclusion** : les atteintes sanguines attribuées au PARA sont exceptionnelles et très discutables.

◆ **Atteintes rénales** : la parenté chimique entre le PARA et la Phénacétine fait penser à une néphrotoxicité du PARA. La néphrotoxicité de la Phénacétine et ses dérivés : hydro2-phénetidine et la phénetidine est prouvée. Ces métabolites n'apparaissent pas dans la métabolisation du PARA.

Malgré la grande consommation du PARA, les nombreuses études effectuées : (26), souligne qu'il semble sans danger pour le rein aux doses thérapeutiques.

C'est surtout en cas de surdosage que la néphrotoxicité du PARA peut se révéler, sous la forme d'une insuffisance rénale aiguë avec névrose tubulaire.

La pathogénie est très controversée. Elle pourrait relever, soit d'un effet néphrotoxique spécifique du PARA et indépendant des altérations hépatiques, soit des conséquences des lésions hépatiques.

Les néphropathies consécutives à l'ingestion chronique de PARA sont discutables. Si elles sont signalées par certains auteurs, la plus part considèrent que le PARA est dénué de néphrotoxicité à long terme, dans la mesure où il n'existe pas de facteurs de risques associés.

◆ **Atteintes hépatiques :** Elles sont surtout signalées en cas de surdosage, la survenue d'une nécrose hépatique est le principal danger lors d'une intoxication par le PARA.

L'hépatotoxicité peut se révéler dès la posologie de 125mg/kg de poids corporel. En général, elle se manifeste pour des doses de 10 à 15g chez les adultes.

- Anatomiquement, les lésions hépatiques sont généralement de type neuro-centro-tubulaire.
- Macromiquement, le foie est petit, souvent congestionné et la nécrose prend l'aspect de petites zones brun-jaunâtres de 2 à 3 mm de diamètre.
- Au microscope on retrouve les mêmes signes de nécroses centro-tubulaires. Il y a régénération du tissu hépatique en cas d'évolution favorable.
- Cliniquement, l'évolution des lésions suit quatre phases :
  - Dans les premières heures qui suivent l'absorption du produit, le malade ne se plaint de rien ou parfois présente de troubles digestifs : (nausées, vomissements) selon la quantité de produit ingéré. La conscience n'est pas perturbée.
  - A la fin des 24 heures, les troubles digestifs s'accumulent, anorexie persistante, vomissements abondants, douleurs épigastriques. Ces signes montrent les lésions hépatiques débutantes. Les tests biologiques sont perturbés.
  - L'atteinte hépatique ne vient au premier plan en moyenne que vers le 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> jour, mais parfois plutôt. Les transaminases sont très élevées.
  - L'ictère apparaît au 3<sup>ème</sup> jour en moyenne ; il y a une hépatomégalie. Jusqu'au 5<sup>ème</sup>- 6<sup>ème</sup> jour, il y a une évolution très rapide de la maladie vers une insuffisance hépatique aiguë, puis vers le coma hépatique. On observe des signes d'encéphalopathie ; un coma généralement profond s'installe.

En cas d'évolution favorable la guérison complète survient en quelques semaines.

Nous constatons donc que, le PARA, apparemment efficace et sécurisant peut devenir dangereux voire mortel en cas d'abus.

#### - **Mécanisme de l'intoxication aiguë hépatique : ( 25 )**

La détoxification oxydative du PARA est assurée par le système enzymatique microsomique : ( cytochrome P450 ).

Aux doses thérapeutiques, pendant une durée raisonnable, les métabolites intermédiaires du PARA sont détoxiqués par le glutathion qui les capte, aucun trouble hépatique n'apparaît. l'élimination se fait sous forme de conjugués à la cystéine et de dérivés mercapturiques.

En cas de surdosage massif, la consommation de glutathion augmente de façon parallèle à la production hépatique de métabolites intermédiaires réactifs. Les réserves en glutathion s'épuisent progressivement et le surplus de métabolites réactifs se fixe sur les macromolécules cellulaires engendrant la nécrose.

En thérapeutique, la tolérance hépatique du PARA aux doses thérapeutiques est généralement bien admise.

Cependant, en 1977, des observations de lésions hépatiques, survenues au cours d'un traitement prolongé, à doses thérapeutiques de PARA ont été rapportées.

La prudence s'impose donc à posologie usuelle.

#### ◆ **Autres atteintes :**

◆ **Allergies :** les réactions allergiques sont exceptionnelles. Elles peuvent se manifester par des simples rashes cutanés, des érythèmes, des urticaires.

◆ **Grossesse, allaitement :** le PARA, traverse facilement la barrière placentaire et passe dans le lait maternel. Il est considéré comme sans risque au cours de la grossesse. Lors d'une intoxication aiguë par la mère, la mort foétale est possible. Mais dans certains cas la grossesse peut être mener à terme après traitement par la N-acétylcystéine. Le passage du PARA dans le lait peut être à l'origine de manifestations cutanées chez le n.né allaité lors que la mère utilise des doses thérapeutiques, aucun autre effet n'a été signalé.

#### **g) Interactions dues au PARA :**

Les Barbuturiques peuvent potentialiser les effets toxiques hépatiques. Un accroissement de l'activité des anti-vit K a été quelques fois observé.

Dans l'association avec le Dextropropoxyphène ( Propofan\* ), une surveillance de la glycémie est conseillée : ( hypoglycémie possible ). ( 28 )

#### **g) Associations et spécialités :**

- **Spécialités :** Doliprane\* comprimés, sachets. Dafalgan\* gélules. Efferalgan\* comprimés, sachets, sirop. Dolko\* comprimés, sirop. Panadol\* comprimés.

Il existe des associations avec d'autres principes actifs en général les antalgiques centraux de type dextropropoxyphène et codéine :

- Avec la Prométhazine : ( Algotropyl\* suppositoires ).
- Avec la Codéine : ( Efferalgan Codéine comprimés, Dafalgan Codéine comprimés, Gélumaline\* gélules )
- Avec le Dextropropoxyphène : ( Propofan\* comprimés, Di antavic\* gélules ).
- Avec l'AAS : ( Salipran\* comprimés )
- Avec l'Ibuprofène : ( painex\* comprimés ).
- Avec le Diclofénac : ( Diclopar\* comprimés ).

#### **2.2.3.2.2 - La Phénacétine :**

Même activité antalgique que le PARA et comparable à celle de l'AAS, et soulage les même types de douleurs : céphalées, douleurs musculaires ou articulaires, névralgies....

Agit sur la fièvre par le même mécanisme que les Salicylés. Une dose de 1 à 2g de Phénacétine entraîne une sensation d'euphorie rappelant une intoxication légère par l'alcool. Ces effets sur le psychisme, associés à l'effet antalgique amènent certains sujets à abuser de la Phénacétine, responsable d'accidents , de toxicités chroniques ( toxicomanies ).

#### **a) Pharmacocinétique de la Phénacétine :**

- **absorption :** elle est digestive rapide et complète, et s'effectue au niveau de la muqueuse gastrique.
- **Ditribution :** la concentration plasmatique est atteinte en 1 ou 2 heures.
- **Biotransformation :** elle est transformée au niveau hépatique par trois voies métaboliques :
- La plus importante quantitativement est l'hydrolyse de la fonction éther avec libération de N-acétyl-para-amino-phénol ( Pracétamol ), correspondant à 75 p.cent jusqu'à 80 p.cent de la dose administrée.

- L'oxydation directe du noyau aromatique entraînant la formation de phénol : hydroxy-2 et 3-phénacétine.
- L'hydrolyse de la fonction amide donne la phénacétidine qui subit une hydroxylation sur l'azote ou en position-2 du noyau aromatique.

Les différents composés phénoliques formés sont ultérieurement sulfo ou glucuroconjugés, moins de 1 p.cent de la Phénacétine est excrétée sous forme non modifiée dans l'urine

- **élimination** : elle se fait par le rein sous forme de dérivés conjugués du PARA.

#### **b) Incidents et accidents :**

- ◆ **Atteintes rénales** : la Phénacétine a été mise en cause de la néphropathie depuis plus d'une quarantaine d'années. C'est une néphropathie tubulo-interstitielle. Ces lésions rénales ont été attribuées à des mécanismes toxiques et immunologiques. La dose responsable de l'apparition de cette néphropathie est difficile à préciser, les malades ayant tendance à minimiser l'abus de phénacétine. On admet une dose moyenne de 1g/jour pendant un an. Il existe une grande variabilité individuelle dans la survenue de ces manifestations : facteurs ou états infectieux, les conditions d'hydratation.

#### **c) Autres atteintes :**

Des tumeurs ont été décrites par certains auteurs chez les abusants d'antalgique contenant la Phénacétine.

Des cas de splénomégalie disparaissant et réapparaissant par abus et arrêt de l'abus.

Un retentissement de l'uretère peut être observé avec plus de 3g de Phénacétine.

A cause de ses effets méthémoglobinisants et sa toxicité rénale à long terme (nécrose papillaire carcinome du bassinet), de nombreux pays ont interdit cet antalgique. ( 27 )

#### **2.2.3.2.2 - Dérivés de la Pyrazolone :**

Trois dérivés de la Pyrazolone sont utilisés comme analgésique.

- **La Phénazone ou l'Antipyrine** : elle a été introduite en thérapeutique en 1884 par Knorr, pratiquement abandonnée mais persiste dans quelques spécialités.
- **L'Aminophénazone ou Amidipyrine** : introduite quelques années plus tard en 1896 par Knorr et Stoltz en Allemagne sous le nom de Pyramidon.

- **La Noraminophénazone ou Noramidopyrine ou Dipyrine ou encore Métamizol** : elle résulte des recherches de Fabre Werke, Hoechst en 1921 pour obtenir une Pyrazone hydrosoluble sans que le spectre de l'activité de l'Aminophénazone soit réduit.

La Phénylbutazone possède le même noyau pyrazolé, mais elle est située dans la classe des AINS.

La Noramidopyrine seule demeure assez largement utilisée, sous forme de méthane sulfonate de sodium ( Novalgin\* ) ou associée à d'autres produits.

Son emploi est réservé au traitement des syndromes douloureux non calmés par les autres antalgiques non morphiniques. Elle est administrée par voie orale ou parentérale : ( IM ; IV ). Les formes injectables qui comportent un spasmolytique sont utilisées dans le traitement des coliques hépatiques et néphrétiques. La posologie quotidienne est de l'ordre de 0,75 à 3g.

L'injection doit être lente afin d'éviter tout risque de collapsus.

#### 2.2.3.2.2.1 - Pharmacologie :

Les dérivés de la pyrazolone sont analgésiques, antipyrétiques et très faiblement anti-inflammatoires : ( effet très négligeable non utilisé ).

- a) **Action antipyrétique** : les produits ont en général une bonne action antipyrétique, s'exerçant par le même mécanisme. Ils augmentent les pertes de chaleurs par vasodilatation cutanée. Ils entraînent un appel d'eau tissulaire : la volémie est ainsi augmentée, entraînant une abondante sudation, et une hyperdilatation, d'importantes quantités de calories sont perdues.
- b) **Action antalgique** : leur action antalgique est supérieure à celle des Salicylés et des dérivés para-amino-phénols. Au niveau central, elles peuvent quelques fois provoquer un léger effet d'excitation. ( 24 )
- c) **Action pharmacocinétique** :  
Absorption digestive complète et diffusion rapide jusqu'au SNC.  
Faible liaison aux protéines plasmatiques : ( inférieure à 20 p.cent ).  
Temps de demi-vie plasmatique : 10 heures, donc action assez prolongée.  
Métabolisme hépatique : N-acétylation puis acétylation .  
Élimination rénale des métabolites. ( 22 )

#### 2.2.3.2.2.2 - Effets secondaires (incidents et accidents) :

- Les incidents allergiques : réactions cutanées fréquentes : érythèmes, urticaires. Rarement lyse épidermique à type syndrome de Lyell pouvant être mortelle.
- Agranulocytose dans 0,01 à 0,90 p.cent : ( elle est d'origine immunoallergique ) et anémie hémolytique, limitent l'utilisation de ces produits et son association non conseillée avec d'autres médicaments hématotoxiques.
- Risques digestifs moindres qu'avec les Salicylés.

#### **2.2.3.2.2.3 - Indications :**

Algies de toutes origines : spasmes douloureux : ( association avec les spasmolytiques )

#### **2.2.3.2.2.4 – contre indications :**

- Allergie antérieure avec troubles sanguins aux Pyrazolés, ces accidents allergiques représentent une contre indication absolue de leur usage. L'allergie à un dérivé pyrazolé l'est pratiquement à tous les produits de ce groupe, en raison de la sensibilité croisée.
- Association aux Sulfamides et à l'Aspirine\*.

En gros il faut noter :qu'en cas de manifestations anormales lors d'un traitement aux Pyrazolés , la formule sanguine doit être vérifiée. L'attention des médecins et pharmaciens doit être très attirée sur le risque d'agranulocytose.

#### **- Précautions d'emploi :**

Déconseillée chez les femmes enceintes et allaitantes : ( passage transplacentaire et dans le lait ). Peu justifié pour des traitements de longue durée ou des algies mineures, peu utilisée chez les enfants. Voie orale, exceptionnellement voie parentérale: ( action rapide ) .

#### **- Formes d'emploi : ( 34 )**

- Avafortan\*: comprimés, suppositoires.
- Vicéralgine\*: comprimés, injection.
- Novalgin\* : comprimés, injection.

### **2.2.3.3 - Antalgiques antipyrétiques anti-inflammatoires :**

#### **2.2.3.3.1 - Dérivés Salicylés:**

Depuis des siècles, les effets bénéfiques de l'écorce de Saule sont connus. Le principal principe actif a été isolé au 19<sup>ème</sup> siècle. Il s'agit de l'Acide salicylique, utilisé uniquement en externe.

En 1893, Hoffman met au point son dérivé acétylé : AAS ( acide acétyl salicylique ou Aspirine\* ), chef de file des Salicylés. Il y a quelques années, un nouvel antalgique de synthèse a été mis au point : le Diflunisal, il appartient à la série des Salicylés.

### **2.2.3.3.1.1 - Acide acétylsalicylique : ( AAS )**

#### **a) Action pharmacodynamique :**

L'AAS est le plus employé, et à ce jour il n'existe aucun salicylé qui lui soit supérieur sur le plan thérapeutique.

#### **- Action antalgique :**

Seules les douleurs d'intensité modérée sont soulagées par l'Aspirine\* :

céphalée, myalgie, arthralgie...

Les douleurs viscérales sont moins soulagées : ( moins sensibles ). Les formes injectables sont souvent plus efficaces, permettent parfois d'éviter l'usage des morphiniques. ( 27 )

L'avantage est que cette action antalgique n'amène pas de pharmacodépendance, et la toxicité est plus faible que celles analogues narcotiques.

Les différentes actions que mène l'Aspirine\* sur les différents organes de l'organisme qui lui sont sensibles tels que : le rein, l'appareil respiratoire, les glandes endocrines, le tractus digestif, l'appareil de la reproduction de la femme.

#### **b) Pharmacocinétique :**

L'Aspirine\* non ionisée, acide de pka égal 3,5 dans l'estomac, est bien absorbée au niveau de la muqueuse gastrique : ( mieux dans l'estomac que dans l'intestin grêle ). ( 24 )

Sa résorption est complète en 2 à 4 heures per os, tandis que par voie rectale, cette résorption est lente et incomplète.

A l'état non ionisé, l'absorption se fait par un mécanisme de diffusion passive, le milieu gastrique : ( PH égal 1 à 3 ) facilite la forme non ionisée et permet une absorption rapide

L'absorption dans la partie supérieure de l'intestin : ( PH égal 6 ) est moins importante que dans l'estomac, mais une grande quantité d'Aspirine\* pénètre à ce niveau en raison des mouvements péritaltiques et de l'importance de surface de contact des microvillosités intestinales.



La diffusion est rapide dans l'organisme dans la plus part des compartiments. Elle franchit la barrière placentaire, passe dans le lait, traverse aussi la barrière hématomeningée. La majeure partie de l'Aspirine se lie fortement aux protéines plasmatiques : ( albumine ).

La biotransformation se fait au passage hépatique : ( hydrolyse ) par les estérases sanguines : ( hépatiques, tissulaires ).

L'Aspirine\* est hydrolysée en acide salicylique et en acide acétique.

Son élimination et celle de ses métabolites se font essentiellement par le rein, avec filtration glomérulaire, une réabsorption tubulaire et une sécrétion tubulaire proximale.

### **c) Incidents et accidents :**

- Digestifs : nausées, vomissements, hémorragies digestives, gastrites, ulcères.
- Allergiques surtout chez les sujets prédisposés : rash cutané, œdème de Quincke, urticaires, asthme, choc anaphylactique.
- Syndrome hémorragique : épistaxis, gingivorragies.
- Autres effets secondaires indésirables : acouphène, rare hépatotoxicité à fortes doses.
- Grossesse : la consommation régulière d'Aspirine\* augmente la durée de gestation et du travail lors de l'accouchement d'où contre indiquée pendant la grossesse.

### **d) Intoxication par l'Aspirine\* :**

L'intoxication aiguë est surtout observée chez les enfants, d'une part en raison des accidents méningés à l'Aspirine\* ; d'autre part en raison de la particulière sensibilité de l'enfant aux troubles hydroélectriques.

La dose toxique chez l'enfant est de 150mg/kg/jour. Chez l'adulte 10g.

Cette intoxication aiguë comporte une alcalose respiratoire, accompagnée de nausées, vomissements et éventuellement d'une hypersudation.

Dans un second temps apparaît une acidose, une fièvre importante et un risque

d'altération de la conscience, d'hémorragie gastrique, d'œdème pulmonaire.

Le pronostic est excellent si le traitement est précoce.

Le traitement comporte : l'évacuation rapide du toxique, le rétablissement des équilibres physiologiques, l'épuration dans les cas graves. ( 15 )

### **e) Indications:**

Les Salicylés sont utilisés dans de nombreuses pathologies, comme antalgiques et antipyrétiques : surtout dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, polyarthrites infantiles. Leur posologie chez l'adulte est de 3g/jour, en trois prises.

**f) Contre indications :**

- Ulcère gastroduodéal, gastrite hémorragique, allergie à l'Aspirine\*.

**2.2.3.3.1.2 - Diflunisal : ( Dolobis\* )**

C'est un dérivé salicylé porteur d'un groupement difluorophényl. Cette substitution renforce l'activité analgésique. Il est moins irritant que l'Aspirine\* pour la muqueuse gastrique. Contrairement à l'Aspirine\*, le Diflunisal accroît la clairance de l'acide urique à doses antalgiques. Il est utilisé par voie orale à la posologie de 1g/jour en deux prises.

**2.2.3.3.2 - Dérivés indoliques :**

**2.2.3.3.2.1 - Indométacine :**

Isomère du dupéran\* : ( Clométacine utilisé comme antalgique pur ) est utilisé comme antalgique antipyrétique anti-inflammatoire.

Posologie variable suivant la nature et la gravité de la maladie à traiter.

Dose maximale : 200mg/jour : ( adultes )

Formes courantes : gélules 25mg ; suppositoires 50 et 100mg ; suspension buvable ; ampoules injectables 50 et 100mg

Il est contre indiqué dans les cas d'ulcère gastroduodéal, menaces d'hémorragies de toute origine. Généralement à usage anti-inflammatoire et traité dans ce sens dans la partie qui a comporté sur les anti-inflammatoires en général et, en particulier les Indoliques : ( référence : anti-inflammatoires ).

**BIII/ Utilisation des médicaments de la douleur :**

Le schéma de l'OMS : ( Organisation Mondiale de la Santé ) est aujourd'hui le plus connu pour l'usage des antalgiques contre les douleurs.

Ce schéma les divise en trois paliers qui sont les suivants :

- **Palier I** : comprend les antalgiques non opioïdes : ( les AINS, le PARA, ...)

- **Palier II** : comprend les opioïdes simples : ( Tramadol, Codéine, Tilidine, Dextropropoxyphène ), associés ou non aux antalgiques du palier I
- **Palier III** : comprend les opioïdes forts, les agonistes ou agonistes partiels de la morphine, comme Buprénorphine, Nalbuphine.

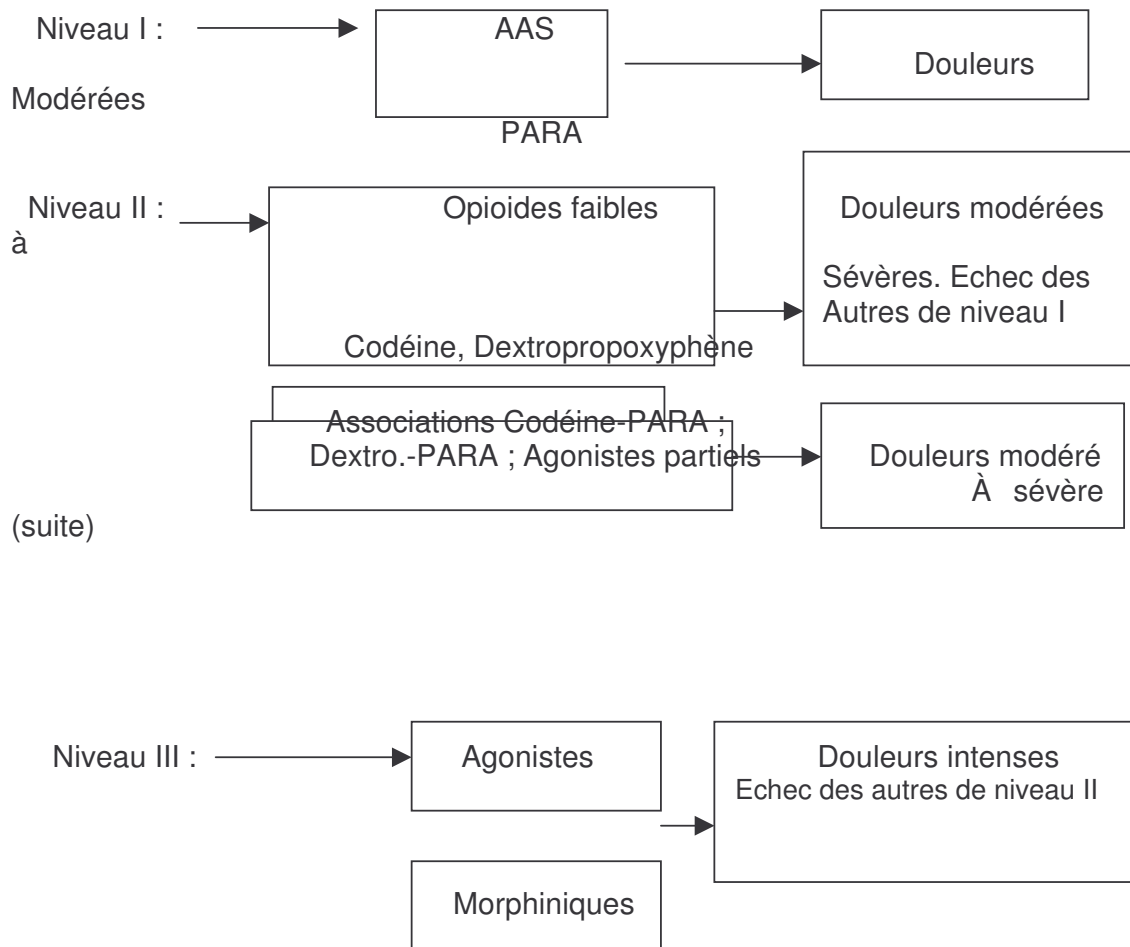
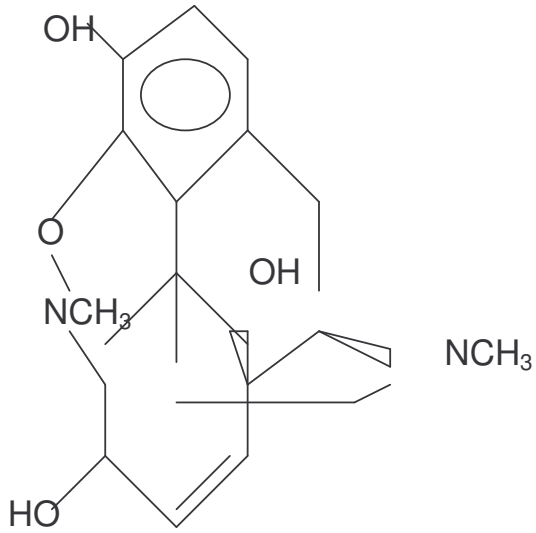


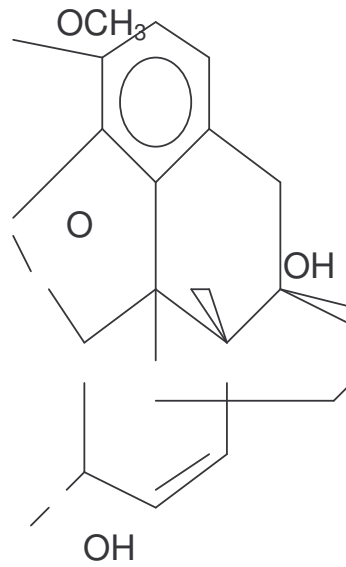
Schéma : hiérarchie des antalgiques selon leur usage par l’OMS.

**BIV/ Principaux antalgiques utilisés : Structures.**

**1. - Antalgiques morphiniques :**

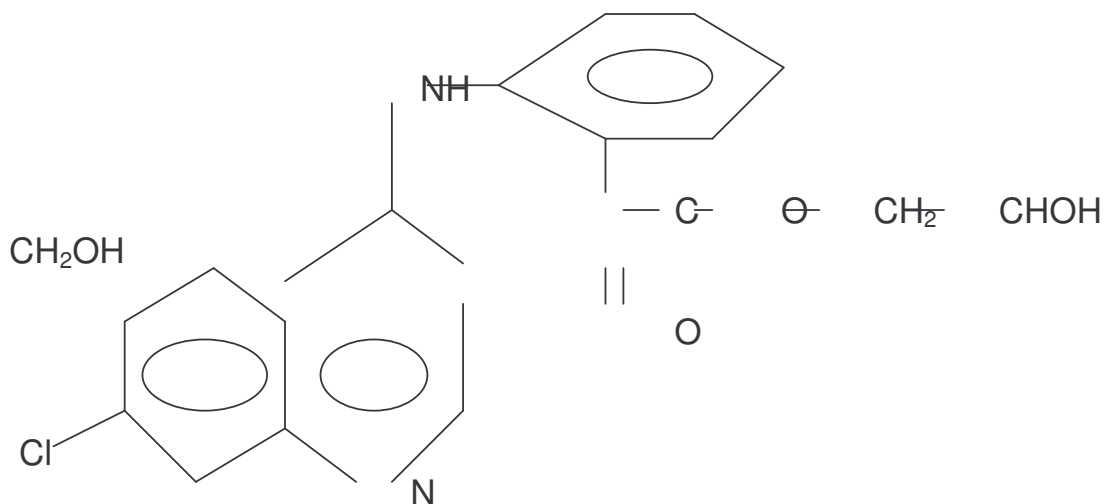


**Morphine**

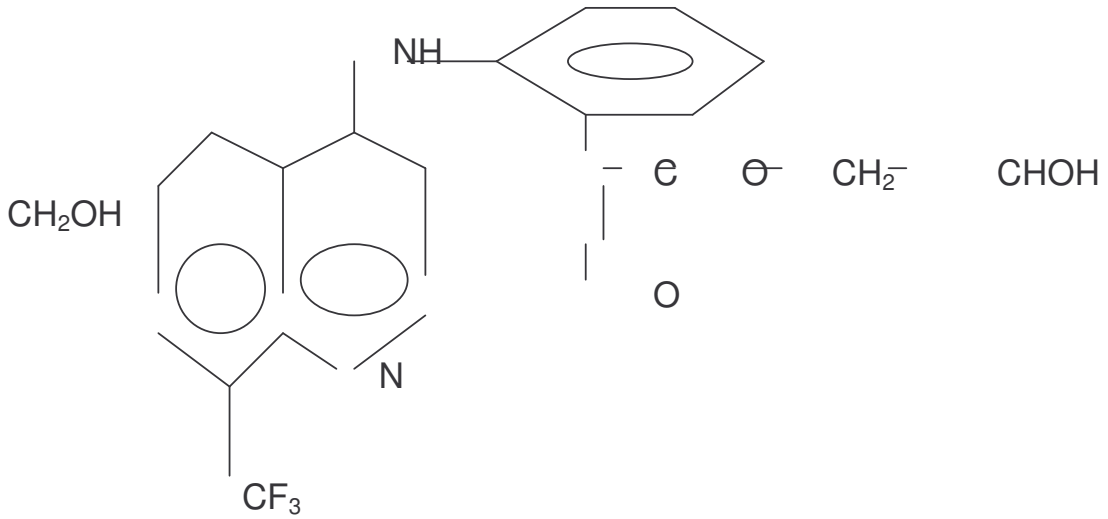


**Codéine**

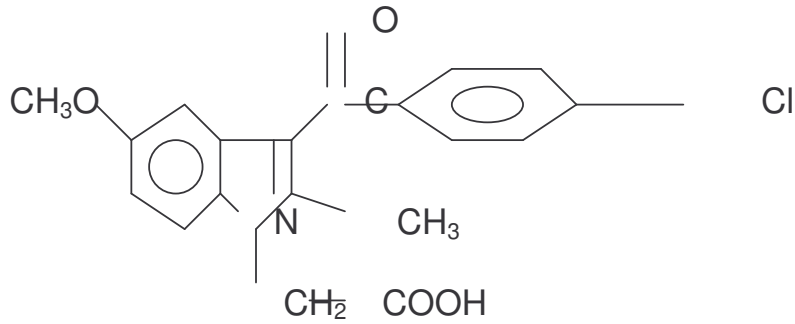
**2 - Antalgiques purs :**



**Glafénine : Glifanan\***

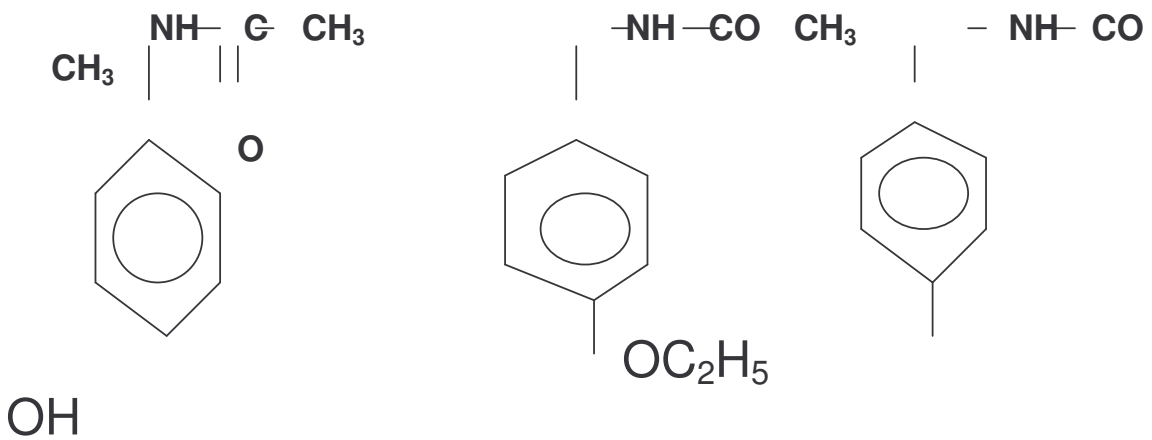


**Floctafénine : Idarac\***



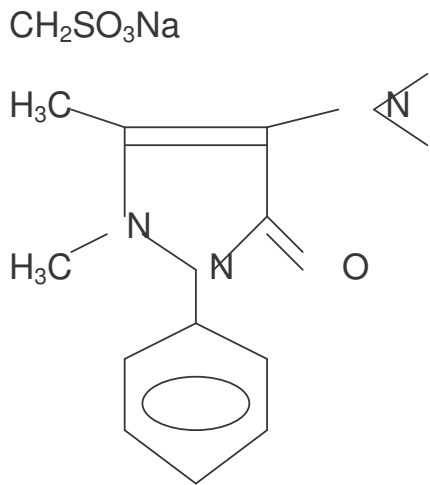
**Clométacine : Dupéran\***

**3 - Antalgiques antipyrétiques :**

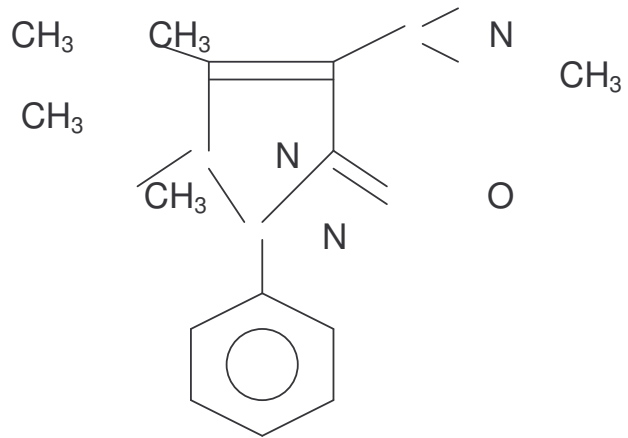


**Acétanilide  
Paracétamol**

**Phénacétine**

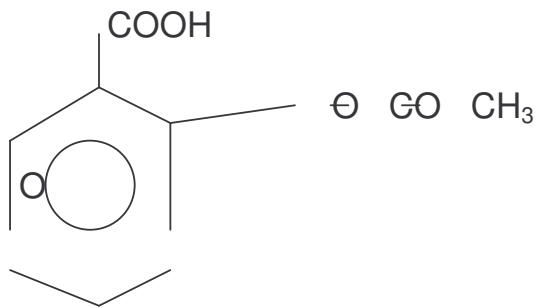


**Amidopyrine**

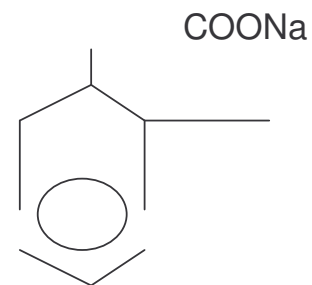


**Noramidopyrine**

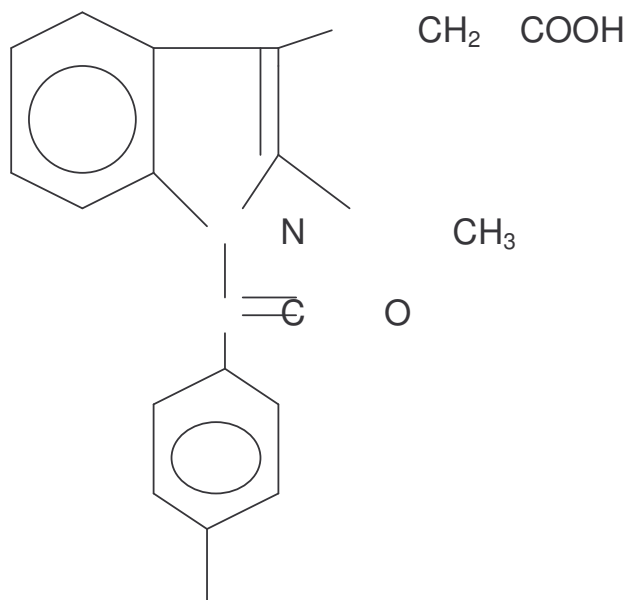
**3 - Antalgiques antipyrétiques anti-inflammatoires :**



**Aspirine\*  
( AAS )**



**Salicylate de sodium**



**Indométacine : INDOCID**

# III - NOTRE ETUDE.

## **1 - MATERIELS ET METHODES :**

### **1.1 - Matériels :**

#### **1.1.1 - Cadre d'étude :**

Notre étude a été réalisée dans le service de chirurgie orthopédique et traumatique de l'Hôpital Gabriel Touré ( HGT ).

#### **1.1.2 - Matériels d'étude :**

Notre étude a porté sur 130 patients hospitalisés, qui ont bénéficié une utilisation régulière des médicaments anti-inflammatoires et antalgiques en association pour leur prise en charge.

Nous avons utilisé :

- Des fiches d'enquêtes sous forme de questionnaire.
- Un ordinateur avec des logiciels Word et Excel pour le traitement des données.
- Une machine à relier et une photocopieuse.

##### **1.1.2.1 - Critères d'inclusion :**

Ont été retenus dans notre étude des malades hospitalisés au cours de la période de l'enquête dans le service et, qui ont utilisé des anti-inflammatoires et antalgiques associés en un produit ou en produits différents.

##### **1.1.2.2 - Critères de non inclusion:**

N'ont pas été inclus dans notre étude :

- Les malades non hospitalisés même présentant une (des) ordonnance(s) comportant des anti-inflammatoires et antalgiques en association.
- Les malades hospitalisés ayant utilisé les anti-inflammatoires et antalgiques, mais pas en association, c'est à dire l'utilisation d'anti-inflammatoires et d'antalgiques ne s'étant faite en même temps.

### **1.2- Méthode :**

Notre étude a été prospective, longitudinale et a porté sur 130 patients.

Cette étude a durée 7 mois ( Juillet 2003 à Janvier 2004 ).



Pour diriger cette étude, nous avons fait une enquête qui a consisté à faire une visite quotidienne dans le service aux malades recensés, avec une fiche de suivi pour chaque malade, une fiche de renseignements en forme de questionnaire pour récolter les informations.

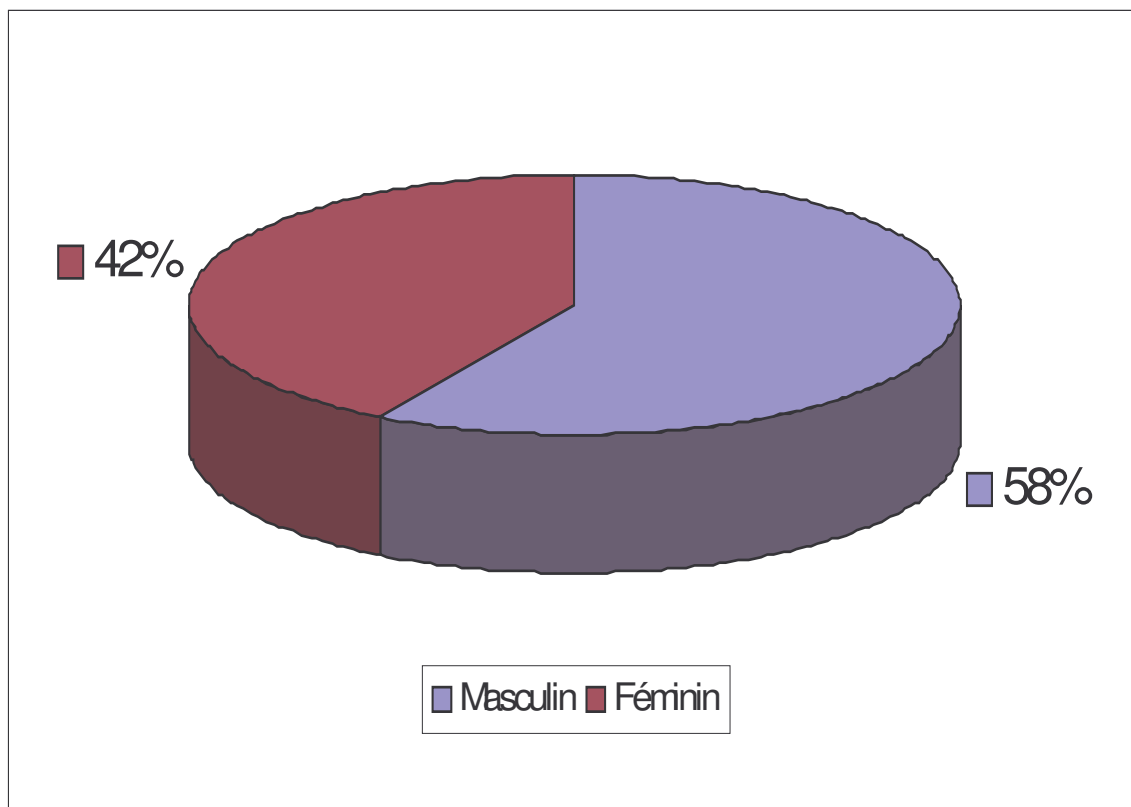
Les données recueillies ont été saisies et traitées sur les logiciels Word et Excel.

## 2 - RÉSULTATS :

### 2,1 - Caractéristiques des Patients :

**Tableau II** : Répartition des patients inclus dans notre étude selon le Sexe.

Sexe	Nombre	Fréquence en %
<i>Masculin</i>	76	58,46
Féminin	54	41,54
<b>Total</b>	<b>130</b>	<b>100</b>



**Figure 3** : Graphique de répartition des patients selon le Sexe.

Le tableau ci dessus montre une prédominance du sexe masculin soit **58,46%**, le sexe ratio est égal à **1,4**.

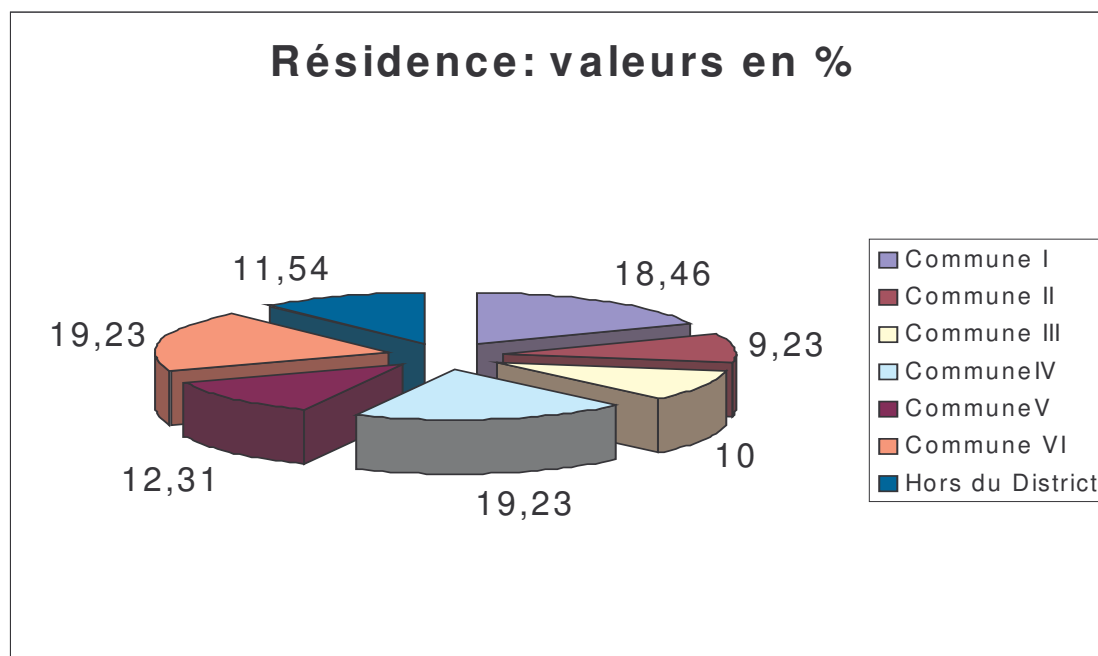
**Tableau III :** Répartition des patients recensés dans notre étude selon la tranche d'Âge.

Âge / ans	Effectif	Fréquence en %
0 à 10	233	17,59
11 à 20	26	20
21 à 30	24	18,46
<b>31 à 40</b>	<b>28</b>	<b>21,54</b>
41 à 50	9	6,92
51 à 60	8	6,16
61 à 70	9	6,92
70 et plus	3	2,31
<b>Total</b>	<b>130</b>	<b>100</b>

La tranche d'âge la plus rencontrée a été de **31 à 40 ans**, elle représentait **21,54%**, de notre échantillonnage.

**Tableau IV** : Répartition des patients inclus dans notre étude selon la Résidence.

Résidence	Nombre	Fréquence en %
<b>Commune I</b>	24	18,46
Commune II	12	9,23
Commune III	13	10
<b>Commune IV</b>	<b>25</b>	<b>19,23</b>
Commune V	16	12,31
<b>Commune VI</b>	<b>25</b>	<b>19,23</b>
Hors du District	15	11,54
<b>Total</b>	<b>130</b>	<b>100</b>



**Figure 4** : Répartition des patients recensés selon la Résidence.

La majorité de nos patients résidaient en commune **IV** et **VI** avec un pourcentage de **19,23** pour chacune des deux communes.

**Tableau V** : Répartition des patients recensés dans notre étude selon l'activité professionnelle.

<b>Profession</b>	<b>Nombre</b>	<b>Fréquence en %</b>
<b>Chauffeurs</b>	11	8,46
Commerçants	20	15,39
<b><i>Élèves/Étudiants</i></b>	<b>33</b>	<b>25,39</b>
Fonctionnaires	12	9,23
Ménagères	9	6,92
Ouvriers	8	6,15
Paysans	9	6,92
Sans professions	15	11,54
Autres*	13	10
<b>Total</b>	<b>130</b>	<b>100</b>

\* = 2 sportifs, 2 bénévoles, 2 menuisiers, et 2 tailleurs.

**25,39%** des patients de notre échantillon étaient des élèves et étudiants.

**Tableau VI** : Répartition des patients enregistrés dans notre étude selon l'Ethnie.

<b>Ethnies</b>	<b>Effectif</b>	<b>Fréquence en %</b>
<i>Bambara</i>	<b>30</b>	<b>23,08</b>
Bozo	7	5,38
Dafing	6	4,62
Dogon	11	8,46
Malinké	15	11,54
Noumou	9	6,92
Peulh	16	12,31
Sarakolé	13	10
Sonshāï	10	7,69
Autres*	13	10
<b>Total</b>	<b>130</b>	<b>100</b>

\* = 3 Touareg, 2 Kassoungué, 3 Minianka, 4 Sénoufo, 1 Bobo.

La majorité de nos patients étaient des Bambara, avec un pourcentage de **23,08**; suivis des Peulh **12,31**%.

**Tableau VII** : Répartition des patients enregistrés au cours de notre étude selon le Diagnostic.

<b>Diagnostics</b>	<b>Nombre</b>	<b>Fréquence en %</b>
<i>Fractures fermées</i>	<b>34</b>	<b>26,15</b>
Fractures ouvertes	31	23,85
Gangrènes	5	3,85
Hématomes	2	1,54
Hernies discales	6	4,61
Hydrocéphalie	2	1,55
Ostéïtes	3	2,31
Plaies traumatiques	6	4,61
Polytraumatismes	19	14,61
Présence de matériels Ostéo-synthétiques	6	4,61
Traumatismes craniens	9	6,92
Autres*	7	5,39
<b>Total</b>	<b>130</b>	<b>100</b>

\* = Ankylose post-traumatique, Calvicieux, Bride cicatricielle, Plaie diabétique, Malformation congénitale.

On observe ici une prédominance des fractures fermées et ouvertes avec des pourcentages respectifs de **26,15** et **23,85**.

**Tableau VIII** : Répartition des malades inclus dans notre étude en fonction de l'Etiologie des traumatismes.

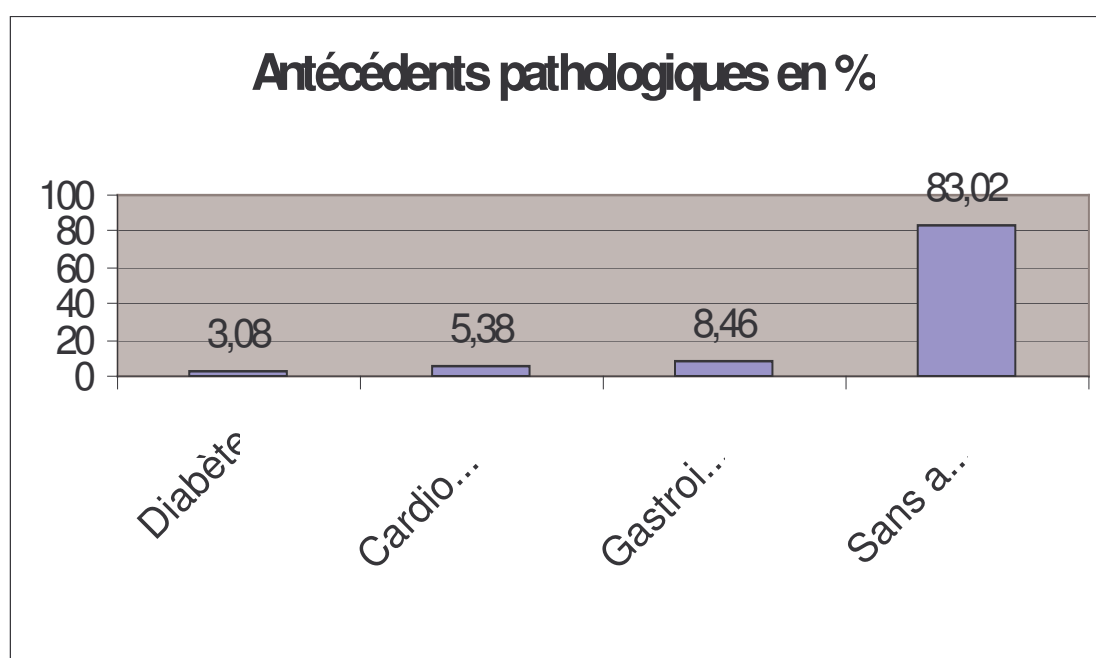
<b>Etiologie</b>	<b>Nombre</b>	<b>Fréquence (%)</b>
<b><i>Accidents de la voie publique (AVP)</i></b>	<b>76</b>	<b>58,46</b>
Chutes et autres traumatismes	26	20
Eboulements	12	9,23
Coups et blessures volontaires (CBV)	6	4,62
Autres*	10	7,69
<b>Total</b>	<b>130</b>	<b>100</b>

La majorité de nos patients ont été victimes des accidents de la voie publique à **58,46%**.



**Tableau IX :** Répartition des recensés en fonction des antécédents pathologiques.

Antécédents pathologiques	Effectif	Fréquence en %
Diabète	4	3,08
Cardiovasculaire (HTA)	7	5,38
Gastrointestinal (Ulcère)	11	8,46
<b>Sans antécédents</b>	<b>108</b>	<b>83,02</b>
<b>Total</b>	<b>130</b>	<b>100</b>



**Figure 5 :** Graphique de répartition des patients selon l'Antécédent pathologique.

**83,08** % des nos patients étaient sans antécédents pathologiques. Mais l'ulcère et l'HTA (Hypertension artérielle) ont été les antécédents les observés sur leur ensemble, soient respectivement **50** % et **31,82** %.

## **2.2 - Caractéristiques de la prescription :**

### **a) Répartition de la prescription :**

Seulement les AINS ont été utilisés par nos patients avec un total de **311**, soit **50%** des médicaments prescrits. Les différentes classes d'antalgiques ont été prescrites avec un total de **311** soit **50%** des médicaments utilisés.

Les spécialités ont été les plus utilisées soit **74,92%** des médicaments totaux.

Pour les DCI : le Diclofénac, le Paracétamol, l'Ibuprofène, ont été utilisés avec les nombres respectifs **101** ; **51** ; et **4** : soient respectivement **64,75** ; et **32,69** ; et **2,56** % de leur nombre total.

### **b) Qualité de l'ordonnance :**

La notion d'appréciation de la qualité de la prescription n'étant pas absolue, nous avons adopté comme critères, les prescriptions respectant la posologie, les antécédents des malades, les interactions médicamenteuses et le traitement en cours comme prescription de bonne qualité et les prescriptions qui ne respectent pas ces critères comme mauvaises ou injustifiées.

**Tableau X** : Les différents médicaments utilisés pendant notre étude.

Classe	Dénomination Commune Internationale (DCI)	Spécialités	Nombre total	Fréquence totale en %
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Diclofenac(101)	Olfen(19) Voltarène(2) Antiflamm(3)	225	<b>36,17</b>
	Ibuprofène(4)	Brufène(23) Apifène(2)	29	4,66
	Kétoprofène	Profénid(44)	44	7,08
	Acide niflimique	Nifluril(11)	11	1,77
	Naproxène	Naprosyne(1)	1	0,16
	Acide tiaprofénique	Surgam(1)	1	0,16
<b>AIS</b>	....	....	....	.....
Antalgiques périphériques	Acideacétyl salicylique	Aspirine(2)	2	0,32
	Acétylsalicylate de lysine	Aspégic(1)	1	0,16
	Paracétamol simple(51)	Efferalgan(26) Dolko(10) Doliprane(3) Prodafalgan(4)	94	15,11
	Noramidopyrine	Novalgine(6)	6	0,97
<b>Antalg. Centraux</b>	Tramadol	Trabar(52)	52	8,36
Association des deux Antalgique	Paracétamol + Codeine	Efferalgan codeine(4) Gellumaline(24)	28	4,5
	Paracétamol + Dextro-propoxyphène	Diantavic(89) Propofan(38) DiDolko Gé(1)	128	<b>20,58</b>
<b>Total</b>	<b>156</b>	<b>466</b>	<b>622</b>	<b>100</b>

**NB** : Les chiffres entre parenthèses devant les produits désignent le nombre de ces produits prescrits en DCI et/ou en Spécialités.

Les spécialités ont été les plus prescrites soit **74,92%** des médicaments.

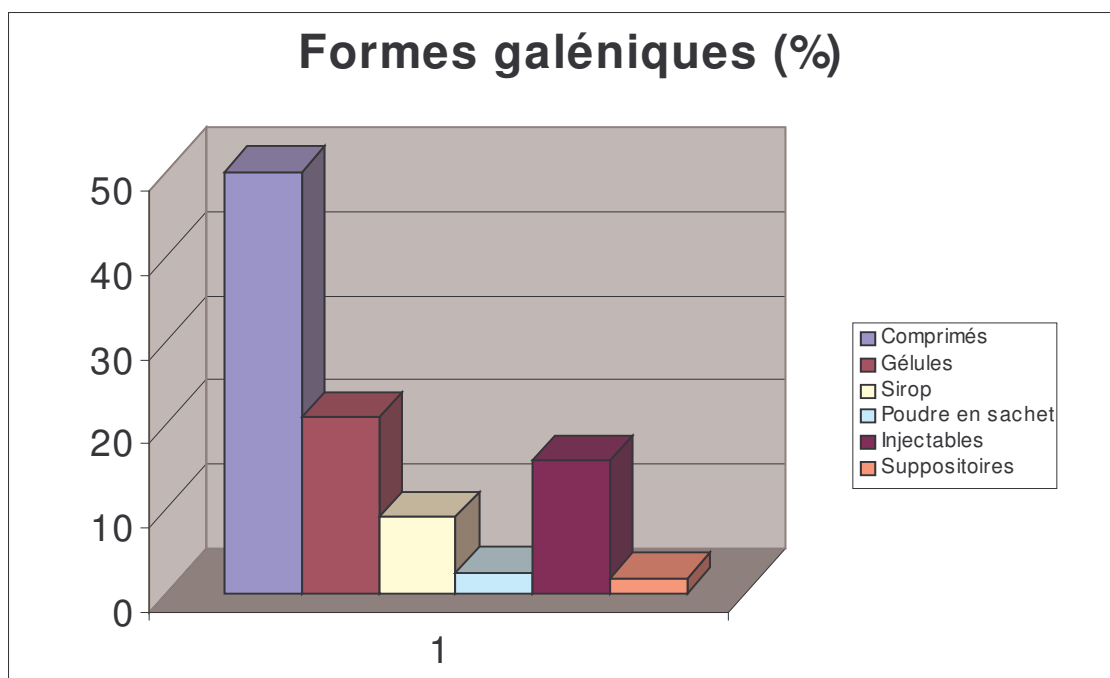
**Tableau XI** : Répartition selon les différentes associations utilisées.

	<b>Association de médicaments</b>	<b>Nombre</b>	<b>Fréquence en %</b>
<b>Associations Spécialité-Spécialités</b>	<b><i>Olfen-Diantalvic</i></b>	<b>49</b>	<b>15,75</b>
	Olfen-Trabar	39	12,54
	Olfen-Propofan	15	4,82
	Profénid-Trabar	13	4,18
	Profénid-Diantalvic	12	3,86
	Profénid-Propofan	9	2,89
	Brufen-Efferalgan	9	2,89
	Olfen-Efferalgan	7	2,25
	Brufen-Dolko	6	1,93
	Profénid-Gellumaline	6	1,93
	Nifluril-Prodafalgan	4	1,29
	Nifluril-dolko	4	1,29
	Nifluril-Efferalgan	3	0,97
	Olfen-Novagin	3	0,97
	Profénid-Efferalgan	2	0,64
	Antiflam-Efferalgan	2	0,64
	Olfen-Gellumaline	2	0,64
	Brufen-Novalgin	2	0,64
	Autres*	10	3,22
<b>DCI-Spécialités</b>	<b><i>Diclofénac-Diantalvic</i></b>	<b>26</b>	<b>8,36</b>
	Diclofénac-Gellumaline	13	4,18
	Diclofénac-Propofan	13	4,18
	Brufen-Paracétamol	5	1,61
	Diclofénac-Efferalgan	3	0,97
	Olfen-Paracétamol	2	0,64
	Diclofénac-Doliprane	2	0,64
	Autres*	6	1,93
<b>DCI-DCI</b>	<b><i>Diclofénac-Paracétamol</i></b>	<b>38</b>	<b>12,22</b>
	Ibuprofène-Paracétamol	4	1,29
	Diclofénac-Aspirine	2	0,64
<b>Total</b>		<b>311</b>	<b>100</b>

En association spécialité-spécialité, l'Olfen-Diantalvic et l'Olfen-Trabar ont été les plus utilisées avec des pourcentages respectifs de **15,75** et **12,54**. En DCI-spécialité c'est le Diclofénac-Diantalvic avec **8,36** %. En DCI-DCI le Diclofénac-Paracétamol avec **12,22** %.

**Tableau XII** : Répartition en fonction des différentes formes pharmaceutiques.

Formes pharmaceutiques	Nombre	Fréquence en %
<i>Comprimés</i>	<b>282</b>	<b>50</b>
<b>Gélules</b>	118	20,92
Sirop	51	9,04
Poudre en sachet	14	2,48
Injectables	89	15,78
Suppositoires	10	1,76
<b>Total</b>	<b>564</b>	<b>100</b>



**Figure 6** : Graphique de répartition en fonction de la forme galénique.

Les formes comprimés ont été les plus utilisées soit **50%**, suivies des formes gélules avec **20,92%**.

**Tableau XIII** : Répartition en fonction de la qualité de l'ordonnance (Prescriptions).

Qualité de l'ordonnance	Nombre	Fréquence (%)
<i>Prescriptions bonnes</i>	<b>241</b>	<b>89,26</b>
Prescriptions mauvaises ou injustifiées	29	10,74
<b>Total</b>	<b>270</b>	<b>100</b>

Les bonnes prescriptions ont constitué **89,26%** des ordonnances.  
Et les mauvaises prescriptions **10,74%**.

**Tableau XIV** : Répartition des patients concernés par notre étude en fonction de la durée de traitement.

Durée de traitement en jours	Effectif	Nombre
3 à 10	42	32,31
<b>11 à 20</b>	<b>52</b>	<b>40</b>
21 à 30	28	21,54
Plus de 30	8	6,15
<b>Total</b>	<b>130</b>	<b>100</b>

La durée de traitement la plus observée a été de **11 à 20 jours** soit **40%** des cas.

La moyenne était de **14 jours plus ou moins 1,02** des deux extrêmes **3 et 32**.

**Tableau XV** : Répartition en fonction de l'apparition des effets secondaires par rapport aux associations (anti-inflammatoires antalgiques).

Nature des effets secondaires	Fréquence en pourcentage (%)					
	Olfen Diantalvic	Brufen Efferalgan	Profénid Diantalvic	Olfen Trabar	Autres*	Total
Gastro intestinal	3,22	1,29	1,61	1,29	2,89	<b>10,3</b>
Symptômes allergiques	0,96	...	0,32	0,32	0,96	2,56
Neurosensoriels	0,64	...	0,32	1,6	1,29	3,85
Hématologiques	0,64	...	0,32	0,64	0,96	2,56

Les effets secondaires les plus exprimés ont été d'ordre gastro-intestinal.

### 3 - Commentaires et Discussion :

Notre étude s'est déroulée dans le service de traumatologie et orthopédie de l'HGT entre Juillet 2003 et Janvier 2004.

Cette étude s'est effectuée sur un échantillonnage d'un volume de 130 patients.

Elle a montré une prédominance du sexe masculin avec **58,46%** contre **41,54%** pour le sexe féminin.

La tranche d'âge entre 31 et 40 ans a été la plus fréquente avec **21,54%** et des extrêmes de 10 mois et 78 ans.

La majorité des malades venait des communes IV et VI avec un même pourcentage de **19,23**.

Une répartition en rapport avec l'activité professionnelle a montré que les élèves et étudiants étaient les plus touchés, donnant un pourcentage de **25,39**.

Par l'ethnie, les Bambara, les Peulh et les Malinké étaient les plus nombreux.

Pendant cette étude la majorité de nos patients ont été hospitalisés à cause des fractures fermées et ouvertes, les pourcentages correspondants respectifs étaient **26,15** et **23,85**.

Les affections constatées ont été causées pour l'essentiel par des accidents de la voie publique (AVP) en raison de **58,46%**.

Le cadre d'étude qui a été le service de traumatologie et d'orthopédie de l'HGT nous a semblé le plus approprié car les médicaments anti-inflammatoires et antalgiques sont largement utilisés, pour cause des cas très largement fréquents d'inflammations et de douleurs. Ceci a été prouvé par l'étude de Wade (38) qui a trouvé une utilisation respective de 26,20 et 23,70% de ces médicaments.

Une étude prospective et longitudinale nous a paru la meilleure indication pour notre travail car le suivi de l'utilisation de l'association des ces médicaments anti-inflammatoires et antalgiques pour le traitement des malades était plus pertinent.

Nous aurions donné plus de valeur à notre étude si nous avions effectué une évaluation efficacité/risque de ces produits pour les malades.



Nous signalons juste que les conditions de travail n'étaient optimales à ce propos.

La prédominance masculine qui a été 58,46% contre 41,54% pourrait s'expliquer par l'exposition fréquente des hommes aux traumatismes. Diarra (31) et Samaké (10) ont trouvé également pour leur étude une prédominance masculine avec des taux respectifs de 60% et 62,85%. La variation des résultats pourrait être due à la taille des différents échantillons.

Les adultes âgés de 31 à 40 ans étaient dominants avec 21,54%. La profession la plus représentée a été celle des élèves et étudiants avec **25,39%** de l'effectif.

Ces résultats seraient probablement liés au caractère quotidien de leur activité qui leur expose au risque des accidents de la voie publique et autres traumatismes.

Les auteurs : Ouane (36) qui a trouvé que 62,87% des patients de son échantillon avaient moins de 41 ans et Diarra (31) a trouvé que 25% de ses patients étaient des élèves et étudiants.

A taux égal, **19,23%** des patients résidaient en communes IV et VI, ces fréquences pourraient être probablement liées au nombre important des habitants de ces communes.

Pour les médicaments, pendant notre étude la majorité de nos patients ont utilisé les associations spécialités-spécialités à **63,35%** sur un total de **311 associations (anti-inflammatoires antalgiques)**.

**L'Olfen-Diantalvic** a été la plus observée avec **15,75%** et **l'Olfen-Trabar** à **12,54%**.

Ces résultats sont très probablement liés au nombre important de spécialités des médicaments disponibles, car pour un même médicament DCI il existe plusieurs spécialités.

Les études effectuées Namoro (9) et Sidibé (32) le montrent également.

Seulement certains AINS ont été prescrits pour les différentes associations, ceci s'expliquerait par une certaine peur ou réticence des prescripteurs envers le groupe des AIS (anti-inflammatoires stéroïdiens), mais également certaines molécules AINS : tels les Pyrazolés à de leurs effets secondaires.

La variété actuelle de ces médicaments disponibles contraste avec l'absence de hiérarchie nette en terme de rapport efficacité/tolérance.

Les associations (anti-inflammatoires antalgiques) contenant les médicaments génériques ont représenté **36,65%**.

Ce faible taux par rapport aux associations spécialités-spécialités s'expliquerait vraisemblablement par le faible nombre des médicaments génériques anti-inflammatoires et antalgiques ou la méfiance des médecins à l'égard de certains d'entre eux (Indométacine, Oxyphénbutazone, AAS...).

Pour les associations contenant les génériques, le Diclofénac seul en a constitué **101** sur un total de **114**, soit **88,60%**.

L'auteur Wade (38) a trouvé par son étude que 10,60% des médicaments étaient prescrits en générique.

Les formes comprimés ont demeuré les plus utilisés avec **50%**.

Les bonnes prescriptions ont constitué **89,26%** des ordonnances, mais le taux **10,74%** des prescriptions mauvaises ou injustifiées, mérite une attention car une erreur de prestation en domaine médical peut quelques fois s'avérer fatale ou atténuer le traitement. Ces erreurs ont concerné : la prescription de deux AINS ou antalgiques dans une même ordonnance mais également des prescriptions qui ont négligé soit l'antécédent ou le traitement en cours du malade.

La durée de traitement la plus observée a été de **11 à 20 jours** et la moyenne a été **14 jours±1,02**. Cette durée n'exprime pas forcément la durée réelle de l'utilisation de ces médicaments anti-inflammatoires et antalgiques, car l'une ou l'autre classe demeure quelques fois utilisée par le malade (surtout les antalgiques à cause de l'existence des douleurs résiduelles) durant presque tout son séjour dont la durée moyenne a été **24 jours±1,18** des deux extrêmes **3 et 88 jours**.

Les effets secondaires gastro-intestinaux ont été les plus exprimés, nous avons constaté pour l'essentiel que les patients sous associations **Olfen-Diantalvic**, **Olfen-Trabar**, **Brufen-Efferalgan** et **Profénid-Diantalvic** se plaignaient de ces effets secondaires.

C'était des constipations, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales dont **81,25%** sur un total **32 cas de manifestations gastriques** ne nécessitaient pas l'arrêt du traitement car l'administration d'antiémétique, de laxatif ou la prise du médicament suspecté pendant les repas, avait remédié à ce problème.

L'arrêt du traitement s'est imposé chez **4,62%** de malades à cause d'un antécédent d'ulcère ou de la persistance de l'effet secondaire gastrique.

Les autres effets ont été d'ordre allergique (œdème, urticaire) calmé par les antihistaminiques ; neuro-sensoriel (vertige, tintement d'oreille), 3 cas d'agitation ont été constatés chez les traumatisés crâniens sous

**Olfen-Trabar** qui a conduit à l'arrêt du **Trabar (Tramadol)** qui a été suspecté ; hématologique (anémie) qui serait peut être non liée l'association utilisée mais due à l'état d'infection du malade, l'administration de fer a constitué à traiter cette anémie.

Au total **59 patients** se sont plaint des effets secondaires de ces médicaments soit **45,38%**.

L'arrêt du traitement s'est effectué chez **6,92%** des patients.

Ces effets sont apparus entre **5 jours à deux semaines** de traitement.

Ces résultats pourraient être liés à l'anti-inflammatoire ce qui a été le plus constaté, à la forme pharmaceutique employée ou à la susceptibilité individuelle du malade.

Les travaux de D.Clerc et Bisson sur les anti-inflammatoires (3) le confirment.

Enfin il faut savoir que le maximum de ces associations (anti-inflammatoires antalgiques) a été à leur tour associé à d'autres médicaments en gros des antibiotiques (amoxicilline, metronidazole, ciprofloxacine ...) pour le traitement prophylactique ou curatif des infections.

#### 4 - Conclusion et Recommandations :

Nous avons réalisé une perspective sur l'utilisation des associations (anti-inflammatoires-antalgiques), pendant la période du 1<sup>er</sup> Juillet 2003 au 31 Janvier 2004 au niveau de l'HGT, dans le service de traumatologie et d'orthopédie.

Elle a porté sur **130** patients.

Ce travail nous a permis de montrer que :

Que les médicaments anti-inflammatoires et antalgiques étaient beaucoup utilisés dans ce service, en association.

L'analyse des résultats a montré une large utilisation des AINS et des différentes classes d'antalgiques, en même temps un taux nul d'utilisation des AIS (anti-inflammatoires non stéroïdiens).

Les associations en spécialités ont été les plus fréquentes avec **63,35%** des prescriptions et étaient principalement : **l'Olfen-Diantalvic, l'Olfen-trabar, l'Olfen-Propofan, Profénid-Trabar, Profénid-Diantalvic** à des taux respectifs de **15,75 ; 12,54 ; 4,82 ; 4,18 ; 3,86%**.

Elles ont été utilisées généralement en **comprimés** et en **gélules** avec des taux respectifs de **50%** et **20,92%**. Les formes injectables ont pour l'essentiel été utilisées en post opératoire pour une meilleure adaptation.

Ces associations ont été utilisées en partie importante par des adultes de **31 à 40 ans** et des **11 à 20 ans**.

L'étude a aussi montré une mauvaise utilisation de ces associations (anti-inflammatoires-antalgiques) avec **10,74%** des prescriptions.

En raison du nombre important des malades affectés dans ce service et bénéficiant un (des) traitement(s) par des associations (anti-inflammatoires-antalgiques), ce chiffre ne représente que la partie visible de l'iceberg.

En effets les nombreux effets secondaires qu'entraînent ces produits, leurs nombreuses interactions médicamenteuses, le nombre croissant des spécialités, leur large utilisation et le non-respect de règle concernant leur usage nous obligent à formuler un certain nombre de recommandations dans le but d'une utilisation judicieuse et efficace de ces médicaments.

➤ **Aux autorités sanitaires :**

- Elaborer des programmes efficaces d'éducation et de sensibilisation des usagers de la voie publique afin de minimiser le nombre de victimes de la circulation.
- Faire une sensibilisation des agents socio-sanitaires par rapport aux dangers que constitue l'utilisation erronée et/ou abusive des médicaments pharmaceutiques en général et les anti-inflammatoires et antalgiques en particulier.
- Subordonner la délivrance de ces médicaments dans les officines à la présentation d'une ordonnance légale car la vente libre de ces médicaments dans la majorité des officines et pharmacie par terre et ambulantes continuent à poser un problème de santé publique.

➤ **Au personnel médical du service :**

- Adapter les ordonnances à chaque cas dans le but de bien cerner les produits utilisés et peut être d'en évaluer l'impact réel du traitement.
- Eviter l'utilisation de plusieurs AINS et/ou antalgiques en même temps pour un même malade.
- Eviter ces médicaments chez les patients d'antécédent pathologique les contre indiquant.
- Accorder une plus grande importance aux prescriptions médicamenteuses pour éviter certaines erreurs.
- Surveiller délicatement le patient durant son traitement.

➤ **Aux malades :**

- Mieux adhérer au traitement à temps.
- Respecter rigoureusement les posologies afin d'éviter les risques d'échec thérapeutique et d'accroissement de la toxicité médicamenteuse.
- Eviter l'automédication.

## 5 - Références Bibliographiques :

1 – Médicaments et Associations pathologiques : Les prescriptions difficiles.

**Edition Frisson Roche.**

2 – Prostaglandines et Anti-inflammatoires :

**J. Med (Lyon) 1985, 66, 21-25.**

3 – **D. Clerc et Bisson** : Anti-inflammatoire non stéroïdiens  
Pharmacologie, Effets secondaires.

**Cando : 32 vb1/internat : 22-2. 10. 2**

4 – **Graccia Rodrigue, Lancet** : Risque relatif et fréquence des accidents digestifs sévères au cours de deux études épidémiologiques : 1994, 343, 769-772

5 – **Netter P. Faure G. Tamisier JN, Bann Warth B** :

Médicaments en rhumatologie, Paris 1985, 1vol. 168 Pages. **Masson éd.**

6 – **M. Bisson\*, B. Couzinet\*\*, C. Hiesse\*\*\* et Cb Le Pajolec\*\*\*\*** :

Anti-inflammatoire non stéroïdien, rhumatologie, gynécologie, néphrologie, ORL.

Cando : 49-32/internat 22-21-02.

7 – **Mathyl, Franchimont P.**

Effets secondaires des substances anti-inflammatoires. Aspect actuel  
Méd.

Hug 1984, 43, 2448-2450.

8 – **Grilliat J. P. Moneret-Vantrin D.A., You B. Reynier A.** :

Manifestations respiratoires et intolérance à l'Aspirine et aux Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Ann. Méd. Interne, 1984. 135, 21-25.

9 – **Mariétou Namoro Diarra** :

Etude de la prescription médicamenteuse à l'Hôpital Gabriel Touré (chez les consultants externes)

Thèse de médecine 2001.

10 – **Samaké Lassana** :

Prescriptions des anti-inflammatoires au niveau d'un centre de santé communautaire. Cas de l'ASACOMA.

Thèse de pharmacie 2002

**11 – Girond J.P., Mathé G-Meyniel G. :**

Pharmacologie clinique bases de la thérapeutique.  
Expansion scientifique française. Paris 1978 :1

**12 – Alcalay M. ; Thomas PH. ; Reboux J.F ; Bantoux D. :**

Myoclonie au cours d'un traitement par le Diclofénac.  
Scm Hop (Paris) 1979,8,679-680.

**13 – Pr Girond J.P. Mathé G. Meyniel :**

Pharmacologie clinique bases de la thérapeutique.  
Expansion scientifique française tome2.

**14 – Presse médicale.**

Tome 29. Numéro 9 du 03 Mars 2000.

**15 – Koeger A.C., Prier A. Merlet Cl. Camus J.P :**

Les effets secondaires des anti-inflammatoires non stéroïdiens.  
Entretien de Tenon, 1981-1982.

**16 – Hilleman. DE, m Ohindin SM Lucas BD.**

Non steroidal anti-Inflammatory drug Used in patients receving Warfarin :  
emphasis on nubumetome.  
An J.Med /1991 :95 (Suppol 2A) :42S-7S.

**17 – Babany G., Pessayre :**

Deshépatites dues aux nouveaux anti-inflammatoires non stéroïdiens.  
Pasto enterol. Clin.Biol., 1984,523-572.

**19 – Libersa C., Caron J. :**

Médicaments en pathologies cardiovasculaires. Paris, Masson 1992.

**20 – Detilleux M., Séréni D. :**

Les anti-inflammatoires :leur choix, leur maniement, leurs indications.  
Synthèse médicale 1980,105,2-11.

**21 – Moachon L., Girond J.P. :**

Interactions médicamenteuses avec les anti-inflammatoires.  
Associations à éviter et celles envisageables. Méd. Hygiène 1984,36-46-  
50.

**22 – FlowerR.J., Moncada S., Vane J.R. :**

Analgesic antipyretics and anti-inflammatory agent ; drugs employed in the treatment of gout. In the pharmacological basis of therapeutic, A. Goodman. Gilman L.S . Goodman, T. W, Murad editor New York,1985, PP. 674-715, Macmilland.

**23 – Bulletin de l'ordre des médecins** numéro4, Paris 1987, Clométacine P-5.

**24 – Ousmane Doumbia :**

Cours de chimie thérapeutique. Classe de 4<sup>ème</sup> année pharmacie 2000-2001, 2001-2002. Bamako Mali.

Faculté de Médecine et de Pharmacie.

**25 – Mohamed Salia maiga :**

Analgésiques non morphiniques : inconvénients et consommation au Mali.

Thèse de pharmacie 1989.

**26 – Klalt, Bergereta, Delattre D., Descotes J. :**

Les effets indésirables du Paracétamol.

Lyon pharmaceutique, Avril 1988,39,3, 19187-191.

**27 – Girond J.P., Lagier G., Lechat Ph., Rouvex B., sweber, Lechet P., Calvo F., P. de crémoux. :**

Abrégé de pharmacologie médicale 5<sup>ème</sup> éd. Masson.

**28 – Safiedine salah :**

Analgésiques non morphiniques : inconvénients et consommation au Sénégal.

Thèse de pharmacie 1981.

**29 – Rainsford K.-side effets of anti-inflammatory and analgesic..**

L'aspirine 8op. Information médicale des laboratoires UPSA, 1982.

**30 – Kielen J.-Pharmacologie des morphiniques et des antagonistes de la morphine.** Encycl. Med. Chur. (Paris). Anesthésie. Réanimation 1981, 3671.A10,11.

**31 – Badiè Fatoumata Diarra :**

Utilisation des médicaments en post opératoire dans le service de traumatologie et d'orthopédie de l'Hôpital Gabriel Touré.

Thèse de pharmacie 2003.



**32 – Koumba Sidibé :**

Utilisation des analgésiques ou antalgiques dans le service de traumatologie et orthopédie de l'Hôpital Gabriel Touré.

Thèse de pharmacie 2003.

**33 – Brassinne A.-** Le traitement de l'ulcère gastro-intestinal par les prostaglandines.

Revue de la littérature. Med.Hygiène 1984, 1588, 3921-3925.

**34 – Dictionnaire Vidal :**

Classement des médicaments (famille, principes actifs)

Edition 2003.

**35 – Elimane Mariko :**

Cours de pharmacologie. Classe de 3<sup>ème</sup> année pharmacie 1999-2000.

Faculté de Médecine et de Pharmacie Bamako Mali.

**36 – Mamadou Ouane :**

Etude de la prescription médicamenteuse à l'Hôpital Gabriel Touré.

Thèse de pharmacie 1995 (Bamako).

**37 – Amadou Wade :**

Evaluation de la prescription médicamenteuse dans le service de traumatologie de l'Hôpital Gabriel Touré.

Thèse de pharmacie 2001 (Bamako).

## 6 - Annexes :

### Liste d'abréviation :

AI : anti-inflammatoire.  
AIS : anti-inflammatoire stéroïdien.  
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien.  
AAS : acide acétylsalicylique.  
AA : acide arachidonique.  
RAA : rhumatisme articulaire aigu.  
OAP : œdème aigu du poumon.  
AVP : accident de la voie publique.  
CBV : coup et blessure volontaire.  
HGT : Hôpital Gabriel Touré.  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé.  
DCI : Dénomination commune internationale.  
Cmax : concentration maximale.  
Cmin : concentration minimale.  
PG(s) : prostaglandine.  
P450 : cytochrome P450.  
Tmax : Temps maximal pour obtenir Cmax.  
TXA2 : thromboxane A2.  
p.cent : pourcentage (%).  
h ; mn : heure ; minute.  
g ; mg : gramme ; milligramme.  
Vd : volume de distribution.

## Fiche signalétique :

**Nom :** Cissé.

**Prénom :** Mohamed Ibrahima.

**Ville de naissance :** Bamako.

**Pays :** Mali.

**Titre de la thèse :** Utilisation des associations anti-inflammatoire-antalgique dans le service de traumatologie et d'orthopédie de l'Hôpital Gabriel Touré.

**Année :** 2003-2004.

**Lieu de dépôt :** Bibliothèque de la Faculté de médecine et de Pharmacie (Bamako Mali).

**Secteur d'intérêt :** Association-anti-inflammatoire-antalgique-traumatologie-orthopédie.

## Résumé :

Le service de traumatologie de l'HGT reçoit constamment un nombre important d'affections, pour beaucoup dues aux accidents de la voie publique et qui nécessitent l'utilisation des traitements anti-inflammatoires et antalgiques en association. Ceci est la motivation de notre étude.

Il s'agit d'une étude prospective et longitudinale de 7 mois (Juillet 2003 à Janvier 2004), portant sur 130 patients ayant utilisé les anti-inflammatoires et antalgiques en association.

Cette étude a montré que seulement les AINS étaient utilisés pour les malades hospitalisés concernés avec 50% et que toutes les classes d'antalgiques étaient utilisées avec également 50% des médicaments de notre travail.

Les associations spécialité-spécialité ont été fréquemment utilisées avec 63,35% de l'ensemble des 311 associations prescrites, la plus représentée a été l'Olfen-Diantalvic.

Cette étude a décelé une mauvaise utilisation de ces médicaments anti-inflammatoires antalgiques dans 10,74% des ordonnances.

Elle a montré également que ces médicaments étaient utilisés dans nombreuses pathologies traitées dans le service.

Elle a aussi montré l'apparition de certains effets secondaires généralement manifestés par ces produits chez 45,38% des patients.

En gros nos résultats sont comparables aux données de la littérature.

**Mots clés :** Utilisation-association-anti-inflammatoire-antalgique-traumatologie.