

**MINISTERE DE L'EDUCATION
NATIONALE**

UNIVERSITE DE BAMAKO

REPUBLIQUE DU MALI

UN PEUPLE – UN BUT – UNE FOI

**FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE ET
D'ODONTOSTOMATOLOGIE**

ANNEE UNIVERSITAIRE 2004 – 2005

SUJET :

**PRESCRIPTION DES ANTI-INFLAMMATOIRES
DANS LE SERVICE DE CHIRURGIE
ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE DE
L'HOPITAL GABRIEL TOURE (HGT)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE.....
DEVANT LA FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE ET
D'ODONTOSTOMATOLIE

PAR

WADIOU DIAKITE

**POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(DIPLOME D'ETAT)**

JURY :

Président : Pr. Amadou DIALLO

Membre : Dr. Dramane KONE

Co-Directeur de Thèse : Dr. Ibrahim ALWATA

Directeur de Thèse : Pr. Abdou Alassane TOURE

DEDICACE

-&-&-&-&-&-&-

Je dédie ce modeste travail :

A Allah le Tout puissant, le Clément, Le Miséricordieux, qui m'a permis de réaliser ce travail ; Qu'Allah guide mes pas dans le droit chemin

A mon père feu Salif DIAKITE : Les mots me manquent pour t'exprimer toute l'affection et la considération que j'éprouve pour toi, malgré que Dieu t'a rappelé quand j'étais toute petite. J'aurai voulu que tu sois présent aujourd'hui à mes côtés, mais malheureusement le bon Dieu a voulu autrement ;
Cher père, que ton âme repose en paix – Amen.

A ma mère feu Mariam dite Térénako DOUMBIA :
Femme courageuse, dynamique, attentive. Tu éduquais tes enfants dans le sens de l'amour et le respect pour le prochain. Tu t'es toujours battue, sacrifiée pour nous tes enfants. Je suis fière d'être ta progéniture. J'aurai voulu partager ce moment solennel avec toi, mais le bon Dieu en a décidé autrement.
Très chère maman, que ton âme repose en paix – Amen.

A mon grand-père feu Fousseyni DIARRA :
C'est l'occasion pour moi de me prosterner devant ta tombe et te dire merci, grand merci pour tout ce que tu as fait pour moi. Dors en paix grand père inoubliable.

Section 1.01 A ma tante Niamey DIARRA :
Ton affection a mon égard ne m'a pas fait défaut en aucun moment. Reçois ici toute ma reconnaissance.

Section 1.02 A ma grande sœur Mme DIAWARA Maïmouna CAMARA :
Tu as été plus qu'une sœur pour moi. Ce travail a été grâce à tes sages conseils et aux sacrifices que tu as consentis pour moi. Je te serai reconnaissante.

A mes frères et sœurs Mme DIALLO Adam DIARRA, Mohamed DIARRA, Mamadou CISSE, Seydou CISSE, Awa CISSE, Saly CISSE, Dramane SYLLA Astan DIARRA la benjamine, toute la famille DIAKITE et DIARRA :

Que nos familles se maintiennent et demeurent unies. Votre soutien et votre assistance tout au long de ce difficile parcours, m'ont été d'un réconfort inoubliable.

A mon fiancé Dr. TANGARA Oumar :

Tu m'as soutenue et encouragée durant ces longues années d'études. tu as été exceptionnel, patient, compréhensif. Que Dieu raffermisse nos rapports et nous accorde une très longue vie, de bonheur et de prospérité et surtout une santé de fer.

A mon fils Fousseyni TANGARA :

Tu as beaucoup souffert pendant cette période. Néanmoins, tu as été pour moi, une source de joie, de bonheur et de distraction durant ces moments difficiles. Mon souhait est que ton mérite dépasse le mien. Que Dieu te donne longue vie.

REMERCIEMENTS

-&-&-&-&-&-

Au corps professoral de la FMPOS : Merci pour tous les efforts consentis pour notre formation.

Aux différents Enseignants et Professeurs du Cursus Scolaire, notamment Messieurs CISSOUMA, SYLLA, SANGARE, SALLAH, KEITA, pour l'enseignement de qualité et l'encouragement dont j'ai bénéficié votre part.

Mention spéciale à Tonton Baladji et à son épouse Tantie Fanta BARRY : merci pour tout ce que vous avez fait pour moi. Ce travail est le couronnement de vos efforts.

A la famille feu Baba DIARRA à Banconi, Koulikoro, Kati ; à ma chère Moh BAGAYOKO ; à mes frères et sœurs Mamou DIARRA, Alou DIARRA, Amadou DIARRA, Cheick Oumar SAMAKE, Lassine DIARRA, Fatou HAIDARA, Bolo DIARRA, Kadiatou DIARRA et sans oublier ma très chère sœur Mme TRAORE Ami DIARRA à Paris ; à mes belles sœurs très aimées : Mama SAMAKE, Mama DIAKITE, Mamou TRAORE et à tous mes neveux et nièces : les mots ne seront jamais suffisants pour vous exprimer ma reconnaissance.

A la famille DIAKITE Fadjioula et Titibougou ma sœur Nah Djéné : Merci pour votre soutien.

A mon grand père Aly DIARRA et famille : Merci et merci pour votre soutien et votre bénédiction.

A la famille Abdoulaye Pathé DIARRA : votre soutien et votre conseil de tous les jours ne m'ont jamais fait défaut.

A la famille COULIBALY Quinzambougou : Papa Habib, Maman, Karim, Adama, Maïmouna, Ami et plus particulièrement à ma très chère amie Aïda : Merci pour votre soutien durant mon cycle au Lycée Bouillagi.

Au Dr. Binta TIMBO et famille : ma chérie, tu as été cette sœur qui m'a accompagnée durant les moments durs à la faculté. Restons unies pour toujours. Je n'oublierai jamais notre père Pouha, ses visites à l'Internat nous ont toujours fait du bien.

Aux étudiantes de la 102 : Je n'oublierai jamais les moments chaleureux qu'on a eu à passer ensemble.

A mon amie et associée Aminata O. TRAORE et son époux : nous avons atteint notre objectif grâce à Allah le Tout le Puissant. Merci pour votre étroite et franche collaboration.

Mes remerciements vont à l'endroit des Docteurs dont les noms suivent :

- ❖ Adama SANGARE
- ❖ Tièman COULIBALY

Vous n'avez ménagé aucun effort pour la réussite de notre formation.
Merci pour toujours.

AUX MEMBRES DU
JURY

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY
PR AMADOU DIALLO

- **Agrégé en Biologie ;**
- **Chargé de cours à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie ;**
- **Chef de D.E.R des Sciences Fondamentales ;**

Cher Maître, c'est avec un grand plaisir que vous nous faites en acceptant de présider ce jury de thèse malgré vos multiples occupations.

Votre simplicité et votre modestie font de vous un homme admirable. Dès nos premiers pas dans cette Faculté, nous avons été impressionnée par votre sens élevé de la personnalité humaine. Votre disponibilité, votre rigueur dans le travail et vos qualités d'homme de science, de culture, de chercheur, font de vous un exemple à suivre.

Veillez accepter cher Maître, nos sentiments d'estime et de profonds respects.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DOCTEUR
DRAMANE KONE

Pharmacien Hospitalier de l'Hôpital Gabriel TOURE

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail.

Nous n'oublierons jamais votre disponibilité et l'accueil chaleureux que vous nous avez réservé.

Vos conseils ont été d'un grand apport pour la réalisation de ce travail.

Ce travail est le vôtre, toute notre reconnaissance et notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET CODIRECTEUR DE THESE
DR. IBRAHIM ALWATA

- **Chirurgien Orthopédiste et Traumatologue à l'Hôpital Gabriel TOURE de Bamako ;**
- **Assistant chef de clinique à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie du Mali ; Ancien interne des Hôpitaux de Tours (France) ;**
- **Membre de la Société Malienne de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SMACOT) ;**
- **Chargé de cours d'Anatomie et de Pathologie Chirurgicale à la FMPOS, au Centre de Spécialisation des Techniciens Supérieurs de Santé et à l'Ecole de Formation des Techniciens Socio-Sanitaires ;**

Vous nous avez fait l'honneur en acceptant de diriger ce travail. Nous avons bénéficié de vos qualités humaines et nous n'oublierons jamais l'atmosphère chaleureuse de vos séances de travail. Qu'il nous soit permis cher Maître, de vous exprimer à travers ce travail, toute notre affection et notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE
PROFESSEUR ABDOU ALASSANE TOURE

(a)

(b) **CHEVALIER DE L'ORDRE NATIONAL**

- **Professeur de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique ;
Chef de service de Traumatologie de l'Hôpital Gabriel TOURE ;**
- **Directeur du centre de Spécialisation des Techniciens Supérieurs de Santé ;**
- **Chef du D.E.R de Chirurgie de la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie ;**
- **Président de la Société Malienne de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SOMACOT) ;**

Cher Maître, votre courage, votre sérieux et votre sens social très élevé, font de vous un homme admirable. Vous nous avez fait un grand honneur en nous acceptant dans votre service. Le mérite de ce travail ne revient qu'à vous.

Permettez nous très cher Maître, de vous remercier infiniment pour nous avoir confié ce travail et de vous réaffirmer notre profonde reconnaissance.

LISTE DES ABREVIATIONS

-&-&-&-&-&-

A.A.S :	Acide Acétyl Salicylique
A.I :	Anti-Inflammatoire
A.I.N.S :	Anti-Inflammatoire non Stéroïdien
A.I.S :	Anti-Inflammatoire Stéroïdien
Cmax :	Concentration maximale
COX :	Cyclo Oxygénase
CSCOM :	Centre de santé Communautaire
D.C.I :	Dénomination Commune Internationale
HGT :	Hôpital Gabriel TOURE
H.P.E.T.E :	Hydropéroxy Eicosatetraénoïque
IEC :	Inhibiteurs des Enzymes de Conversion
O.R.L :	Oto-Rhino-Laryngologie
Ph :	Potentiel en hydrogène
PLA2 :	Phosphalipase A2
PG12 :	Prostacycline
PG :	Prostaglandine
PG E2 :	Prostaglandine de type E2
PG F :	Prostaglandine Foetal
PGF2 α :	Prostaglandine foetal de type 2 α
PG H2 :	Prostaglandine de type H2
Tmax :	Temps où on obtient la concentration maximale
Tx A2 :	Tromboxane A2
S.R.S.A :	Slow Reacting Substance of Anaphylaxis
Vd :	Volume de distribution
% :	Pourcentage

S O M M A I R E

PREMIERE PARTIE

I°) INTRODUCTION

II°) OBJECTIFS

1. Objectif général
2. Objectifs spécifiques

DEUXIEME PARTIE

GENERALITES

A. RAPPEL SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFLAMMATION

1. REACTIONS INFLAMMATOIRES
2. MEDiateurs CHIMIQUES DE L'INFLAMMATION
3. LES FACTEURS ETIOLOGIQUES
4. ROLE DE L'INFECTION DANS L'INFLAMMATION

B. LES ANTI-INFLAMMATOIRES

B1 LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS

I. MECANISME D'ACTION DES AINS

II. CLASSIFICATION SOMMAIRE DES AINS

1. LES SALICYLES

- 1.1 L'acide acétyl salicylique
- 1.2 Dérivés salicylés

2. LES PYRAZOLES

3. LES INDOLIQUES

4. DERIVES PROPIONIQUES

5. LES FENAMATES

6. LES ARYLACETATES

7. LES OXYCANS

8. DERIVES THIOL REPRESENTES PAR :

- Tropsonine
- Trovolol

9. DERIVES DE L'HYDROXY CHLOROQUINE

10. DERIVES DE L'ACIDE URIQUE REPRESENTES PAR L'ALLOPURINOL

III. STRUCTURES CHIMIQUES

IV. PHARMACOCINETIQUE DES AINS

- 1. ABSORPTION**
- 2. DISTRIBUTION**
- 3. METABOLISME**
- 4. ELIMINATION**

V. INDICATION

- 1. RHUMATOLOGIE**
- 2. AUTRES INDICATIONS**

VI. PHARMACO VIGILANCE

- 1. GENERALITES**
- 2. LES ACCIDENTS DES AINS**
 - 2.1 Les accidents lies à l'inhibition des prostaglandines (PG)
 - 2.1.1 Accidents gastro-intestinaux
 - 2.1.2 Asthme bronchospasme
 - 2.1.3 Accidents rénaux
 - 2.2 Accidents indépendants des PG
 - 2.2.1 Réactions cutanées
 - 2.2.2 Réactions hématologiques
 - 2.2.3 Réactions hépatiques
 - 2.2.4 Néphropathies immuno cellulaires
 - 2.2.5 Syndrome de Reye
 - 2.3 Effets toxiques

3. LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

- 3.1 Les interactions pharmacocinétiques
- 3.2 Les interactions pharmacodynamiques

4. ACTION DES AINS SUR D'AUTRES MEDICAMENTS

5. ACTION D'AUTRES MEDICAMENTS SUR LES AINS

B1. LES ANTI-INFLAMMATOIRES STEROÏDIENS : LES CORTICOÏDES

1. DEFINITION

2. ACTION PHYSIOLOGIE DES GLUCO CORTICOÏDES

3. CLASSIFICATION DES AIS

3.1 Les corticoïdes naturels

3.2 Les corticoïdes de synthèse

4. MODE D'ACTION :

4.1 Mode d'action cellulaire

4.2 Mode d'action tissulaire

5. INDICATION DES CORTICOÏDES

6. PRINCIPE D'UTILISATION DES CORTICOÏDES

7. INCIDENTS ET ACCIDENTS DE LA CORTICOTHERAPIE

- Les accidents digestifs ;
- Trouble du comportement ;
- Complication de la corticothérapie .

Article II.

1) TROISIEME PARTIE

Article III. MATERIELS ET METHODE :

Article IV. 1. Matériel

2. Méthode

2.1 Type d'étude

2.2 Critères d'inclusion

2.3 Critères de non inclusion

1) QUATRIEME PARTIE

PRESENTATION DES RESULTATS

A. Caractéristiques des patients

B. Caractéristiques de la prescription

COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXE

I. INTRODUCTION

Considérés comme la classe thérapeutique la plus prescrite au monde, les anti-inflammatoires forment une classe de médicaments hétérogènes du point de vue chimique, comprenant plus d'une trentaine de produits appartenant à plus de cinq familles différentes. Ils sont par contre homogènes du point de vue de leurs effets indésirables, ce qui permet de les regrouper sous la même définition. Ils ont surtout un mécanisme d'action principale : inhibition de la synthèse des prostaglandines [25].

Cette classe thérapeutique est aussi malheureusement celle qui génère le plus d'effets indésirables [11]. L'ulcère gastro –duodéal par exemple [3] avec une prévalence de 10 % gagne du terrain et certains praticiens estiment que 50 % de la population présentent des brûlures de manière quotidienne.

Donc pour une bonne utilisation d'anti-inflammatoire il est nécessaire de s'assurer de l'absence de contre indication et d'interactions médicamenteuses potentielles et de respecter les recommandations d'utilisations qui représentent les références médicales opposables.

Une étude réalisée sur la prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans trois centres de référence de Bamako a trouvé comme taux moyen de prescription 31,91 % [28], une autre étude réalisée sur le traitement médical des Arthroses dans le service de chirurgie orthopédique et traumatologique de l'hôpital Gabriel TOURE [10] a trouvé un taux de 100 % de prescription d'anti-inflammatoires.

Vue la fréquence de plus en plus élevée de prescription des anti-inflammatoires et les divers effets secondaires rencontrés, il nous a paru important de réaliser une étude sur l'utilisation de cette classe thérapeutique.

Pour atteindre notre but nous nous sommes fixés les objectifs suivants :

II. OBJECTIFS

1. OBJETIF GENERAL :

Etudier la prescription des anti-inflammatoires dans le service d'orthopédie et de traumatologie de l'Hôpital Gabriel Touré (HGT).

2. OBJECTIFS SPECIFIQUES :

- ◆ Identifier les anti-inflammatoires prescrits
- ◆ Déterminer la fréquence de prescription des anti-inflammatoires
- ◆ Identifier les formes galéniques d'anti-inflammatoires les plus prescrites
- ◆ Faire des propositions pour améliorer l'utilisation des anti-inflammatoires

GENERALITES :

A. RAPPEL SUR LA PHYSIO PATHOLOGIE DE L'INFLAMMATION

L'inflammation est avant tout un mécanisme de défense, qui vise à neutraliser l'agent agressif et à éliminer les tissus lésés. Ce mécanisme de défense dépassant son but, devient néfaste pour l'organisme, entraînant des effets inflammatoires donc il finit par altérer les fonctions articulaires.

Depuis l'antiquité, la Médecine a cherché les moyens de traiter l'inflammation, quel qu'en soit la cause car ce processus parfois utile pour l'organisme, est diagnostiqué grâce aux signes cardinaux énoncés par Aulus Cornelius Celsus :rougeur, tuméfaction, chaleur, douleur et perte de la fonction.

1. REACTION INFLAMMATOIRE :

l'inflammation est une réaction de l'organisme due à une irritation d'origine diverse : infection, traumatisme mécanique, traumatisme chimique, troubles métaboliques, brûlures, irradiation. C'est une réaction du tissu conjonctif et des vaisseaux dans laquelle on distingue plusieurs phases successives, congestives excitatives, prolifératives et nécrotiques.

On distingue les inflammations primaires et secondaires :

- Les inflammations primaires ont une cause immédiate localisée.
- Les inflammations secondaires ont des réactions systématiques sous l'influence d'un agent pathogène. La réaction inflammatoire classique se développe en quatre phases plus ou moins distinctes et d'importance variable [2].

a) **La première phase** est une vasodilatation artérielle qui entraîne un érythème, un dégagement de chaleur locale, une hyperesthésie, la peau de la zone enflammée est rouge, la douleur apparaît à la pression (rubor = rougeur, calor =chaleur, dolor = douleur).

En même temps l'observation démontre une stase du sang dans les vaisseaux capillaires, une augmentation de la perméabilité capillaire, un afflux de leucocytes par diapédèse.

- b) **La seconde phase** : est caractérisée par la formation d'œdème, le liquide plasmatique passe dans le compartiment interstitiel du derme. Les cavités séreuses (plèvre, péritoine synoviale) se remplissent de liquide.
- c) **La troisième phase** : Consiste en la formation d'un tissu de granulation. Les leucocytes affluents des macrophages et fibroblastes apparaissent. Le tissu de granulation est un tissu conjonctif jeune riche en fibroblaste et en capillaire, pauvre en fibres conjonctives. Ce tissu nouvellement formé peut s'individualiser en granulome.
- d) **La quatrième phase** : est une phase de sclérose du tissu nouvellement formé qui, envahi par les fibres conjonctives perd son élasticité et sclérose.

L'inflammation secondaire est due à une réaction immunitaire. Elle est obtenue expérimentalement avec les produits bactériens comme la cire D du bouc tuberculeux. Elle présente une similitude avec les maladies rhumatismales.

Les maladies inflammatoires affectent la peau, les valvules du cœur, les tendons, les articulations. Elles entraînent une dégénérescence des organes, une gêne fonctionnelle qui peut compromettre les activités sociales. On distingue :

- les collagénoses : lupus érythémateux, périarthrite noueuse
- les inflammations locales : eczéma, psoriasis, kératite, iritis, péricardites, recto-colites hémorragiques.

Les maladies rhumatismales : polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme articulaire aigu.[6]

2. MEDiateur chimique de l'inflammation :

Une importante activité métabolique accompagne l'inflammation. Des protéoglycanes et du collagène sont synthétisés, des enzymes protéolytiques sont activées et entraînent la libération d'amines biogènes (histamine et sérotonine) puis favorisent la vasodilatation, la transsudation plasmatique et l'œdème.

Ces enzymes provoquent la fragmentation des chaînes peptidiques et la formation de polypeptides comme la bradykinine qui détermine la contraction des fibres lisses ou comme la leucotoxine qui provoque la diapédèse des leucocytes. La bradykinine est inactivée par l'enzyme de conversion laquelle agit principalement sur l'angiotensine I pour la transformer en angiotensine 2. Ces prostaglandines E sont synthétisées et

contribuent à la sensibilisation de la douleur et à la vasodilatation et la contraction des fibres lisses. La substance fondamentale faite de myco polysaccharides se dépolymérise.
 Les « Slow Reacting Substance » apparaissent et contribuent à la réaction inflammatoire.

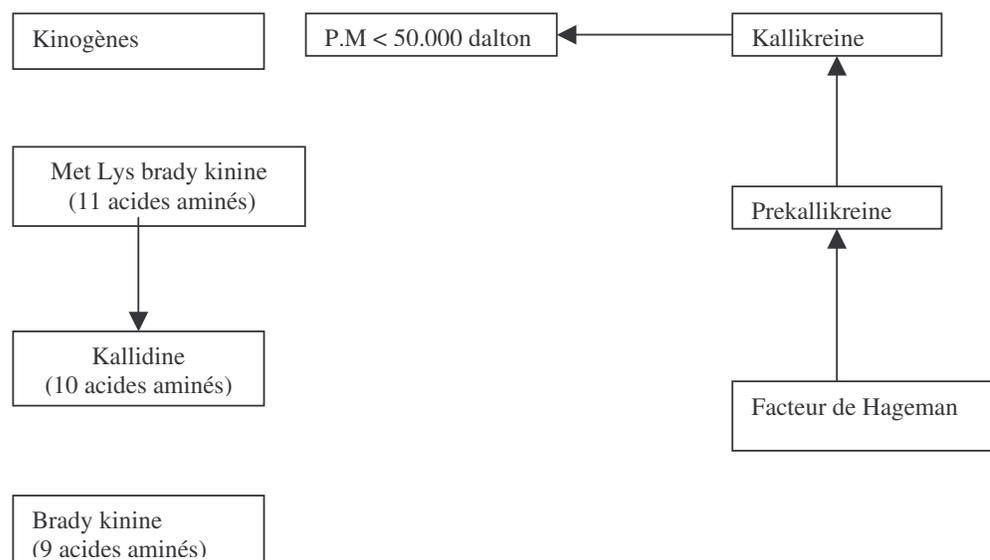


Figure 1 : Médiateur chimique de l’inflammation

3. LES FACTEURS ETIOLOGIQUES :

Les causes sont multiples et représentent les agents pathogènes. Elles déterminent les lésions cellulaires ou tissulaires qui vont déclencher l’inflammation :

- Causes physiques : ce sont les traumatismes, la chaleur, le froid, les rayonnements, le courant électrique ;
- Causes trophiques par défaut de vascularisation ;
- Causes chimiques : ce sont les acides, les bases, les corps « étrangers », exogènes ou endogènes ;
- Causes biologiques : ce sont les germes, les bactéries, les virus, les parasites et les champignons, le venin, les toxines, le pollen ;
- Conflit immunitaire.

L’inflammation est souvent la conséquence d’une nécrose tissulaire qui, à son tour, est secondaire à de nombreuses causes. **Par exemple** : une occlusion artérielle.

4. ROLE DE L'INFECTION DANS L'INFLAMMATION [1]

Même si certains praticiens s'accordent à le croire, l'inflammation n'est pas synonyme d'infection, mais plutôt elle en est une cause.

En effet, les microbes, après avoir franchi les barrières cellulaires, trouvent des conditions favorables (température, humidité, substance nutritive) et s'y multiplient. On assiste donc à une réaction inflammatoire qui se caractérise par :

- Une douleur liée à la libération des toxines par les microbes qui irritent les nerfs et en même temps, provoquent une dilatation des vaisseaux expliquant la rougeur et la chaleur ;
- De la lymphe et de nombreux globules s'échappent des capillaires sanguins et lymphatiques dilatés, d'où l'écoulement de sérosité et gonflement local expliquant la tumeur.

Il est important de savoir que les causes infectieuses ne constituent qu'une petite partie des causes de l'inflammation.

B. LES ANTI-INFLAMMATOIRES

B1 LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STERODIENS

I. MECANISME D'ACTION DES AINS :

Bien que les AINS soient connus depuis, aucune relation convaincante n'a pu être établie, quant à leur action anti-inflammatoire, antipyrétique et analgésique jusqu'à ce que Vane et Al Smith et Willis fassent la démonstration en 1971, que de faible concentration d'acide acétyl salicylique et d'Indométacine inhibaient la production enzymatique des prostaglandines [25].

Ainsi, le mécanisme d'action le plus communément admis, est celui découvert par Vane, c'est-à-dire, l'inhibition des cyclooxygénases, d'où résulte un blocage de la synthèse des prostaglandines et du thromboxane A2 à partir de l'acide arachidonique [25]. Sous l'effet de divers stimuli, la phospholipase A2 (PL A2) contenue dans les membranes cellulaires est activée permettant la libération d'acide, substance, métabolisée par plusieurs voies (voire figure 2).

- ❖ La voie de la lipo oxygénase : Elle aboutit aux lipoxynes (inhibitrices des lymphocytes Teyto-toxiques) et aux leucotriènes (chimiotactiques, bronchoconstrictrices, vasomotrices et accroissent la perméabilité capillaire) ;
- ❖ La voie de la cyclo oxygénase : Elle mène aux prostaglandines à la prostacycline (PGI2) et au thromboxane A2.

Les prostaglandines ont une action locale sur les lieux même de leur création, et leur distribution ubiquitaire dans l'organisme rendent compte de nombreuses propriétés des AINS.

En inhibant la Cox, tous les AINS exercent une action anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique [18].

TABLEAU 2 : MODIFICATIONS BIOLOGIQUES DUES AUX PROSTAGLANDINES

Appareil génital : Contraction du muscle utérin et augmentation

de la réponse de l'utérus à l'ocytocine montrant le rôle important des PG dans l'induction du travail.

Appareil digestif : Contraction des muscles lisses, inhibition des sécrétions gastriques et rôle anti-ulcérogène .

Appareil cardiovasculaire : Vasodilatation à l'exception de la PGF qui a une action vasoconstrictrice chez l'homme.

Appareil rénal : Régulation du flux sanguin.

Métabolisme lipidique : Effet lipolytique.

Plaquettes : Stimulation et parfois inhibition de l'agrégation Plaquettaire.

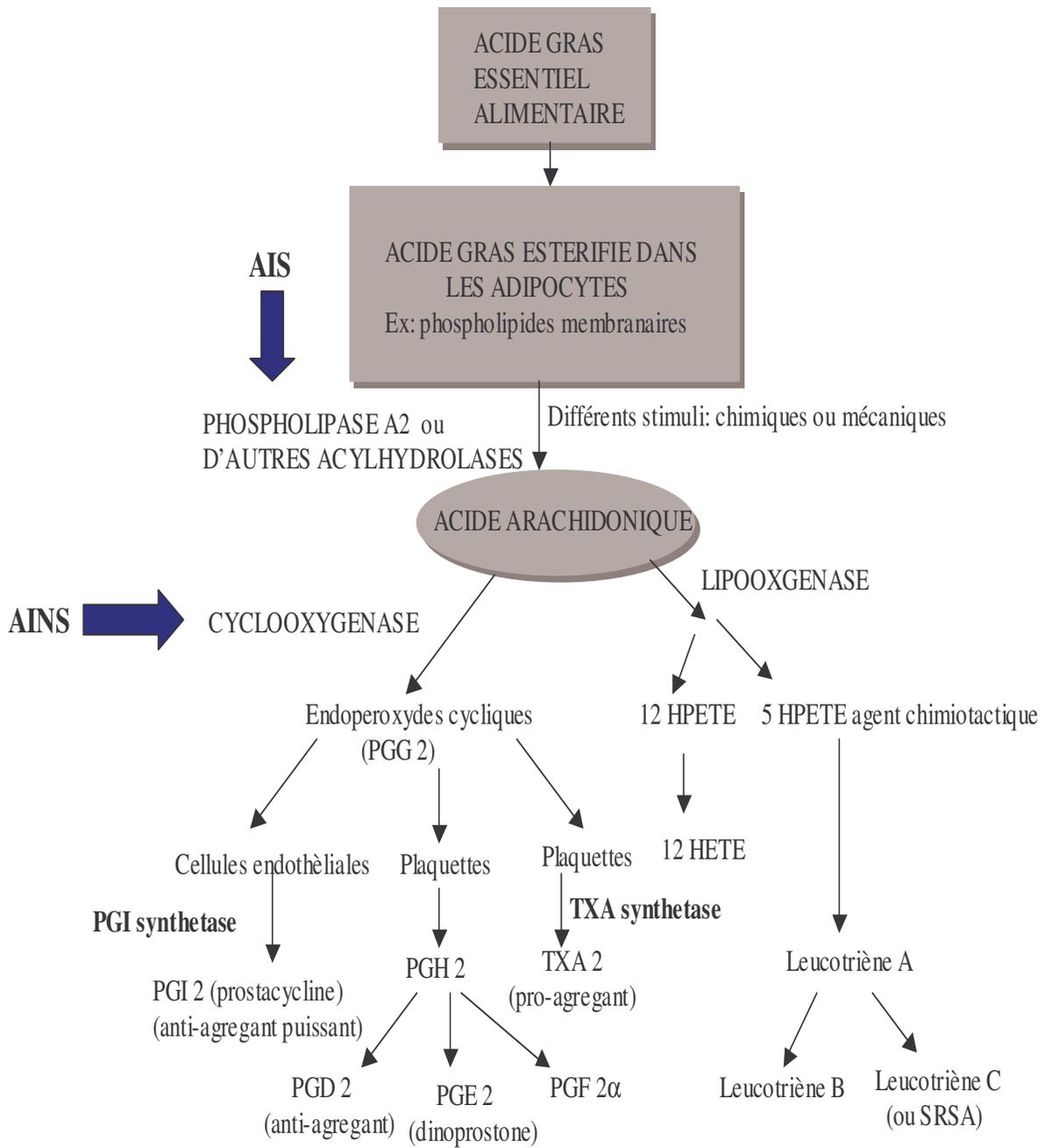
Inflammation : Effets phlogogènes : les taux de plusieurs PG sont augmentés dans les tissus inflammatoires. Parfois effet anti-inflammatoire.

Fièvre : Effet pyrogène

Douleur Effet algogène intrinsèque et par potentialisation

de la douleur induite par divers
médiateurs :
Histamine bradykinine, etc...

Figure 2 : Propriétés importantes des PG en relation avec les effets des anti-inflammatoires



II. CLASSIFICATION SOMMAIRE DES AINS :

Depuis l'antiquité l'écorce de « Salix alba » était utilisée dans le but de traiter l'inflammation, elle contient un glucoside, la salicine qui par hydrolyse libère l'acide salicylique.

De nos jours, la chimie organique a permis de synthétiser des médicaments anti-inflammatoires, dont la propriété est à la fois antipyrétique, antalgique, anti-inflammatoire et antiagrégant plaquettaire, ce qui explique leur succès.

Le nombre important de dérivés anti-inflammatoire disponibles et l'apparition constante de nouveaux produits et de nouvelles formes galéniques rendent difficile le choix d'une classification.

Cependant ces médicaments sont homogènes du point de vue de leurs effets indésirables, ce qui permet de les regrouper sous la même définition [25]. Ces médicaments ont en commun :

- Des effets anti-pyrétiques ;
- Des effets anti-inflammatoires ;
- Des effets analgésiques ;
- Des effets antiagrégants plaquettaires.

Certains de part leurs effets indésirables ont surtout un mécanisme d'action principal : l'inhibition de la synthèse des prostaglandines [25].

1. Les Salicylés :

1.1 - L'Acide Acétyl Salicylique :

Acide acétique Salicylique est un antalgique anti-inflammatoire. L'action ne s'exerce que sur les douleurs peu intenses. L'action anti-inflammatoire ne s'observe qu'à des doses fortes supérieures aux doses analgésiques usuelles. L'Acide Acétique Salicylique possède ainsi une action anti-agrégant plaquettaire [6].

1.2 – Dérivés Salicylés :

Les Dérivés Salicylés représentés par le salicylate de sodium sont introduits en thérapeutique en 1977 par Germain de SEE. Ce produit a été utilisé avec succès dans la polyarthrite rhumatoïde. A cause de son agressivité pour le tube digestif et du goût amer, on leur préféra l'AAS. quelques années plus tard, fut mis au point les formes les plus solubles de l'A.A.S notamment l'acétyl salicylate de lysine [5].

2. **Les Pyrazolés** : les Pyrazolés sont représentés par la phényl buta zone . Il se représente sous forme de comprimé, de suppositoire et d'ampoule injectable [18].

3. **Indoliques** : représentés par l'indométacine. C'est un anti-inflammatoire puissant. Il se présente sous forme de gélules, de suppositoires ou comprimés, on l'associe surtout aux corticoïdes [18]. L'indométacine possède des activités analgésiques antipyrétiques et anti-inflammatoires à cause de sa toxicité possible, elle n'est pas recommandée comme simple analgésique, mais elle est indiquée principalement pour la polyarthrite rhumatoïde et l'Indométacine est souvent utile dans le traitement des douleurs dues aux métastases osseuses des cancers.

4. **Dérivés Propioniques** : tel que Ibuprofène, Fénoprofène, Ketoprofène, Naproxène et autres, leurs propriétés anti-inflammatoires sont supérieures à celles de la phényl buta zone et de l'indométacine. Les effets antalgiques sont par contre supérieurs de même que leur tolérance. Le Naproxène sodique, l'Ibuprofène et d'autres produits de cette classe se sont révélés efficaces dans la dysménorrhée. Les douleurs mineures a modérées dues à des traumatismes sportifs, à des affections cutanées, osseuses et dentaires, les douleurs postopératoires, la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrose répondent aux A.I.N.S. Les dérivés de l'acide propionique peuvent également aider à soulager les douleurs chez les cancéreux en particulier les douleurs dues a des métastases osseuses.

5. **Les Fénamates** : représentés par l'acide niflumique et l'acide méfénamique [18].

6. **Les Arylacétates** : représentés par le diclofenac et les Fentiazac. Ils se présentent sous forme de comprimé, de gel, de suppositoire et d'injectable [18].

7. **Les Oxycans** : ce sont des anti-inflammatoires de mécanisme mal connu. Le sel le plus utilisé est l'aurothiopropanol sulfonate de sodium qui renferme 30 % d'or métallique sulfure d'or insoluble, est la préparation la plus riche car elle n'en contient que 86 %. [18].

8. **Dérivé Thiol** : [18].

9. **Dérivés de l'Hydroxy Chloroquine** [18].

10. **Dérivés de l'Acide Urique** : représentés par l'Allopurinol [18].

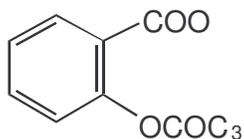
TABEAU 1 : CLASSIFICATION DES AINS [3].

	Produit	Dosage présentation	Demi-vie	Pic	Posologie	
	Dénomination commerciale				Attaque	Entretien
Dérivés pyrazolés	Phénylbutazone	Comprimés 100 mg Suppositoires 250mg	24 à 80 heures selon l'âge et la dose		600mg	La plus basse possible
	Phénylbutazone (sel de pipérazine)	Gélules de 300mg Suppositoires de 425mg			600mg	
	Pipébutazone	Gélules de 150mg Suppositoires de 300mg			750mg	
	Bumadizone (Sel de Calcium)	Comprimés de 110mg			660mg	
	Kébuzone	Comprimés de 250mg Suppositoires de 250mg			500	
	Phényl butazone (Ester métilique) Mégazone	Ceélules de 320mg			960mg	
	Phényl butazone Phényl butazone Géigy	Comprimés de 200mg Suppositoires de 250mg			600mg	
Dérivés indoliques	Phénybutazone Phényl butazone Midy	Comprimés de 200mg Suppositoires de 250mg			600mg	
	Salindac Arthrocline 200mg	Comprimés de 100mg Suppositoires de 200mg	16h à 18h	12h	400mg	200-400mg
	Oxamétacine Dinuclid	Comprimés de 100mg	2 à 3h	2h	400mg	300-400mg
Dérivés arylpropiationiques	Indométacine	Gélules de 25mg Suppositoires 50mg Suppositoires 100mg Ampoules Injection IM 50mg	2h 2h 3 à 6 h LP	0,5 à 2h 2h 0,4 h 0,5h à 2h	150mg 100mg 150mg	50-100mg 75mg 100mg 100mg 75mg
	Naproxène (Sel sodique)	Comprimés 275mg Comprimés 550mg	14h	0 à 5h	1100mg	550mg
	Ibuprofène	Comprimés 100mg Comprimés 500mg	2 à 3h	1h	2400mg	1200 à 2400mg
	Fluribrofène	Comprimés 50mg Comprimés 100mg Suppositoires 100mg	2 à 4h	4h	300mg	150-200mg 200mg 100mg
	Fenbufène	Gélules 300mg	10h	1h30	900mg	600-900mg
	Ibuprofène	Comprimés 400mg	2h3	1h	2400mg	1200mg à 2400mg
	Aliminoprofène	Comprimés 150mg	3h	1h	900mg	600mg
Dérivés arylpropiationiques	Naproxène	Comprimés 500mg Suppositoires 250mg Suppositoires 250mg Comprimés 250mg	14h	4h	1000mg	500mg 500mg 500mg 500mg

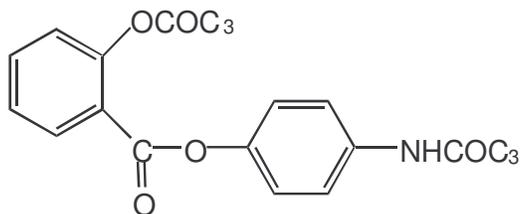
	Kétoprofène	Gélules 500mg Suppositoires 100mg	2h 1 à 3h	1h15 1h 0h30	300mg 200mg 300mg	150-200mg 100-200mg 300mg
	Birprofénid	Ampoules 50mg Injection IM 100mg Comprimé LP 150mg				
	Pir Profène Rangasil 200mg	Gélules 200mg Gélules 400mg	6h	1h30	1200mg	600-800mg
	Acide Tiaprofénique	Comprimés 100mg Suppositoires 300mg	2 à 5h	1h	600mg	300-400mg 300mg
Dérivés Anulocésirane	Fentiazac	Comprimés 100mg Comprimés 200mg	2h30 à 4h30 1h	1h à 1h30	900mg	300 à 600 mg
	Diclofénac	Gélules 50mg Suppositoires 100mg Ampoules 50mg Injection IM 75mg Comprimé à 100mg	6h 6h	1h à 2h 0h15 IP	150mg 150mg	100mg 100mg 100mg 100mg
Dérivés de l'oxin	Piroxicam	Gélules de 10mg Gélules de 20mg Suppositoires 700mg	36 à 45h	1h30	40mg	20mg
Dérivés de l'acide	Acide niflumique	Gélules 250mg Suppositoires 700mg	3 à 4h 4h	4 à 5h	1400mg	750mg 700mg
	Acide ménéamique	Capsules 250mg	2h	4 à 60h	1500mg	750-1000mg 1000- 1500mg

II°) STRUCTURES CHIMIQUES [9]

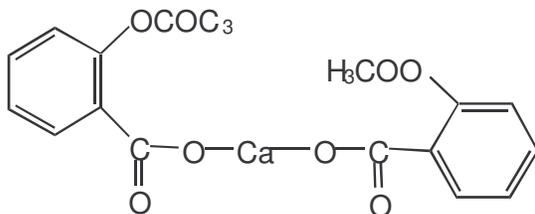
1. Salicylés et apparentés



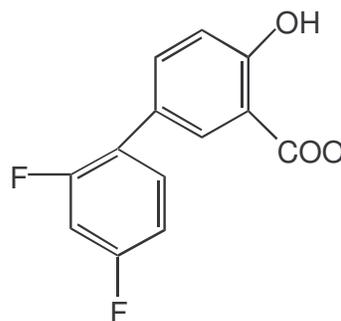
Acide acétylsalicylique



Bénérolate:

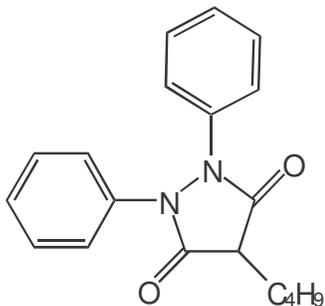


Carbasalate calcique

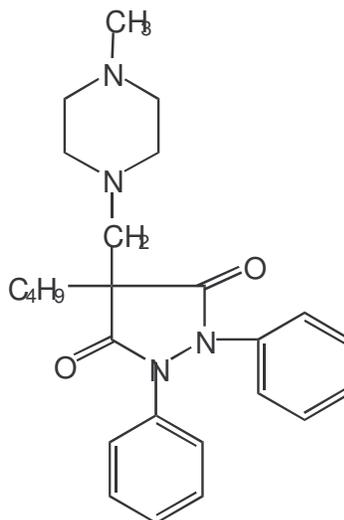


Diflunisal

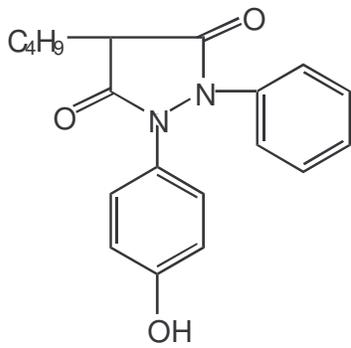
2. Dérivés pyrazolés



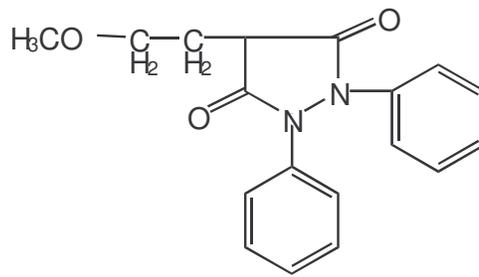
Phénylbutazone



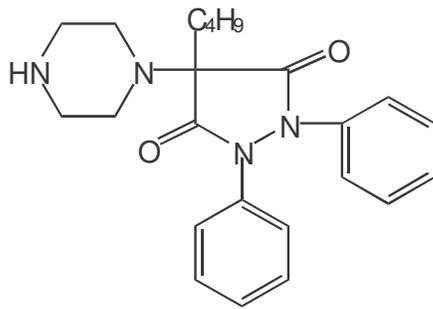
Pipébuzone



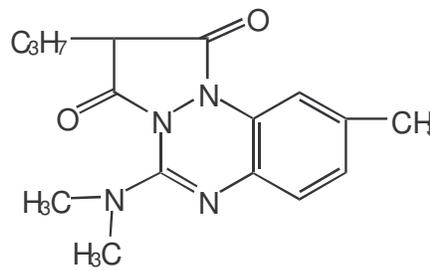
Oxyphenbutazone



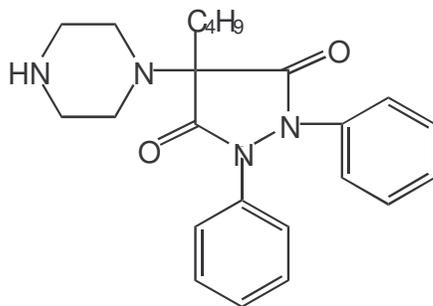
Kébutzone



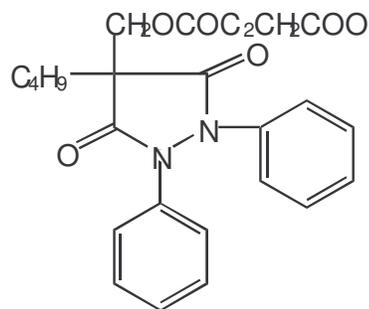
Pyrazinobutazone



Azapropazone

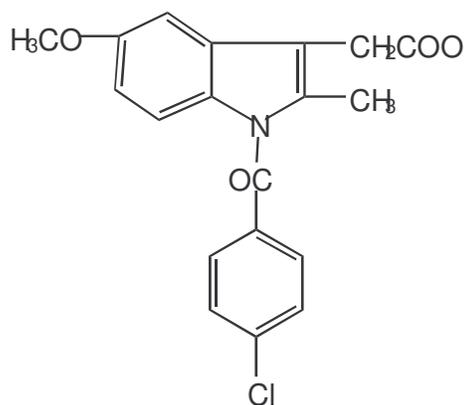


Pyrazinobutazone

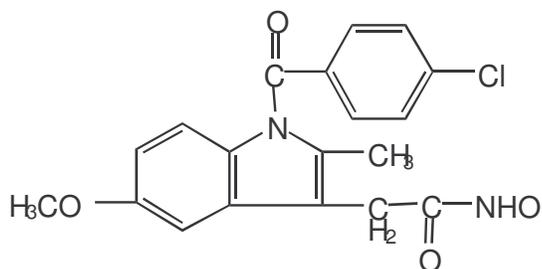


Suxibuzone

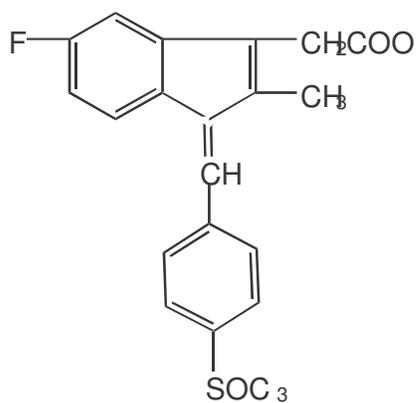
3. Indoliques



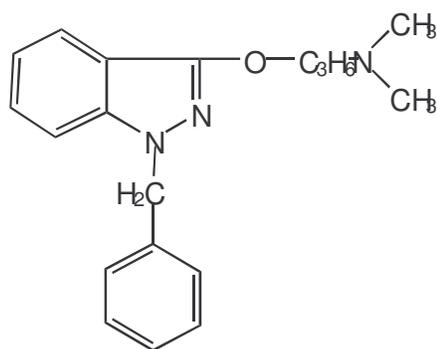
Indométacine



Oxamétacine

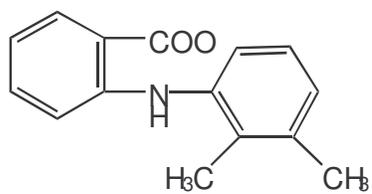


Sulindac

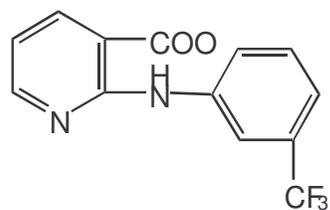


Chlorhydrate de benzydamine

4. Fénamates

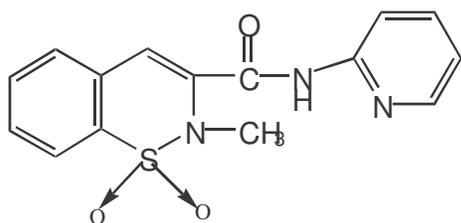


Acide méfénamique

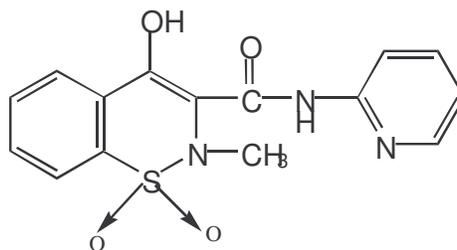


Acide niflumique

5. Oxicams

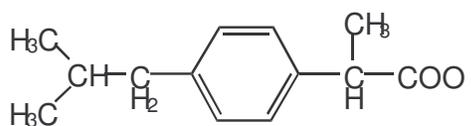


Piroxicam

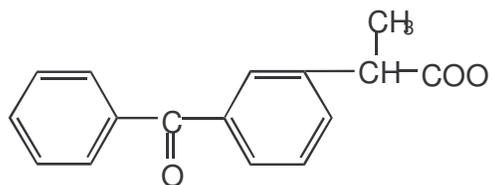


Tenoxicam

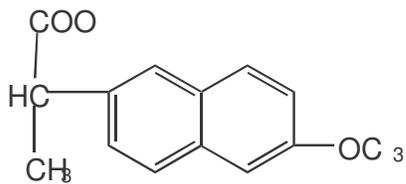
6. Dérivés propioniques



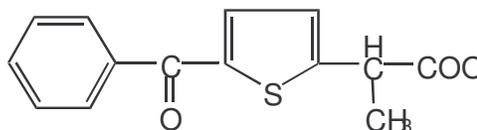
Ibuprofène



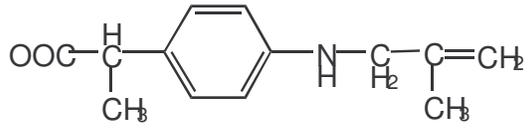
Kétoprofène



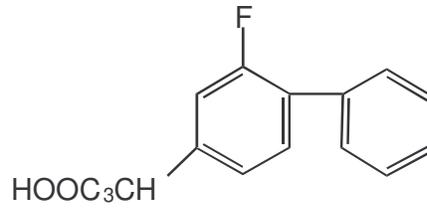
Naproxène



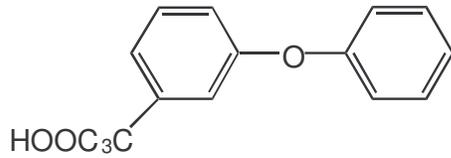
Acide thiaprofénique



Alminoprene

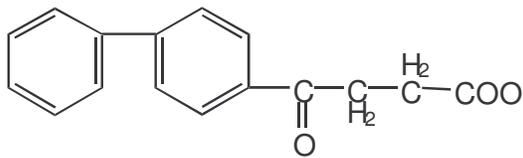


Flurbiprofen

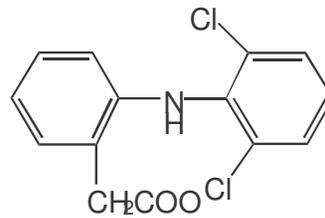


Penoprene

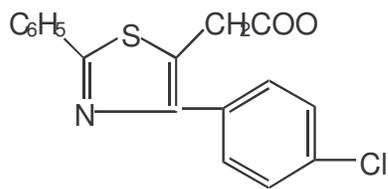
7. Divers



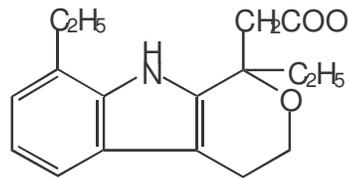
Fenbufene



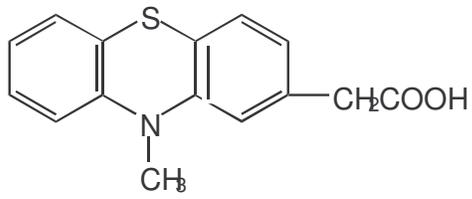
Diclofenac



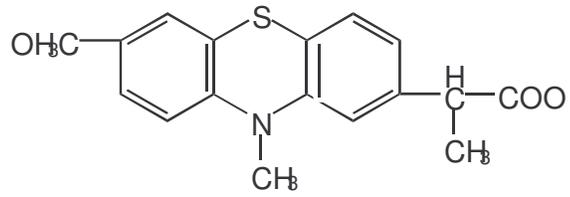
Fentiazac



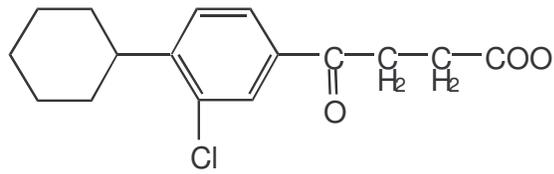
Etodolac



Acide métiazinique



Acide protizinique



Acide bucloxique

IV – PHARMACOCINETIQUE DES AINS :

Les AINS sont les médicaments acides faibles (PKA compris entre 3 et 4,5) relativement liposolubles. [14]

1 Absorption : L'absorption digestive des AINS (qui sont des acides faibles) est excellente, ce qui leur confère une bonne disponibilité par voie orale et limite considérablement l'intérêt des formes parentales.

Après administration orale, la concentration maximale (C.max) est obtenue en 1 à 2 heures en général sauf pour certains pyrazolés dont le T.max (temps où on obtient la concentration maximale) est plus tardif (2 à 6 heures) et pour les formes à libération prolongée (Kétoprofène, diclofénac) dont le T.max est environ 3 – 6 heures.

Par voie rectale la bio disponibilité est souvent moins bonne, même si le T.max est plus précoce. Certains AINS peuvent être administrés par voie intramusculaire, ce qui permet d'obtenir un effet antalgique plus rapide (Ketoprofène, Diclofénac, Indométacine) [18].

2 Distribution [6] : Les AINS ont un faible volume apparent de distribution (Vd) 0,11 / kg, dû à leur très forte fixation aux albumines plasmatiques. Ainsi, leur concentration libre, pharmacologiquement active, représente souvent moins de 1% de leur concentration totale. Cette importante liaison protéique rend compte d'un certain nombre d'interaction avec d'autres substances fixées sur les mêmes sites, comme les anticoagulants oraux, les sulfamides hypoglycémiantes, le methotrexate, dont la fraction libre est augmentée (risque de surdosage subit).

Les AINS diffusent bien à travers la membrane synoviale et dans le tissu synovial et leur demi-vie d'élimination articulaire est supérieure à leur demi-vie d'élimination plasmatique.

Les AINS passent dans le lait maternel à travers la barrière placentaire et plus ou moins rapidement à travers la barrière hémato-encéphalique [18].

3 Métabolisme : Le métabolisme des AINS est généralement hépatique. Ce métabolisme aboutit à la formation de produits inactifs. Cependant, certains métabolites sont doués d'une activité anti-inflammatoire (oxyphenbutazone pour la phénylbutazone). De plus dans l'espoir de réduire leur toxicité digestive, certains AINS sont administrés sous forme de pro médicament inactif (sulindac, Fenbufène) [18].

4 **Elimination** : La plupart des AINS sont éliminés par les reins sous forme active et de métabolites. Certains ont en outre une excrétion biliaire avec cycle hépatique (indométacine, diclofenac, piroxicam) [18].

La demi-vie plasmatique des AINS conditionne leur rythme d'administration :

- Les AINS à demi-vie longue (supérieur à 24 heures : Pyrazolés, Piroxicam) une seule fois par jour ;
- Les AINS à demi-vie courte (la plupart des propionique) en 3 prises quotidiennes ;
- Les AINS à demi-vie intermédiaire (12 à 18 heures) sont donnés en une ou deux prises par jour.

V. **INDICATION** :

Les AINS, puissants anti-inflammatoires et antalgiques, sont prescrits dans toutes les conditions cliniques nécessitant de lutter contre l'inflammation ou contre la douleur.

1- **Rhumatologie** :

- Rhumatismes inflammatoires chroniques ;
- Arthroses douloureuses et invalidantes ;

En courte durée :

- Poussées douloureuses de l'arthrose
- Affections abarticulaires (tendinites, lombalgies, péri arthrites) ;
- Arthrites micro cristallines (goutte).

2- **Autres indications** [18] :

- Néonatalogie : fermeture du canal artériel ;
- Gynécologie : salpingite aiguë, la mastite granulomateuse, dysménorrhées
- Phlébologie (phlébites superficielles) ;
- Urologie : traitement de la colique néphrétique ;
- Cancérologie : douleur , hyper calcémies ;
- Cardiologie : prévention d'accidents ischémiques (action anti-plaquettaire).

VI°) **PHARMACO VIGILANCE** :

1 - **GENERALITES** :

Les AINS sont des produits à risque. Beaucoup de produits ont été retirés du marché ou limités dans leurs indications : Alclofénac et risque cutané, Benoxaprofen, insuffisance rénale et hépato toxicité ; Isoxicam et syndrome de

Lyell ; Acide tiénelique et hépato toxicité etc... Beaucoup à effets secondaires sont de type A, explicable par le mécanisme d'action (inhibition des PG et saignement, ulcères gastro-duodénaux, retard à l'accouchement...). Certains sont de type B, plus rares, sévères ou mortels (syndrome de Lyell ; hépatite fulminante, agranulocytose...).

Il ne s'agit pas toujours d'effets de classe ou de groupe chimique (Exemple : des accidents allergiques à un produit bien précis).

2 – **LES ACCIDENTS DES AINS** :

2.1 – **Accidents liés à l'inhibition des prostaglandines** (PG) ;

2.1.1 – **Accidents gastro-intestinaux**.

- Les effets digestifs bénins sont fréquents : épi gastralgies, nausées, douleurs abdominales, troubles du transit (10 % à 40 % des cas traités avec 5 à 10 % d'arrêts de traitement) ;
- Les ulcères et les perforations sont classiques (contre indication absolue des AINS) ; Les sténoses et les lésions coliques sont connues. Les AINS peuvent déclencher un recto-colite hémorragique. Hélicobacter pylori ne constitue pas un facteur de risque vis-à-vis des lésions gastriques. Le misoprostol (analogue de la PGE1) traite et prévient ces effets.

Ces effet indésirables sont communs à tous les AINS et à toutes leurs formes galéniques (orale, rectale ou parentérale). Ils représentent souvent leur handicap majeur de part leur fréquence, ils sont volontiers doses dépendantes, ils sont hautement liés à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines dont certains ont un rôle protecteur sur la muqueuse digestive. Des travaux appréciant la variation de la différence de potentiel de la muqueuse gastrique ont démontré l'existence d'un effet toxique direct sur la muqueuse par certains AINS. [18]

Au cours d'un rhumatisme inflammatoire chronique, la prescription d'un AINS peut être absolument nécessaire, malgré les contre-indications. Une fibroscopie gastrique doit être effectuée avant la prescription et doit y être renouvelée régulièrement. Un traitement par des médicaments anti-H2 doit être systématiquement associé. La surveillance de l'hémogramme est utile pour dépister l'apparition d'anémie hypochrome microcytaire que même en dehors de toute symptomatologie clinique, impose l'indication d'une nouvelle fibroscopie [18].

2.1.2 – **Asthme et Bronchospasme** :

C'est une contre-indication à tous les AINS dont l'Acide Acétyl Salicylique

2.1.3 – **Accidents rénaux** :

- Chez des sujets à risque, une insuffisance rénale fonctionnelle peut survenir. La méfiance réside dans : déshydratation, cirrhose du foie, insuffisance cardiaque, sujet âgé, traitement par diurétique. La durée du traitement et la dose n'interviennent que peu ici ;
- En chronique, l'association avec des diurétiques et surtout les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) peut conduire à l'insuffisance rénale ;
- L'importance est de signaler les risques de nécrose papillaire, hypo-natrémie hypokaliémie et hypertension artérielle.

2.2 – **Accidents indépendants des PG** :

2.2.1 – **Réaction cutanées** : tous les AINS peuvent être responsables d'accidents cutanés muqueux qui peuvent revêtir des aspects très variés [9], selon les publications, l'appréciation de leur fréquence est extrêmement divergente allant de 1 à 32 % des patients traités.

Ces accidents ne sont pas dépendants de la dose et leur survenue contre indique la prescription ultérieure au moins des AINS responsables, mais des réactions croisées sont possibles entre tous les produits inhibiteurs de la prostaglandine synthétase. Les effets secondaires apparaissent le plus souvent entre le 7^{ème} et le 21^{ème} jour après le début d'un premier traitement ou plus précocement lors d'une ré administration.

Les effets secondaires bénins sont, heureusement les plus nombreux. Il s'agit d'éruptions plus ou moins prurigineuses, scalariforme morbilliforme, souvent polymorphes, macules, papillaire ou purpurique [15].

Ces rashes peuvent être en rapport avec une photosensibilité et dominant alors au niveau des zones découvertes [19]. Des urticaires avec ou sans œdème aiguë sont rapportés.

Les accidents plus sévères demeurent exceptionnels, mais sont les plus préoccupants [17].. a côté de l'érythème pigmenté fixe, spécifique des pyrazolés, des observations d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens Johnson ou ectodermose pluri-orificielle, le syndrome de Lyell, demeurent extrêmement sévère avec un taux de mortalité de l'ordre de 30 %. Le manque de toxidermie grave semble surtout lié à la préoccupation de pyrazolés et d'oxicam, des purpuras vasculaires sont rarement attribués aux AINS et ont été rapportés avec toutes les classes de ces médicaments [20].

Plus récemment, certains accidents cutanés ont été liés à la forme galénique : avec les injections, des complications locales sont possibles à type d'hématomes, d'indignations ou de nodules sous cutané et beaucoup plus exceptionnellement, mais plus graves, de nécroses cutanées aseptiques.

2.2.2 – **Réactions hématologiques** :

une anémie hypochrome microcytaire peut-être révélatrice d'un saignement et doit conduire à la prescription d'une fibroscopie digestive.

Une anémie hémolytique et une thrombopénie auto-immune sont rapportées avec l'acide méfenamique, les dérivés pyrazolés le sulindoc et la majorité des dérivés aryl acétiques et propioniques. L'évolution à l'arrêt du traitement est le plus souvent favorable. [15]

L'atteinte médullaire bien connue des pyrazolés est extrêmement rare mais possible au cours du traitement avec les autres AINS. Touchant une ou plusieurs lignées, elle se traduit par une leucopénie, une granulomatose, une anémie ou une thrombopénie d'origine centrale, une bi cytopénie ou forme majeure, une aplasie médullaire dont l'évolution est fatale dans 20 à 58 % des cas.

Ces effets indésirables amènent à la surveillance de l'hémogramme de façon systématique, si la prescription de pyrazolés s'impose et devant tous signes d'appel : pâleur, purpura syndrome infectieux, quelque soit la nature de l'AINS prescrit.

2.2.3. **Réactions hépatiques** :

- Hépatites de tout type ;
- Une simple élévation des transaminases peut être constatée.

2.2.4. **Néphropathies immuno cellulaires** :

En général, il s'agit d'une glomérulonéphrite néphrite focale ou diffuse.

2.2.5. **Syndrome de Reye** :

C'est une encéphalopathie de l'enfant associée à une dégénérescence hépatique survenant lors d'infections virales (varicelle influenza). L'Acide Acétyl Salicylique pourrait précipiter voire déclencher ce syndrome. D'où la règle, peut être excessive d'éviter l'AAS chez l'enfant, en cas de fièvre, préconiser le paracétamol.

2.3. – EFFETS TOXIQUES :

Troubles neurosensoriels :

- Céphalés, Vertiges, Confusion surtout avec l'indométacine. Ces troubles diminuent avec l'arrêt du traitement dans 16 % des cas ;
- Surdité, Vertiges, Acouphènes, Classique chez les grands et longs consommateurs d'AINS (Salicylisme) ;
- Neuropathie périphériques.

3. LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

3.1. Les Interactions pharmacocinétiques :

Elles sont fréquentes et souvent aux conséquences graves.

Les cortico ides augmentent la clairance des salicylés.

3.2. Les Interactions pharmacodynamiques :

Elles peuvent être la conséquence de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines au niveau des plaquettes sanguines, du rein, des vaisseaux ou encore de la muqueuse gastrique. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire qui fit suite au blocage de la synthétase du thromboxane A2 par les AINS est la cause d'une interaction pharmacodynamique avec les anti-coagulants oraux et l'héparine [17].

Le temps de saignement est prolongé avec comme conséquence, une augmentation du risque hémorragique, notamment au niveau gastrique ou l'érosion induite par les AINS, favorise le déclenchement. Cet effet est particulièrement important avec l'acide acétylsalicylique qui, contrairement aux autres AINS, inhibe de manière irréversible, la thromboxane synthétase.

Son action ne cesse qu'après la synthèse de nouvelles plaquettes quelques jours après [7].

L'effet de nombreux anti-hypertenseurs est atténué par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales et Vasculaires, ce qui n'est pas surprenant étant donné le rôle important des prostaglandines dans la régulation de la tension artérielle [8].

Cette interaction a été particulièrement bien étudiée avec l'indométacine qui diminue l'effet des diurétiques, et des B ta bloquant et des inhibiteurs de

l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Seuls les anticalciques et les agonistes centraux semblent échappés à cette interaction.

L'inhibition des prostaglandines du tube digestif est responsable de l'interaction des AINS avec les corticoïdes et l'alcool et de la potentialisation du risque d'hémorragie digestive que l'on observe lorsqu'on associe, surtout chez des patients alcooliques ou ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodéal.

4. ACTION DES ANTI-INFLAMMATOIRES SUR D'AUTRES MEDICAMENTS :

La plus part des AINS sauf l'acide acétyl salicylique ont des effets anti-agrégats propres qui s'ajoutent aux effets des anti-coagulants de l'héparine et en augmentent les risques hémorragiques.

Un grand nombre d'AINS (acide méfenamique, Aspirine azopropazine proxicam) peuvent aussi potentialiser (hypoprothrombinémie). Les Salicylés et l'AAS à forte dose (3g / jour) peuvent en plus déclencher des effets hypoprothrombinémiques propres anti-vitamine K.

Quelque AINS (principalement l'AAS et la Phénylbutazone) peuvent déplacer les hypoglycémiques et anti-dépresseurs de leur sites de liaison plasmatique et en potentialiser les effet hypoglycémiques (psychotropes et parasympholytiques pour les seconds.

Les Salicylates peuvent déplacer les hormones thyroïdiennes de leurs sites de liaison plasmatiques (globuline de transport) la vitesse de dégradation de la T3 en particulier, en est ainsi accélérée et l'hémostase thyroïdienne altérée.

Les AINS peuvent diminuer l'action anti-hypertensive et ou natriurétique de ces divers agents thérapeutiques en raison de divers mécanismes présumés (inhibition de la synthèse de prostaglandine rénale, modulation du système rénine – angiotensine – aldostérone, interaction de type cinétique) et en fonction de facteur individuel (âge, insuffisance cardiaque ou rénale, durée du traitement anti-inflammatoire etc...). L'atténuation de l'effet anti hypertenseur peut en plus s'accompagner de rétention hydrosodée et hyperkaliémie péjorant le statut tensionnel.

Les diurétique thiazoliques diminuant apparemment l'excrétion de l'allopurinol, la toxicité de l'anti-goutteux est renforcée (hypersensibilité cutanée).

L'Indometacine peut effectivement augmenter environ 50 % la lithémie en diminuant sa clairance rénale (risque accru de toxicité). Cette interaction a été

également démontrée, certes dans une moindre mesure, pour d'autres AINS (Diclofénac, Ibuprofène Phénylbutazone, Piroxicam) mais pas pour les salicylés.

Les anti acides diminuent, en principe, la bio disponibilité des AINS mais les associations devraient être examinées cas par cas, en tenant compte de l'alimentation et de la composition de l'anti-acide.

Les AINS plus digitaliques : des interactions sont possibles dans le sens d'une diminution de l'effet cardiotonique due à la rétention hydrosodée induite par l'indométacine ou la phénylbutazone [13].

Le déplacement d'un médicament fortement lié à l'albumine par un AINS, ne provoque qu'une augmentation transitoire de sa concentration libre qui est suivie d'une augmentation parallèle de sa clairance de l'établissement d'un nouvel équilibre où la concentration totale est abaissée, mais la concentration libre efficace est inchangée [18].

5. ACTION D'AUTRES MEDICAMENTS SUR LES AINS :

L'administration constante d'anti-acides dans le but d'éviter la dyspepsie induite par les anti-inflammatoires peut retarder l'absorption de ces derniers, mais cet effet est variable d'un produit à l'autre, imprévisible et généralement de grandes conséquences.

De plus, de fortes doses d'anti-acides augmentent le Ph urinaire et favorisent l'excrétion des Salicylés dont les taux plasmatiques peuvent diminuer de 25 %.

La Colestyramine lie les anions et peut diminuer l'absorption des AINS. Ce problème peut être évité en donnant les deux produits à deux heures d'intervalles, bien qu'il ait été démontré que cela n'est pas suffisant lorsque la résine est administrée de manière continue. La Colestyramine a, en effet la capacité de bloquer le cycle entéro- hépatique et augmenter ainsi l'élimination de certains AINS comme les Oxicams.

Le métabolisme hépatique peut être augmenté par les barbituriques, les corticoïdes et les contraceptifs oraux semblent préférentiellement, le P450TB et donc le métabolisme des produits oxydés par celui-ci (ibuprofène, diclofenac, tenoxicam, proxicam, acide méfénamique), alors que les contraceptifs oraux induisent la glucuronyl transférase et donc le métabolisme des AINS conjugués.

Le Probenécide inhibe compétitivement la formation et la sécrétion tubulaire des glucurono conjugué, diminuant ainsi l'élimination des molécules fortement conjuguées [21].

B2. LES ANTI INFLAMMATOIRES STERODIENS : Les Corticoïdes :

1. Définition :

Les corticoïdes sont représentés par :

- La cortisone et l'hydrocortisone produits naturels secrétés par la corticosurrénale et utilisés en thérapeutique essentiellement comme anti-inflammatoires et comme immunosuppresseurs ;
- Les produits synthétiques dérivent du cortisol et de la cortisone par formation d'une double liaison delta.

2. ACTION PHYSIOLOGIQUE DES COCORTICOÏDES [18]

Les cocorticoïdes agissent sur de nombreux métabolismes et fonction de l'organisme.

- Métabolisme des glucides : ils transforment les protides en glucides, il sont donc hyperglycémiant.
- Hypercatabolisme des protides : ils augmentent le catabolisme protidique, ce qui entraîne une augmentation de l'urée sanguine terme ultime de la dégradation des protides.
- Action hyperlipidemiante par augmentation de la synthèse hépatique des triglycérides.
- Rétention hydrosodée : Il y a une élimination rénale de potassium et rétention de sodium et de l'eau. Cette rétention résulte un risque d'œdème.
- Déminéralisation osseuse par inhibition de l'absorption intestinale du calcium, ce qui explique la décalcification osseuse et les fractures observées lors du traitement au long cours par les corticoïdes ;
- Action sur l'hypophyse : les corticoïdes diminuent les sécrétions d'ACTH (hormone de l'ante hypophyse (l'activité thyroïdienne et l'activité sexuelle).
- Action anti-inflammatoire : quand le tissu conjonctif est le siège d'une agression, il réagit par un certain nombre de phénomènes dont l'ensemble constitue la « réaction inflammatoire, c'est-à-dire, une réaction vasculaire avec nécrose et suppuration. Les corticoïdes sont les anti-inflammatoires les plus puissants :
- système nerveux central : les corticoïdes ont une action euphorique et dans les cas les plus graves, ils conduisent à un état d'excitation importante ;
- estomac : il provoque une hypersécrétion d'acide chlorhydrique avec des risques d'ulcères ;
- action immunosuppressive : les corticoïdes agissent sur les lymphocytes T et les lymphocytes B.

3. CLASSIFICATION DES ANTI-INFLAMMATOIRES STEROÏDIENS :

3.1. Les corticoïdes naturels : [22]

Ce sont la cortisone et l'hydrocortisone (ou cortisol) hormone élaborée par la corticosurrénale. On utilise l'acétate de cortisone et l'acétate d'hydrocortisone, tous deux inscrits sur la liste I.

L'acétate de cortisone est utilisé par voie buccale, par voie générale à des doses de 0,20 à 0,30 mg / jour. On peut généralement l'administrer par voie buccale, par voie intra-articulaire (solution à 25 mg / cl) et par voie locale (collyre pommade etc...). Son action anti-inflammatoire est un peu plus puissante que celle de la cortisone.

L'hémisuccinate d'hydrocortisone est une forme soluble dans l'eau qui a une réaction rapide utilisée par voie intra veineuse, c'est une corticothérapie d'urgence chez les malades dans le coma ou en état de collapsus cardio vasculaire (25 à 60 mg).

3.2 – Les Corticoïdes de synthèse : [22]

la cortisone, l'hydrocortisone possèdent de nombreux effets secondaires. On a donc essayé de préparer par synthèse des médicaments possédant toutes les propriétés sans en avoir les inconvénients. Ils sont inscrits sur la liste II.

Le Prèdnisone a une activité anti-inflammatoire supérieure à celle de la cortisone.

La Prèdnisolone a les mêmes propriétés que le prèdnisone.

La Triamcinolone est utilisé à faible dose. Elle provoque une diminution de l'appétit, de plus elle est diurétique. Ce médicament est actif dans l'asthme rebelle.

La Dexaméthasone est toujours active par voie parentale. La forme soluble est appelée Cordon.

4 – MODE D'ACTION :

4.1. Mode d'action cellulaire :

les glucocorticoïdes sont des molécules liposolubles. Ils traversent la membrane cytoplasmique pour se lier aux récepteurs cytoplasmiques hautement spécifiques. Sur le plan stéréochimique ces récepteurs spécifiques reconnaissent les métabolites actifs de la cortisone et du

cortisol. Le complexe récepteur hormone entre dans le noyau, stimule la transcription d'ARN par l'intermédiaire d'ARN polymérase provoquant une augmentation de la synthèse protéique enzymatique inhibe ainsi la synthèse des prostaglandines (facteur de l'inflammation). [6]

4.2 – Mode d'action tissulaire :

l'activité des anti-inflammatoires stéroïdiens est analysée à trois niveaux :

- ❖ La diminution de la mobilité des cellules impliquées dans l'inflammation ;
- ❖ La diminution de la production des substances vaso-actives intervenant dans les phénomènes inflammatoires ;
- ❖ La diminution de la fonction des cellules immunocompétentes intervenant dans l'inflammation chronique. [6]

5- INDICATIONS DES CORTICOÏDES : [22]

Les actions physiologiques très variées que nous venons d'étudier, font que les corticoïdes ont de nombreux emplois en thérapeutique, dans des domaines aussi variés que :

- Les maladies d'Addison et les insuffisances surrénaliennes ;
- Les maladies rhumatismales : on les utilise avec succès dans toutes les maladies à réaction inflammatoire. Le rhumatisme articulaire aiguë ou RAA, la poly arthrite rhumatoïde, les corticoïdes sont les plus puissants anti-inflammatoires ;
- La Collagénose : Lupus érythémateux, périarthrites noueuses ;
- Les allergies (asthme, eczéma etc...) ;
- L'hémopathie : la cortisone est employée dans le traitement de la leucose aiguë et chronique et dans la maladie de hodgkin ;
- Etat septicémique, les méningites purulentes, la tuberculose, les hépatites virales sont justiciables des corticoïdes [22].

6- PRINCIPE D'UTILISATION DES CORTICOÏDES :

Les modalités d'administration recommandées sont la prise orale unique le matin à 8 heures, car elle seule permet de limiter l'action frénatrice des corticoïdes sur l'axe hypothalamo - hypophyso - surrénalien.

En cas de forte posologie, les doses peuvent être fractionnées en deux prises avec la principale posologie à 8 heures du matin et l'autre dans l'après midi, par Exemple : 2/3 à 8 heures et 1/3 à 15 heures. Les conséquences métaboliques et hormonales de la corticothérapie doivent être recherchées et prévenues par : des mesures diététiques (régime dessodé, limitation des aires d'absorption rapide, régime riche en laitage, apport de sel de potassium).

Des mesures hygiéniques par une activité physique régulière et recommandée et des mesures thérapeutiques qui ont pour but de prévenir l'ostéoporose cortisonique.

La prévention de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale est réalisée par des pansements gastriques. Ils doivent cependant, être pris à distance des repas, car ils sont susceptibles de limiter l'absorption intestinale des corticoïdes. [22]

7- INCIDENTS ET ACCIDENTS DE LA CORTICOTHERAPIE :

Lorsque les Corticoïdes sont pris à des doses excessives ou lors d'une corticothérapie à long cours, on peut observer des troubles. Les corticoïdes diminuent les défenses immunitaires de l'organisme aux infections, parce qu'ils inhibent les réactions immunitaires. Le risque infectieux dû à des germes banaux, à des champignons ou bacilles tuberculeux est ainsi accru.

Le freinage de la sécrétion d'ACTH peut entraîner un hypocorticisme et même une aplasie surrénalienne, risque essentiel des traitements prolongés ou des doses excessives. Le risque est fonction de la durée du traitement et du produit employé ; ainsi la béthametasone freine plus que les autres corticoïdes la sécrétion d'ACTH. L'hypocorticisme survient soit immédiatement à l'arrêt du traitement. A cause de l'hypocorticisme, il est conseillé de ne pas arrêter brutalement le traitement, au contraire progressivement. De plus la corticosurrenale pourrait être relancée par une injection d'ACTH.

L'augmentation du catabolisme protidique est responsable des vergetures, de l'amyotrophie (surtout avec le triamcinolone) de l'ostéoporose. Ces accidents comptent parmi les plus redoutables des accidents métaboliques. On y pâlie grâce à un régime hyperprotidique et des anabolisants de synthèse.

Les accidents digestifs : les gastralgies, les brûlures sont fréquentes mais beaucoup plus graves sont les hémorragies et perforations gastro duodénales. Les corticoïdes peuvent non seulement réveiller un ulcère mais également le créer. Les antécédents ulcéreux contre indiquent formellement les corticoïdes. L'association de pansement gastrique à la corticothérapie doit être systématique.

- ❖ Altérations cardio-vasculaires rénales : La rétention hydrosodée entraîne des œdèmes avec prise de poids. Elle est surtout importante avec la cortisone et l'hydrocortisone. La triamcinolone présente au contraire une action diurétique. L'hypokaliémie observé avec tous les corticoïdes si la prise préventive de potassium a été négligée, on note alors des troubles cardiaques, une myasthénie et des crampes musculaires ;
- ❖ Altération métabolique : L'assimilation importante des graisses dues aux corticoïdes, entraîne l'obésité et une hypercholestérolémie. Le régime sera pauvre en graisse. Les corticoïdes sont hyperglycémiantes et ils peuvent entraîner bien que rarement un diabète cortisonique bénin chez les sujets héréditaires prédisposés.

Trouble du comportement : nervosité, insomnie.

Les corticoïdes peuvent avoir une action euphorique aboutissant à un véritable état psychique.

Le retard de croissance est particulièrement net chez l'enfant traité. Il est préférable pour cette raison, d'employer une corticothérapie altérée un jour sur deux, bien que le risque tératogène semble peu important, il vaut mieux éviter les corticoïdes chez la femme enceinte.

Le tableau ci-dessous indique les principales complications de la corticothérapie. [22].

Tableau 3 : Complication de la Corticothérapie [22]

PROPRIETES DES AIS	EFFETS
Sensibilité accrue aux infections	Diminution de la défense immunitaire
Freinage de l'axe hypothalamo hypophysaire	Insuffisance surrénalienne
Hypocorticisme	Aspect cushingoïde
Atteintes musculaires	Amyotrophie des membres inférieurs
Atteintes osseuses	Ostéoporose, Ostéosclérose aseptique Retard de croissance
Manifestations métaboliques	Diabète sucré Rétention hydrossodée (œdème) Hypokaliémie Hypoglycémie Hyperlipidémie
Accidents oculaires	Glaucome Cataracte
Accidents digestifs	Ulcères gastro-duodénaux Hémorragies Perforations Brûlures gastriques
Accidents neuropsychiques	Euphorie, Agitations Insomnie Syndromes psychiatriques.

I. MATERIELS :

1.1 Cadre d'Etude :

Notre étude s'est déroulée dans le service de chirurgie orthopédique et traumatologique de l'HGT de Bamako. Il s'agit d'une étude prospective. Elle a duré 7 mois (décembre 2003 à juin 2004) pendant lesquels nous avons retenu 1113 patients.

a) – Situation géographique :

Ancien dispensaire central de la ville de Bamako, érigé en Hôpital Gabriel Touré, il est situé à l'est de l'Ecole Nationale d'Ingénieurs (ENI).

Le service est dirigé en deux parties : une partie siégeant dans le pavillon «Benitieni FOFANA» situé dans la partie nord de la cour de l'Hôpital, au rez-de-chaussée et une partie siégeant dans le bâtiment de service de Réanimation, au 1^{er} étage nommé «Traumatologie annexe » situé dans la partie Sud de l'Hôpital.

b) Les locaux du service de traumatologie de l'Hôpital :

- un bureau du chef de service, Professeur d'Ortho-traumatologie ;
- trois bureaux pour les assistants, chef de clinique ;
- un bureau pour le spécialiste de Neuro chirurgie, assistant technique cubain ;
- un bureau de consultation pour les consultations externes ;
- une salle de garde pour les médecins en spécialisation de chirurgie ;
- une salle de garde pour les étudiants en fin de cycle ;
- deux bureaux pour les majors des deux bâtiments ;
- une salle de soins ;
- un secrétariat ;
- une unité de kinésithérapie
- une salle de plâtrage ;
- un bloc opératoire à froid et un bloc au service des urgences chirurgicales.

c) Les activités du service sont :

- activités thérapeutiques ;
- activités de recherches ;
- activités pédagogiques.

1°) Les activités thérapeutiques sont :

- Les consultations, elles sont effectuées du Lundi au Jeudi et sont assurées par le Professeur, les Assistants chefs de clinique, les Médecins en spécialisation et les Etudiants ;
- Les visites : elles ont lieu du Lundi au Jeudi par un Assistant et les autres agents du service ;
- La visite générale : a lieu les vendredi sous la direction du Professeur en compagnie des Assistants chefs de clinique et les autres agents du service ;

- Les interventions chirurgicales : elles ont lieu du lundi au jeudi ;
- Les interventions chirurgicales urgentes se font tous les jours.

2°) **Les activités de recherches** :

le Professeur, les Assistants chefs de clinique, les Médecins en spécialisation et les Etudiants en Médecine en fin de cycle, mènent des activités de recherches dans le cadre de la formation initiale et continue.

3°) **Les activités pédagogiques** :

- Tous les vendredi, le service se réunit en staff et discute des cas intéressants (présentation des dossiers, compte rendu de garde) ;
- Tous les quinze jours, les Etudiants en fin de cycle font un exposé sur un sujet donné par un Médecin en spécialisation.

Les activités neurochirurgicales du service :

- les consultations : elles sont effectuées tous les mercredi ;
- les activités opératoires neurochirurgicales ont lieu tous les mardi et jeudi ;
- quant aux urgences neurochirurgicales, elles ont lieu tous les jours au service des urgences chirurgicales.

1.2 **Données** :

Le recueil des données a été effectué à partir de :

- fiche d'enquête ;
- dossiers de consultation et de suivi des malades.

2. **Méthodes** :

2.1 **Type d'étude** : Notre étude était de type prospectif qui a duré 7 mois (décembre 2003 à juin 2004).

2.2 **Critère d'inclusion** : Les cas retenus dans l'étude :

- Tout malade ayant bénéficié d'une prescription d'anti-inflammatoire et suivi dans le service d'Orthopédie Traumatologie de l'Hôpital Gabriel Touré dans la période d'étude.
- Tout malade ayant accepté l'enquête

2.3 **Critère de non inclusion** :

- Tout malade n'ayant pas bénéficié de prescription d'anti-inflammatoire et non suivi dans le service :
- Tout malade ayant refusé l'enquête

A°) - CARACTERISTIQUES DES PATIENTS

TABLEAU 4 : répartition des patients en fonction du sexe :

SEXE	NOMBRE	FREQUENCE EN %
MASCULIN	636	57,14
FEMININ	477	42,86
TOTAL.....	1113	100

Ce tableau montre une prédominance du sexe masculin soit 57,14 %.
Le sex-ratio est de 1,33 %.

TABLEAU 5 : Répartition des patients selon les tranches d'âge :

TRANCHES D'AGE (EN ANNEE)	NOMBRE DE PATIENTS	POURCENTAGE %
0-9	114	10,24
10-19	189	16,98
20-29	225	20,22
30-39	180	16,17
40-49	123	11,05
50-59	138	12,40
+ 50	144	12,94
TOTAL	1113	100

A travers ce tableau nous constatons que l'âge compris entre 20 et 29 ans sont les plus élevés soit 20,22 % ;

TABLEAU 6 : Répartition des patients en fonction de l'activités menées :

ACTIVITES MENEES	NOMBRE DE PATIENTS	POURCENTAGE %
ELEVES ET ETUDIANTS	300	26,96
OUVRIERS	207	18,60
MENAGERES	201	18,06
FONCTIONNAIRES	165	14,82
SANS EMPLOI	123	11,05
COMMERCANTS	117	10,51
TOTAL	1113	100

Les élèves et étudiants constituent un nombre important de nos patients soit 26,96 %.

TABLEAU 7 : Répartition des patients en fonction de l'étiologie :

ETIOLOGIE	NOMBRE DE PATIENTS	FREQUENCE
Accident de la voie publique (AVP)	564	50,67
Terrain pathologique	270	24,26
Accidents domestiques	147	13,21
Accidents de sport	72	6,47
Accidents de travail	33	2,96
Coups et blessures volontaires	27	2,43
Total	1113	100

Il ressort de ce tableau qu'une grande partie de nos patients ont été victime des accidents de la voie publique avec un taux de 50,67 %.

B. CARACTERISTIQUE DE LA PRESCRIPTION :

1°) **FREQUENCE DE LA PRESCRIPTION :**

Au cours de notre étude nous avons rencontré 1680 patients dont 1113 ont bénéficié de la prescription d'A.I. ce qui nous donne un taux de prescription de 66,25%.

2°) **QUALITE DE LA PRESCRIPTION :**

La notion d'appréciation de la qualité de la prescription n'étant pas absolue, nous avons retenu comme critère :

- Les prescriptions respectant la posologie et les associations pour les prescriptions de bonne qualité
- Les associations contre –indiquées, aux posologies anormales pour les prescriptions de mauvaise qualité. Cette association prend en compte les antécédents du malade.

TABLEAU 8 : Répartition des ordonnances en fonction de la qualité de la prescription :

QUALITE DE LA PRESCRIPTION	NOMBRE	FREQUENCE EN %
Prescription de bonne qualité	1067	95,87
Prescription de mauvaise qualité	46	4,13
TOTAL	1113	100

Les mauvaises prescriptions ne représentent que 4,13 % de la prescription.

TABLEAU 9 : Répartition des anti-inflammatoires prescrits selon les différentes familles utilisées :

FAMILLES D’A.I.	NOMBRE	POURCENTAGE %
Diclofenac	582	52,15
Propionique Ibuprofène	351	31,45
Divers : Aceclofenac	132	11,83
Acide nuflimique	33	2,96
Salicylés	12	1,07
Corticoïde	6	0,54
TOTAL	1116	100

Une grande partie de la prescription d’A.I. est constituée par le Diclofenac soit 52,15 %.

TABLEAU 10 : Répartition des anti-inflammatoires prescrits sous forme de spécialité et de D.C.I.

ANTI- INFLAMMATOIRE	QUANTITE	FREQUENCE
Spécialités	714	63,99
D.C.I.	402	36,01
TOTAL	1116	100

Les anti-inflammatoires prescrits sous forme de spécialité restent les plus élevés soit 63,99 %

TABLEAU 11 : Répartition des anti-inflammatoires selon les différentes associations effectuées au cour de la prescription :

ASSOCIATION AINS	NOMBRE	POURCENTAGE %
AINS + antalgique	756	54,55
AINS et autres	326	23,16
AINS + antibiotique + antalgique	156	11,25
AINS seul	153	11,04
TOTAL	1386	100

Ce tableau montre que l'association antalgique et anti-inflammatoire a été prescrit dans 54,55 % des cas.

TABLEAU 12 : Répartition des anti-inflammatoires prescrits selon la forme galénique :

FORMES GALENIQUES	QUANTITE	POURCENTAGE %
Comprimés ou gélules	969	76,80
Sirop	84	7,47
Pommades et gels	36	3,20
Injectables	18	1,60
Suppositoires	18	1,60
TOTAL	1125	100

Les anti-inflammatoires prescrits sous la forme comprimés restent les plus utilisés avec 76,80 %.

COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

I°) Caractéristiques des patients :

- les patients de sexe masculin étaient plus nombreux avec 57,14 % (tableau 4). Ce résultat se rapproche de ceux trouvés par Doumbia A [5] et Diarra A. [4] qui ont trouvé respectivement 60,48 et 59,43 ;

Une partie importante de nos patients était de la tranche d'âge 20 – 29 ans, soit 20,22 % et 63,71 % (tableau 5).

Wade A. [24] et Ouane M. [16] ont trouvé respectivement 69,50 % et 62,87 % des patients de moins de 41 ans.

Une grande partie de nos patients avait été victime d'accidents de la voie publique soit 50,67 % (tableau 7).

A. CARACTERISTIQUE DE LA PRESCRIPTION :

1°) **Fréquence** : Au cours de notre étude, les anti-inflammatoires étaient fréquemment prescrits avec un taux de 66,25 % des cas.

2°) Qualité de la prescription :

Au cours de notre étude, les associations contre-indiquées, les posologies anormales et en tenant compte des antécédents du malade, nous avons relevé certaines incorrections :

- douze cas d'associations de deux anti-inflammatoires soit 1,06 %, ce qui pouvait augmenter le risque d'ulcère ;
- dix cas où il y avait administration d'anti-inflammatoires dans les situations de gastrite non confirmée sans association d'anti-acide ou de pansement gastrique soit 0,89 % des cas ;
- Quatre cas où il y avait administration d'anti-inflammatoire sans association d'anti-acide ou de pansement gastrique dans les situations de gastrites confirmées soit 0,36%, ce qui est une contre-indication abusive ;
- Vingt cas où les posologies étaient anormales soit 1,80%.

Ces diverses incorrections ont été trouvées sur quarante six ordonnances soit 4,13 % de la prescription. SAMAKE L. a trouvé 29,39%. [18]

Notre pourcentage faible s'expliquerait par le fait que la prescription s'effectue sous la supervision du professeur, des assistants chef de clinique et des médecins en spécialisation.

3°) Caractéristiques des médicaments :

Au cours de notre étude, une grande partie de la prescription d'AI était constituée par le Diclofenac soit 52,15 % (tableau 9). Yattassaye A. [25] a également trouvé un taux de prescription de Diclofenac plus élevé sur l'ensemble des trois communes (I, IV, V).

Ce taux élevé de prescription de Diclofenac pourrait s'expliquer par sa large disponibilité, son faible coût et par ses propriétés pharmaco-thérapeutiques assez prononcées (anti-inflammatoire, antalgique et anti-pyrétique).

4°) Forme pharmaceutique :

Au cours de notre étude, les formes spécialités représentaient 63,99 % de la prescription contre 36,01 % pour les formes DCI (tableau 10). Samaké L. [18] a trouvé une forte prescription de la forme DCI soit 70,57 %.

Cette augmentation de forme D.C.I serait justifiée par leur coût abordable mais aussi par leur disponibilité au niveau du CSCOM.

Les spécialités bien que chères étaient utilisés dans 63,99% des cas. Cette fréquence élevée de la prescription des spécialités s'expliquait par la disponibilité sur le marché de nouvelles molécules mieux tolérées et leur meilleure présentation.

5°) Forme galénique :

Les comprimés et les gélules étaient utilisés dans 76,80 %, les sirops 3,20 %, les injectables 1,60 % et les suppositoires 1,60 % (tableau 11). La voie orale reste la plus utilisée avec 84,27 % Yattassaye A. [25] a trouvé 88,84 % en Commune I ; 87,60 % en Commune IV et 78,64 % en Commune V.

La fréquence élevée de la prescription des A.I par la voie orale serait due à l'administration et à la conservation facile de ces médicaments.

6°) Associations médicamenteuses :

Le traitement des principales affections rencontrées dans le service au cours de notre étude, a nécessité l'établissement d'ordonnances médicales contenant le plus souvent plus d'un médicament. Cela est dû à la symptomatologie de ces affections.

L'association d'antalgique à l'anti-inflammatoire était la plus élevée soit 54,55% (tableau 11).

CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

CONCLUSIONS

Au terme de notre étude, nous pouvons conclure que :

- Dans le service de traumatologie, un nombre important des patients est constituée de sujet de sexe masculin avec un âge inférieur à 40 ans ;
- Les activités menées les plus fréquemment rencontrées étaient constituées par les élèves et étudiants, les ménagères avec des taux respectifs 26,95% et 18,60%.
- Parmi les étiologies évoquées, les accidents de la voie publique occupaient la première place avec 50,67%.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens étaient largement utilisés avec 99,46%. Les anti-inflammatoires stéroïdiens ne représentaient que 0,54% de la prescription.
- Le Diclofenac était L'A.I le plus utilisé.
- Les D.C.I avaient été moins prescrits que les spécialités.
- Les comprimés ou gélules étaient les plus utilisés.
- L'étude avait aussi montré certaines incorrections sur les ordonnances soit 4,13% de la prescription.

En raison de l'utilisation abusive des anti-inflammatoires, leur vente libre dans la plupart des officines et dont les pharmacies par terre et leurs indications abusives dans d'autres affections, ce chiffre ne représente qu'une partie infime du danger.

Les nombreux effets secondaires qu'entraînent les anti-inflammatoires, ces interactions médicamenteuses potentielles et les diverses recommandations d'utilisation qui représentent les références médicales opposables, font que l'usage des anti-inflammatoires pose un problème de santé publique.

RECOMMANDATIONS

Nous recommandons :

AUX PATIENTS :

- **D'éviter l'automédication**
- **De se faire consulter par un médecin généraliste ou par un médecin spécialisé dans le domaine pour une meilleure prise en charge.**
- **De respecter scrupuleusement les conseils des agents de la santé dans leur traitement.**
- **De respecter les codes de la route pour pouvoir diminuer les accidents de la voie publique.**

AUX PERSONNELS SOIGNANTS

- D'accorder une plus grande attention aux conditions de prescription des anti-inflammatoires
- De promouvoir la tenue de séminaires visant les agents de santé dans le cadre de la formation continue.

AUX AUTORITES SANITAIRES : Nous recommandons :

- D'initier des enquêtes périodiques dans l'intérêt de la santé publique sur la prescription et la consommation des anti-inflammatoires en République du Mali ;
- Renforcer la politique de médicaments génériques en les rendant disponibles dans tous les lieux de vente ;
- Assurer un recyclage du personnel soignant pour mieux améliorer la qualité de la prescription.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Alpha Haïdara** analyse de la prescription d'antibiotique dans les centres de santé communautaire (CSCOM) du District de Bamako : cas de ASACOBABA, ASACOLAI et II, ASACOBONIABA, ASACOBABA, thèse de pharmacie (2003), Bamako FMPOS, 56 pages.
2. **COHEN (YVES)** – Abrégé de pharmacologie / YVESCOHEN. Paris : Masson ; 1986 P. – 440 P.
3. **D. Clerc et Bisson** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens pharmacologie, effets secondaires. CANDO : 32 Vb1/internat. 22.2.10.2
4. **Diarra Adama Bréhima** : Aperçu sur le traitement médical des Arthrites infectieuses et Rhumatismales dans le service de Traumatologie de l'Hôpital Gabriel Touré Thèse de pharmacie Bamako (Octobre 1999 Juin 2000).
5. **Doumbia A** : Physionomie de la prescription médicamenteuse dans le service de Traumatologie de l'Hôpital Gabriel Touré – Thèse de Pharmacie Bamako FMPOS
6. **G. Meyniel G. Mathe, G. Meyniel** – Pharmacologie clinique, base de la thérapeutique. Paris – Expansion, 1988 – 2353 P, 27,5 cm N° 5442.
7. **Hilleman. De. Mohinddin SM. Lucas BD.** Non stéroïdal anti-inflammatory Drug used in patients receiving Warfarin : Emphasis on nobumetone. An ; Med 1993 : 95 (Suppl. 2 A) : 30S4S.
8. **Houston MC.** Non stéroïdal anti-inflammatory drugs and anti hypertenseve AJ. Med 1991 SO (Suppl SA) : 42 S - 7S.
9. **J.P. Giroud, G Mathé et G Meyniel** pharmacologie clinique base de la thérapeutique 1 Expansion scientifique Française Paris (1979), 1220 pages.
10. **Koné Dramane** : Traitement médical des Arthroses Thèse de pharmacie Bamako FMPOS 2001, N° 15.

11. **Mamadou Sekou Koné** : Etude des complications des ulcères gastro-duodénaux au Mali. Thèse de Médecine Bamako (1993) N° 53 – 90 pages.
12. **MANUEL MERCK** : De diagnostic et thérapeutique 1^{ère} Edition française Ed SIDEM-T. M. 1988 – Pages 1316, 2680 et 2681.
13. **MICHEL SCHODERET et Collaborateur** : Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques – 1989 Edition Slatkine Genève.
14. **Netter P., Faure G. Tamisier JN ; Bonn Warth B** : Médicaments en rhumatologie, Paris, 1985, 1 Vol. 168 pages.
15. **Obrian W.M., Bagdy G.** Rare adverse reaction To non steroidal anti-inflammatory drugs. Jrheumatol, First part 1985, 12, 13, 20, second part 1985, 12, 347 – 353, third part 1985, 12, 3, 562 – 567, Fourth part 1985, 12, 785, 790.
16. **Ouane M.** : Etude de la prescription médicamenteuse à l'Hôpital Gabriel Touré, Thèse pharmacie N° 6, 1995 ENMP.
17. **Pullar T. capell HA.** Interaction between oral anti-coagulant drugs and non-steroidal anti-inflammatory agents : A review. Scott Med, 1983 : 23 : 42-7.
18. **Samaké L** : Prescription des anti-inflammatoires au niveau d'un centre de Santé Communautaire, cas de l'ASACOMA - Thèse de pharmacie Bamako FMPOS 2002.
19. **Steen R.S. Bigby M** : An Expanted Prifile Of cutaneous reaction to non steroidal anti-inflammatory drugs. J.A.M.A, 1984, 252, 1433 – 1437.
20. **Stern RS** : Phototoxine reaction to proxicam and other non stéroïdal anti-inflammatory agen, N. Engel. J.Med, 1983, 309, 186 – 187.
21. **Tonkin Al.** Wing LMH. Interaction of non steroidal anti-inflammatory drugs. Bailliere's clin Rheumotal 1988 : 2 : 455 – 83.

22. **Touiti YVAN** – pharmacologie général – 7 ed. Paris, Milan Barcelone, Bonn, 1993 / Edition Masson./P.P. 155.
23. **Verbeck R.K.** black Brun J.L. Loewen G.R. : Clinical Milan, pharmacokinetic of non stéroïdal anti-inflammatory drugs clinical pharmacokinetic 1983, 8, 297 – 331.
24. **Wade A.** : Evaluation de la prescription médicamenteuse dans le service de chirurgie orthopédique et de traumatologie de l'Hôpital Gabriel Touré (210 cas) Thèse de pharmacie Bamako 2001 FMPOS N44.
25. **Yattassaye A.** : analyse de la prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans les centres de santé de référence du District de Bamako : cas des Commune I, IV et V (2004) FMPOS.

ANNEXE

TABLEAU 13 : Contre indication des AINS :

- Ulcère gastro-duodéal en évolution ;
- Hypersensibilité à AINS et ou à Acide acétyl salicylique ;
- Insuffisance hépatique sévère ;
- Antécédent allergique (asthme, urticaire, rhinite allergique) favorise par l'Aspirine ou un AINS ;
- Enfant (certains AINS peuvent être néanmoins prescrits chez l'enfant) ;
- Dernier trimestre de la grossesse ou allaitement.

TABLEAU 14 : Interactions médicamenteuses potentielles des AINS :

- AINS et anticoagulants oraux : contre indications ;
- AINS et antidiabétiques oraux sulfamides : association déconseillée ;
- AINS et méthotrexate à forte dose (> 5mg / semaine) : contre indication ;
- AINS et diurétique : contre indication ;
- AINS et IEC : contre indication ;
- AINS et Ticlopidine : contre indication ;
- AINS et Lithium : contrôler la lithemie.

TABLEAU 15 : Références médicales opposables des AINS :

- Il n'y a pas lieu de poursuivre un traitement par un AINS lors des rémissions complètes des rhumatismes inflammatoires chroniques et en dehors des périodes douloureuses dans les rhumatismes dégénératifs ;
- Il n'y a pas lieu de poursuivre un traitement par un AINS au delà d'une période d'une à deux semaines et sans une réévaluation clinique dans les lombalgies aiguës et / ou lombosciatiques aiguës et dans les rhumatismes abarticulaires en poussée ;
- Il n'y a pas lieu d'associer un anti-ulcéreux (Misoprostol ou Omeprazole) au traitement par un AINS sauf chez les sujets à risque digestif pour lesquels cette association constitue l'une des précautions possibles ;
- Il n'y a pas lieu de prescrire à partir du sixième mois de la grossesse sauf indications obstétricales précises ;
- Il n'y a pas lieu de prescrire un AINS à des doses supérieures aux doses recommandées ;
- Il n'y a pas lieu de prescrire un AINS par voie intramusculaire au delà des premiers jours de traitements, la voie orale prenant le relais (la voie parentérale ne

diminue pas le risque digestif, comporte des risques spécifiques et n'est pas plus efficace au delà de ce délai) ;

- Il n'y a pas lieu d'associer un AINS par voie générale à l'aspirine prise à doses supérieures à 500 mg / jour ou de l'associer à un autre AINS, même à doses antalgiques ;
- Il n'y a pas lieu, car généralement déconseillé en raison du risque hémorragique, de prescrire un AINS chez un patient recevant un traitement conjoint IEC-diurétiques, sans prendre des précautions nécessaires ;
- Il n'y a pas lieu d'associer un traitement AINS à la corticothérapie, sauf dans certaines maladies inflammatoires systémiques évolutives (cas résistants de polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé).

FICHE SIGNALETIQUE

NOM : DIAKITE

PRENOM : Wadiou

TITRE DE LA THESE : Prescription des anti-inflammatoires dans le service de chirurgie orthopédique et de traumatologie de l'hôpital Gabriel TOURE

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2003-2004

PAYS D'ORIGINE : Mali

LIEU DE DEPOT : Bibliothèque de la faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto stomatologie.

SECTEUR D'INTERET : Traumatologie :

RESUME :

De Décembre 2003 à juin 2004, nous avons fait une étude sur la prescription des anti-inflammatoires dans le service de chirurgie orthopédique et Traumatologique de l'hôpital Gabriel TOURE.

Notre étude a concerné 1113 patients.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens restent les plus utilisés soit 99,46%. Pendant que les anti-inflammatoires stéroïdiens n'étaient presque pas utilisés soit 0,54%.

L'A.I.N.S le plus utilisé était le Diclofenac.

Les formes pharmaceutiques les plus utilisés sont les comprimés et les gélules soit 76,80%

FICHE D'ENQUETE N°

I – IDENTIFICATION DU PATIENT :

N° du dossier

Nom :

Prénoms

(b) Age :

Ethnie

Article V. Scolarisé (e) oui

Sexe M

Article VI. Nom

F

Article VII. Profession

Résidence

II – MOTIFS DE CONSULTATION :

1- Signes Cliniques

4 – Etiologie

Fièvre

Douleur

(a) Inflammation

Impotence fonctionnelle

2 – Autres signes cliniques :

3 – Antécédents :

Angine :

Diabète :

Traumatisme :

Ulcère :

Dermatose :

III – NATURE DES TRAUMATISMES :

Localisation :

Nature :

Tête

Fracture

Cou

Brûlure

(b) Tronc

Inflammation

Pieds

Blessure

Epaule

Genou

Jambes

Cuisses

Autres

IV – PRESCRIPTION :

Liste des médicaments prescrits à la suite de la consultation :

(c)

(d) Libellé

Forme

Dosage

Quantité

Anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Nom	Forme galénique	Posologie
-----	-----------------	-----------

Anti-inflammatoires stéroïdiens

(i) Nom	Forme galénique	Posologie
----------------	------------------------	------------------

Effets secondaires observés :

Bamako, le

SERMENT DE GALIEN

-&-&-&-&-&-&-&-&-&-

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de l'art et leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur ; mais les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine. En aucun cas, je ne consentirais à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.