

**ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**

**Année 1989**

**N°.....**

**Les analgesiques non morphiniques  
et leurs inconvenients  
Consommation au Mali**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement le \_\_\_\_\_ devant l'ECOLE NATIONALE  
DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

**PAR**

**Mohamed Salia Maïga**

**Pour obtenir le grade de Docteur en PHARMACIE  
(Diplôme d'Etat)**

**JURY**

<b>Président :</b>	<b>Professeur Boubacar Cissé</b>
	<b>Docteur Hubert Balique</b>
<b>Membres :</b>	<b>Docteur Hamma Cissé</b>
	<b>Docteur Elimane Mariko (Directeur)</b>

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI  
ANNEE UNIVERSITAIRE 1988 - 1989

Professeur Sambou SOUMARE	Directeur Général
Professeur Bocar SALL	Directeur Général Adjoint
Docteur Hubert BALIQUE	Conseiller technique
Hama B. TRAORE	Econome.

D.E.R. DE CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Mamadou Lamine TRAORE	Chef de D.E.R. Chirurgie Générale - Médecine Légale, Ophtalmologie
Professeur Aliou BA	
Professeur Bocar SALL	Orthopédie - Traumatologie, Secourisme
Professeur Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Professeur Abdel Karim KOUHARE	Chirurgie Générale
Professeur Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Professeur Abdoul Alassane TOURE	Orthopédie - Traumatologie

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Bénitiéni FOFANA	Gynécologie - Obstétrique
Docteur Mme SY Aïda SOW	Gynécologie - Obstétrique
Docteur Kalilou OUATTARA	Urologie
Docteur Amadou Ingré DOLO	Gynécologie - Obstétrique
Docteur Mamadou Lamine DIONBANA	Odonto - Stomatologie
Docteur Djibril SANGARE	Chirurgie Générale, Soins infirmiers
Docteur Salif DIAKITE	Gynécologie - Obstétrique
Docteur Massaoulé SAMAKE	Gynécologie - Obstétrique
Docteur Mme TRAORE Jeannette THOMAS	Ophtalmologie
Docteur Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
Docteur Alhousséni Ag MOHAMED	O.R.L.
Docteur Cheick Mohamed Chérif CISSE	Urologie
Docteur Gérard TRUSCHELL	Chirurgie.

### 3. ASSISTANTS ET C.E.S.

Docteur Abdoul Kader TRAORE dit DIOP	Chirurgie Générale
Docteur Daba SOGODOGO	Chirurgie Générale
Docteur Lassana KOITA	Chirurgie Générale
Docteur Sékou SIDIBE	Orthopédie - Traumatologie
Docteur Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Docteur Sidi Mohamed COULIBALY	Ophthalmologie
Docteur Mamadou A. CISSE	Urologie
Mme COUMARE Fanta COULIBALY	T.P. Soins Infirmiers

### D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

#### 1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Souleymane SANGARE	Chef de DER Pneumo-Phtisiologie
Professeur Abdoulaye Ag RHIALY	Médecine Interne
Professeur Aly GUINDO	Gastro-Entérologie
Professeur Mamadou KouréIssi TOURE	Cardiologie
Professeur Mahamane MAIGA	Néphrologie
Professeur Ali Nouhoun DIALLO	Médecine Interne
Professeur Baba KOUMARE	Psychiatrie
Professeur Moussa TRAORE	Neurologie
Professeur Issa TRAORE	Radiologie
Professeur Mamadou Marouf KEITA	Pédiatrie

#### 2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Balla COULIBALY	Pédiatrie
Docteur Sidi Yéhia TOURE	Réanimation
Docteur Toumani SIDIBE	Pédiatrie
Docteur Eric PICHARD	Médecine Interne
Docteur Sanoussi NANAKASSE	Dermatologie - Leprologie
Docteur Boubacar DIALLO	Cardiologie
Docteur Dapa Ali DIALLO	Hématologie- Médecine Interne

#### 3. ASSISTANTS ET C.E.S.

Docteur Moussa MAIGA	Gastro-Entérologie
Docteur Bah KEITA	Pneumo-Phtisiologie
Docteur Hamar Alassane TRAORE	Médecine Interne
Docteur Somita M. KEITA	Dermatologie - Léprologie
Docteur Mme KONARE Habibatou DIAWARA	Dermatologie - Léprologie
Docteur Kader TRAORE	Médecine Interne.

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur	Bréhima	KOUMARE	Chef de D.E.R. Microbiologie
Professeur	Siné	BAYO	Anatomie Pathologie Histologie - Embryologie
Professeur	Abdel Karim	KOUMARE	Anatomie
Professeur	Gaoussou	KANOUTE	Chimie Analytique

2. DOCTEURS D'ETAT

Professeur	Yéya Tiémoko	TOURE	Biologie
Professeur	Amadou	DIALLO	Biologie - Génétique

3. DOCTEURS 3ème CYCLE

Professeur	Bouba	DIARRA	Microbiologie
Professeur	Moussa	HARANA	Chimie Organique minérale
Professeur	Massa	SANOGO	Chimie Analytique
Professeur	Niamanto	DIARRA	Mathématiques
Professeur	N'Golo	DIARRA	Botanique
Professeur	Souleymane	TRAORE	Physiologie Générale
Professeur	Moussa Issa	DIARRA	Biophysique
Professeur	Salikou	SANOGO	Physique
Professeur	Mme THIAM	Aïssata SOW	Biophysique
Professeur	Daouda	DIALLO	Chimie Minérale
Professeur	Abdoulaye	KOUMARE	Chimie Générale
Professeur	Yénimégué	Albert DIBBELE	Chimie Organique
Professeur	Bakary M.	CISSE	Biochimie
Professeur	Codefroy	COULIBALY	T.P. Parasitologie
Professeur	Mamadou	KONE	Anatomie-Physiologie humaine
Professeur	Jacqueline	CISSE	Biologie Animale
Professeur	Bakary	SACKO	Biochimie.

4. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur	Ogobara	DOUMBO	Parasitologie
Docteur	Yéya	MAIGA	Immunologie
Docteur	Abderhamane	Sidèye MAIGA	Parasitologie

5. NATURE ASSISTANT

Docteur	Hama	CISSE	Chimie Générale
---------	------	-------	-----------------

6. ASSISTANTS

Docteur	Flabou	BOUGOUDOGO	T.P. Microbiologie
Docteur	Amadou	TOURE	Histo-Embryologie
Docteur	Abdoul K.	TRAORE dit Diop	T.P. Anatomie.

## 7. CHARGE DE COURS

Monsieur Modibo DIARRA Diététique-Nutrition

### D.E.R. DE SCIENCES PHARMACEUTIQUES

#### 1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Boubacar CISSE Chef de D.E.R. Toxicologie

#### 2. MAITRES ASSISTANTS

Docteur Boukassoum HAIDARA Législation et Gestion  
Pharmaceutique  
Docteur Boubacar KANTE Pharmacie Galénique  
Docteur Elimane HARIKO Pharmacodynamie  
Docteur Alou KETIA Pharmacie Galénique  
Docteur Arouna KEIPA Matière Médicale  
Docteur Souleymane GUIINDO Gestion.

#### 3. DOCTEUR 3ème CYCLE

Docteur Mme CISSE Aminata GAKOU Pharmacie Galénique

#### 4. ASSISTANT

Docteur Drissa DIALLO Matière Médicale

### D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

#### 1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Sidi Yaya SIMAGA Chef de D.E.R. Santé Publique  
Docteur Hubert BALIQUE Maître de Conférence en Santé  
Publique

#### 2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Sory Ibrahima KABA Epidémiologie  
Docteur Sanoussi KONATE Santé Publique  
Docteur Houssa MAIGA Santé Publique  
Docteur SOULA Santé Publique

### CHARGES DE COURS

Monsieur Cheick Tidiani TANDIA Hygiène du Milieu  
(Ingénieur Sanitaire)  
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA Hygiène du Milieu  
(Ingénieur Sanitaire)

PROFESSEURS MISSIONNAIRES

Professeur Oumar SYLLA	Pharmacie Chimique
Professeur Humbert GIONO-BARBER	Pharmacodynamie
Docteur Guy BECHIS	Biochimie
Professeur François MIRANDA	Biochimie
Professeur Alain GERAULT	Biochimie
Docteur Marie Hélène ROCHAT	Pharmacie Galénique
Docteur Alain LAZURENS	Chimie
Docteur François ROUX	Biophysique
Monsieur El Hadj Makhtar WADE	Bibliographie
Professeur Pierre Jean REYNIER	Pharmacie Galénique
Professeur GENIAUX	C.E.S. Dermatologie
Professeur LAGOUTTE	C.E.S. Ophtalmologie
Professeur Philippe VERIN	C.E.S. Ophtalmologie
Professeur Mme Paulette GIONO-BARBER	Anatomie-Physiologie Humaine.

./.

JE D E D I E C E T R A V A I L

A mon père

A ma mère

J'ai toujours bénéficié de votre soutien,  
de vos conseils et à vos bénédictions  
Soyez assurés de ma profonde reconnaissance.

A mes frères et soeurs

dont le soutien ne m'a jamais manqué

A mes cousines et cousins

votre aide et votre sympathie m'ont beaucoup aidé.

## Mes Remerciements

- Au personnel de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie
- A mes collègues et amis de classe en témoignage de votre sympathie
- Aux docteurs  
Mme Coulibaly Diaba P.P.M.  
Mme Diallo P.P.M.  
Mr. Saïbou Maïga P.P.M.
- A Monsieur Bakary Nana Coulibaly D.G.A. de l'U.M.P.P.
- Au Docteur André Sasse M.S.F. Bamako
- Au Docteur Vincent Pardo M.D.M. Mopti
- A Monsieur Sayon Koné Coordinateur au Mali de M.D.M.  
pour leur contribution à la réalisation de ce travail.
- Au Professeur Aly N. Diallo, sa femme et toute sa famille
- Au Docteur Moussa Arama
- A Monsieur Ario I. Maïga D.G. E.F.
- A Monsieur Mahamane Sida Maïga et famille
- A toutes mes familles à Bamako, Gao et Bourem
- A Boubèye H. Maïga  
Yéhia Maïga  
Haroun Maïga C.N.I.  
Balla Diarra C.N.I.
- A mes amis et frères de Photo Askia
- A tout le personnel de la Pharmacie militaire pour leur  
sympathie
- Enfin à ceux que je n'ai pas pu citer mais à qui je pense bien.

Soyez remerciés et assurés de ma profonde reconnaissance.

A nos Maîtres et Juges :

A notre Maître et Président de Jury

Le Professeur Boubacar Cissé

**Toxicologue**

Chef de D.E.R. de Pharmacie

vous nous faites le grand honneur d'accepter  
la présidence de cette thèse.

Vos conseils et encouragements nous ont guidés  
tout le long de notre formation.

Nous vous prions de trouver ici un témoignage  
de notre profond respect.

Au Docteur Hubert Baliqne

Conseiller technique

Professeur de Santé Publique

toutes les fois que je vous ai contacté, c'est avec  
sympathie et dévouement que nous m'avez guidé et  
conseillé.

Nous vous prions de croire à notre profonde estime  
et reconnaissance.

Au Docteur Hamma Cissé

Professeur de chimie

chef de Division Pharmacie - Labo.

vous n'avez pas hésité à nous aider et à nous  
conseiller au cours de notre thèse.

En plus vous nous faites un grand plaisir en participant  
au jury.

Soyez assuré de notre vive reconnaissance.

A notre Directeur de thèse

Le Docteur Elimane Mariko

Professeur de Pharmacodynamie

Pharmacien chef de l'Armée et de la Sécurité

vous nous avez guidé tout au long de ce travail,  
encourageant nos initiatives.

Vous nous avez consacré des heures précieuses,  
et très souvent la nuit.

Trouvez ici le témoignage de notre reconnaissance  
et de notre profond respect.



## I N T R O D U C T I O N

Le rôle d'un médicament comme facteur déclenchant d'un effet indésirable a été étudié pour la première fois en 1877 en Angleterre à propos du chloroforme. Plusieurs cas de décès ont été expliqués par l'effet dépressur de ce produit sur la respiration et son effet directement nocif sur le myocarde.

Le XXème siècle n'a malheureusement pas été épargné par des catastrophes thérapeutiques, dont celle de la thalidomide est la plus connue.

C'est généralement l'apparition de douleur qui est à l'origine des consultations. Le malade espère obtenir du médecin le soulagement immédiat de sa douleur; ce qui pousse le médecin à prescrire souvent les antalgiques qui soulagent le malade sans pour autant avoir un effet sur la cause de la douleur.

De même l'angoisse de la douleur pousse beaucoup de malades à utiliser sans consultation des produits destinés à lutter contre la douleur.

Ces médicaments en vente libre peuvent masquer des symptômes majeurs, qui sont parfois des véritables sonnettes d'alarme de maladies sérieuses dont ils peuvent ainsi retarder le diagnostic.

Notre travail est surtout une mise en garde contre les inconvénients des analgésiques non morphiniques, car il n'existe pas de médicament totalement inoffensif.

Des incidents, voire même des accidents peuvent survenir lors de la prise de tout médicament.

C H A P I T R E I

GENERALITES ET RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

DE LA DOULEUR

## A. - GENERALITES

### 1. Définition de la douleur

La douleur désigne des sensations désagréables qui prennent naissance au niveau des récepteurs spécifiques. La douleur résulte généralement des lésions tissulaires ou cellulaires et a pour but d'éviter qu'elles ne s'étendent. C'est une sensation essentiellement subjective bien qu'elle puisse être accompagnée de réponses physiologiques mesurables.

La douleur est caractérisée par un ensemble de manifestations qui sont en général :

- manifestations cliniques : troubles trophiques, oedèmes ...
- manifestations végétatives : vasoconstriction, mydriase, tachycardie, modifications de la pression artérielle, sudation...
- manifestations motrices : retrait, sursaut, fuite
- manifestations psychiques : la souffrance causée par une douleur peut perturber la vie psychique et affective d'un individu.

### 2. Sensibilité des différents tissus à la douleur

La douleur peut apparaître à partir de nombreux tissus à la suite des stimuli. Certains tissus sont beaucoup plus sensibles ou répondent à un plus grand nombre de stimuli que d'autres.

Un tissu enflammé est hyperalgique, son seuil à la douleur est abaissé. C'est ainsi que certains tissus qui ne sont guère sensibles à la douleur dans leur état normal, peuvent le devenir lorsqu'ils sont le siège d'une inflammation.

### 3. Douleurs expérimentale et pathologique

La douleur produite expérimentalement chez un sujet normal n'a généralement pas d'accompagnement émotionnel; cette douleur n'a aucune signification particulière pour l'avenir du sujet.

Par contre la douleur pathologique est fréquemment aggravée par la crainte de ce qu'elle signifie.

Bien que le stimulus périphérique douloureux puisse être de même intensité que dans les conditions expérimentales, le malade souffre beaucoup plus, essentiellement parcequ'il est anxieux pour sa santé.

La sensibilité à la douleur est extrêmement variable d'un sujet à un autre.

La réaction d'un sujet à la douleur pathologique dépend de la cause de cette douleur, de la localisation, de l'intensité ainsi que de sa sensibilité et de ses dispositions psychologiques.

### 3.1. Qualités de la douleur

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

On distingue en général deux catégories de douleur.

- les douleurs superficielles : entraînent des mouvements de réflexes de retrait, l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, des modifications respiratoires.
- les douleurs profondes : elles ne sont pas associées à des réflexes protecteurs et peuvent se traduire par des lipothymies, des nausées, des sueurs, de la bradycardie et une diminution de la pression artérielle.

### 3.2. Mécanismes de déclenchement des différents types de douleur

a - Les douleurs superficielles peuvent être déclenchées par des stimuli mécaniques (pressions s'exerçant au niveau des téguments) par des stimuli thermiques (froid ou chaleur).

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

b - les douleurs profondes sont dues à divers phénomènes dont les plus 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.

### 3.3. Quelques caractères particuliers de la douleur

La plupart des gens évoquent leur douleur en décrivant les facteurs externes qui la produisent ou en mots qui expriment ce qu'ils croient être l'origine de leur douleur.

Les douleurs superficielles cutanées se localisent aisément (somatotopie et convergence au niveau du cortex).

Les douleurs profondes viscérales, quant à elles se manifestent de manière plus confuse et parfois le malade n'en reconnaît plus le siège.

Souvent l'intégration de la sensation douloureuse peut être perçue avec une intensité hors de proportion avec le stimulus qui l'a déclenchée.

Sur le plan thérapeutique enfin, le soulagement de la douleur est généralement la première et même la seule demande du malade.

## B. - RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

### 1. Introduction

La douleur peut être expérimentale ou pathologique. C'est une sensation difficile à classer, à localiser; de même l'appréciation de son intensité est variable.

La douleur est une sensation désagréable, à voies de transmission non spécifiques, à stimuli très divers.

La difficulté de l'étudier de façon objective fait que les résultats obtenus sont très différents depuis le premier symposium international sur la douleur en 1942 jusqu'à nos jours.

### 2. Les différentes douleurs :

On peut distinguer trois principales classes de douleurs :

- physiologiques
- neurologiques
- psychogènes

a) Douleurs physiologiques : sont dues à une hyperstimulation des terminaisons libres. Les stimulations peuvent être mécaniques ou chimiques.

- stimulations mécaniques des terminaisons sensibles

ex.: douleurs osseuses

- stimulations chimiques

ex : douleur de l'ulcère : HCl

goutte aiguë : dépôt d'urate de sodium dans l'articulation

douleurs inflammatoires : il y a libération de kinines plasmatiques dont les plus connus sont :

- bradykinine : un nonapeptide
- kallidine : un décapeptide

Les substances algogènes peuvent être aussi extrinsèques :

- irritants puissants comme les acides ou les bases, les solvants organiques, les gaz de guerre

- les orties contiennent à concentration capable d'entraîner une douleur de l'Ace, de l'histamine, de la 5HT, des enzymes protéolytiques.

- venin de guêpe : contient 5HT, histamine, Ace, enzymes protéolytiques, un polypeptide appelé "bradykinine like".

b) Les douleurs neurologiques

Elles sont dues à une lésion des voies nerveuses. Peuvent être spontanées c'est-à-dire sans aucune stimulation, ou provenir de stimulations pas suffisamment intenses pour provoquer une douleur.

Ces douleurs proviennent des lésions du S N C. Dans ce cas il y a une levée de l'inhibition exercée par le système de contrôle (cortex)

ex : syndrome thalamique de Dejerine Roussy

Elles peuvent être aussi secondaires à des lésions du S N P

ex : polynévrites des alcooliques, zona, sciatique, douleurs des amputés, névralgie du trijumeau.

Ace = acétycholine

S N C = système nerveux central

5 H T = hydroxy-tryptanine

S N P = système nerveux périphérique.

c) Les douleurs psychogènes

Ce sont des douleurs dont la cause relève du fonctionnement psychique. Les douleurs réellement psychogènes ne répondent pas au traitement par les antalgiques.

3. Nocicepteurs et Substances algogènes

La connaissance des nocicepteurs et des substances algogènes permet d'approfondir les études sur les analgésiques.

a) Notion de nocicepteurs

Les terminaisons nerveuses libres jouent le rôle de nocicepteurs. Chez l'homme au niveau des nerfs cutanés, il existe une corrélation entre l'activité d'un groupe de fibres et le type de sensation évoquée :

- une stimulation de faible intensité activant les afférences myélinisées de gros diamètre (groupe  $A\alpha\beta$ ) évoque une sensation tactile
- une stimulation plus forte activant progressivement des fibres myélinisées mais de calibre plus fin (groupe  $A\delta$ ) provoque une sensation de douleur
- des stimulations intenses mettant en jeu des fibres amyéliniques (C) provoquent ainsi une sensation douloureuse intolérable. Plus récemment le rôle des fibres  $A\delta$  et C a été définitivement reconnu à la suite d'études microneurographiques.

Certaines fibres A $\delta$  et C ont pu ainsi être définies comme des nocicepteurs c'est-à-dire des récepteurs capables de distinguer entre stimulations non nociceptives et nociceptives.

On peut classer les nocicepteurs cutanés en deux grandes catégories :

- les mécanocicepteurs associés à des fibres du groupe A $\delta$ , sont activés seulement par les stimuli mécaniques (pincement, piqure)
- les nocicepteurs polymodaux associés à des fibres du groupe C, sont activés par des stimuli mécaniques, thermiques et chimiques.

Cependant cette subdivision n'est pas stricte puisque, par exemple chez l'homme, certains nocicepteurs A $\delta$  se comportent comme des nocicepteurs polymodaux puisqu'ils répondent à des stimulations intenses de nature variée.

Concernant les nocicepteurs musculaires, articulaires et viscéraux, il faut souligner que le rôle des fibres fines (A $\delta$  et C) dans la nociception est suggéré par les données obtenues essentiellement chez l'animal.

Les mécanismes intimes aboutissant à l'activation des nocicepteurs sont mal connus; il pourrait s'agir d'une action directe sur le récepteur ou d'un effet indirect.

#### b) Substances algogènes

Les nocicepteurs sont activés par de nombreuses stimulations. Les stimulations chimiques constituent une voie finale commune d'activation des fibres nociceptives à la suite d'une lésion tissulaire. Les médiateurs de l'inflammation représentent l'essentiel de ces stimulations chimiques (bradykinine, histamine, prostaglandines, sérotonine). Ces substances ne sont pas directement algogènes mais sensibilisent les nocicepteurs.

##### b.1. Histamine

L'histamine est une amine biogène dont les propriétés biologiques les plus importantes sont la vasodilatation des capillaires sanguins, l'augmentation de sécrétion du suc gastrique et l'induction de phénomène de sensibilisation, d'allergie et d'anaphylaxie.

A forte concentration elle produit une douleur, mais à basse concentration elle entraîne un prurit.

##### b.2. Sérotonine

La sérotonine ou 5 HT n'est douloureuse que lorsqu'elle est injectée à dose élevée chez l'homme.

b.3. Kinines :

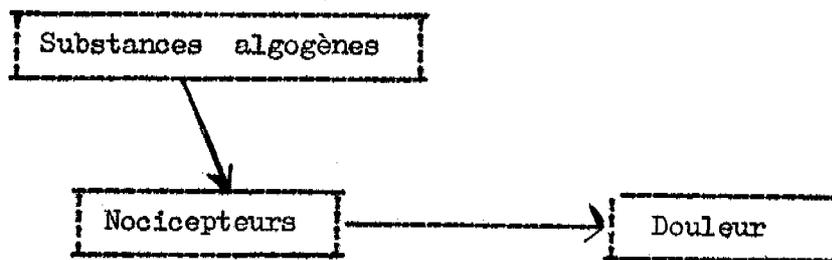
Polypeptides de faible poids moléculaire les kinines ont été proposés aussi comme médiateurs de l'inflammation.

Dans les brûlures cutanées il y a une libération locale de bradykinine. Injectée chez l'homme la bradykinine peut entraîner une douleur; son pouvoir algogène est augmenté par la présence de 5 H T.

b.4. Les prostaglandines :

Initialement isolées dans le liquide séminal et la prostate, les prostaglandines interviennent dans l'inflammation et dans beaucoup d'autres processus.

Certaines prostaglandines favorisent le processus inflammatoire alors que d'autres l'inhibent.



4. Les voies de la douleur

a) Esthésioneurones ou fibres afférentes

Les stimulations sont reçues par des fibres nues libres situées dans l'épiderme. Leurs axones et dendrites forment les nerfs cutanés qui contiennent 3 groupes de fibres.

- fibres A $\alpha$  : grosses myélinisées, conduisent rarement les stimuli nociceptifs
- fibres A $\delta$  : moins grosses myélinisées, stimuli souvent nociceptifs - douleur type piqure (ou douleur rapide) car conduction rapide
- fibres C : amyéliniques, surtout stimuli nociceptifs - douleur "brûlure" (ou douleur lente) car conduction lente.

Les fibres A $\delta$  et C ne conduisent pas uniquement les influx nociceptifs, elles sont aussi activées par d'autres stimulations (tact, température, pression, etc...).

De même, l'intervention des fibres myélinisées de plus gros diamètre n'est pas exclue dans la transmission des influx nociceptifs.

b) Les voies ascendantes de la douleur

Les fibres ascendantes jouant un rôle dans la douleur croisent la ligne médiane au niveau des commissures grises médullaires et remontent dans le cordon antéro-latéral.

Dans la conduction des messages nociceptifs vers les centres supramédullaires interviennent deux principaux faisceaux :

- le faisceau spino-thalamique (F S T)

Au niveau lombaire, les neurones à l'origine du faisceau spino-thalamique sont localisés essentiellement au niveau de trois zones : la couche I, les couches IV et V et des régions plus ventrales comprenant la substance grise intermédiaire et la corne antérieure.

Le F S T comprend deux contingents : un contingent latéral issu de neurones de la corne dorsale et se terminant au niveau du thalamus latéral, et un contingent médian, provenant de cellules localisées plus ventralement dans la substance grise médullaire.

- le faisceau spino-réticulaire (F S R)

De nombreuses cellules spino-réticulaires répondent aux stimulations nociceptives.

Les axones spino-réticulaires cheminent soit dans le cordon ventral, soit dans la partie médiane du cordon antéro-latéral, voire même au niveau du quadrant dorso-latéral pour les fibres atteignant le mésencéphale. Au niveau du tronc cérébral elles se terminent à différents niveaux s'étendant du bulbe rachidien (noyau giganto-cellulaire) jusqu'au mésencéphale.

Les axones de neurones non nociceptifs empruntent les mêmes voies que ceux de neurones nociceptifs, de sorte que l'on ne peut attribuer, une fonction univoque à un faisceau donné. Une même fibre ascendante peut se projeter simultanément aux niveaux thalamique et réticulaire.

## 5. Les contrôles des messages douloureux

Les contrôles des afférences nociceptives s'exercent à tous les niveaux de la transmission du message nociceptif par des influences inhibitrices ou facilitatrices.

Les contrôles inhibiteurs ont été les mieux étudiés; ils s'exercent à plusieurs niveaux :

### a) Contrôle segmentaire

La "gate control theory" est proposée en 1965 comme premier contrôle inhibiteur périphérique. Selon cette théorie l'activation des fibres myélinisées de gros diamètre entraîne une inhibition de l'activité des fibres fines ( A $\delta$  , C ).

### b) Contrôles suprasegmentaires descendants

b.1. Contrôle encéphalique : il est mal précisé

b.2. Contrôle par les structures du tronc cérébral (ou système réticulo-spinal inhibiteur).

La formation réticulée exerce un contrôle continu inhibiteur sur les messages afférents nociceptifs. Les zones du tronc cérébral dont la stimulation inhibe la douleur sont localisées essentiellement au niveau de la substance grise périaqueducale mésencéphalique (S.G.P.A) et au niveau du noyau raphé magnus (N.R.M).

Actuellement il est admis que ces effets analgésiques résultent en grande partie de l'activation de voies descendantes qui inhibent la transmission médullaire des messages nociceptifs.

### c) Les neurotransmetteurs : peuvent être activateurs ou inhibiteurs

La substance P : neurotransmetteur activateur, la substance P est un peptide de onze acides aminés qui active les fibres C. Elle est présente dans les couches superficielles de la corne postérieure de la moelle où font relais les fibres de petit diamètre. Elle est libérée dans le liquide céphalo-rachidien après stimulation nociceptive.

Les enképhalines : neurotransmetteurs inhibiteurs.

Ce sont des pentapeptides endogènes qui ne diffèrent que par l'acide aminé en position cinq. Leur répartition dans le système nerveux est comparable à celle des récepteurs aux opiacés.

La sérotonine : c'est un neurotransmetteur inhibiteur. Provoque une tolérance grâce aux voies sérotoninergiques médullaires qui ont leur terminaison dans les régions de la corne postérieure renfermant les afférences nociceptives.

Comme la sérotonine, les catécholamines et en particulier la noradrénaline pourraient aussi jouer un rôle de neuro-méiateur des messages douloureux.

## 6. Les mécanismes neuro-biochimiques de la douleur

Un contrôle endogène biochimique de la douleur a été envisagé pour deux raisons : d'une part les ressemblances entre l'analgésie de la morphine et l'analgésie obtenue par stimulation centrale des noyaux du tronc cérébral; d'autre part la découverte des récepteurs endogènes à la morphine (synaptiques et stéréospécifiques).

### a) Les récepteurs des opiacés

Il existe dans l'organisme plusieurs récepteurs spécifiques des opiacés. Ils sont situés dans le système nerveux; ce sont des sites de liaison spécifiques.

Ces récepteurs sont présents dans au moins trois régions du S N C: la substance grise périaqueducule, la substance gélatineuse de Rolando et la corne postérieure.

### b) Les ligands endogènes

Des équipes différentes découvrirent plusieurs types de substances endogènes pouvant se lier aux récepteurs morphiniques.

#### b.1. Les enképhalines : d'origine cervicale

Ce sont des pentapeptides dont deux sont bien connus

##### - la Met-enképhaline :

tyrosine - glycine - glycine - phénylalanine - Méthionine

##### - la Leu-enképhaline :

tyrosine - glycine - glycine - phénylalanine - Leucine

Elles se fixent sur les récepteurs aux opiacés et ont un effet analgésique.

Leur intensité est moindre et de plus brève durée que celle de la morphine; elles sont rapidement métabolisées.

Elles contrôlent la douleur au niveau de la moelle épinière et l'anxiété au niveau de la substance grise mésencéphalique.

### b.2. Les endorphines

Ce sont des peptides d'origine hypophysaire qui ont une action comparable à celle de la morphine.

Ils se fixent sur les récepteurs aux opiacés.

Il en existe plusieurs, mais seule la  $\beta$ -endorphine a une action analgésique puissante, beaucoup plus prolongée que celle des enképhalines en raison de sa stabilité.

Malgré tout la douleur expérimentale et la douleur survenant dans les conditions pathologiques ne sont qu'en partie expliquées.

L'étude de modèles expérimentaux de douleur est donc nécessaire pour une meilleure connaissance de la physiopharmacologie.

### b.2. Les endorphines

Ce sont des peptides d'origine hypophysaire qui ont une action comparable à celle de la morphine.

Ils se fixent sur les récepteurs aux opiacés.

Il en existe plusieurs, mais seule la  $\beta$ -endorphine a une action analgésique puissante, beaucoup plus prolongée que celle des enképhalines en raison de sa stabilité.

Malgré tout la douleur expérimentale et la douleur survenant dans les conditions pathologiques ne sont qu'en partie expliquées.

L'étude de modèles expérimentaux de douleur est donc nécessaire pour une meilleure connaissance de la physiopharmacologie.

C H A P I T R E II

GENERALITES SUR LES ANALGESIQUES

## A. - DEFINITION

Les analgésiques sont des médicaments à action symptomatique qui entraînent une atténuation ou une abolition de la douleur.

On distingue les analgésiques, médicaments induisant une analgésie, c'est-à-dire abolissant la sensibilité à la douleur pathologique ou provoquée, des antalgiques, médicaments qui calment la douleur.

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 premier but d'abolir la sensation douloureuse.

Mais l'action des analgésiques s'exerce de façon spécifique sur la sensation de la douleur, tandis que l'anesthésique entraîne la perte de toutes les sensations.

## B. - CLASSIFICATION

Deux grandes familles thérapeutiques composent cette classe pharmacologique.

1. Analgésiques morphiniques ou narcotiques (voir figure 1 page 17) possèdent des propriétés semblables à celles de la morphine, comprennent la morphine et ses dérivés, et des analgésiques de synthèse. Action toxicomanogène (dépendance psychique et physique inscription au tableau B à l'exception de la codéine et de ses dérivés et du dextro-propoxyphène. Ils sont encore appelés analgésiques centraux.

2. Analgésiques non morphiniques ou antalgiques périphériques (voir figure 2 page 18)

Cette famille comprend les analgésiques dépourvus d'action toxicomanogène.

Action analgésique inférieure à celle des morphiniques. On y rencontre des analgésiques purs (glafénine), des analgésiques antipyrétiques ou anti-inflammatoires.

## C. - LES ANALGESIQUES ETUDIES

### 1. Les analgésiques centraux

Ils sont très rarement importés par la Pharmacie Populaire du Mali (P.P.M.), donc très peu utilisés au Mali.

Ils ne rentrent pas dans le cadre de notre travail.

### 2. Les antalgiques périphériques

Tout notre travail sera centré sur ces médicaments.

Définition : les antalgiques périphériques sont des médicaments de structure chimique très diverse, capables de soulager des douleurs d'intensité moyenne. Leur action se situe dans les structures où prend naissance la douleur. Certains d'entre eux ont des effets sur le système nerveux central, mais à la différence des antalgiques centraux, ces médicaments n'interfèrent pas avec la transmission même du message douloureux.

Ils n'induisent pas de pharmacodépendance.

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

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

## D. - MECANISME DE L'ACTION ANALGESIQUE

### 1. Mécanisme d'action de la morphine :

La découverte des récepteurs morphiniques et des endorphines apporta beaucoup de précisions 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 inter-neurons des couches 2, 3 et 5 de Rexed de la corne dorsale.

La morphine peut aussi bloquer indirectement cette transmission en renforçant les influences inhibitrices provenant du tronc cérébral.

- la morphine agit également au niveau des centres corticaux (centres au niveau desquels se fait l'intégration de la douleur).

La morphine va ainsi bloquer les seuils de perception douloureuse et apporter un changement dans la réaction comportementale.

## 2. Mécanisme d'action des analgésiques périphériques

Bien que connus depuis fort longtemps pour les principaux (aspirine, paracétamol), leurs mécanismes d'action ne commencent à être précisés que depuis quelques années, en raison de la mise en évidence du rôle des prostaglandines dans l'inflammation et la stimulation des récepteurs.

Prenons comme référence le nerf de fil qui est un salicylé : l'acide acétyl salicylique ou aspirine.

### Acide acétyl - salicylique

#### a) Mécanisme périphérique

L'action antalgique de l'acide acétyl salicylique s'explique principalement par un mécanisme périphérique.

- Les travaux de LIM cité par Giroud, Mathé et Meyniel (2) en ont fait la preuve.

En injectant de la bradykinine comme stimulus dans l'artère splénique, l'administration d'acide acétyl-salicylique prévient l'apparition de la décharge de potentiels afférents au niveau du nerf splanchnique qui est normalement évoquée par ce stimulus chimique.

- Les études sur le rôle des prostaglandines apportèrent d'autres précisions.

La prostaglandine  $E_1$  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 bradykinine ou l'histamine.

L'acide acétyl-salicylique, qui inhibe la synthèse des prostaglandines s'opposerait à cette sensibilisation, exerçant ainsi un effet antalgique modéré.

Une telle explication de l'action des salicylés n'est concevable que dans le cas de douleurs associées à une lésion tissulaire, entraînant la libération 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 analgésiques antipyrétiques (dérivés du paraaminophénol) sont pratiquement sans effet anti-inflammatoire.

b) Mécanisme central

Il est possible que les antalgiques périphériques agissent à d'autres niveaux. C'est ainsi qu'une action directe des salicylés au niveau du S.N.C. a souvent été proposée pour expliquer l'effet analgésique.

Mais un tel effet doit être très secondaire par rapport à l'action périphérique.

En plus de l'action périphérique l'acide acétyl-salicylique pourrait agir par un mécanisme mixte (c'est-à-dire action périphérique combinée à une action centrale.).

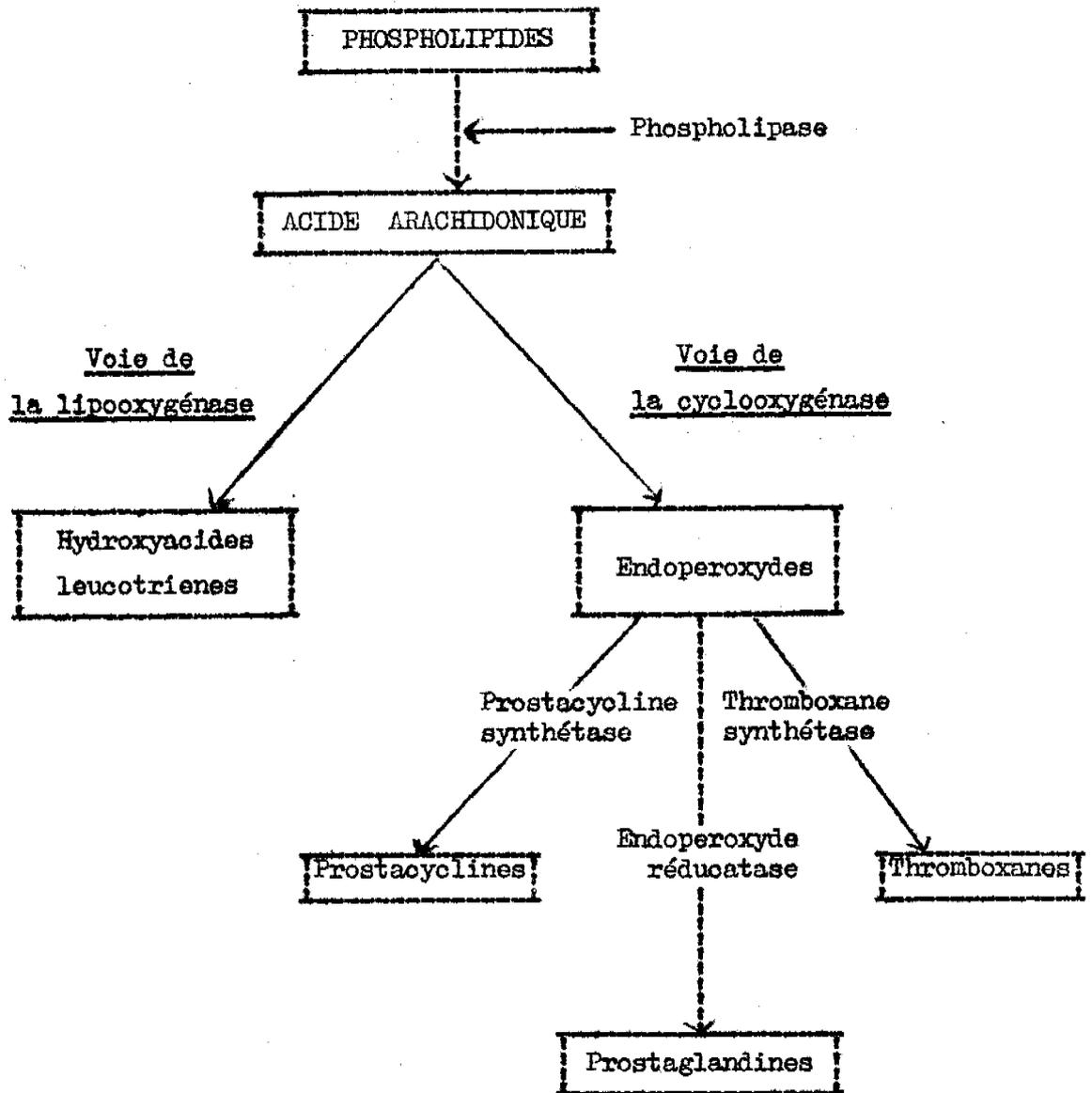
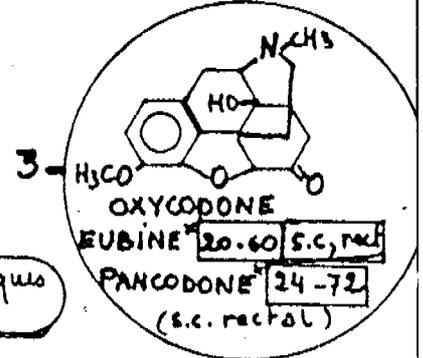
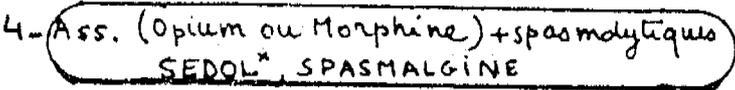
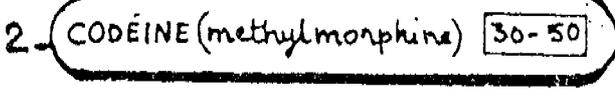
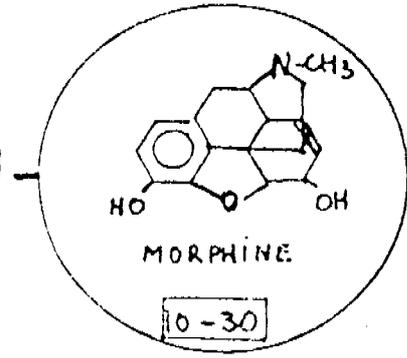


Figure 311      BIOSYNTHESE DES DERIVES  
DE L'ACIDE ARACHIDONIQUE

# ANALGESIQUES

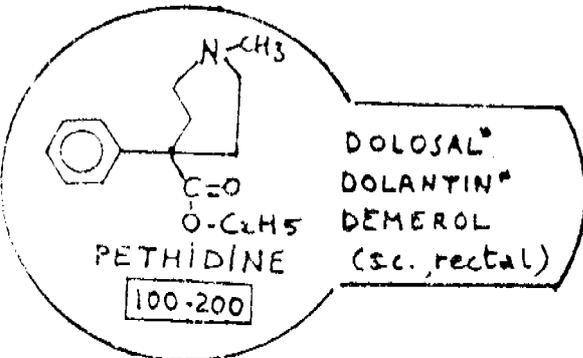
## I A. MORPHINIQUES: ⇒ PHARMACODÉPENDANCE. Tableau (B)

### (A - MORPHINE et DERIVÉS)

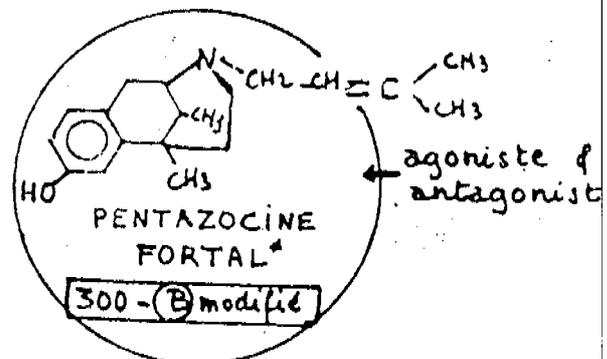


### (B. An. de synthèse (autres séries))

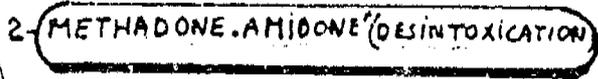
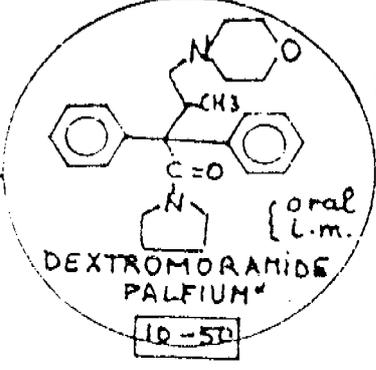
#### 1. D. PHENYLPIPERIDINE



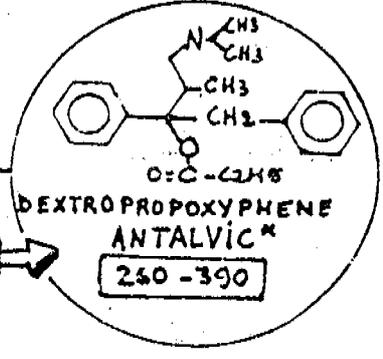
#### 2. D. BENZOMORPHAN



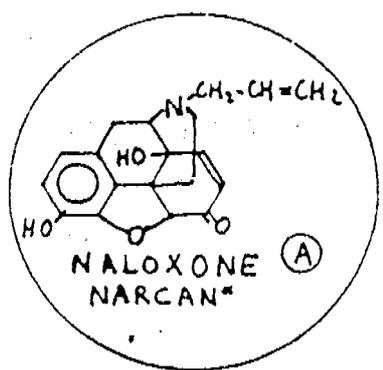
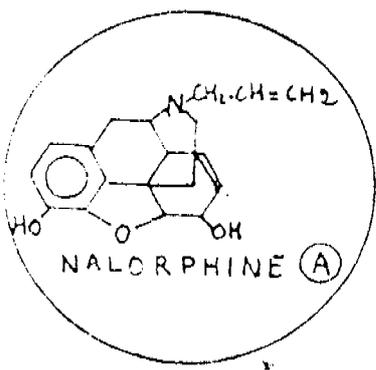
#### 3. D. DIPHENYLHEPTANE-ONE



pas de dépendance  
Tableau (A)



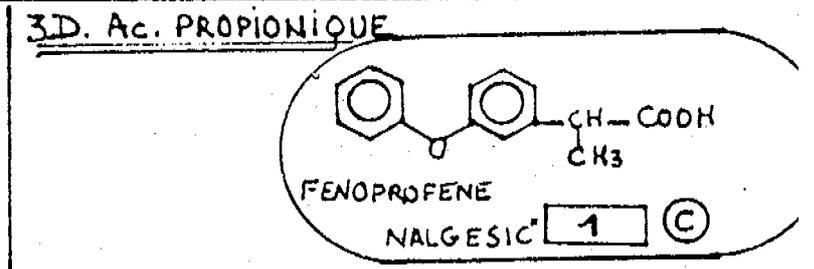
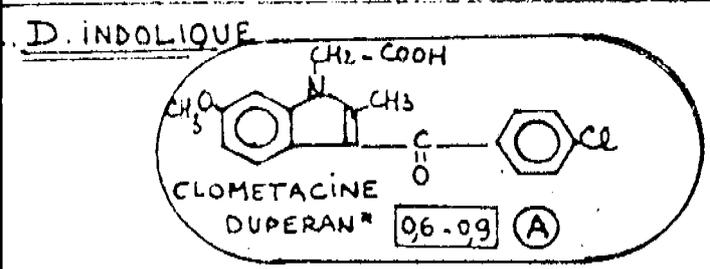
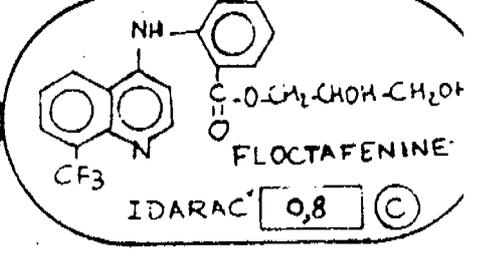
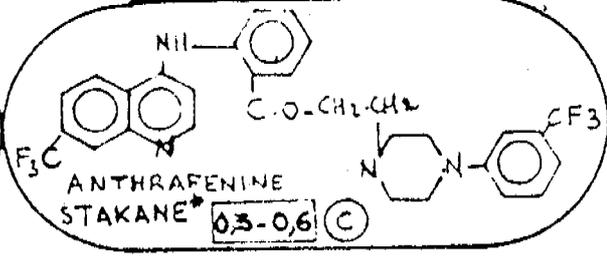
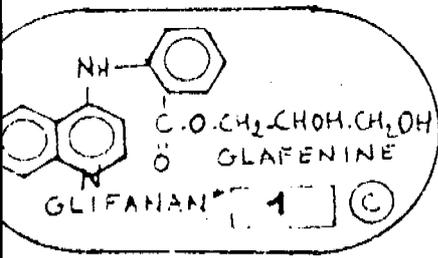
## C. ANTAGONISTES MORPHINIQUES



2) ANALGESIQUES non morphiniques. (doses journalières en g.)

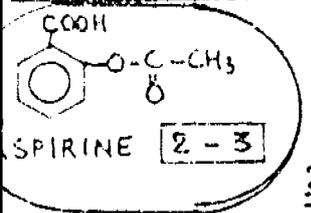
A. ANALGESIQUES PURS.

1. D. AMINO-4-QUINOLÉINE



B. ANALGESIQUES ANTIPYRETIQUES

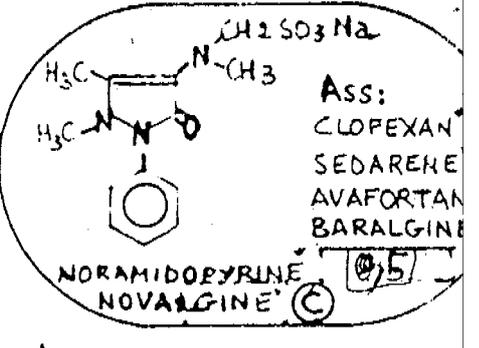
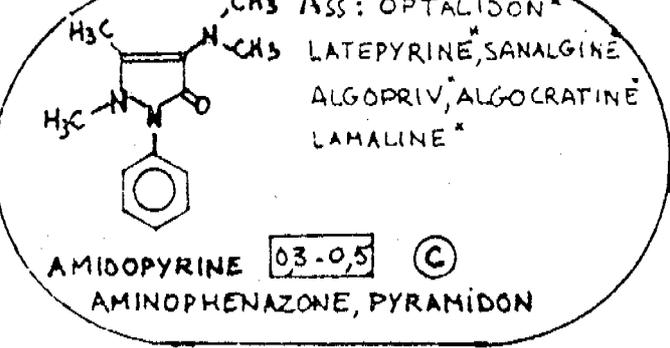
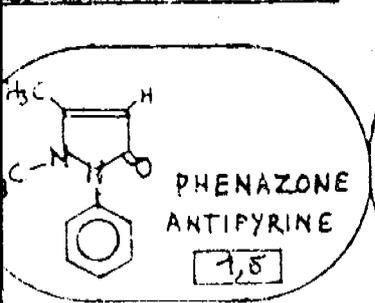
D. Ac. SALICYLIQUE:



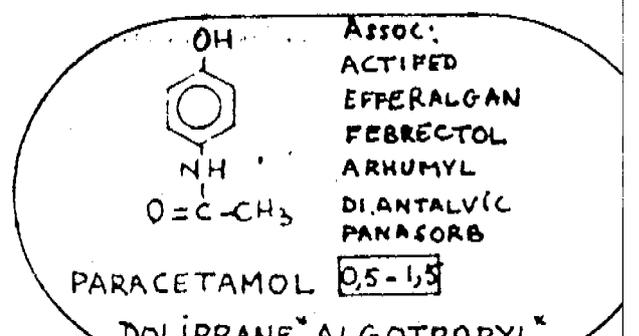
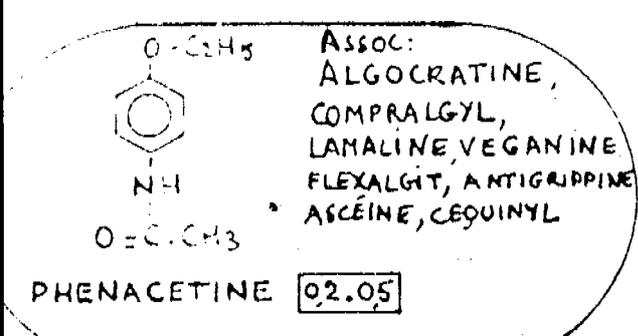
A. SIMPLES (BAYER, U.S. DURHON, VICARIO, SIPOA) A. ENFANT: JUVÉPIRINE, DEROL, CATM&I  
 A. SOLUBLES: CATALGINE, ASPEGIC  
 A. EFFERV.: ALKA-SELTZER (+V&C): SOLUCETYL, DEROL, UPSA, LIPHA  
 A. ENTERIQUES: (SAREIN, PH8, RHONAL) A. INJECT: ASPEGIC, IVEPIRINE.

2 D. SALICYLAMIDE: CRESOTANIDE (LA ANTIGRIPIINE), ETIENZAMIDE (LA KALMINE, TRANCALG)

D. PYRAZOLONE:



D. PARA-AMINOPHENOL:



C H A P I T R E   I I I

LES   ANTALGIQUES   PURS

A. - LES DERIVES DE L'AMINO-4-QUINOLEINE

A.1. La Glafénine

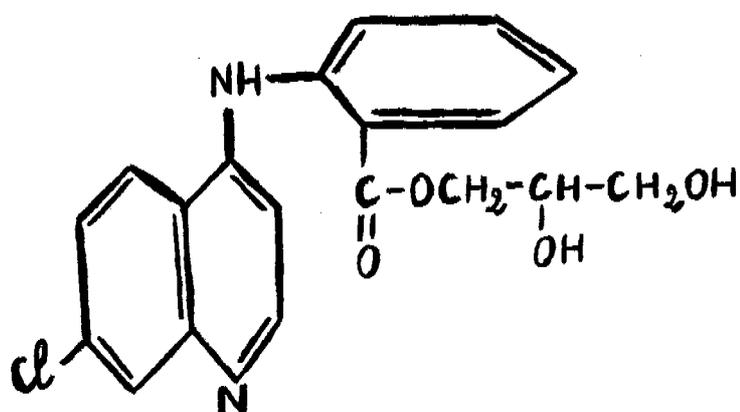
A.1.1. Historique : c'est à la suite de l'étude d'une nouvelle série d'antipaludéens que la glafénine a été découverte en 1964.

A.1.2. Structure chimique

Formée du noyau de l' amino-4-quinoléine et du noyau de l'acide anthranilique, la glafénine a une structure qui l'apparente aux antipaludiques schizonticides du type chloroquine.

4 [ 2' ( , - dihydroxy - propositcarbony ) phénylamino ]

7 - chloroquinoléine



GLAFENINE

ou  
 4 [ 2' (β, δ - dihydroxy-propoxycarbonyl)  
 phénylamino ] 7 - chloroquinoléine

Fig 4

### A.1.3. Propriétés pharmacodynamiques

A posologie égale, la glafénine a une activité analgésique légèrement supérieure à celle de l'acide acétyl salicylique (2) et peut parfois remplacer les morphiniques dans les douleurs intenses.

Chez l'homme elle est sans effet anti-inflammatoire.

La glafénine est uniquement employée comme analgésique, mais son utilisation est limitée par un phénomène de "tout ou rien"; il est donc inutile de poursuivre l'administration de glafénine au delà de trois jours s'il n'est pas apparu nettement un effet antalgique.

Cette particularité de l'action analgésique de la glafénine semble être due à un processus idiosyncrasique, donc liée aux individus et non à la douleur en cause (5).

Ce phénomène d'idiosyncrasie pourrait être d'origine enzymatique avec une des deux explications suivantes :

- 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 active, l'enzyme métabolise la drogue et la transforme en produit actif.

### A.1.4. Pharmacocinétique

a) Absorption : comme les autres dérivés amino-4-quinoléine la glafénine, per os, est en général bien absorbée par le tube digestif et passe rapidement dans la circulation sanguine.

b) Distribution : la concentration plasmatique maximale est atteinte en une à trois heures après administration orale de la glafénine; le taux sanguin s'abaisse progressivement pour devenir faible ou nul à la 7ème heure.

La valeur de cette concentration sanguine maximale est très variable suivant les individus et des écarts de 1 à 4 ont été observés chez des sujets dont les fonctions hépatique et rénale étaient normales.

La fonction ester de la glafénine est partiellement hydrolysée.

### c) Biotransformation

la glafénine est transformée dans l'organisme en glycérol + acide libre correspondant au 4 (0 - carboxy - phényl - amino) 7 - chloroquinoléine.

d) Excrétion

En général,  $\frac{2}{5}$  du produit sont éliminés par voie biliaire et  $\frac{1}{5}$  dans l'urine. La proportion de glafénine non transformée retrouvée dans l'urine est très variable (2 à 41 % de la dose ingérée dans les six premières heures).

Par voie urinaire le maximum d'élimination s'effectue entre deux à quatre heures après l'administration d'une dose unique.

A.1.5. Incidents et Accidents

a) Manifestations allergiques

La glafénine peut déclencher des accidents allergiques souvent aigus : urticaire généralisée, œdème de Quincke, choc anaphylactique. Les manifestations peuvent être cutanées et/ou muqueuses. L'urticaire peut être généralisée.

Ces manifestations allergiques se situent dans le type I de la classification de GELL et COOMBS (réactions d'hypersensibilité immédiate).

Ces accidents sont parfois spectaculaires, mais tous réversibles sans traitement ou sous corticoïdes et antihistaminiques.

Ils surviennent le plus souvent lors de la reprise de glafénine et même avec de faibles quantités de produit (1 ou 2 comprimés). Ils apparaissent 20 à 30 mn après absorption.

Ils sont une contre indication à la prise ultérieure de glafénine ( Glifanan\* , Adalgur\*) ou de substances de formule proche ( floctafénine, antrafénine) en raison d'une possible sensibilisation croisée avec ces dernières.

b) Atteintes rénales

La glafénine peut entraîner une insuffisance rénale par intoxication aigue.

Bien qu'inscrit au tableau C, ce médicament est délivré sur simple demande dans notre pays.

Cette automédication pourrait augmenter considérablement la fréquence des accidents rénaux.

b.1. Posologies massives: L'ingestion d'une dose de glafénine supérieure ou égale à 1.200 mg en prise unique provoque une insuffisance rénale aiguë organique.

Son évolution est bénigne, soit spontanément, soit sous furosémide, et la guérison sans séquelles est constante.

Vue tardivement, elle peut être oligo-amurique.

Histologiquement, c'est une néphrite tubulo-interstitielle au niveau du tube proximal.

b.2. Posologies normales: Des insuffisances rénales aiguës à la glafénine ont été signalées avec des doses thérapeutiques.

Andrieu et coll. cités par Safieddine Salah (5) rapportent un cas chez un sujet où l'absorption de 4 comprimés puis quelques jours plus tard, d'un seul comprimé a déclenché une anémie hémolytique avec oligurie puis insuffisance rénale mais sans hémoglobinurie.

Les auteurs retiennent un mécanisme immunologique, car un test de dégranulation des basophiles ayant été positif en présence de glafénine.

La glafénine peut donc entraîner une insuffisance rénale aiguë par toxicité directe (doses élevées) et parfois par un mécanisme immuno-allergique.

Par contre il y a eu des cas où des prises élevées et prolongées de glafénine n'ont souvent été suivies d'aucun effet rénal (5), ce qui fait penser à une prédisposition métabolique individuelle.

### b.3. Autres effets

- des anémies hémolytiques à la glafénine ont été observées chez des sujets porteurs d'un déficit en G 6 P D ou atteints d'une anémie sidéroblastique, et même chez des sujets n'ayant aucune de ces altérations (2).

- une légère somnolence peut être observée chez le vieillard ou après absorption d'alcool

- les dérivés de l'amino-4-quinoléfine ne provoquent pas d'hémorragie comme l'aspirine.

### Conclusion

La dose toxique de glafénine est modérée.

La néphropathie à la glafénine est réversible et ne survient pas obligatoirement avec des doses massives.

En cas d'insuffisance rénale la posologie doit être réduite, et un contrôle régulier de la fonction rénale est nécessaire lorsque l'administration de glafénine est prolongée.

Pour éviter les prises unitaires importantes, fractionner la dose journalière en plusieurs prises.

## A.2. Floctafénine et Antrafénine

Leurs structures sont proches de celles de la glafénine.

- La concentration sanguine maximale est atteinte en trente minutes à deux heures après administration orale de la Floctafénine (IDARAC\*) ou d'Antrafénine (STAKANE\*).

- Comme la glafénine, la Floctafénine et l'Antrafénine sont transformés en acides libres : acide floctafénique, acide antrafénique.

- La Floctafénine est éliminée par voie urinaire (40 %) et par voie biliaire (60 %) après hydrolyse de la fonction ester et oxydation du noyau aromatique suivie d'une glucuronon-conjugaison. Une fraction minime seulement est éliminée sous forme non modifiée.

L'Antrafénine est éliminée pour 40 % par voie rénale, pour une part importante sous forme de catabolites inactifs et le reste par voie biliaire.

Les effets secondaires de la Floctafénine et de l'Antrafénine sont superposables à ceux de la glafénine.

## B. - LES DERIVES INDOLIQUES ET DE L'ACIDE PROPIONIQUE

### 1. Dérivé indolique

CLOMETACINE : Dupéran\*

Dupéran\*- longue durée

De structure très voisine de celle de l'Indométacine, c'est un antalgique pur sans effet anti-inflammatoire. Très utilisé au début, il s'est révélé qu'elle entraîne des hépatites à forte dose, des gastralgies, la s'il somnolence.

A la suite des études de pharmacovigilance ayant prouvé le risque d'atteinte hépatique les décisions suivantes ont été prises en France (10):

- restriction d'emploi du Dupéran\* comprimé dosé à 150 mg
- retrait du Dupéran - longue durée compris dosé à 325 mg.

### 2. Dérivé de l'acide propionique

FENOPROFENE Nalgésic\*

Fenopron\*

C'est un antalgique pur possédant des propriétés anti-inflammatoires.

Anti-agrégant plaquettaire (moins que l'aspirine).

Il est peu utilisé.

C H A P I T R E   I V

LES   ANTALGIQUES   ANTIPYRETIQUES

## LES SALICYLES

### INTRODUCTION

Depuis des siècles les effets bénéfiques de l'écorce de saule sont connus. Le principal principe actif en a été isolé au 19ème siècle. Il s'agit de l'acide salicylique utilisé uniquement en externe.

En 1893 Hoffman met au point son dérivé acétylé : l'acide acétylsalicylique ou ASPIRINE commercialisé pour la première fois par la firme BAYER

L'Aspirine, chef de file des salicylés est le produit d'automédication de référence et représente une cause importante d'accidents, surtout chez l'enfant.

Il y a quelques années un nouvel antalgique de synthèse a été mis au point : le DIFLUNISAL. Il appartient à la série des salicylés.

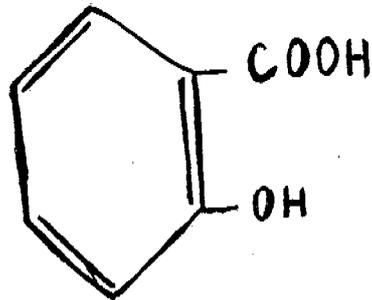
### ACIDE ACETYLSALICYLIQUE

#### 1. - Propriétés pharmacodynamiques

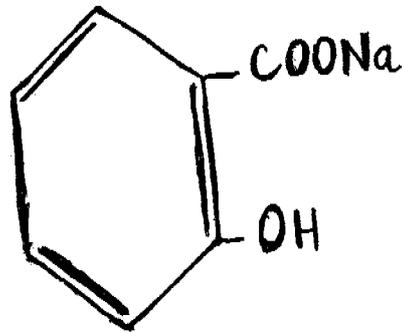
L'acide acétylsalicylique est le plus employé; et à ce jour il n'existe aucun salicylé qui lui soit supérieur sur le plan thérapeutique.

##### a - Action antalgique

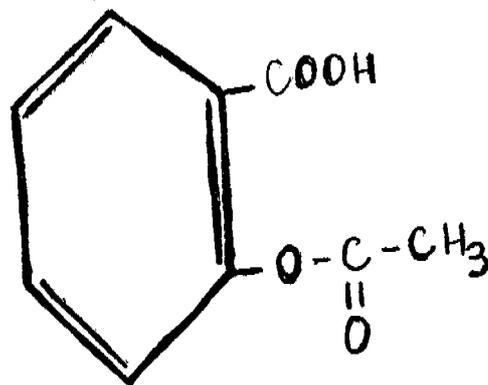
Seules les douleurs d'intensité modérée sont soulagées par l'aspirine : céphalées, myalgies, arthralgies etc...



Acide salicylique



Salicylate de Sodium



Acide acétyl salicylique

Fig 5

Les douleurs viscérales sont moins sensibles.

Les formes injectables sont souvent plus efficaces, permettant parfois d'éviter l'usage des Morphiniques.

L'avantage, c'est que cette action analgésique n'amène pas de pharmacodépendance et la toxicité est plus faible que celle des analgésiques narcotiques.

b - Action antipyrétique

Les salicylés diminuent la fièvre indépendamment de l'origine de celle-ci. La température du corps est maintenue par un équilibre entre production et perte de chaleur.

Les salicylés abaissent la température en augmentant la déperdition de chaleur par vasodilatation périphérique et production accrue de sueur.

Les endotoxines bactériennes et les virus entraînent la libération de pyrogènes. Ces pyrogènes augmentent la production des prostaglandines E qui provoquent la fièvre par action sur le centre thermorégulateur hypothalamique.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines serait le mécanisme primaire de l'action antipyrétique des salicylés.

c - Action Anti-inflammatoire

L'aspirine est surtout active sur les phases précoces de l'inflammation comme les autres salicylés en général.

Cet effet anti-inflammatoire s'explique par le fait que les salicylés inhibent la synthèse des prostaglandines, réduisent en intensité la réaction vasculaire, diminuent la migration des polymucléaires et des monohistiomacrophages.

L'action anti-inflammatoire est obtenue à fortes doses. Cette propriété est exploitée dans les maladies rhumatismales.

d - Action uricosurique

A fortes doses, les salicylés inhibent la réabsorption de l'acide urique par le tubule proximal, favorisant ainsi son élimination (hyperuraturie).

A faibles doses, ils diminuent l'élimination urinaire de l'acide urique.

e - Action sur l'appareil respiratoire

Les salicylés ont un effet stimulant sur la respiration, à la fois indirect et direct. L'effet direct, important à doses toxiques, se manifeste par une hyperpnée avec perturbation de l'équilibre acido-basique. L'évolution vers l'acidose respiratoire et métabolique est à redouter, particulièrement chez l'enfant.

L'effet indirect des salicylés consiste en un accroissement de la consommation d'oxygène et de la formation de  $\text{CO}_2$  entraînant l'augmentation de l'amplitude respiratoire.

f - Action sur les glandes endocrines

Les salicylés modifient la fonction thyroïdienne lors d'un traitement prolongé. En effet l'Aspirine inhibe la fixation des hormones thyroïdiennes aux protéines plasmatiques : l'élévation du taux de ces hormones libres provoque une diminution de la sécrétion de thyro-stimuline hypophysaire.

g - Action anti-agrégante plaquettaire

Même à doses faibles, les salicylés diminuent l'agrégation plaquettaire, ce qui entraîne constamment un allongement du temps de saignement.

L'administration de 650 mg d'Aspirine double le temps de saignement pour une période de 4 à 7 jours (7).

Cette propriété de l'Aspirine est actuellement très utilisée dans les thromboses lors de traitements curatif ou préventif.

h - Action sur les érythrocytes

L'Aspirine agit très rarement sur les hématies. Lors d'un traitement au long cours une diminution de la demi-vie des hématies peut être observée. Une hémolyse peut être provoquée par l'Aspirine chez les sujets souffrant d'un déficit en G - 6 P.D.

i - Action sur le tractus digestif

L'Aspirine entraîne des altérations de la muqueuse gastrique par plusieurs mécanismes: réduction de la sécrétion du mucus protecteur, saignements sous muqueux, retro-diffusion des ions Ht.

Les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens exercent à des degrés divers le même type d'effet sur le tractus digestif, et sont donc contre indiqués chez des malades ayant des antécédents d'ulcères gastriques.

j - Action sur la gestation et le travail

L'Aspirine n'est pas tératogène pour l'espèce humaine. Un traitement prolongé par l'Aspirine à fortes doses peut provoquer une augmentation de la durée de gestation et de la durée du travail.

2 - Pharmacocinétique de l'acide acétyl salicylique

- a - Absorption

L'aspirine, acide faible de  $P K_a$  3,5 est très rapidement absorbée au niveau du tube digestif.

Après administration orale l'aspirine apparaît dans le plasma au bout de 30 minutes et la salicylémie atteint un taux maximum au bout de deux heures.

A l'état non ionisé, l'aspirine liposoluble peut franchir la membrane digestive par un mécanisme de diffusion passive.

Le milieu gastrique (  $PH = 1$  à  $3$  ) facilite la forme non ionisée et permet une absorption rapide.

L'absorption dans la partie supérieure de l'intestion grêle ( $PH = 6$ ) est moins importante que dans l'estomac, mais une grande quantité d'aspirine pénètre à ce niveau en raison des mouvements péristaltiques et de l'importante surface de contact des microvillosités intestinales.

b - Distribution

L'Aspirine diffuse rapidement dans la plupart des compartiments de l'organisme. Elle franchit la barrière placentaire, passe dans le lait, traverse aussi la barrière hémato-méningée.

La majeure partie de l'Aspirine se lie fortement aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine.

c - Biotransformation (voir figure 6.1 ; Page 31 )

L'Aspirine est faiblement hydrolysée au niveau gastro-intestinal. L'hydrolyse se fait au passage hépatique et par les estérases sanguines, et hépatiques et tissulaires.

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

La biotransformation se poursuit en grande partie au niveau hépatique par :

- glycoïne-conjugaison qui conduit à l'acide salicylurique
- glucurono-conjugaison qui donne un phénoxy-glycuronide
- pour une faible part, par oxydation en acide gentisique

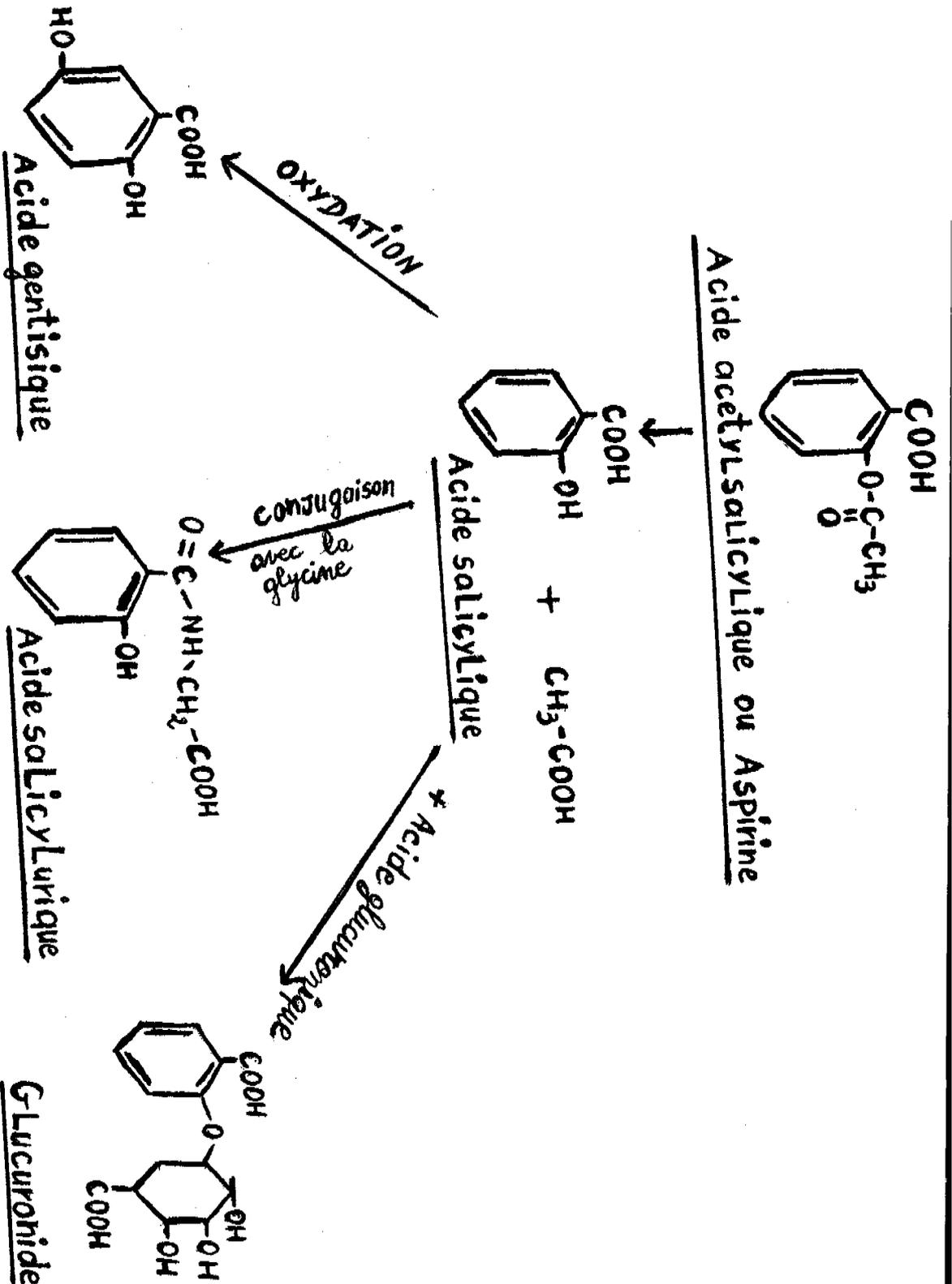


Fig 6

METABOLISME DE L'ASPIRINE

d - Elimination

L'Aspirine et ses métabolites sont excrétés essentiellement par le rein, avec une filtration glomérulaire, une réabsorption tubulaire et une sécrétion tubulaire proximale.

3. Incidents et Accidents

a - Troubles digestifs

a.1 - Données générales

Le premier travail sur les hémorragies digestives médicamenteuses après ingestion d'acide acétyl salicylique remonte à une cinquantaine d'années (5).

L'évaluation du risque thérapeutique reste imprécise car les ulcères aigus apparaissent fréquemment, en dehors de toute médication, si bien que la coïncidence fortuite vaut sans doute pour un bon nombre de cas.

Le risque d'accident croît beaucoup avec certaines associations médicamenteuses : par exemple Aspirine + anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Certains arthrosiques torturés par leurs douleurs absorbent des doses invraisemblables d'antalgiques divers : plusieurs comprimés à la fois, sans tenir compte de la posologie.

Les salicylés et en particulier l'Aspirine sous forme de comprimés simples le plus souvent en cause.

L'Aspirine apparaît d'autant plus ulcérogène qu'elle est ingérée isolément, sans aliment, et à forte dose sans être dissoute préalablement.

Les suppositoires d'Aspirine semblent être rarement en cause, de même que les formes injectables.

a.2 - Données cliniques

Chez la plupart des patients les salicylés ont des propriétés irritantes et même corrosives sur la muqueuse gastro-intestinale suivant les doses et la durée du traitement.

On observe des troubles gastriques, des nausées et vomissements, ainsi que des dyspepsies, des gastrites et dans certains cas des ulcères.

Les différentes lésions sont mieux connues depuis l'avènement de la fibroscopie digestive.

Les ulcérations aiguës sont les lésions les plus fréquemment observées après prise d'Aspirine.

- Une dose usuelle provoque chez certains sujets un saignement qui n'excède pas 1 à 5 ml de sang par 24 heures; les hémorragies digestives restent donc le plus souvent minimales. Les hémorragies macroscopiques sont beaucoup plus rares et apparaissent le plus souvent chez des malades présentant des antécédents digestifs : ulcère gastrique ou duodénal.
- Des doses excessives d'Aspirine entraînent des gastrites hémorragiques multi-érosives.

Selon CONTE et coll. cités par Safieddine Salah (5) un sujet normal non atteint d'ulcère gastro-duodénal et qui absorbe 18 comprimés d'Aspirine à 0,50 g (dose forte) en 3 jours, perd dans ses selles environ 10 ml. de sang.

Ainsi l'Aspirine favorise non seulement la survenue d'un ulcère gastrique chronique, mais aussi le déclenchement d'une hémorragie digestive en rapport avec cette lésion.

De nombreuses lésions préexistantes peuvent saigner après prise d'Aspirine, qu'il s'agisse d'ulcère gastro-duodénal, de hernie hiatale, de cancer gastrique, de varices œsophagiennes, de gastrectomie.

### a.3 - Mécanisme

Les lésions gastriques sont dues à des facteurs locaux et généraux. L'un des facteurs locaux est l'action résultant du caractère acide propre à la molécule. L'Aspirine peut s'accumuler à l'intérieur de la cellule et entraîner un effet toxique local.

Les facteurs généraux semblent en rapport avec les propriétés anti-inflammatoires de l'Aspirine qui inhibe la synthèse des prostaglandines impliquées dans la genèse de l'inflammation.

Ces prostaglandines assurent aussi le contrôle de l'acidité gastrique et l'intégrité de la couche de mucus qui protège l'estomac.

L'Aspirine en inhibant les prostaglandines engendre des érosions et des ulcérations gastriques.

De même la destruction de la barrière muqueuse autorise la diffusion des ions  $H^+$ , avec pour conséquence l'apparition de lésions sous-muqueuses.

a.4 - Conclusion

Les salicylés sont les produits les plus incriminés dans la survenue d'hémorragies digestives médicamenteuses. Mais le risque d'hémorragie digestive extériorisée est faible.

Par rapport à l'énorme consommation de ces produits la fréquence des accidents reste limitée : selon CONTE et coll. cités par Safieddine Salah un français sur dix environ, consomme au moins un comprimé d'Aspirine; si on évalue pour la France à une centaine par jour, le total d'hémorragies digestives sérieuses, on arrive à une proportion très approximative d'une hémorragie sérieuse par environ 50.000 sujets ingérant ce médicament, ce qui constitue un risque acceptable.

A doses excessives le danger demeure car les hémorragies extériorisées surviennent souvent.

b. - Réactions allergiques

Les allergies à l'Aspirine sont rares et souvent bénignes, mais peuvent être dramatiques.

Ces accidents peuvent se traduire par : rhinorrhée, urticaire, crise d'asthme, oedème de Quincke, choc anaphylactique.

Le mécanisme de ces complications n'est certainement pas uniquement d'hypersensibilité immédiate car implique probablement le mécanisme d'action sur la biosynthèse des prostaglandines.

c. - Troubles neurologiques

Apparaissent généralement en cas de surdosage. Ils consistent surtout en troubles auditifs (vertiges, bourdonnements d'oreilles, surdité) qui s'atténuent ou disparaissent aux doses thérapeutiques.

On peut observer aussi des nausées et vomissements d'origine centrale.

d. - Altérations de la crase sanguine

Elles sont dues à des troubles de la coagulation.

Il y a diminution de l'agrégation et de l'adhésion des plaquettes entraînant ainsi un allongement du temps de saignement.

e. - Déséquilibre acido-basique et trouble métabolique

L'Aspirine provoque une alcalose respiratoire qui est rapidement compensée par une augmentation de l'excrétion rénale de bicarbonate accompagnée d'une fuite de cations.

Lors d'une intoxication salicylée, cette alcalose respiratoire compensée initiale est rapidement suivie de l'apparition d'une acidose mixte, à la fois métabolique et respiratoire.

Les nourrissons et les petits enfants sont beaucoup plus sensibles à ces effets.

f. - Atteintes rénales

La toxicité rénale de l'Aspirine reste toujours discutée. Les résultats des différents travaux divergent. D'une part l'Aspirine est mise hors de cause, d'autre part elle est reconnue néphrotoxique à dose antirhumatismale dans les traitements à long terme.

g. - Intoxication aiguë

L'intoxication aiguë est particulièrement fréquente chez l'enfant, d'une part en raison de la fréquence des accidents ménagers à l'Aspirine, d'autre part en raison de la particulière sensibilité de l'enfant aux troubles hydroélectrolytiques.

La dose toxique chez l'enfant est de 150 mg/kg/j.  
Chez l'adulte : 10 grammes.

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

Dans un second temps apparaît une acidose mixte, 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.

## LES DERIVES DU PARA-AMINOPHENOL

### A - INTRODUCTION

L'acétanilide est le premier dérivé de l'aniline utilisé comme analgésique antipyrétique; mais elle n'est plus utilisée à cause de sa toxicité.

D'autres dérivés de l'aniline furent expérimentés et en 1887, HINSBERG et KAST introduisent en thérapeutique la phénacétine. Le paracétamol ou acétaminophène devient un médicament en 1893 grâce à VON MERING mais il connaît un réel essor à partir de 1950 surtout dans les pays anglo-saxons.

Le paracétamol et le métabolite actif de la phénacétine et de l'acétanilide dont il possède les activités analgésiques et antipyrétiques sans en partager les effets méthémoglobinisants. La phénacétine, en raison de sa toxicité a été remplacée dans certaines spécialités par le paracétamol.

### B. - STRUCTURE DES DERIVES DU PARA-AMINOPHENOL

( voir figure ) Page 37 )

### C. - PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

#### 1. Action analgésique

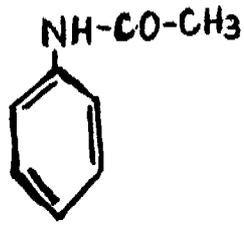
La phénacétine et le paracétamol ont une antalgie d'intensité comparable à celle de l'aspirine et soulagent le même type de douleurs : céphalées, douleurs d'origine musculaire ou articulaire, névralgies.

Leur mécanisme d'action reste encore discuté.

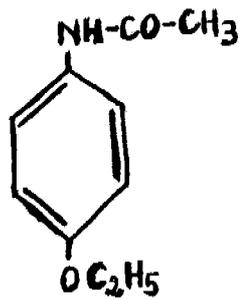
A doses thérapeutiques les dérivés du para-aminophénol sont dépourvus de propriétés anti-inflammatoires.

#### 2. Action antipyrétique

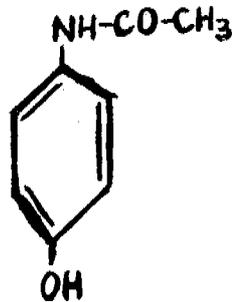
Les dérivés du para-aminophénol agissent sur la fièvre par le même mécanisme que les salicylés.



Acétanilide



Phénocétine



Paracétamol

Fig 7

DERIVÉS DE L'ANILINE ou DU PARA-AMINOPHÉNOLE

### 3 - Effet sur le psychisme

Une dose quotidienne de 1 à 2 grammes de phénacétine entraîne une sensation d'euphorie rappelant une intoxication légère par l'alcool.

Ces effets sur le psychisme, associés à l'analgésie amènent certains sujets à abuser de la phénacétine responsable d'accidents de toxicité chronique.

A l'interruption du traitement un état d'irritabilité et des céphalées se manifestent, incitant le sujet à poursuivre la prise de phénacétine, ce qui augmente la toxicité.

De tels incidents n'ont pas été signalés avec le paracétamol.

## D. - PHARMACOCINETIQUES

### 1. - De la phénacétine

#### a - Absorption

La résorption digestive de la phénacétine est rapide et complète. Elle s'effectue au niveau de la muqueuse gastrique.

#### b - Distribution

La concentration plasmatique maximale est atteinte une à deux heures après ingestion de phénacétine.

#### c - Biotransformation ( voir figure 8 )

La phénacétine est transformée au niveau hépatique selon trois voies métaboliques :

- la plus importante quantitativement est l'hydrolyse de la fonction éther avec libération de N - Acétyl- para - aminophénol (paracétamol) qui correspond à 75 à 80 % de la dose administrée.

- L'oxydation directe du noyau aromatique de la phénacétine entraîne la formation de phénols, hydroxy -2 et 3 - phénacétine.

- L'hydrolyse de la fonction amide donne la phénétidine qui subit une hydroxylation sur l'azote ou en position 2 du noyau aromatique.

Les différents composés phénoliques formés sont ultérieurement sulfo- ou glucuronocconjugués, moins de 1 % de la phénacétine est excrétée sous forme non modifiée dans l'urine.

#### d - Excrétion

L'élimination est rénale sous forme de dérivés conjugués du paracétamol.

## 2 - Du paracétamol

### a. - Absorption

Le paracétamol est rapidement et complètement absorbé par le tube digestif. Cette absorption est plus importante au niveau de l'intestin grêle que dans l'estomac.

### b. - Distribution

- La concentration plasmatique maximale est atteinte 30 à 90 minutes après administration du paracétamol (13)
- la demi-vie dans le sang est de l'ordre de deux heures.

La liaison du paracétamol aux protéines plasmatiques est négligeable aux doses thérapeutiques.

Il est distribué à tous les tissus, les graisses exceptées; les concentrations les plus fortes sont retrouvées au niveau du foie et des reins.

### c. - Biotransformation ( voir figure 9 )

Les biotransformations ont lieu dans le foie, sous l'influence du système enzymatique microsonique.

- Le paracétamol est presque entièrement métabolisé par conjugaison de la fonction phénol avec l'acide glycuronique et l'acide sulfurique.

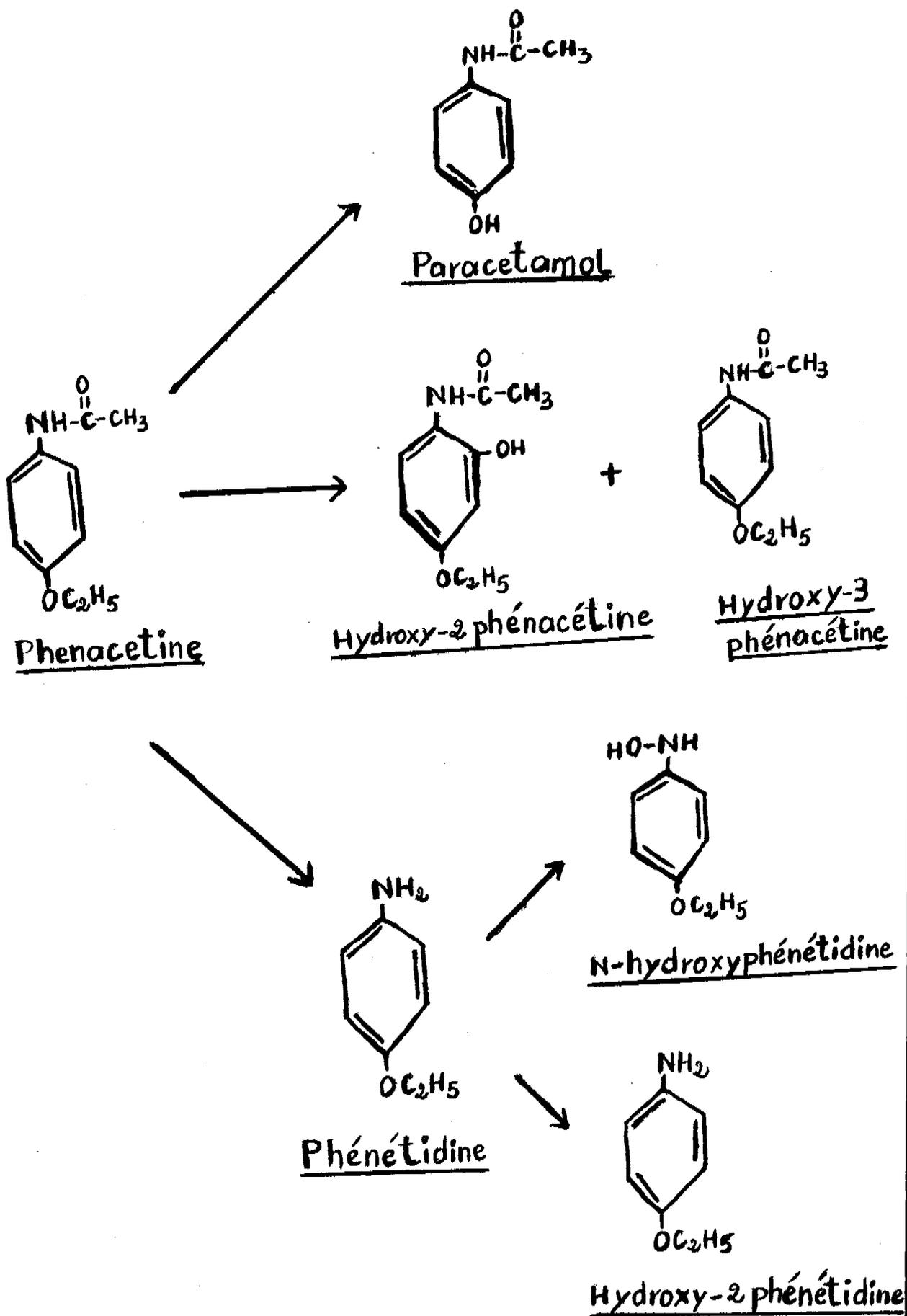
- Des doses excessives mettent en jeu l'activité oxydasique des microsomes, entraînant ainsi la production de métabolites intermédiaires, détoxiqués grâce au glutathion, éliminés sous forme de dérivé mercapturique et de conjugué à la cystéine.

- Mais en cas de surdosage, les réserves hépatiques en glutathion sont débordées et les métabolites se fixent sur des macromolécules essentielles à la vie de l'hépatocyte induisant une nécrose.

Ceci explique le paradoxe marqué entre la bonne tolérance habituelle du paracétamol aux doses normales et son importante hépatotoxicité à fortes doses.

### d. - Excrétion

L'élimination du paracétamol se fait par le rein, essentiellement sous forme conjuguée.



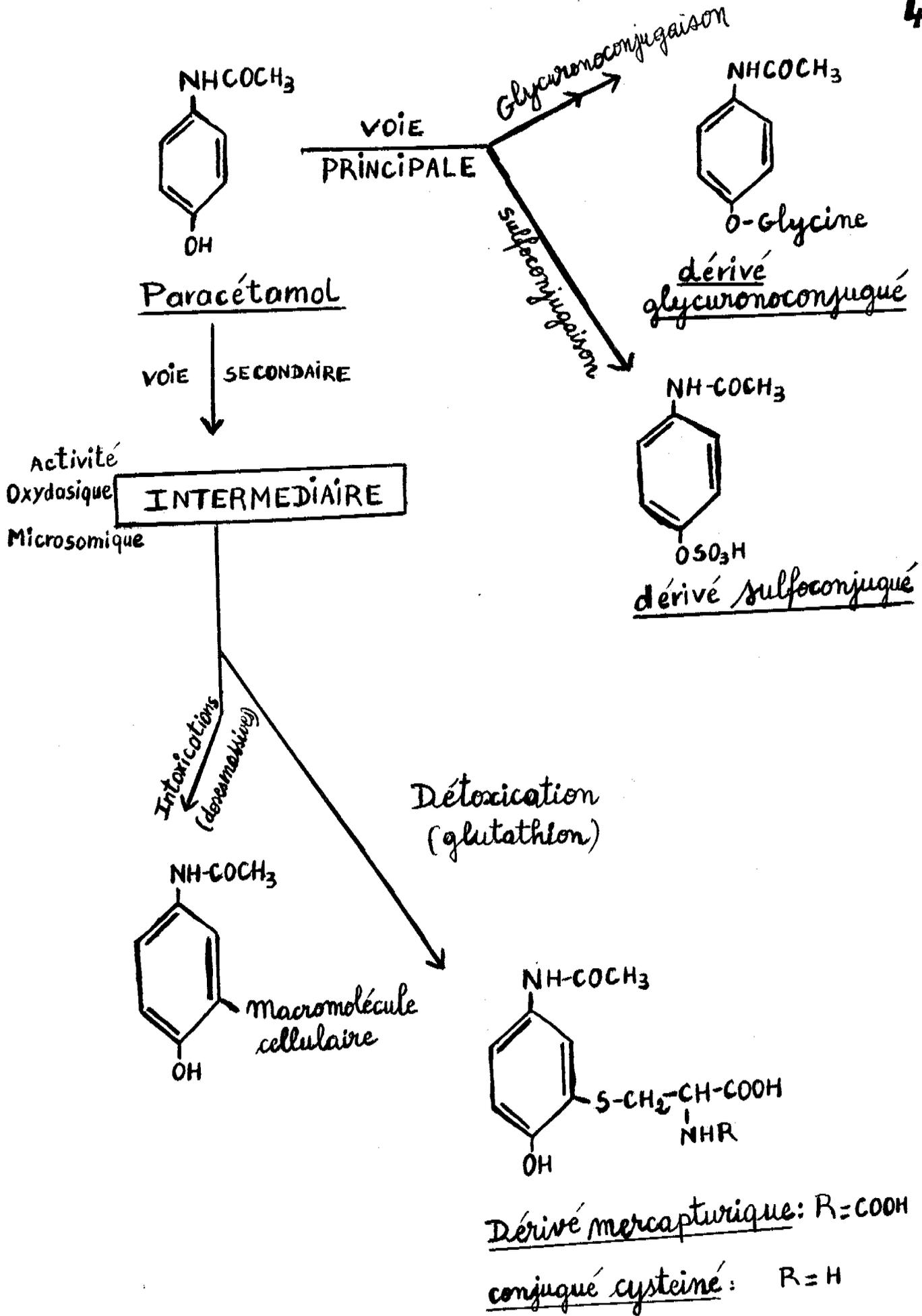


Fig 9 Biotransformation du Paracétamol

E. - INCIDENTIS ET ACCIDENTIS

1. - La Phénacétine

a - Atteintes rénales

La phénacétine a été mise en cause dans la survenue de néphropathie depuis une quarantaine d'années.

Elle est presque toujours associée à divers autres produits : caféine, codéine, salicylés, pyrazolés, ce qui a entraîné l'appellation de "néphropathie aux analgésiques"

De nombreux travaux ont confirmé les manifestations rénales dues à la consommation pendant des années de spécialités contenant de la phénacétine.

La dose totale de phénacétine responsable de l'apparition de cette néphropathie est difficile à préciser, les malades ayant tendance à minimiser l'abus du médicament. On admet une dose moyenne de un gramme par jour pendant un an.

C'est une néphropathie tubulo-interstitielle.

Ces lésions rénales ont été attribuées à des mécanismes toxiques et immunologiques.

L'hydroxy 2 phénétidine est le métabolite le plus impliqué dans l'effet toxique pour le rein; il possède une forte concentration à ce niveau.

L'hypothèse d'un mécanisme immunologique s'accorderait avec la progression rapide de la néphropathie lorsque le sujet reprend de la phénacétine après une interruption.

D'autres mécanismes pourraient intervenir dans la néphrotoxicité de la phénacétine : facteurs infectieux, conditions d'hydratation.

Les substances associées à la phénacétine ont été aussi mise en cause dans la néphropathie car bloquent en partie la dégradation de la phénacétine en paracétamol (dénué de néphrotoxicité) au profit des métabolites toxiqués.

Il existe de grandes variations individuelles dans la survenue de ces manifestations rénales.

b. - Action sur les éléments figurés du sang

La phénacétine et, très rarement le paracétamol sont responsables d'anémies hémolytiques se manifestant à l'examen microscopique par la fragmentation et l'aspect irrégulier des hématies, l'apparition de granulations basophiles de Heinz, d'une hyperréticulocytose compensatrice et, du point de vue biochimique par la formation de méthémoglobine et de sulfhémoglobine.

L'anémie et la cyanose restent le plus souvent modérées.

Deux mécanismes sont impliqués dans l'apparition de ces accidents hémolytiques :

- une toxicité directe qui se manifeste par l'oxydation du glutathion et des composants qui stabilisent la membrane des hématies. Plus que la phénacétine, ce sont les catabolites provenant de son oxydation hépatique tels que l'hydroxy 2 phénétidine, qui sont responsables de cette toxicité.

- Une réaction immunitaire qui aboutit à la fixation du complexe antigène - anticorps à la surface des hématies, provoquant l'activation du complément et l'altération de la membrane érythrocytaire.

C'est surtout lors d'une intoxication aiguë ou d'un surdosage chronique qu'apparaissent progressivement l'action sur les éléments du sang.

Les leucocytes et les plaquettes ne sont généralement pas affectés par les dérivés du para-aminophénol.

c. - Atteintes diverses

Des tumeurs ont été décrites par certains auteurs chez des malades abusant d'analgésiques contenant de la phénacétine.

Des cas de splénomégalies ont été signalés par abus de phénacétine. La splénomégalie disparaît à l'arrêt de l'abus, et réapparaissait lorsque l'abus était repris.

Un rétrécissement de l'uretère peut être observé avec plus de trois kilogrammes de phénacétine.

## 2 - Le Paracétamol

### a. - Atteintes hématologiques

#### a.1 - Lignée rouge

Des cas isolés d'anémies hémolytiques sont signalés chez des sujets porteurs d'un déficit en G-6-PD après absorption de paracétamol (13).

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 toutefois très inférieure à celle produite par une dose équivalente de phénacétine (5).

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

#### a.2 - Lignée blanche

A dose thérapeutique, aucun effet néfaste du paracétamol ne se produit sur la numération et la formule leucocytaire.

Dans les intoxications aiguës, on observe parfois une hyperleucocytose. Des cas d'agranulocytose ont été signalés (13); mais l'imputabilité du paracétamol est douteuse parcequ'il était associé à d'autres médicaments. L'incidence du paracétamol semble faible pour la lignée blanche.

#### a.3 - Plaquettes et facteurs de coagulation

Plusieurs observations ont mis en évidence un effet thrombopéniant du paracétamol. Le mécanisme évoqué serait d'origine immulogique.

Mais les dossiers bien documentés à ce sujet restent exceptionnels.

Contrairement à l'aspirine, le paracétamol n'a pas d'effet sur les fonctions plaquettaires.

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 coagulants du à l'atteinte hépatique.

a.4 - Moelle osseuse

De rare cas de panytopénie avec aplasie médullaire sont signalés mais la responsabilité du paracétamol est discutable, du fait de son association avec d'autres médicaments.

En conclusion les atteintes sanguines attribuées au paracétamol sont exceptionnelles et très discutées.

b. - Atteinte rénale

La parenté chimique entre la phénacétine et le paracétamol fait penser à une néphrotoxicité du paracétamol.

La néphrotoxicité de la phénacétine et ses deux métabolites : la phénétidine et l'hydroxy 2 - phénétidine est prouvée.

Ces métabolites n'apparaissent pas lors de la métabolisation du paracétamol.

Malgré la grande consommation du paracétamol, les nombreuses études effectuées (2, 5, 13) soulignent qu'il semble sans danger pour le rein aux doses thérapeutiques.

C'est surtout en cas de surdosage que la néphrotoxicité du paracétamol peut se révéler, sous la forme d'une insuffisance rénale aiguë avec nécrose tubulaire. La pathogénie est très controversée.

Elle pourrait relever soit d'un effet néphrotoxique, spécifique du paracétamol et indépendant des altérations hépatiques, soit être une des conséquences des lésions hépatiques.

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

Sur le plan épidémiologique notons que la diminution de la consommation de phénacétine et son remplacement progressif par le paracétamol a fait décroître la fréquence de néphropathie aux analgésiques en Ecosse (5).

La néphrotoxicité du paracétamol aux doses thérapeutiques semble exceptionnelle.

c. - Atteinte hépatique

c.1.- En cas de surdosage

La survenue d'une nécrose hépatique est le principal danger lors d'une intoxication aiguë par le paracétamol.

L'hépatotoxicité peut se révéler dès la posologie de 125 mg/kg. En général elle se manifeste pour des doses de 10 à 15 grammes chez l'adulte.

L'utilisation du paracétamol dans le but suicidaire est plus fréquente en Grande Bretagne et aux Etats-Unis qu'en France.

c.1.1. Anatomie des lésions

Les lésions sont généralement de type nécrose centro-lobulaire. L'expérimentation animale a montré une nécrose centro-lobulaire (5). Chez l'homme dans les cas d'intoxication aiguë, les lésions histologiques sont très semblables à celles retrouvées chez l'animal.

Macroscopiquement le foie est petit, souvent congestionné et la nécrose prend l'aspect de petite zone brun-jaunâtre de 2 à 3 mm de diamètre.

Au microscope on retrouve les mêmes signes de nécrose centro-lobulaire. Il y a régénération du tissu hépatique en cas d'évolution favorable.

c.1.2. Clinique

Du point de vue clinique, l'évolution des lésions suit quatre phases :

- dans les heures qui suivent l'absorption du produit, le malade ne se plaint de rien ou parfois présente des troubles digestifs (nausées, vomissements) selon la quantité de produit ingéré. La conscience n'est pas perturbée.

- A la fin des 24 premières heures, les troubles digestifs s'accroissent : 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 3ème ou 4ème jour mais parfois plus tôt. Les transaminases sont très élevées.

L'ictère apparaît au 3ème jour en moyenne, il y a une hépatomégalie.

- Jusqu'au 5ème ou 6ème jour il y a une progression très rapide de la maladie vers l'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 paracétamol, apparemment efficace et sécurisant peut devenir dangereux voire mortel en cas d'abus.

### c.1.3. Mécanisme de l'intoxication hépatique

La détoxication oxydative du paracétamol est assurée par le système enzymatique microsomique (cytochrome P 450).

Aux doses thérapeutiques, pendant une durée raisonnable, les métabolites intermédiaires du paracétamol sont détoxiqués grâce au glutathion qui les capte; aucun trouble hépatique n'apparaît.

L'élimination se fait sous forme de conjugué à la cystéine et de dérivé méroapturique.

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

### c.2. En utilisation thérapeutique

la tolérance hépatique du paracétamol, aux doses thérapeutiques, est généralement bien admise.

Cependant, depuis 1977, des observations de lésions hépatiques, survenues au cours d'un traitement prolongé, à doses thérapeutiques ou sub-thérapeutiques de paracétamol ont été rapportées (13).

Dans la majorité des cas, il s'agit d'une hépatite cytolytique aiguë. Le mécanisme de ces lésions est inconnu.

La prudence s'impose donc dans la posologie usuelle.

d. - Atteintes diverses

d.1. Réactions allergiques

Les réactions allergiques au paracétamol sont exceptionnelles. Elles peuvent se manifester par de simples rashes cutanés, des érythèmes, des urticaires.

d.2. Grossesse et Allaitement

Le paracétamol 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 chez la mère, la mort foetale est possible, mais dans certains cas, la grossesse a pu être menée à terme après traitement avec la N-acétyl-cystéine. Le passage du paracétamol dans le lait maternel peut être à l'origine de manifestations cutanées chez le nouveau-né allaité. Aucun autre effet n'a été constaté lors de l'allaitement lorsque la mère utilise des doses thérapeutiques.

## LES DERIVES DE LA PYRAZOLONE

### A - INTRODUCTION

Trois dérivés de la pyrazolone sont utilisés comme analgésiques :

- la phénazone ou antipyrine, pratiquement abandonnée, mais persiste encore dans quelques spécialités
- l'aminophénazone ou amidopyrine
- la noraminophénazone ou noramidopyrine qui est le dérivé N - méthylé de l'aminophénazone.

#### 1. - Historique

L'antipyrine a été introduite en thérapeutique en 1884 par KNORR qui la synthétisa en condensant la phénylhydrazine avec l'acétate d'éthyle ; l'hydrazone obtenue est cyclisée et méthylée pour donner l'antipyrine.

L'amidopyrine fut introduite quelques années plus tard en 1896 par KNORR et STOLTZ en Allemagne sous le nom de Pyramidon.

La noramidopyrine ou dipyrone ou métamizol, résulte des recherches de FARBWERKE HOECHST Ag en 1921 pour obtenir une pyrazolone hydrosoluble sans que le spectre d'activité de l'aminophénazone soit réduit.

La phénylbutazone possède le même noyau pyrazole, mais elle est en général située dans la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

#### 2 - Structure chimique ( voir figure 10)

### B - PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

Les dérivés de la pyrazolone sont analgésiques, antipyrétiques et faiblement anti-inflammatoires.

#### 1. - Action antipyrétique

L'antipyrine, l'amidopyrine et la noramidopyrine ont en général une bonne action antipyrétique s'exerçant par le même mécanisme.

Ils augmentent les pertes de chaleur par vasodilatation cutanée.

Ils entraînent un appel d'eau tissulaire : la volémie est ainsi augmentée, entraînant une abondante sudation, et une hyperventilation, d'importantes quantités de calories sont ainsi perdues.

## 2 - Action analgésique

Leur action analgésique est supérieure à celle des salicylés et des dérivés du para-aminophénol.

### a. - Antipyrine - Analgésine - Phénazone

Son action analgésique est plus faible que celle de l'Amidopyrine et la Noramidopyrine. Cette action est due à la dépression directe des centres hypothalamiques de la douleur.

### b. - Amidopyrine - Aminophénazone - Pyramidon\*

Exerce une action analgésique par dépression directe des centres hypothalamiques de la douleur et par action directe sur la conduction des fibres nerveuses.

### c. - Noramidopyrine - Novalgine\*

Même propriété que l'amidopyrine.

## 3 - Autres effets

L'amidopyrine entraîne un état d'excitation au niveau du système nerveux central.

Contrairement aux salicylés, il n'interfère pas avec l'élimination de l'acide urique.

La forme injectable de Noramidopyrine est utilisée pour soulager des douleurs viscérales aiguës.

## C - PHARMACOCINETIQUE

### 1 - Antipyrine

#### a. - Absorption

L'absorption digestive est presque totale.

Le taux sanguin maximum est obtenu en deux heures.

L'antipyrine est peu fixée sur les protéines plasmatiques.

#### b. - Distribution

L'antipyrine diffuse très rapidement dans tout l'organisme.

La concentration est sensiblement la même dans tous les tissus.

Du fait de la bonne connaissance de sa pharmacocinétique on l'emploie pour mesurer le volume de l'eau totale de l'organisme et l'activité enzymatique des microsomes hépatiques.

c. - Biotransformation

L'antipyrine est métabolisée lentement au niveau du foie par oxydation pour donner l'hydroxy-4 antipyrine. Cette dernière, dépourvue de propriétés antalgiques est rapidement glucuroconjuguée au niveau du foie.

d. - Excrétion

Elle se fait en grande partie par voie urinaire et une partie par la sueur. Dans les urines 5 % sont retrouvés inchangés, et 32 à 35 % de la dose d'antipyrine sont retrouvés sous forme glucuroconjuguée ~~sauf~~ chez les nouveau-nés, en raison de l'immaturité de leurs systèmes enzymatiques.

Pour des fortes doses, les urines sont rouges.

2 - Amidopyrine

a. - Absorption

L'amidopyrine et la noramidopyrine sont résorbés rapidement et complètement par voie digestive.

Le pic plasmatique est atteint en deux heures; ils sont peu fixés. par les protéines plasmatiques.

b. - Distribution

Elle est assez rapide; douze heures après l'absorption il n'en reste que très peu dans le sang.

c. - Biotransformation ( voir figure 11).

- L'aminophénazone est ~~est~~ déméthylée et l' amino 4 - antipyrine formée est ensuite transformée en N - acétylamino 4 antipyrine.
- Une quantité de ces deux métabolites est excrétée intacte dans les urines.
- Une faible partie est transformée en 4 -hydroxyantipyrine qui sera conjuguée avec l'acide glycuronique ou sulfurique avant d'être éliminée dans les urines.

Une faible fraction d'aminophénazone ~~est~~ éliminée non modifiée dans les urines.

d. - Excrétion

Elle se fait principalement par les urines.

L'oxydation de l' amino-4 antipyrine à l'air colore les urines en rouge.

L'alcalinisation des urines favorise l'élimination rénale des pyrazolés sous forme non modifiée.

D. - INCIDENTS ET ACCIDENTS

Les dérivés de la pyrazolone : antipyrine, amidopyrine, noramidopyrine sont responsables d'accidents divers qui se rencontrent au cours des traitements prolongés à l'exception des manifestations allergiques.

Certains pays (dont les Etats-Unis) ont abandonné tous les produits de cette famille en raison de la toxicité hématologique.

1. - Actions sur les éléments figurés du sang

L'aminophénazone et la noraminophénazone sont responsables d'accidents très graves d'agranulocytose.

L'apparition de ces accidents est sans relation directe avec la posologie ou la durée du traitement, elle relève d'un mécanisme immuno-allergique qui a été montré par MOESCHLIN et WAGNER en 1952, cités par BENOIST J.M. et coll : le sérum des sujets sensibilisés à l'aminophénazone provoque l'agglutination des leucocytes normaux.

La réactivité croisée de ces leuco-agglutines à l'égard des autres dérivés du noyau pyrazolé a été montrée par MAGIS et coll. en 1968, cités par BENOIST J.M. et coll.

- Le tableau clinique de l'agranulocytose débute par une fièvre élevée et une prostration. L'élément infectieux se manifeste sous l'aspect d'une angine ulcéro-nécrotique, mais d'autres localisations cutanées, pulmonaires, urinaires ou une septicémie peuvent être associées.

L'évolution mortelle dans un tableau de collapsus cardiovasculaire peut survenir.

L'isolement dans une chambre stérile, le traitement antibiotique et les transfusions sanguines permettent le plus souvent au malade de surmonter cette période d'agranulocytose.

- Les lymphocytes, les globules rouges et les plaquettes sont généralement normaux.

- L'examen de la moelle osseuse met en évidence un blocage de la maturation au stade de promyélocyte.

- Des accidents d'hémolyse chez des sujets porteurs d'un déficit en G-6- P-D ont été rapportés.

En raison du risque hématologique la prescription des pyrazolés doit être limitée, et leur association à d'autres médicaments myélotoxiques (hydantoïnes, sulfamides, chloramphénicol) contre indiquée.

## 2. - Les accidents allergiques

Les allergies cutanées sont fréquentes avec les dérivés pyrazolés. Des éruptions érythémateuses, urticariennes, exsudatives ont été décrites de même qu'une lyse épidermique à type de syndrome de Lyell pouvant être mortel.

D'autres réactions allergiques (bronchospasmes, choc anaphylactique) ont été rapportées.

La sensibilité est généralement croisée entre les analgésiques antipyrétiques dérivés de la pyrazolone et la phénylbutazone.

Il y a des tests pouvant faire la preuve de ces accidents allergiques :

- le test de transformation lymphoblastique
- le test de dégranulation des basophiles (test de Shelley).

## 3. - Accidents digestifs

La tolérance des dérivés pyrazolés est supérieure à celle des salicylés. Leur utilisation prolongée peut déclencher une gastrite chronique.

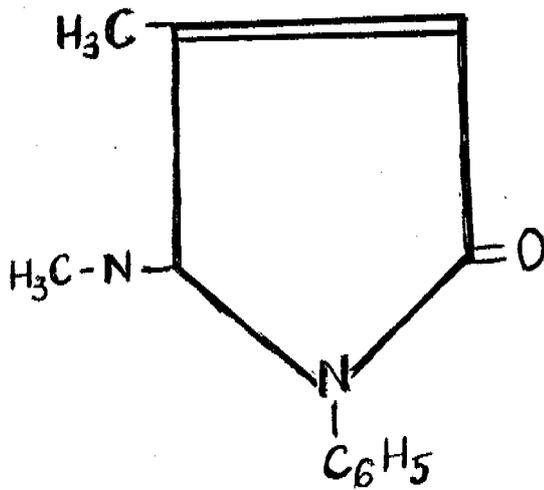
## 4. - Accidents rénaux

Ils provoquent expérimentalement des lésions rénales avec nécrose papillaire.

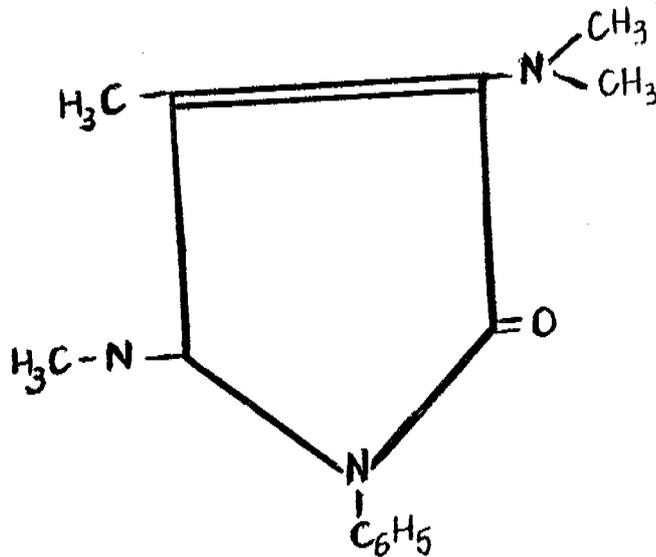
En utilisation prolongée, ils contribuent certainement à la néphropathie aux analgésiques.

## 5. - Conclusion

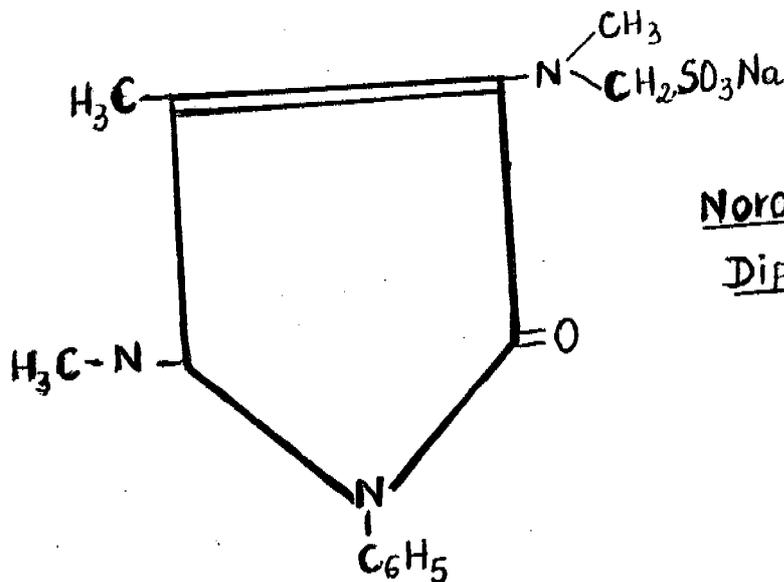
- Les antécédents allergiques représentent une contre indication absolue de l'usage des pyrazolés.
- L'allergique à un dérivé pyrazolé l'est pratiquement à tous les produits de ce groupe en raison de la sensibilité croisée.
- En cas de manifestations anormales lors d'un traitement aux pyrazolés la formule sanguine doit être vérifiée.
- L'attention des médecins et des pharmaciens doit donc être très attirée sur le risque d'agranulocytose.



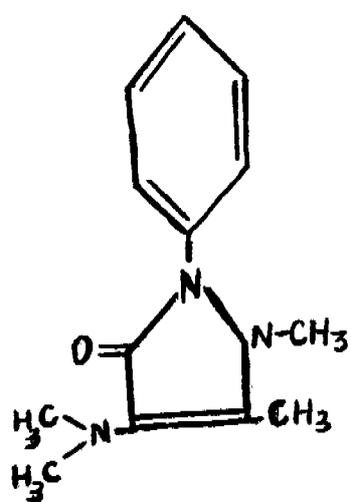
Phénazone  
(Antipyrine)



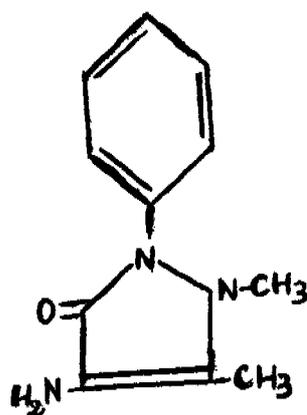
Aminophénazone ou  
Amidopyrine (PYRAMIDON)



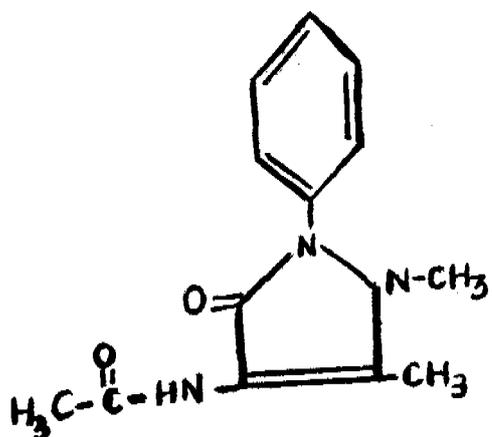
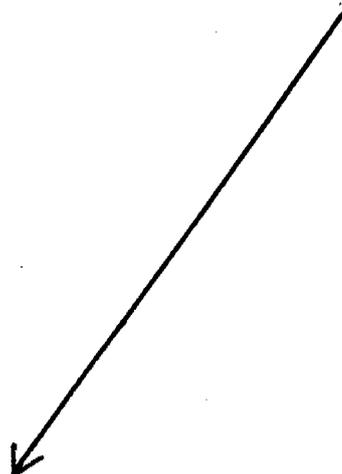
Noramidopyrine ou  
Dipyrone (NOVALGINE)



Aminophénazone



Amino-4-antipyrine



N-acétyl amino-4-antipyrine

Fig 11

METABOLISME DE L'AMINOPHÉNAZONE

C H A P I T R E    V

LA CONSOMMATION DES ANALGESIQUES

NON MORPHINIQUES : REVUE DE LA LITTERATURE

Les données dont nous disposons concernant cette consommation résultent d'études faites avant 1980, sauf une enquête menée au Sénégal en 1980 et pendant le premier semestre de 1981 ( 5 ).

La consommation annuelle d'analgésiques en grammes par habitant est très différente d'un pays à l'autre.

Les produits utilisés sont surtout l'Aspirine, la phénacétine, le paracétamol, les dérivés pyrazolés.

L'aspirine est souvent utilisée seule, alors que la phénacétine est en général associée à d'autres substances.

Dans plusieurs pays (exemple : Grande Bretagne, Etats-Unis), la consommation de paracétamol a connu une nette progression car beaucoup de fabricants ont éliminé la phénacétine à son profit.

#### A. - CONSUMMATION EN FRANCE

Elle est très importante. En 1970, les antalgiques étaient les médicaments les plus consommés en France.

La littérature nous donne une évaluation de la consommation française de quatre analgésiques : aspirine, paracétamol, phénacétine, glafénine.

##### A.1. Aspirine

Ce produit est délivré librement en pharmacie, sous différents noms commerciaux, à l'état pur ou en associations.

En 1973, selon LECHAT cité par Safieddine Salah (5) le nombre total d'unités vendues au public a été de l'ordre de 1.500 millions, ce qui représente (si l'on prend une quantité moyenne de 0,40 g d'aspirine par unité) un poids de 600 tonnes. Par habitant et par an, ceci correspond à 12 g, soit en moyenne 30 comprimés.

En 1976, parmi les soixante spécialités les plus vendues neuf étaient des antalgiques, dont cinq aspirines pures. Cette étude confirme que l'aspirine restait à l'époque l'antalgique le plus couramment utilisé en France.

Deux de ces 60 spécialités contenaient de la phénacétine : Salgydal\* et Véganine\*.

Du 1er Mars 1977 au 28 Février 1978, environ 137 millions de boîtes d'analgésiques antipyrétiques ont été vendues soit 2,75 boîtes par français et par an, d'après une enquête menée par ABECASSIS cité par Safieddine Salah.

#### A.2. - Phénacétine

Délivrée librement au public, elle entrerait dans la composition de nombreuses spécialités, mais connaît un net recul à cause du risque de néphropathie.

En 1973 environ 300 millions d'unités de prises de phénacétine (en comptant une moyenne de 0,20 g par unité de prise) ont été consommées en France soit 60 tonnes.

Cette quantité était modeste par rapport à la consommation des pays comme la Suisse.

#### A.3. Paracétamol

En vente libre aussi; malgré son introduction plus récente sa consommation a atteint 40 tonnes en 1973 en France.

#### A.4. Glafénine

Elle est inscrite au tableau C, donc n'est délivrée en France que sur ordonnance médicale.

En 1973, la consommation française était de l'ordre de 140 millions de comprimés et 6 millions de suppositoires, ce qui représente un poids total en principe actif de l'ordre de 31 tonnes.

### B. - CONSUMMATION AU SENEGAL

Une enquête réalisée au Sénégal par Safieddine Salah donne une consommation totale de 25.585 kg d'analgésiques non morphiniques soit 4,5 grammes par an et par habitant en 1980.

Dans cette étude, l'aspirine a été de loin la plus consommée puis viennent la phénacétine, la noramidopyrine, le paracétamol, l'amidopyrine, la glafénine.

C H A P I T R E VI

ENQUETE SUR LA CONSOMMATION

DES ANALGESIQUES NON MORPHINIQUES

AU MALI

Notre pays possède une centrale d'approvisionnement en médicaments : la Pharmacie Populaire du Mali (P.P.M.)

La P.P.M. possède le monopole de l'importation des médicaments. Nous avons mené notre enquête auprès de la P.P.M. et de deux organisations: Médecins Sans Frontière (M.S.F.) et Médecins Du Monde (M.D.M.) en vue d'évaluer la consommation d'analgésiques non morphiniques en 1988.

A. CONSOMMATION AU NIVEAU DE LA P.P.M.

A.1. Méthode de Travail

Nous avons mené l'enquête auprès de la division Kardex de la P.P.M. qui a bien voulu mettre à notre disposition les fiches de sorties des analgésiques non morphiniques.

Ces sorties correspondent aux commandes de l'ensemble des points de vente de la P.P.M. au cours de l'année 1988.

Nous pensons que ces quantités représentent un reflet correct de la consommation au niveau de la P.P.M.

Les tableaux suivants nous donnent donc les quantités d'analgésiques non morphiniques vendues au cours de l'année 1988.

Dans cette enquête, la consommation nous a été donnée, pour les produits administrés par voie orale en nombre de boîtes et pour les injectables en nombre d'ampoules, puis nous avons converti ces unités en gramme de principe actif.

Pour les produits de l'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques les quantités nous ont été données en nombre de comprimés.

Quantités d'analgésiques contenant des salicylés communiquées par la P.P.M.

Tableau 1

Produit	Principe Actif	Forme	Nombre d'unités vendues exprimées en gramme d'Aspirine
Aspirine U.M.P.P. A P C	Aspirine	Comprimés	2.933.050
ALKA SELLZER	Aspirine	Comprimés effervescents	61.765
ASPEGIC 100	Acétyl salicylate de lysine	Sachets	4.640
ASPEGIC 250	"	Sachets	88.516
ASPEGIC 1000	"	Sachets	82.550
ASPEGIC 0,5	"	Ampoules injectables	289.700
ASPEGIC 1 g.	"	Ampoules injectables	36.950
Aspirine tamponnée Derol	Aspirine	Ampoules injectables	62.506
Aspirine B <sub>1</sub> Derol enfant	Aspirine	Comprimés effervescents	84.024,6
Aspirine UPSA	Aspirine	Comprimés effervescents	6.780
ALGONEVILTON	Aspirine	Comprimés effervescents	337.887
ANTIGRIPTINE	Aspirine	Comprimés	32.550
		Comprimés	9.980

Tableau 2

Quantités d'analgésiques contenant des salicylés communiquées par la P.P.M.

Produit	Principe actif	Forme	Nombre d'unités vendues exprimées en gramme de principe actif
Catalgine 0,5	Aspirine	Sachets	7.900
Catalgine forte	Aspirine	Sachets	23.260
Catalgine enfant	Aspirine	Sachets	21.775
Catalgine nourrisson	Aspirine	Sachets	16.530
Dolviran	Aspirine	Comprimés	71.000
Finidol	Aspirine	Comprimés	800.194,5 g
Actron	Aspirine	Comprimés effervescents	934,5 g
Salipran	Aspirine	Sachets	2990
Sédaspir	Aspirine	Comprimés	424.776
Sedergine	Aspirine	Comprimés effervescents	12.474
Rumicine	Aspirine	Comprimés	8.3034,784
Soluacétyl	Aspirine	Comprimés effervescents	131.200
Végarine	Aspirine	Comprimés	2.804,4
Algotriv	Ethenzamide	Comprimés	60
Trancalgy1	Ethenzamide	Comprimés	48.720

Quantités d'analgesiques contenant des dérivés du Para-aminophénol commercialisées par la P.P.M.

Tableau 3

Produit	Principe actif	Forme	Nombre d'unités vendues exprimées en gramme de principe actif
Algotropryl bébé	Paracétamol	Suppositoires	5.412
Algotropryl enfant	Paracétamol	Suppositoires	3.440
Calgluquine	Paracétamol	Comprimés	1.970,4
Céquinyl fort	Phénacétine	Comprimés	249,6
Di- Antalvic	Paracétamol	Gélules	38.168
Dafalgan	Paracétamol	Gélules	7.760
Doliprane enfant	"	Suppositoires	266,5
Doliprane nourrisson	"	Sachets	5.391
Doliprane nourrisson	"	Suppositoires	135
Doliprane	"	Comprimés	358.216
Doliprane adulte	"	Sachets	13.848
Doliprane enfant	"	Sachets	7.557
Efferalgan	"	Comprimés effervescents	91.740

Quantités d'analgésiques contenant des dérivés du Para-aminophénol communiquées par la P.P.M.

Tableau 4

Produit	Principe actif	Forme	Nombre d'unités exprimées en grammes de principe actif
Efferalgan	Paracétamol	Suspension pédiatrique	46.359
Gélumaline	Phénacétine	Gélules	1.365,6
Actron	Paracétamol	Comprimés effervescents	465,5
Paracétamol	"	Soluté buvable	3.618
Paracétamol Lucien	"	Comprimés	87.240
Sali pran	"	Sachets	2.210
Saridon	"	Comprimés	47.475
Sédaspir	Phénacétine	Comprimés	106.194
Pro-dafalgan	Proparacétamol	Ampoules injectables	5.125
Propofan	Paracétamol	Comprimés	1.368
Rimutan	Paracétamol	Comprimés	1.770
Rimutan	Paracétamol	Strop	2.070
Rumicine	Phénacétine	Comprimés	59.258,304
Véganine	Paracétamol	Comprimés	885,6
A.P.C.	Phénacétine	Comprimés	42.112,5

Quantités d'antibiotiques purs communiquées par la P.P.M.

Tableau 5

Produit	Principe actif	Forme	Nombre d'unités vendues exprimées en grammes de principe actif
Glifaman	Glafénine	Comprimés	172.749,6
Adalgur	Glafénine	Comprimés	12.616,8
Dupéran	Clométacine	Comprimés	1.671
Idarac	Floctafénine	Comprimés	20.352

Quantités d'analgésiques contenant des dérivés pyrazolés communiquées par la F.P.M.

Tableau 6

Produit	Principe actif	Forme	Nombre d'unités vendues exprimées en gramme de principe actif
Alglobuscopan	Noramidopyrine	Comprimés	69.620
Alglobuscopan	"	Ampoules injectables	51.402,5
Avafortant	"	Comprimés	45.187,8
Avafortant	"	Injectable	4.782
Baralgin	"	Comprimés	285.550
Baralgin	"	Injectable	258.575
Mégralgin	Rhénazone	Gélules	3.294
Novalgin	Noramidopyrine	Suspension	3.175
Novalgin	"	Injectable	3.987,5
Novalgin	"	Comprimés	31.690
Novalgin	"	Gouttes	1.700
Optalidon	Amidopyrine	Comprimés	46.421,875
Viscéralgine forte	Noramidopyrine	Comprimés	17.585
Viscéralgine forte	Noramidopyrine	Injectable	39.760

A.2. Résultats de l'enquête

Nous avons exprimé la consommation en kg de principe actif. Au total 13.274,359 kg d'analgésiques non morphiniques ont été vendus en 1988 par la P.P.M.

L'aspirine est de loin le plus consommé (voir tableau )

Tableau 7

Produit	Quantités vendues par la P.P.M. en kg de principe actif
Aspirine	11.259,543
Noramidopyrine	813,014
Paracétamol	726,067
Glafénine	185,366
Phénacétine	167,067
Ethenzamide	48,78
Amidopyrine	46,421
Floctafénine	20,332
Antipyrine	3,294
Clométacine	1,671

B. - CONSOMMATION AU NIVEAU DES MAGASINS SANTE  
DE MEDECINS SANS FRONTIERE (M.S.F.)

M.S.F. possède dans les régions de Tombouctou et Gao des magasins de médicaments installés au niveau des formations sanitaires. Ces Magasins Santé qui existent du niveau régional au niveau périphérique donnent les médicaments aux populations contre paiement d'un tarif forfaitaire.

Les responsables de M.S.F. à Bamako ont bien voulu nous communiquer les quantités d'analgésiques non morphiniques délivrées au niveau des Magasins Santé en 1988.

Ces magasins disposent de deux analgésiques non morphiniques : l'acide acétylsalicylique ou Aspirine et le paracétamol.

Pour ces quantités - voir tableau.

Résultats :

Au total 728,94 kg d'analgésiques non morphiniques ont été consommés en 1988 au niveau des Magasins Santé de M.S.F. dans les régions de Tombouctou et Gao.

<u>Aspirine</u>	:	Gao	:	364 kg
		Tombouctou:		276 kg

<u>Paracétamol</u>		Gao	:	61,58 kg
		Tombouctou:		36 kg.

Nous constatons que la consommation d'aspirine et de paracétamol au niveau des Magasins Santé de Gao dépasse celle de Tombouctou.

Liste des analgésiques consommés au niveau des Magasins Santé  
de Médecins Sans Frontières

Tableau 8

Région	Produit	Dosage en mg	Quantités en nombre de comprimés	Quantités en gramme de principe actif
G A O	Aspirine	300	160.000	48.000
		500	632.000	316.000
	Paracétamol	500	123.160	61.580
	Aspirine	75	128.000	9.600
		300	578.000	173.400
		500	186.000	93.000
TOMBOUTOU	Paracétamol	500	72.000	36.000

C. - CONSOMMATION AU NIVEAU DES MAGASINS SANTE  
DE MEDECINS DU MONDE (M.D.M.)

L'organisation M.D.M. a installé des Magasins Santé dans la région de Mopti.

Les représentants de M.D.M. ont aussi bien voulu nous donner les quantités d'analgésiques non narcotiques consommées au niveau de leurs magasins du 1/1/88 au 31/12/88.

Là aussi nous avons trouvé deux produits concernant notre enquête : Aspirine et Paracétamol.

Résultats

Au total 75,847 kg d'analgésiques non morphiniques ont été consommés au niveau des Magasins Santé de la Région de Mopti.

La consommation d'Aspirine dépasse de loin celle du paracétamol.

D. CONSOMMATION TOTALE AU MALI

En ajoutant les quantités consommées au niveau de la P.P.M. et des Magasins Santé on obtient pour le Mali une consommation totale de 14.079,146 kg d'analgésiques non morphiniques soit 1,847 grammes par habitant et par an.

L'Aspirine est l'analgésique le plus consommé comme le montrent le tableau 10 et la figure 12 .

CONSOMMATION MAGASINS SANTE DE MEDECINS DU MONDE

DU 1/1/88 AU 31/12/88

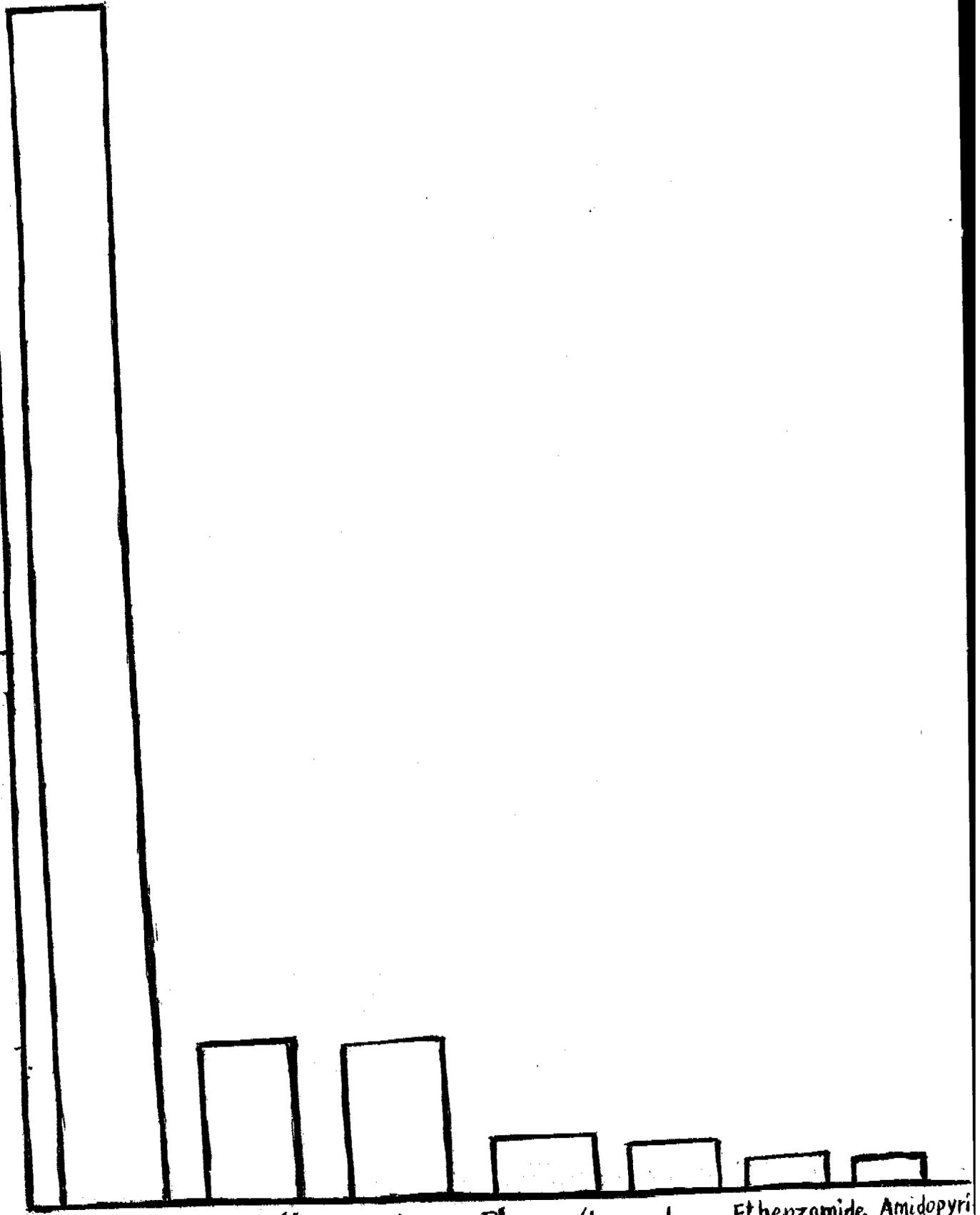
Tableau 2

Produit	Dosage	Consommation en nombre de comprimés	Consommation en grammes de principe actif
Acide Acétylsalicylique ou Aspirine	500 mg	129.000	64.500
Aspirine	75 mg	11.300	847,5
Paracétamol	500 mg	21.000	10.500

Tableau 10

Produit	Quantité consommée en kg
Aspirine	11.956,25
Paracétamol	838,006
Noramidopyrine	813,014
Phénacétine	209,180
Glafénine	185,366
Ethenzamide	48,78
Amidopyrine	46,421
Floctafénine	20,332
Antipyrine	3,294
Clométacine	1,671

consommation en Kg de principe actif



ASPIRINE Paracétamol ↓ Phenacétine ↓ Ethenzamide Amidopyrine  
Noramidopyrine Glafénine

Fig. 12 consommations comparées des différents analgésiques en 1988 au MALI

Commentaires et Remarques

Ce chiffre de 1,847 g par habitant et par an paraît très faible comparé aux 4,5 g par habitant au Sénégal en 1980. Mais ce chiffre demeure très inférieur à la consommation réelle pour plusieurs raisons.

- Nous n'avons pas pu tenir compte des énormes quantités d'antalgiques vendues illicitement.

Ce commerce illicite porte surtout sur des quantités inestimables de spécialités diverses entrant dans notre pays, principalement par le Sénégal, la Mauritanie, la Guinée, l'Algérie, la Côte d'Ivoire.

- En 1988 l'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques (U.M.P.P.) a vendu 41.415.940 comprimés d'Aspirine (500 mg) dont seulement 19.480.000 à la P.P.M., ce qui fait une différence de 20.707,97 kg d'Aspirine.

- Au Mali 80 % de la population vivent en zone rurale et ont donc très peu accès aux médicaments modernes comme preuve le tableau indiquant les pourcentages de ventes de certaines spécialités à Bamako.

	Nombre de boîtes vendues au Mali	Nombre de boîtes vendues à Bamako	Pourcentage de ventes à Bamako
ASPIRINE UPSA	51.195	29.520	57 %
RUMICINE	22.862	15.065	66 %
DOLIPRANE comprimés	44.777	32.490	72 %
SEDASPIR	53.097	38.917	73 %
ASPEGIC 100	44.258	41.044	92 %

Tableau N° 11

La quantité totale d'analgésiques obtenue lors de notre enquête a très certainement été consommée par une faible proportion de la population de notre pays.

La comparaison est donc difficile avec les autres pays.

Comme au Sénégal en 1980, notre enquête montre la forte consommation d'Aspirine par rapport aux autres antalgiques.

La phénacétine occupe la 4<sup>ème</sup> place alors qu'au Sénégal en 1980, elle occupait la deuxième place.

Malgré l'élimination de la phénacétine de certaines spécialités, elle occupe une position moyenne et devance des produits comme la glafénine.

Elle est présente surtout dans les associations (comme A.P.C., Sédaspir, Rumicine).

Or nous avons vu que ce sont surtout les associations d'analgésiques renfermant de la phénacétine qui sont responsables de néphropathies chroniques.

La spécialité SEDASPIR est parmi les antalgiques les plus vendus en 1988; de même une constatation personnelle lors de mes stages d'officine montre que ce produit est très demandé, en particulier par les personnes âgées.

Les analgésiques étant souvent utilisés en automédication on doit se demander s'ils ne sont pas responsables dans notre pays de maladies iatrogènes non diagnostiquées car les doses normales sont très souvent dépassées.

L'absence d'un centre de pharmacovigilance dans notre pays est donc déplorable.

Une étude faite en Grande Bretagne pendant sept ans sur le nombre de décès attribués aux médicaments n'exclue pas les analgésiques non morphiniques; cette étude montre 77 décès dus à la phénacétine et 72 dus à l'aspirine (occupant ainsi les 6<sup>ème</sup> et 7<sup>ème</sup> places au classement des médicaments ayant causé les décès).

Comme mise en garde nous donnons un tableau résumant les principaux inconvénients des analgésiques non morphiniques.

- Les analgésiques non morphiniques doivent être délivrés en respectant strictement les normes relatives à leurs contre-indications et leurs principaux inconvénients.
- Les médecins et les pharmaciens doivent mettre en garde les malades contre l'utilisation abusive de ces produits.
- Une repression ferme doit être menée contre la vente illicite de ces médicaments.

PRINCIPAUX INCONVENIENTS DES ANALGESIQUES PERIPHERIQUES

Tableau 12

	PYRAZOLONES	DERIVES DE L'ANTILINE	SALICYLES	
	Amidopyrine Noramidopyrine	Acétamillide Phénacétine	Aspirine et Salicylates	Glafénine
SANG	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Agranulocytose</u></li> <li>• Immuno-allergique</li> <li>• <u>Allergies</u></li> <li>• <u>Hypocoagulabilité</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anémie par défaut d'équilibre enzymatique</li> <li>• <u>Anémie hémolytique toxique</u></li> <li>• Anémie par défaut enzymatique</li> <li>• <u>Méthémoglobinémie</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anémie par défaut d'équilibre enzymatique</li> <li>• Thrombocytopénie</li> <li>• <u>Hypocoagulabilité</u> par blocage de la synthèse hépatique des facteurs de coagulation.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anémie hémolytique en cas de déficit en G.6.P.D.</li> </ul>
ESTOMAC			Hémorragies occultes	
REIN	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perturbation des fonctions rénales sans lésions toxiques évidentes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Néphrite interstitielle sclérosante diffuse</li> </ul>	Néphrotoxique (à forte dose)	Insuffisance rénale aiguë
FOIE			Hépatotoxicité (à forte dose)	

## CONCLUSIONS GÉNÉRALES

La douleur est un phénomène désagréable qui amène le patient à une automédication fréquente par les antalgiques.

Les antalgiques constituent une thérapeutique symptomatique. Le besoin de soulager rapidement la douleur explique leur grande consommation dans le monde.

Mais, il faut souligner que même avec les médicaments en vente libre, des effets secondaires néfastes peuvent accompagner une automédication prolongée.

Il y a lieu de s'inquiéter quand on sait que dans notre capitale l'automédication est de 47,8 % (17).

Une enquête de consommation médicamenteuse dans le quartier de Bankoni (18) montre que l'automédication y représente 48 %. Dans cette étude les antalgiques viennent en deuxième position des produits utilisés en automédication avec 25,52 % après les antiparasitaires antifongiques.

Notre étude porte exclusivement sur les antalgiques périphériques.

Nous avons essayé de mettre un accent particulier sur les points suivants :

a) une plus grande connaissance de la physiologie de la douleur qui est une sensation désagréable, à voies de transmission non spécifiques.

L'appréciation de l'intensité de la douleur est variable selon les circonstances et les individus.

b) Les mécanismes d'action des antalgiques

c) Les effets secondaires liés à l'utilisation des analgésiques périphériques

Dans cette partie nous avons insisté sur :

- les accidents digestifs observés avec les salicylés en particulier l'Aspirine. Ils peuvent aggraver les ulcères et sont responsables d'hémorragies digestives par réduction du mucus protecteur, saignements sous muqueux, retro-diffusion des ions H<sup>+</sup>.

- les accidents allergiques surviennent presque pour tous, mais exceptionnellement avec le paracétamol
- les accidents sanguins provoqués surtout par les dérivés de la pyrazole (amidopyrine) responsables d'une agranulocytose mortelle de mécanisme immuno-allergique. Avec la phénacétine, à forte dose, on peut observer une méthémoglobinémie et une anémie hémolytique.
- les néphropathies observées avec les dérivés de la pyrazolone mais surtout avec la phénacétine qui est responsable de néphrites interstitielles par l'intermédiaire d'un de ses métabolites : l'hydroxy 2 - phénétidine.  
La glafénine, à forte dose peut provoquer des néphrites interstitielles aiguës.

Les néphropathies sont favorisées par la déshydratation et les infections urinaires.

- les effets sur le système nerveux : les analgésiques non morphiniques ont très peu d'effets sur le système nerveux, cependant la phénacétine serait légèrement euphorisante.

d) Une enquête sur la consommation des antalgiques périphériques au Mali

Les chiffres relevés au niveau de la P.P.M., ajoutés à ceux des Magasins Santé sont faibles par rapport aux données bibliographiques concernant cette consommation dans le monde, et en particulier au Sénégal.

Ces chiffres ne tiennent pas compte des grandes quantités d'antalgiques introduits en fraude dans notre pays.

En plus, la consommation se fait pour une part importante à Bamako.

Nous savons qu'au moins 49 % des ventes de la P.P.M. se font à Bamako (17) alors que sa population ne représente que 8,48 % de la population du Mali (16).

A partir de ces données nous sommes sûrs que la consommation des analgésiques non morphiniques est très élevée à Bamako, et qu'elle est loin d'être sous contrôle médical.

Donc, la quantité totale d'antalgiques consommée au Mali, répartie en fonction de la population du Mali montre une faible consommation; mais cette quantité est consommée principalement par la population urbaine qui représente 20 % de la population du Mali.

Vue sous cet angle la consommation est très élevée pour une partie de la population, dépassant nettement les 4,5 g par habitant et par an au Sénégal.

Dans notre enquête l'Aspirine est largement en tête avec 11.956,25 kg, le paracétamol vient ensuite avec 838,006 kg, puis la noramidopyrine, la phénacétine, la glafénine, l'éthenzamide, l'amidopyrine, la floctafénine, l'antipyrine, la clométacine.

La phénacétine est toujours présente dans notre consommation, or nous savons que l'euphorie qu'elle provoque favorise l'augmentation des prises et provoque des atteintes rénales.

Une plus grande information doit être assurée auprès des médecins, des pharmaciens et du public sur les dangers de l'utilisation abusive de ces médicaments que beaucoup de gens croient anodins.

Nous pensons que la privatisation introduite dans le domaine pharmaceutique permettra d'améliorer l'information au niveau des populations à condition bien sûr que l'intérêt financier ne l'emporte pas sur la véritable mission du pharmacien

Nous pensons aussi que la P.P.M. doit cesser l'importation de certaines spécialités contenant de la phénacétine qui ne présente aucun avantage par rapport aux autres antalgiques, mais qui est nettement plus toxique, particulièrement pour le rein.

Nous souhaitons aussi que malgré l'esprit publicitaire, les fabricants de médicaments améliorent l'information et expliquent en langage clair les précautions d'emploi et contre indications des médicaments.

La création d'un centre de pharmacovigilance au Mali permettra sûrement d'éviter certaines maladies causées par les médicaments qui restent malheureusement ignorées.-



BIBLIOGRAPHIE

1. - COHEN Y.  
Abrégé de pharmacologie - 2è. éd. Masson 1986  
440 pages.
2. - GIROUD J.P., MATHE G., MEYNIEL G.  
Pharmacologie clinique - bases de la thérapeutique.  
Ed. Expansion scientifique française, Paris, 1978; 1, 1220 P.
3. - MEYER Philippe  
Physiologie Humaine  
Ed. Flammarion Médecine - Sciences, 1977, 1319 P.
4. - WRIGHT Samson  
Physiologie appliquée à la médecine, 2ème Ed.  
Flammarion Médecine - Sciences, 1980, 668 P.
5. - SAFIEDDINE Salah  
Les Analgésiques non morphiniques et leurs inconvénients.  
Consommation au Sénégal.  
Thèse de Pharmacie - Dakar 1981.
6. - BESSON J.M., CHAOUCH A. et CHITOUR D.  
Physiologie de la douleur - Encyclopédie Med. Chir. (Paris, France)  
Neurologie, 17003 F<sup>10</sup>, 10 - 1987, 8 P.
7. - LEJONG J.L.  
Antalgiques - Encycl. Med. Chir (Paris, France)  
Thérapeutique, 25154 A<sup>10</sup>, 3 - 1986, 14 P.
8. - LECHAT P. et coll.  
Abrégé de pharmacologie médicale - 3è. édition  
Masson, Paris, 1978, 677 P.
9. - ELGHOZI J.L., DUVAL D.  
Aide Mémoire de Pharmacologie  
Flammarion Médecine - Sciences - Paris, 1987, 331 P.
10. - Bulletin de l'Ordre des Médecins N°4, Paris 1987.  
Clométacine P - 5.
11. - BURNAT P., EMILE L.  
Toxicologie des salicylés  
Lyon pharmaceutique 1988, 39. 6 ; 361 - 374.

12. - CHANTAL Marie - Rose Tchitchiana  
Quelques aspects de l'aspirine et du paracétamol  
Thèse pharmacie - Dakar 1984.
13. - KIAL T, BERGERET A, DELATTRE D, DESCOTES J.  
Les effets indésirables du paracétamol  
Lyon pharmaceutique, Avril 1988, 39, 3, 187 - 191
14. - FABRE J.  
Thérapeutique médicale  
Flammarion Médecine - Sciences - 2ème édition 1983.
15. - SANOGO Mamadou  
Contribution à la définition d'une politique de médicaments  
essentiels au Mali - Thèse Pharmacie 1988 - E.N.M.P.
16. - Recensement général de la population et de l'habitat (Avril 1987).  
Bureau central de recensement - Ministère du Plan.
17. - Recurrent costs in the health sector world health organisation,  
Geneva  
U S A I D , Washington, D C, 1989.
18. - TRAORE Sidy  
Etude de la consommation médicamenteuse dans le quartier  
de Bankoni - Thèse Médecine - Bamako 1988.
19. - BENOIST J.M., MISSET J.L.  
Antalgiques, PP 1049 - 1091  
Dans "Pharmacologie clinique - bases de la thérapeutique"  
Ed Expansion scientifique française, Paris, 1978, Tome 1.
20. - KAHN M.F., PELTIER A.P.  
Maladies systémiques  
2è. Ed. Flammarion Médecine - Sciences, 1985, 850 P.

S E R M E N T     D E     G A L I E N



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  
mon art et de 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 aussi 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 consentirai  
à utiliser ma connaissance et mon état pour corrompre les mœurs  
et favoriser les 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.

