

SOMMAIRE

| | Pages |
|---|--------------|
| INTRODUCTION..... | 1 |
| PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE | |
| I– INTERET..... | 3 |
| II– OBJECTIF..... | 3 |
| III- LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS..... | 3 |
| III.1- Définition..... | 3 |
| III.2- Mécanisme de la réponse inflammatoire..... | 4 |
| III.2.1- Phase exsudative..... | 4 |
| III.2.1.1- Phénomène vasculaire..... | 4 |
| III.2.1.2- Phénomène cellulaire..... | 5 |
| III.2.2- Phase de détersion..... | 7 |
| III.3- Mécanisme d’action des AINS..... | 7 |
| III.3.1- L’inhibition de la synthèse des prostaglandines..... | 7 |
| III.3.2- Autres mécanismes..... | 8 |
| III.4- Classification des AINS..... | 8 |
| III.4.1- Les salicyclés..... | 8 |
| III.4.1.1- Historique..... | 8 |
| III.4.1.2- Structure chimique..... | 9 |
| III.4.1.3- Posologie..... | 9 |
| III.4.1.4- Propriétés pharmacodynamiques..... | 9 |
| III.4.1.5- Intoxication..... | 10 |
| III.4.2- Les pyrazolés..... | 11 |
| III.4.2.1- Phenylbutazone..... | 11 |
| III.4.2.1.1- Structure chimique..... | 11 |
| III.4.2.1.2- Posologie..... | 11 |
| III.4.2.1.3- Pharmacodynamie | 11 |
| III.4.2.2- Autres dérivés..... | 11 |
| III.4.2.2.1- Oxyphenbutazone..... | 11 |
| III.4.2.2.1.1- Structure chimique..... | 12 |

| | Pages |
|--|-------|
| III.4.2.2.1.2- Posologie..... | 12 |
| III.4.2.2.2- Sulfimpyrazone..... | 12 |
| III.4.2.2.2.1- Structure chimique..... | 12 |
| III.4.2.2.2.2- Posologie..... | 12 |
| III.4.3- Les indolés | 12 |
| III.4.3.1- Indométacine | 13 |
| III.4.3.1.1- Structure chimique..... | 13 |
| III.4.3.1.2- Posologie | 13 |
| III.4.3.1.3- Pharmacodynamie..... | 13 |
| III.4.3.2- Le Sulindac..... | 13 |
| III.4.3.2.1- Structure chimique..... | 13 |
| III.4.3.2.2- Posologie..... | 13 |
| III.4.4- Les dérivés de l'acide anthranilyque..... | 13 |
| III.4.4.1- Structure chimique..... | 13 |
| III.4.4.2- Posologie..... | 14 |
| III.4.4.3- Mode d'action..... | 14 |
| III.4.5- Les oxicams..... | 15 |
| III.4.5.1- Le Piroxicam..... | 15 |
| III.4.5.1.1- Structure chimique..... | 15 |
| III.4.5.1.2- Posologie..... | 15 |
| III.4.5.1.3- Mode d'action..... | 15 |
| III.4.6- Les dérivés des acides organiques..... | 15 |
| III.4.6.1- Dérivés de l'acide propionique | 15 |
| III.4.6.2- Dérivés de l'acide H-Acétobutyrique..... | 16 |
| III.4.6.3- Posologie..... | 16 |
| | |
| III.4.6.4- Mode d'action..... | 17 |
| III.4.7- Dérivés de l'acide chlorophényl-amino-acétique..... | 17 |
| III.4.7.1- Structure chimique | 17 |
| III.4.7.2- Posologie..... | 17 |
| III.4.7.3- Mode d'action..... | 17 |

| | Pages |
|---|-------|
| IV- Propriétés communes des AINS..... | 17 |
| IV.1- Pharmacocinétique..... | 17 |
| IV.2- Indications thérapeutiques | 18 |
| IV.3- Effets indésirables | 19 |
| IV.3.1- Effets indésirables liés à l'inhibition des prostaglandines.... | 19 |
| IV.3.2- Effets indésirables non prostaglandines dépendants, de l'hypersensibilité..... | 20 |
| IV.4- Contre-indications..... | 20 |
| IV.5- Interactions médicamenteuses des AINS..... | 21 |
| V- La douleur..... | 22 |
| V.1- Définition..... | 23 |
| V.2- Les voies de la douleur..... | 23 |
| V.3- Mécanisme..... | 24 |
| V.4- Physiopathologie..... | 24 |
| VI- AINS dans le traitement de la douleur post-opératoire | 25 |

DEUXIEME PARTIE : NOTRE TRAVAIL

| | |
|--|----|
| I – METHODOLOGIE..... | 27 |
| I.1- But de notre étude..... | 27 |
| I.2- Matériels et méthodes..... | 27 |
| I.2.1- Cadre d'étude..... | 27 |
| I.2.2- Matériels et méthodes..... | 28 |
| I.2.2.1- Les enquêtés..... | 28 |
| I.2.2.2- Les matériels utilisés..... | 28 |
| I.2.2.3- Les méthodes d'analyse..... | 29 |
| | |
| I.3- Difficultés rencontrées..... | 29 |
| II- RESULTATS..... | 30 |
| II.1- Profil des répondants..... | 30 |
| II.2- Incidence respective des spécialistes et non spécialistes..... | 30 |
| II.3- Connaissance du mécanisme d'action..... | 31 |
| II.4- Connaissance des indications..... | 31 |

| | Pages |
|--|-------|
| II.5- Connaissance des contre-indications..... | 32 |
| II.6- Connaissance de la posologie adulte..... | 32 |
| II.7- Connaissance de la posologie enfant..... | 33 |
| II.8- Les effets secondaires les plus cités..... | 33 |
| II.9- Histogramme des âges des prescripteurs..... | 34 |
| II.10- Le genre de prescripteurs..... | 35 |
| II.11- Les lieux de service des prescripteurs..... | 35 |
| II.12- Le type de clientèle du prescripteur | 36 |
| II.13- Les lieux de pratique des prescripteurs..... | 36 |
| II.14- Les différentes molécules les plus citées..... | 36 |
| II.15- Les complications les plus citées..... | 38 |
| II.16- Connaissance d'intoxication aux AINS..... | 38 |
| II.17- Connaissance de la surveillance clinique..... | 39 |
| II.18- Connaissance de la surveillance biologique..... | 39 |
| II.19- Antécédents de douleur intense..... | 40 |
| II.20- Antécédents de douleur post-opératoire..... | 40 |
| II.21- Antécédents d'intolérance aux AINS..... | 41 |
| II.22- Antécédents de complications des AINS..... | 41 |

TROISIEME PARTIE : COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

| | |
|--|----|
| I – Commentaire des résultats..... | 43 |
| I.1- Mécanisme d'action des AINS..... | 43 |
| I.2- Les indications thérapeutiques et les contre-indications des AINS..... | 43 |
| I.3- La posologie adulte et enfant..... | 45 |
| I.4- Les effets indésirables..... | 46 |
| I.5- L'intoxication aux AINS..... | 46 |
| I.6- Les signes cliniques et les paramètres biologiques..... | 47 |
| II- Autres facteurs influençant la connaissance des AINS par leurs prescripteurs..... | 47 |
| II.1- Propriétés pharmacologiques des AINS..... | 47 |
| II.2- Indications thérapeutiques des AINS..... | 48 |

| | Pages |
|-----------------------------------|-----------|
| II.3- Intoxication aux AINS..... | 48 |
| III- REVUE DE LA LITTERATURE..... | 49 |
| SUGGESTIONS..... | 55 |
| CONCLUSION..... | 58 |
| BIBLIOGRAPHIE | |

LISTE DES TABLEAUX

| | Pages |
|--|-------|
| Tableau N°1 : Interactions médicamenteuses des AINS..... | 21 |
| Tableau N°2 : Profil des répondants..... | 30 |
| Tableau N°3 : Incidence respective des spécialistes et non spécialistes..... | 30 |
| Tableau N°4 : Connaissance du mécanisme d'action..... | 31 |
| Tableau N°5 : Connaissance des indications..... | 31 |
| Tableau N°6 : Connaissance des contre-indications..... | 32 |
| Tableau N°7 : Connaissance de la posologie adulte..... | 32 |
| Tableau N°8 : Connaissance de la posologie enfant..... | 33 |
| Tableau N°9 : Les effets secondaires les plus citées..... | 33 |
| Tableau N°10 : Les complications les plus cités..... | 38 |
| Tableau N°11 : Connaissance de l'intoxication aux AINS..... | 38 |
| Tableau N°12 : Connaissance de la surveillance clinique..... | 39 |
| Tableau N°13 : Connaissance de la surveillance biologique..... | 39 |
| Tableau N°14 : Antécédents de douleur intense..... | 40 |
| Tableau N°15 : Antécédents de douleur post-opératoire..... | 40 |
| Tableau N°16 : Antécédents d'intolérance aux AINS..... | 41 |
| Tableau N°17 : Antécédents de complications des AINS..... | 41 |

LISTE DES FIGURES

| | Pages |
|---|-------|
| Figure N°1 : Mécanisme de la réponse inflammatoire..... | 4 |
| Figure N°2 : Histogramme des âges des prescripteurs..... | 34 |
| Figure N°3 : Le genre des prescripteurs..... | 35 |
| Figure N°4 : Les lieux de service des prescripteurs..... | 35 |
| Figure N°5 : Le type de clientèle du prescripteur..... | 36 |
| Figure N°6 : Les lieux de pratique des prescripteurs..... | 36 |
| Figure N°7 : Les différentes molécules les plus citées..... | 37 |

LISTE DE SCHEMA

| | Page |
|--|------|
| Schéma N°1 : Les voies de la douleur | 23 |

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

| | |
|------------------|---|
| ACTH | : Adréno-Corticotrophine Hormone |
| AINS | : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien |
| A α | : Fibre A alpha |
| A β | : Fibre A bêta |
| A δ | : Fibre A delta |
| AAE | : Acide Aminé Excitatrice |
| CGRP | : Calcitonin Generalated Peptide |
| DPO | : Douleur Post-Opératoire |
| EMC | : Encyclopédie Médico-Chirurgicale |
| g/j | : Gramme par jour |
| H | : Heure |
| IASP | : International Association Study of Pain |
| Kg | : Kilogramme |
| LT | : Leucotriène |
| Mg/j | : Milligramme par jour |
| ORL | : Oto – Rhino – Laryngologie |
| PGI ₂ | : Prostacycline |
| PG | : Prostaglandine |
| SP | : Substance P |
| SRSA | : Slow Reactive Substance of Anaphylaxis |
| TxA ₂ | : Thromboxane A ₂ |

INTRODUCTION

A l'heure actuelle, il existe bon nombre d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) qui peuvent se présenter sous différentes formes à Madagascar. La présente thèse qui s'intitule « L'évaluation de la connaissance des AINS », contribue à l'analyse plus approfondie de l'utilisation de ces médicaments dans les centres hospitaliers et médicaux à partir des données collectées par des enquêtes pendant une période de trois mois (du mois de janvier 2004 au mois de mars 2004) chez les prescripteurs en comparant avec les données de la littérature.

En principe, les AINS constituent un groupe hétérogène dont l'activité pharmacologique vise à réduire ou supprimer les conséquences de la réaction inflammatoire sans préjuger de l'étiologie ni du mécanisme d'installation de celle-ci.

A Madagascar, ces produits peuvent être obtenus dans les formations sanitaires publiques ou privées, au niveau de la pharmacie, des dépôts de médicaments et même souvent chez l'épicier. En fait, le problème, c'est que sont ils capables d'utiliser ces AINS, non pas d'une façon routinière, mais d'une manière rationnelle et efficace dans un traitement bien déterminé ? Le manque de connaissance sur les indications thérapeutiques de ces AINS va engendrer une menace importante pour les soins des inflammations. C'est pourquoi nous avons choisi ce thème pour mieux faire connaître aux prescripteurs les propriétés pharmacologiques des AINS mal connus, face à leur utilisation extrêmement courante.

Il est à noter aussi que cette étude va nous démontrer l'efficacité des traitements entrepris et les effets secondaires de ces AINS à partir de l'observation des résultats de notre étude.

L'objectif principal de cette étude est donc d'améliorer l'utilisation des AINS pour être rationnelle et médicale dans les traitements présents.

Notre travail comporte trois parties, à savoir :

- dans la première partie, nous traitons les rappels de notion des AINS, des douleurs inflammatoires, ainsi que le traitement des douleurs post-opératoires
- nous présentons dans la seconde partie, les résultats obtenus et les méthodes appliquées dans notre travail
- et nous exposons dans la troisième partie, nos commentaires suivis de discussions et des suggestions.

Notre étude se termine par une conclusion générale.

I. INTERET :

L'intérêt de cette étude est de faire face à l'utilisation extrêmement courante des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS).

II. OBJECTIF :

La présente thèse intitulée : « Evaluation de la connaissance des AINS » a été réalisée dans le but de proposer et d'améliorer l'utilisation des AINS pour être médicale et rationnelle chez les utilisateurs.

III. LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS

III.1 DEFINITION (1)(2)

Les AINS:

-constituent un groupe hétérogène dont l'activité pharmacologique vise à réduire ou supprimer les conséquences de la réaction inflammatoire sans préjuger de l'étiologie ni du mécanisme de celle-ci;

- ont des propriétés communes comme :

-acide faible (Pka : 3,5-5),liposoluble, fortement fixé aux protéines plasmatiques ;

-inhibition plus ou moins importante de la synthèse des prostaglandines ;

-action anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique ;

-effets indésirables communs : toxicité gastro-intestinale plus ou moins importante, prolongation de la gestation et induction de bronchospasme chez les sujets prédisposés.

III.2 MECANISME DE LA REPOSE INFLAMMATOIRE (1)(2)

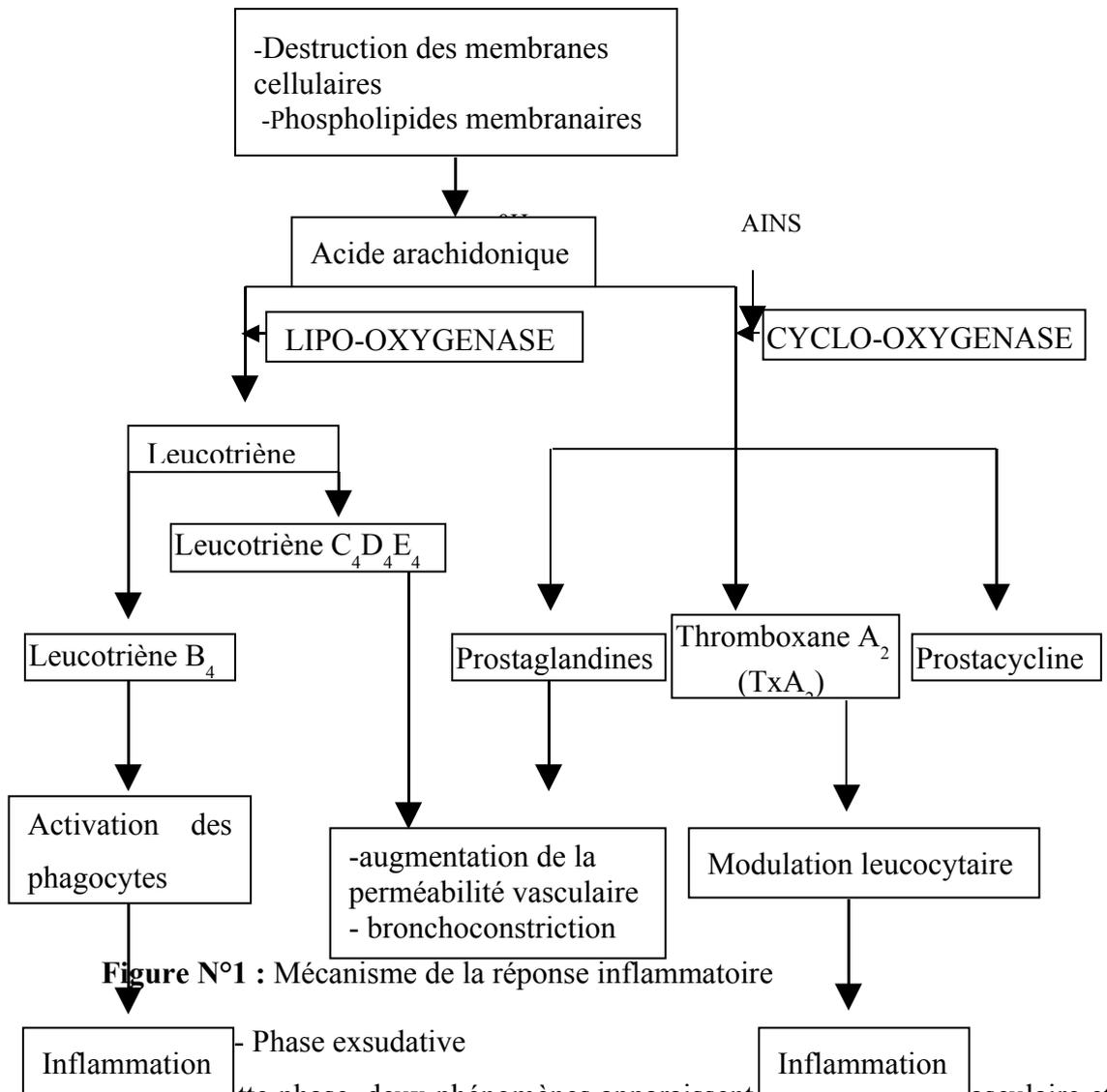


Figure N°1 : Mécanisme de la réponse inflammatoire

Pendant cette phase, deux phénomènes apparaissent, le phénomène vasculaire et le phénomène cellulaire.

III.2.1.1- Phénomène vasculaire

Il y a un trouble de la dynamique circulatoire qui siège dans le vaisseau sanguin et le vaisseau lymphatique.

- Au niveau de vaisseau sanguin

D'une part, il se produit une vasoconstriction brève, suivie d'une vasodilatation. Par conséquent, il existe la sortie du liquide vers les tissus, d'où l'apparition d'un œdème. Ce liquide apporte les contenus du sérum. Cette vasodilatation explique l'existence de la rougeur au cours de l'inflammation.

Cette congestion, l'augmentation de la pression interstitielle, provoque l'anoxie des terminaisons nerveuses, qui témoigne la douleur.

D'autre part, il y a aussi des troubles de la coagulation par altération du cellcoat et le mouillage de l'endothéliale, qui peut être à l'origine d'une thrombose.

- Au niveau de vaisseau lymphatique

Il se produit une série de modification qui résulte de la production de la lymphe proportionnelle à la quantité de liquide interstitiel, à savoir la modification locale du vaisseau lymphatique. En outre, la dilatation du vaisseau lymphatique de drainage ou lymphangite, est émaillée par l'hypertrophie ganglionnaire ou lymphadénopathie dans le territoire de drainage.

III.2.1.2. Phénomène cellulaire

Premièrement, la diapédèse c'est-à-dire passage des cellules à travers la paroi vasculaire.

Deuxièmement, la migration intratissulaire qui est orientée par les substances présentes dans les tissus endommagés, par exemple : le produit de dégradation de fibrine, le produit de la nécrose, certains médiateurs chimiques.

Troisièmement, le phénomène de phagocytose : au cours de ce cycle se produit la dégranulation des phagocytes par pénétration de lysosome dans le vacuole de phagocytose. Cependant, des accidents peuvent survenir pendant cette phase, par exemple : la mort des phagocytes, phagocytose frustrée, qui entraînent l'aggravation de la pathologie. Le contact de l'agent pathogène avec la membrane plasmique de phagocyte intensifie les activités métaboliques par nécessité d'une source énergétique importante.

Quatrièmement, la dégranulation de mastocyte : avec libération de deux genres de médiateur.

- les médiateurs primaires : l'histamine, les facteurs chimiotactiques, l'héparine et autres facteurs comme les enzymes protéolytiques, les glycosidases et les peroxydases.
- Les médiateurs secondaires :
 - Les métabolites de l'acide arachidonique :

L'acide arachidonique, constituant des phospholipides membranaires est libéré par deux voies.

➤ voie de la cyclo-oxygénase

L'acide arachidonique est converti en prostaglandines instables, les endopéroxydes PGG₂ et PGH₂. Les plaquettes convertissent ces derniers en thromboxane A₂ (TxA₂), puissant agrégant plaquettaire et stimulant de la contraction des muscles lisses. Les cellules endothéliales transforment les endopéroxydes en Prostacycline (PGI₂), puissant inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Cet antagonisme TxA₂ / PGI₂ a un très grand intérêt dans la pathogénie des thromboses. Or, dans la plupart des tissus, ces endopéroxydes sont convertis en prostaglandines stables (PGE₂, PGF₂α).

Les prostaglandines sont vasodilatatrices, pyrogènes et algogènes. Les prostaglandines en synergie avec la bradykinine et l'histamine, provoquent la douleur. En revanche, les prostaglandines ne semblent pas être à l'origine de l'œdème, car l'augmentation de la perméabilité vasculaire nécessite une action synergique des kinines et de l'histamine ou de certaines fractions du complément.

Cependant, les prostaglandines possèdent également une action anti-inflammatoire. Les PGE₂ augmentent le taux intracellulaire d'AMPc qui inhibe le relargage des enzymes lysosomiales. Les PGE₂ et PGI₂ inhibent le chimiotactisme, l'adhérence des polynucléaires, la phagocytose et la production des radicaux libres.

Enfin, les prostaglandines apparaissent clairement comme des substances modulatrices de la réaction inflammatoire.

➤ voie de la lipo-oxygénase

L'acide arachidonique est converti en dérivés hydroxylés et en leucotriène (LTC₄, LTD₄, LTE₄). Les composés C₄D₄E₄ constituent la SRS-A (Slow Reactive Substance of Anaphylaxis), C₄D₄ provoquent la contraction des muscles lisses, augmentent la perméabilité vasculaire et stimulent l'adhérence des polynucléaires. Des dérivés trihydroxylés (5-12-15-O₄) appelés lipoxines stimulent les fonctions des polynucléaires. Tous ces produits issus de la voie de la lipo-oxygénase jouent un rôle central dans la réaction inflammatoire par leur pouvoir chimiotactique.

-les sérotonines : vasoconstricteurs majeurs

-les kinines : ont plusieurs actions

- vasodilatatrices, vasoconstrictrices pour certains muscles lisses, algogènes, augmentent la perméabilité des capillaires.
- Action sur le système complément, sur les prostaglandines, sur le système de coagulation-fibrinolyse, sur les leucocytes et sur les complexes Antigènes Anticorps (AgAc).

III.2.2- Phase de détersion

Cette phase consiste à l'élimination des matériels anormaux (le liquide, les cellules, bloc), qui encombrant les foyers inflammatoires.

III.3 MECANISME D'ACTION DES AINS (1)(2)(3)(4)

III.3.1. L'inhibition de la synthèse des prostaglandines

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines porte sur la cyclo-oxygénase : elle peut être irréversible (Acide Acétyl Salicylique) ou réversible (autres AINS) et a pour effets : anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique . Cette inhibition enzymatique explique également en partie l'action cytotoxique sur la muqueuse gastrique, l'activité anti-agrégant plaquettaire, la capacité d'induire un bronchospasme chez les sujets prédisposés et la possibilité de prolonger le temps de la gestation.

III.3.2. Autres mécanismes :

Limitation de la production des superoxydes : ces radicaux responsables des lésions tissulaires, sont également produit par les macrophages et les polynucléaires neutrophiles au cours de la phagocytose.

Stabilisation des membranes lysosomiaux : prévenant ainsi la libération d'enzymes qui jouent un rôle majeur dans la réaction inflammatoire.

Inhibition de la formation des kinines.

III.4.CLASSIFICATION DES AINS

On peut les classer en sept familles :

- les salicylés,
- les pyrazolés,
- les dérivés indoliques,
- les dérivés de l'acide anthranilique,
- les oxicams,
- les dérivés des acides organiques,
- les dérivés de l'acide chyloro-phénylamino-acétique.

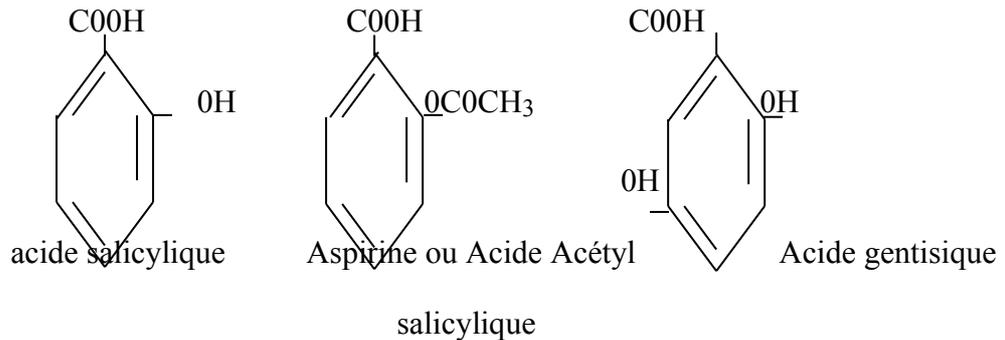
III.4.1. Les salicylés(2)(3)(5)

L'ASPIRINE

III.4.1.1 Historique

L'acide salicylique a été identifié en 1838 comme constituant d'un glucoside retiré de l'écorce de saule . En 1874, ses propriétés antiseptique et antipyrétique furent mises en évidence. En 1875 fut reconnue son action antirhumatisme. Elle est commercialisée depuis 1899.

III.4.1.2. Structure chimique :



III.4.1.3. Posologie :

Pour obtenir un effet anti-inflammatoire : 3 à 6g par jour chez l'adulte ; 0,10 à 0,20g chez le nourrisson et 0,20 à 1g chez l'enfant de 30 mois à 15ans. Pour avoir un effet antalgique ; à la demande mais sans dépasser la posologie anti-inflammatoire. Ces doses sont indiquées pour la voie orale (V.O.).

III.4.1.4 Propriétés pharmacodynamiques :

L'aspirine est plus antalgique et antipyrétique qu'anti-inflammatoire :

-l'action analgésique : moins puissante que la morphine mais n'engendre pas l'assuétude, c'est une action sur les récepteurs périphériques et centraux

-l'action antipyrétique : par accroissement de la perte de chaleur en provoquant une vasodilatation cutanée par excitation du centre hypothermique de la régulation thermique.

-l'action anti-inflammatoire se manifeste essentiellement sur la première phase de l'inflammation par une action antibradycinine puissante : l'aspirine bloque les kallikréinogènes plasmatiques et leucocytaires, protège la membrane lysosomiale, inhibe la prostaglandine synthétase et antagonise la sérotonine.

L'action uricosurique : cet effet apparaît à forte dose d'aspirine en inhibant la réabsorption tubulaire ; mais à faible dose, l'aspirine diminue l'uricosurie en inhibant le transport tubulaire actif de l'acide urique .A dose moyenne, l'aspirine a un effet neutre.

L'aspirine fait sécréter la corticosurrenale : l'injection de dose forte d'aspirine entraîne une diminution des éosinophiles circulants. Cette propriété ACTH- like participe sans doute à son action anti-inflammatoire.

Anti-agrégant plaquettaire : agissant au niveau de la deuxième phase de l'agrégation. Cet effet apparaît en quelques minutes avec de petite dose et peut durer plusieurs jours

III.4.1.5. Intoxication

La dose toxique est de 10g en prise unique chez l'adulte et 100mg/kg chez l'enfant.

L'intoxication aiguë ou salicylisme apparaît en quelques heures, inaugurée par des troubles neurosensoriels : céphalée, vertige, acouphène, hypoacousie. Des troubles digestifs sont souvent associés : douleur épigastrique, nausées, vomissement

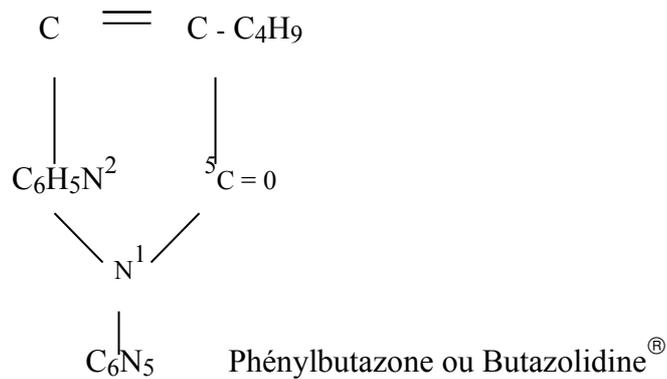
La gravité réside dans les modifications de l'équilibre acido-basique :

Initialement une alcalose respiratoire, secondaire à une hyperventilation liée à la stimulation des centres respiratoires par l'acide salicylique. Elle entraîne une fuite urinaire de bicarbonate et de potassium. Cette alcalose respiratoire est suivie d'une acidose métabolique due à l'accumulation d'acide pyruvique, lactique, acéto-acétique. L'évolution se fait vers un coma fébrile et convulsion, la mort survient dans un tableau de dépression cardio-vasculaire, d'insuffisance rénale et de détresse respiratoire.

III.4.2. Les pyrazolés :

III.4.2.1. Phénylbutazone

III.4.2.1.1. Structure chimique :



III.4.2.1.2. Posologie :

0,60g à 1g/j, par voie orale ou intra-musculaire

III.4.2.1.3. Pharmacodynamie :

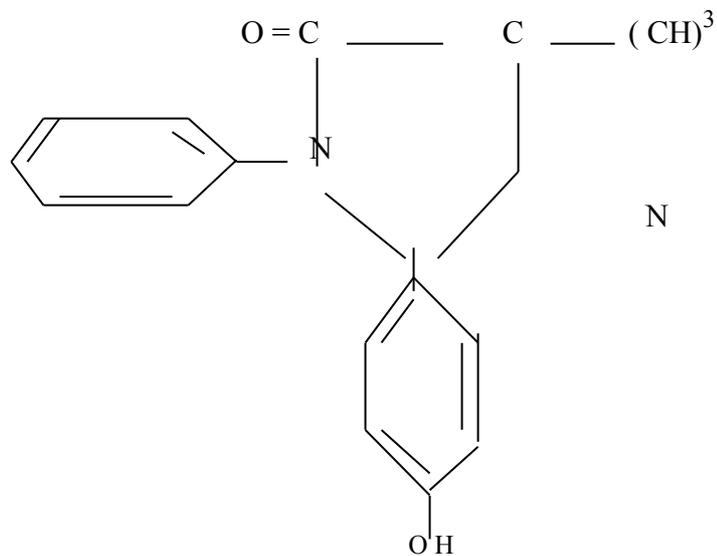
Action anti-inflammatoire très importante, c'est une action qui se porte sur la première phase de l'inflammation. Elle s'oppose à la libération des enzymes lysosomiales et inhibe leur activité. C'est un antagoniste puissant de la bradykinine. Elle inhibe la synthèse des prostaglandines et ralentit l'évolution du monocyte vers le macrophage.

Dans une moindre mesure : un analgésique, antipyrétique, uricosurique qui est toutefois plus marquée pour l'un de ses dérivés : sufimpyrazone (ANTURAN).

III.4.2.2. Autres dérivées :

III.4.2.2.1. Oxyphenbutazone (TANDERYL[®]) : C'est un catabolite de la phénylbutazone, utilisé comme uricosurique.

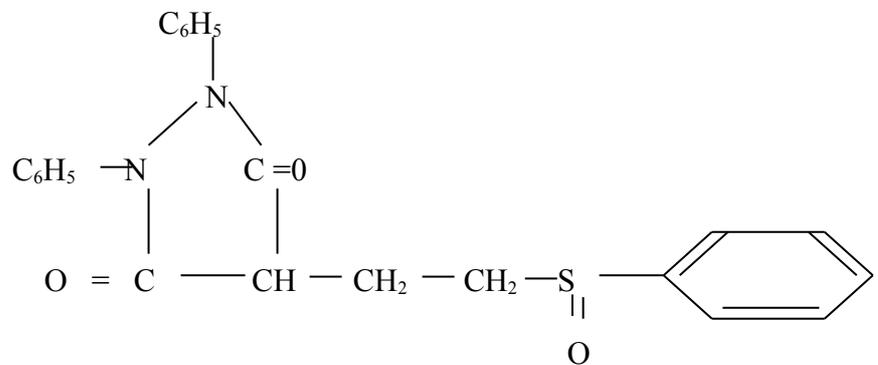
III.4.2.2.1.1 Structure chimique :



III.4.2.2.1.2. Posologie : 4-10mg/kg/j

III.4.2.2.2. Sulfimpyrazone : (ANTURAN[®])

III.4.2.2.2.1. Structure chimique

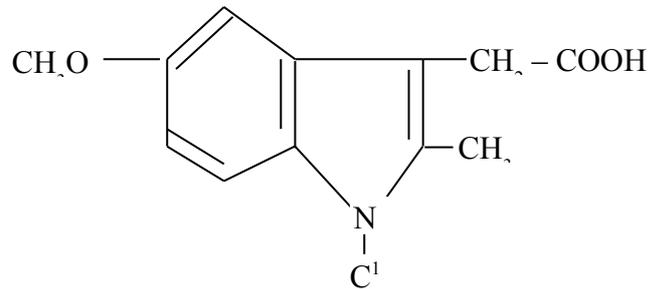


III.4.2.2.2.2. Posologie : 0,10g à 0,30g/j oie orale

III.4.3. les indolés (3)(5)(6):

III.4.3.1. Indométacine (INDOCID[®])

III.4.3.1.1. Structure chimique



III.4.3.1.2. Posologie : 75 à 200 mg / j voie orale et rectale.

III.4.3.1.3. Propriétés

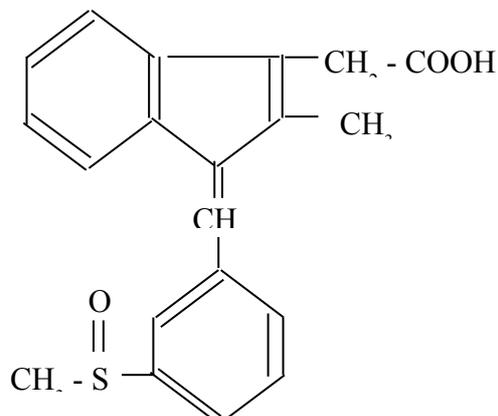
pharmacodynamiques :

C'est un puissant antipyrétique, d'action 10 fois supérieure à celle de la phénylbutazone, 70 fois supérieure à celle de l'aspirine. Son effet antalgique est moyen.

L'effet anti-inflammatoire est puissant et s'exerce vis-à-vis de deux phases de l'inflammation. Il résulte, entre autre de son action sur la membrane des lysosomes, de son action antibradykinine, de son intervention dans l'évolution du promonocyte vers le macrophage et sur la migration des cellules mononucléées vers le foyer inflammatoire. L'indométacine inhibe la synthèse des prostaglandines par action sur la prostaglandine-synthétase.

III.4.3.2. Le sulindac : ARTHROCINE®

III.4.3.2.1. Structure chimique.

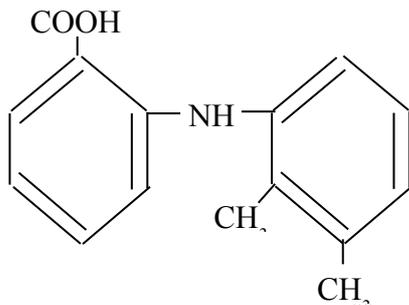


III.4. 3.2.2. Posologie : 200-300mg /j

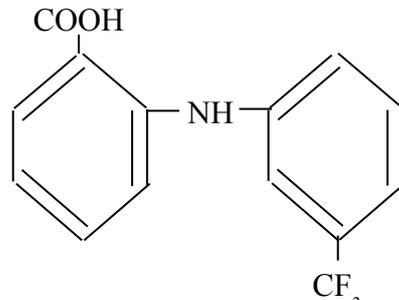
III.4.4. Les dérivés de l'acide anthranyle (5)(6)(7) :

III.4.4.1. Structure chimique :

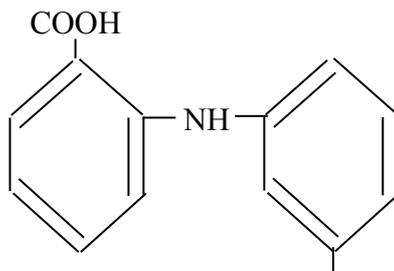
Acide méfénamique ou PONSTYL[®]



Acide flufénamique ou ARLEF[®]



Acide niflumique OU NIFLURIL[®]



III.4.4.1. Posologies :

-Acide méfénamique : 0,75 g à 1,50g/j

-Acide flufénamique : 0,40g à 0,80g/j

-Acide niflumique : 0,80g à 1g/j

III.4.4.3. Mode d'action :

Ces dérivés ont peu d'effet antipyrétique et une activité analgésique nette .

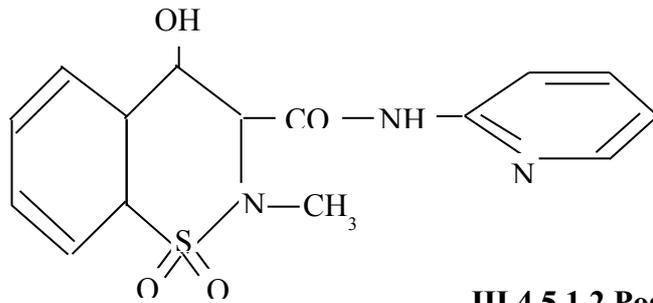
L'effet anti-inflammatoire porte sur les deux phases de l'inflammation.

C'est l'acide niflumique qui est le plus actif, puis l'acide méfénamique puis l'acide flufénamique

III.4.5. Les oxicams(3)(5)(6)(7):

III.4.5.1. Le piroxicam ou FELDENE[®]

III.4.5.1.1. Structure chimique



III.4.5.1.2. Posologie :

Pour le traitement d'attaque : 40mg en deux prises/j , et pour le traitement d'entretien : 20mg/j.

III.4.5.1.3. Mode d'action :

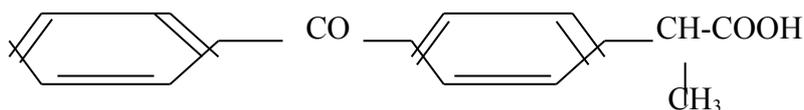
Le piroxicam a une activité anti-inflammatoire puissante sur toutes les phases de l'inflammation : elle inhibe la synthèse des prostaglandines, la migration cellulaire, l'agrégation plaquettaire. Des effets antipyrétique et antalgique puissant et prolongé.

III.4.6. Dérivés des acides organiques(2)(3)(6)(7) :

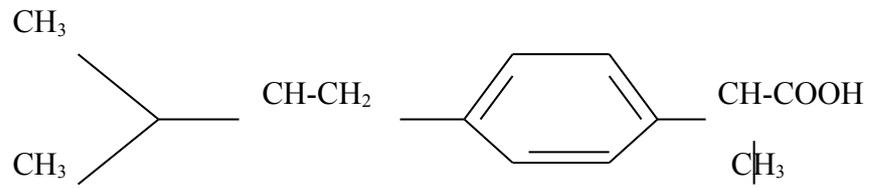
III.4.6.1. Dérivés de l'acide propionique

Structure chimique :

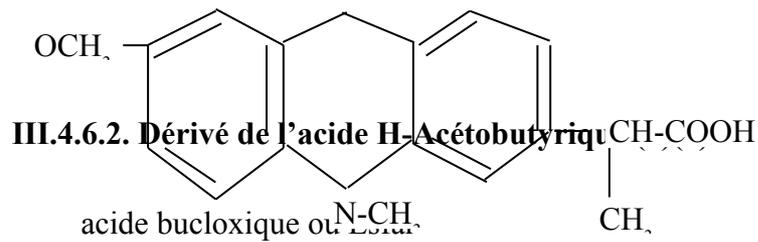
-kétoprofène ou PROFENID[®]



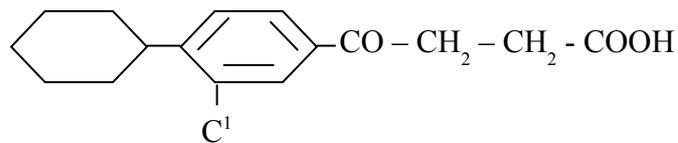
ibuprofen ou BRUFEN®



-acide protizinique ou AROCRID®



Structure chimique :



III.4.6.3. Posologie :

- kétoprofène : 0,10 à 0,30g/j
- ibuprofen : 1 à 2g /j v.o.
- acide protizinique : 0,60 à 0,80 g/j v.o.
- acide bucloxiq : 0,80 à 1,20g/j v.o.

III.4.6.4.Mode d'action :

Leur action anti-inflammatoire s'exerce sur les deux phases de l'inflammation. Ils stabilisent la membrane lysosomiale, ont une activité antibradykinine et inhibent la

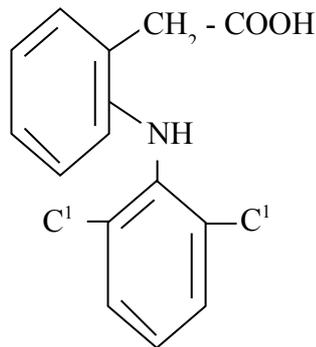
cyclo-oxygenase donc la synthèse des prostaglandines, et enfin diminuent la migration des macrophages.

Antalgique et antipyrétique

III.4.7. Dérivés de l'acide chlorophényl-amino-acétique (2)(3)(6)(7) :

diclofénac ou voltarène[®]

III.4.7.1. Structure chimique :



III.4.7.2. Posologie : 75 à 150mg/j v.o.

III.4.7.3. Mode d'action :

L'action anti-inflammatoire porte sur les deux phases de l'inflammation, ils inhibent la synthèse des prostaglandines. Leur effet anti-agrégant est important.

IV. PROPRIETES COMMUNES DES AINS :

IV.1. PHARMACOCINETIQUE (1)(2)(5) :

Résorption : la résorption digestive des AINS est rapide et le pic plasmatique apparaît au bout de 1 à 2 heures.

Liaisons aux protéines plasmatiques : la forte liaison des AINS aux protéines plasmatiques peut provoquer un déplacement d'autres médicaments fixés sur ces mêmes protéines, augmentant ainsi leur fraction libre et donc leurs effets.

Distribution : les AINS se diffusent rapidement dans tous les tissus et, traversent la barrière hémato-placentaire et synoviale.

Transformation : les AINS se transforment au niveau hépatique.

Elimination : les AINS sont éliminés essentiellement par la voie rénale.

La demi-vie d'élimination des AINS est variable. Et on peut la distinguer en 3 groupes :

- il y a, tout d'abord, les AINS qui ont de demi-vie courte : 2 à 6 heures, c'est-à-dire, on doit les prendre 3 fois par jour tels que l'ibuprofène, le ketoprofène, l'acide niflumique et le diclofénac,

- il existe ensuite, les AINS qui ont de demi-vie moyenne : 12 à 18 heures qu'on doit les prendre deux fois par jour comme le naproxène, le sulindac,

- enfin, les AINS qui ont de demi-vie longues, c'est-à-dire supérieures à 24 heures, une prise par jour suffit tels que la phénylbutazone, le piroxicam.

IV.2. INDICATIONS THERAPEUTIQUES (1)(2)(3) :

Il n'y a pas d'indication préférentielle pour les AINS : tous les différents types d'inflammation peuvent être traités par n'importe quels AINS.

En rhumatologie, les AINS sont utilisés pour le traitement symptomatique au long cours : des rhumatismes inflammatoires chroniques, des arthroses douloureuses et invalidantes. Mais en traitement de courte durée, ils servent pour les poussées douloureuses de l'arthrose, les affections rhumatismales abarticulaires et des arthrites microcristallines (goutte et chondrocalcinose).

En outre, les AINS sont utilisés pour les autres indications :

En réanimation, dans le traitement des inflammations post-opératoires.

En traumatologie, dans l'œdème post-traumatique.

En gynécologie, dans le traitement des dysménorrhées et des ménorragies.

En urologie, pour le traitement de la crise de colique néphrétique.

En phlébologie, les AINS constituent le traitement des phlébites superficielles.

Certaines douleurs cancéreuses sont sensibles aux AINS de même que certaines hypercalcémies.

IV.3. EFFETS INDESIRABLES

IV.3.1. Les effets indésirables liés à l'inhibition des prostaglandines (8)(9)(10)(11):

Effets indésirables digestifs : sont parfois bénins à type d'épigastrie, de nausées, de douleurs abdominales et de trouble du transit. Mais, il existe aussi des effets gastro-intestinaux sévères, comme des ulcères, hémorragies ou perforations.

Asthme et bronchospasme : bien que cet effet soit habituellement considéré comme une réaction d'hypersensibilité, on a insisté sur le déclenchement des crises d'asthme par augmentation de la synthèse des leucotriènes après blocage de la voie de la cyclo-oxygénase . Cependant, il faut retenir la possibilité d'observer des états de mal asthmatique qui peuvent être mortels.

Manifestations rénales : une insuffisance rénale fonctionnelle d'origine hémodynamique due à la diminution de la synthèse des prostaglandines. Par ailleurs, une insuffisance rénale aiguë peut survenir chez les sujets à risque.

Nécrose papillaire, troubles ioniques, effets sur la pression artérielle que les AINS sont susceptibles d'aggraver lors d'une hypertension artérielle traitée.

Effets indésirables obstétricaux et néo-nataux : les AINS allongent la durée du travail et de la gestation en inhibant la synthèse des prostaglandines. Ils risquent d'induire la fermeture prématurée du canal artériel chez le fœtus. Ils favorisent ainsi les hémorragies post-partum et du nouveau-né.

Effets toxiques :

Ototoxicité : surdité, vertiges et acouphènes sont des effets connus de l'aspirine et d'indométacine. Mais, ils sont moins fréquents avec les autres AINS.

Troubles neurosensoriels : céphalées, vertiges et confusion peuvent survenir avec l'indométacine, beaucoup moins fréquentes avec les autres AINS. Des neuropathies ont été signalées avec l'indométacine et la phénylbutazone.

Anomalies chromosomiques : qui apparaissent lors des traitements prolongés de la phénylbutazone et de l'aspirine.

Réactions cutanées : phototoxiques avec onycholyse lors des traitements chroniques.

IV.3.2.Effets indésirables non-prostaglandines dépendants de l'hypersensibilité (8)(9)(12) :

Réactions cutanées : ces effets peuvent être banals comme l'urticaire, rash, éruption prurigineuse. Mais, ils peuvent être aussi sévères, comme le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Lyell et l'érythème polymorphe.

Réactions hématologiques : tous les AINS peuvent entraîner des modifications passagères de la NFS, mais il faut retenir les thrombopénies décrites avec la plupart des AINS . Les anémies hémolytiques rares mais signalées avec l'acide méfénamique . Des leucopénies, des agranulocytoses et des anémies sont signalées avec l'indométacine.

Réactions hépatiques : d'une part, les hépatites cholestatiques sont réversibles et rares, plutôt observées avec le sulindac. Et d'autre part, les hépatites cytolytiques peuvent être provoquées par tous les AINS

Purpura et vascularites.

Néphropathies immunocellulaires : il peut s'agir de glomérulonéphrites focales ou diffuses observées avec la phénylbutazone. Et les néphropathies interstitielles ont été observées avec la plupart des AINS.

IV.4. CONTRE-INDICATIONS(1)(2)(11)(12) :

- Maladies ulcéreuses gastro-duodénales ;
- Allergie connue au produit ;
- Insuffisances hépatique, cardiaque et rénale ;
- Grossesse et allaitement ;
- Les pyrazolés et les indolés sont contre-indiqués chez les jeunes enfants.

En raison des atteintes hématologiques, la phénylbutazone et ses sels ont fait l'objet d'une restriction d'indication. Leur posologie ne doit pas dépasser 600mg et en dehors des rhumatismes chroniques, la durée du traitement ne doit pas excéder 8 jours.

IV.5. Interactions médicamenteuses des AINS (1)(2) :

| Médicaments | Risque de l'interaction | Mesure proposée |
|----------------------------|-------------------------|-------------------|
| Pyrazolés + anticoagulants | Augmentation de l'effet | Contre-indication |

| | | |
|-----------------------------------|---|---|
| Oraux | anticoagulant (déplacement des liaisons protéiques), effet anti-agrégant plaquettaire, agression de la muqueuse gastro-duodénale | |
| AINS + anticoagulants oraux | Augmentation du risque hémorragique par inhibition de la fonction plaquettaire et irritation de la muqueuse digestive | Association déconseillée |
| AINS + méthotrexate | Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate par le déplacement de sa liaison protéique plasmatique | Contre- indication |
| Pyrazolés + antidiabétiques oraux | Augmentation de l'effet hypoglycémiant des sulfamides par déplacement des liaisons protéiques plasmatiques | Association déconseillée |
| Phénylbutazone + phénytoïne | Risque de surcharge en phénytoïne par déplacement et inhibition du métabolisme | Association déconseillée |
| AINS + diurétiques | Possibilité d'insuffisance rénale chez le malade déshydraté par diminution de la filtration glomérulaire. Diminution de l'effet diurétique et antihypertenseur | Hydrater le malade Augmenter éventuellement les doses de diurétiques |

| | | |
|--|---|--------------------------|
| AINS + inhibiteurs de l'EC + diurétiques | Possibilité d'insuffisance rénale aiguë | Contre-indication |
| AINS + lithium | Risque de surdosage en lithium par diminution de son élimination rénale | Contrôler la lithémie |
| AINS + AINS | Augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif | Association déconseillée |
| AINS + ticlopidine | Risque hémorragique par synergie de leur activité anti-agrégante plaquettaire avec effet agressif sur la muqueuse gastroduodénale | Association déconseillée |

Tableau N°1 : Interactions médicamenteuses des AINS

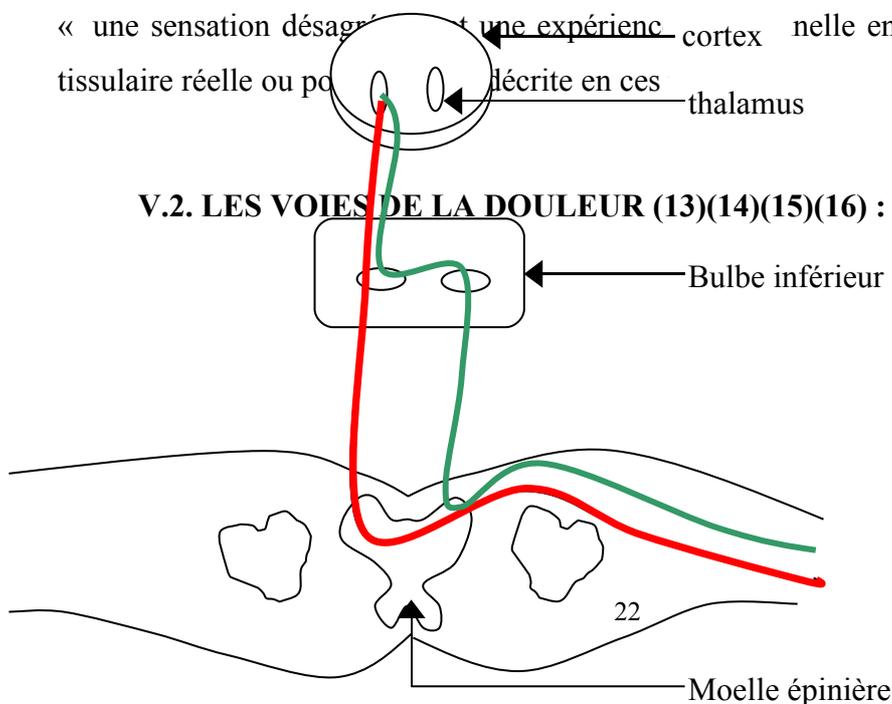
V. LA DOULEUR

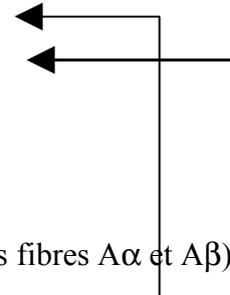
V.1. DEFINITION

Selon les dictionnaires : « sensation physique pénible à endurer », « souffrance, détresse du corps ou de l'esprit », « situation traumatique génératrice d'angoisse »

L'association internationale pour l'étude de la douleur (I.A.S.P) la définit comme :

« une sensation désagréable et une expérience consciente en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle décrite en ces termes »





Voie cordonale β : système lemniscal (grosses fibres $A\alpha$ et $A\beta$)

Périphérie :

Voie spinothalamique : système extralemniscal (fibres fines $A\delta$ et C)

Schema N°1: Les voies de la douleur

V.3. MECANISME :

La douleur est un phénomène perceptif pluridimensionnel qui signale une perte de l'intégrité physiologique, elle résulte de plusieurs mécanismes :

-d'une part, de l'intégration dans le système nerveux central d'un message afférent nociceptif modulé par des systèmes de contrôle inhibiteur, selon une organisation anatomo-biologique formée d'un système neuronal et des substances

neuro-excitatrices et neuro-inhibitrices qui peuvent subir des modifications fonctionnelles et structurelles (plasticité)

-d'autre part, de phénomènes centraux d'ordre émotionnel plus difficile à apprendre

Cette organisation complexe explique l'absence de parallélisme entre les lésions observées et l'importance des manifestations douloureuses.

V.4. PHYSIOPATHOLOGIE (15)(16)(17)

La douleur est provoquée par une hyperstimulation périphérique, les nocicepteurs constitués par les terminaisons libres des fibres nerveuses sensibles de petit diamètre A δ et C. Le stimulus intense mécanique, thermique, ou chimique agit directement et (ou) par l'intermédiaire de substances libérées lors de la lésion tissulaire. Ces substances interviennent dans le phénomène inflammatoire ou de sensibilisation des nocicepteurs (catécholamine, substances P, prostaglandine, calcitonine, CGRP (Calcitonin Generelated Peptide)...)

Les afférences sensibles primitives A δ et C gagnent la moelle par la racine rachidienne postérieure. Elles se projettent sur les neurones spinaux nociceptifs spécifiques et non spécifiques, les neurones convergents, qui reçoivent des projections nociceptives et non nociceptives d'autres régions, expliquant le phénomène de la douleur projetée (convergence somato-viscérale). Au moins vingt substances sont libérées au niveau de cette première synapse dont les acides aminés excitatrices (AAE) comme L-glutamate et des peptides (substances P,CGRP ...). Les axones des neurones spinaux forment dans les cordons antéro-latéraux controlatéraux, les faisceaux spinothalamiques et spinoreticulaires qui se projettent sur la formation réticulée, le mésencéphale et le thalamus. (Schema N°1).

Les afférences sensibles tactiles non nociceptives (proprioception) de gros diamètres A α et A β empruntent sans relais les colonnes dorsales homolatérales dès leur entrée dans la moelle.

Comme en périphérie, toutes ces structures possèdent des récepteurs pour les substances neuro-excitatrices, dont quelques unes ont déjà été citées, et inhibitrices (sérotonine, adrénaline, opioïdes endogènes...).

La dernière projection se fait sur de nombreuses aires cérébrales qui participent au traitement de l'information sur les composants de la douleur (intensité, durée localisation,...) et à l'élaboration des réactions émotionnelles, comportementales et neuro-endocriniennes qui en découlent.

Toute stimulation nociceptive intense et (ou) durable donne lieu au stockage d'une information « douleur » qui peut se réactiver ultérieurement, à la suite d'une lésion nerveuse (exemple de l'algo-hallucinoïse) ou sous l'influence de facteurs psychologiques ce qui pourrait expliquer certaines douleurs qualifiées de psychogènes.

Une stimulation peut aussi induire une réponse réflexo-motrice ou sympathique dont la pérennité engendre une douleur (contracture réflexe, algoneuro-dystrophie).

VI. AINS DANS LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR POST- OPERATOIRE

Les insuffisances persistantes du traitement de la douleur post-opératoire font rechercher des approches nouvelles et plus efficaces. Le concept d'analgésie équilibrée suggère que l'association des produits analgésiques peut permettre d'améliorer l'analgésie et diminuer les effets secondaires(18)(19)(20).

L'analgésie équilibrée périphérique (infiltration, bloc nerveux) offre un bénéfice analgésique limité. Des résultats chez l'animal démontrent l'intérêt des associations analgésiques par voie spinale ou systémique(18).

Les analgésiques non morphiniques (AINS- paracétamol) ont un effet additif lorsqu'ils sont associés(21).

Par voie systémique l'association AINS-morphine permet essentiellement une économie morphinique.

Par voie péridurale, l'association anesthésique local morphine permet d'améliorer l'analgésie et d'influer sur la morbidité post-opératoire (22)(23).

Une analgésie puissante associée à une réhabilitation post-opératoire active (alimentation-mobilisation), peut permettre une réduction des durées de séjour (23).

L'analgésie équilibrée peut améliorer l'analgésie , mais l'utilisation de plusieurs produits doit rendre vigilant sur les contre-indications et les effets secondaires potentiels.

I.METHODOLOGIE

Pour mener à terme cette étude, nous avons eu recours à plusieurs travaux de recherche qui reposent essentiellement sur la recherche bibliographique, sur le travail d'enquête, sur la consultation sur Internet et enfin la rédaction de la présente thèse.

Tout d'abord, nous avons consulté des ouvrages contenant des références bibliographiques pour nous permettre de canaliser la recherche et d'avoir une vision globale sur les AINS.

Ces constatations nous ont amené à approfondir notre recherche en nous appuyant sur un travail d'enquête et une navigation sur Internet.

Cette seconde phase de travail consiste à évaluer la connaissance des AINS chez les prescripteurs. Les rapports et les résultats de ces enquêtes nous ont servi de documents de base pour l'étude des données statistiques. Ces données nous ont permis aussi d'analyser la logique d'utilisation des AINS par les prescripteurs.

I.1. But de notre étude :

Le principal but de notre étude est d'améliorer l'utilisation des AINS pour être rationnelle et médicale dans les traitements prescrits.

I.2. Matériels et méthodes :

I.2.1. Cadre d'étude

Il s'agit d'une étude prospective, randomisée de l'utilisation des AINS et en les comparant avec les données de la littérature. Cette étude s'est déroulée sur une période de trois mois (au mois de janvier 2004 au mois de mars 2004) aux environs de la ville urbaine et rurale d'Antananarivo. A cela s'ajoutent les non-precisions de lieux de service des prescripteurs.

Tous les prescripteurs travaillent soit dans les hôpitaux privés ou publics ou privé-public, soit dans les cliniques privées, soit dans les cabinets médicaux .

I.2.2. Matériels et méthodes d'étude :

I.2.2.1. Les enquêtes

Le recrutement des enquêtes est basé sur la faisabilité de l'étude que nous venons de décrire ci-dessus. Après l'obtention d'un consentement éclairé des répondants, nous avons distribué des questionnaires aux 43 corps médicaux. Il sont tous des prescripteurs ou bien ayant des connaissances sur l'utilisation des AINS. Ils sont randomisés par consentement des enquêtes et divisés en deux groupes selon des critères d'inclusion et exclusion bien déterminés :

- les enquêtes du groupe 1 sont tous des prescripteurs dont :
 - 1 professeur

- 27 médecins
 - 14 étudiants
 - et 1 paramédical
- l'enquêté du groupe II, malgré son nombre insuffisant, est un paramédical qui n'a pas le droit de faire une prescription mais tout simplement ayant une connaissance sur les AINS.

Il est essentiellement à noter que la moyenne d'âge de ces enquêtés est de 36,7 ans, c'est-à-dire comprise entre 25 ans à 62 ans dont 27 masculins et 16 féminins (genre des répondants).

I.2.2.2. Les matériels utilisés

Pour collecter les idées sur la connaissance des AINS, nous avons établi un questionnaire au titre anonyme des répondants que ces derniers ont complétés spontanément sur place. Après ils nous ont retournés les questionnaires complétés.

Pour la conception du plan des questionnaires, nous avons tiré l'idée dans les ouvrages de Léonard L : « Le manuel d'anesthésie clinique » ;et de Claude E. : « Anesthésiologie pédiatrique » (24)(25).

I.2.2.3. Les méthodes d'analyse :

On a analysé chez les enquêtés les paramètres démographiques standards, les facteurs physiopathologiques liés à la douleur inflammatoire. Ensuite, on a utilisé les méthodes épidémiologiques descriptives et analytiques, les méthodes statistiques analytiques pour l'analyse de ces paramètres.

I.3. Difficultés rencontrées

Un certain nombre de difficultés doivent être cependant prises en considération lors de la réalisation de cette thèse. Tout d'abord, beaucoup de documents importants n'ont pas

de version française, ce qui nous a obligé de procéder à la traduction sur ordinateur de ces ouvrages.

Ensuite, il nous a fallu beaucoup de temps pour la distribution et le rassemblement des questionnaires auprès des enquêtés. A cela s'ajoute la longue distance entre notre lieu de résidence et les lieux de service des enquêtés.

En outre, les enquêtés ont parfois des contraintes de disponibilité durant leur temps de travail pour le remplissage des questionnaires. Et cela nous a obligé de consacrer beaucoup de temps à attendre les répondants pour les heures qui leur conviennent.

Mais malgré ces diverse difficultés, nous avons pu mener à terme ce travail.

II- RESULTATS

Age moyen : $36,7 \pm 9,5$ ans

Age minimum : 25,0 ans

Age maximum : 62,0 ans

Genre des répondants : 27 masculin, 16 féminin.

II.1- Profil des répondants

| | fréquence | % |
|-------------|-----------|-------|
| étudiant | 14 | 32,6 |
| médecin | 27 | 62,8 |
| paramédical | 1 | 2,3 |
| professeur | 1 | 2,3 |
| Total | 43 | 100,0 |

Tableau N°2

II.3- Incidence respective des spécialistes et non spécialistes

| | fréquence | % |
|-----------------|-----------|-------|
| non spécialiste | 33 | 76,7 |
| spécialiste | 10 | 23,3 |
| Total | 43 | 100,0 |

Tableau N°3

II.3- Connaissance du mécanisme d'action

| | fréquence | % |
|-----------|-----------|-------|
| maîtrisé | 10 | 23,3 |
| connu | 14 | 32,6 |
| peu connu | 5 | 11,6 |
| ignoré | 14 | 32,6 |
| Total | 43 | 100,0 |

Tableau N°4

II.4- Connaissance des indications

| | fréquence | % |
|-----------|-----------|-------|
| maitrisé | 6 | 14,0 |
| connu | 23 | 53,5 |
| peu connu | 14 | 32,6 |
| Total | 43 | 100,0 |

Tableau N°5

II.5- Connaissance des contre-indications

| | fréquence | % |
|-----------|-----------|-------|
| maitrisé | 17 | 39,5 |
| connu | 14 | 32,6 |
| peu connu | 11 | 25,6 |
| ignoré | 1 | 2,3 |
| Total | 43 | 100,0 |

Tableau N°6

II.6- Connaissance de la posologie adulte

| | fréquence | % |
|-----------|-----------|-------|
| connu | 28 | 65,1 |
| peu connu | 5 | 11,6 |
| ignoré | 10 | 23,3 |
| Total | 43 | 100,0 |

Tableau N°7

II.7- Connaissance de la posologie enfant

| | fréquence | % |
|-----------|-----------|-------|
| connu | 22 | 51,2 |
| peu connu | 4 | 9,3 |
| ignoré | 17 | 39,5 |
| Total | 43 | 100,0 |

Tableau N°8

II.8- Les effets secondaires les plus cités

| | fréquence | % |
|----------------------------------|-----------|-------|
| allergie | 3 | 7,0 |
| digestifs | 27 | 62,8 |
| dyscrasie clinique | 3 | 7,0 |
| hématologique | 1 | 2,3 |
| metabolique | 1 | 2,3 |
| vasculaire | 1 | 2,3 |
| ignorance des effets secondaires | 7 | 16,3 |
| Total | 43 | 100,0 |

Tableau N°9

II.9- Histogramme des âges des prescripteurs

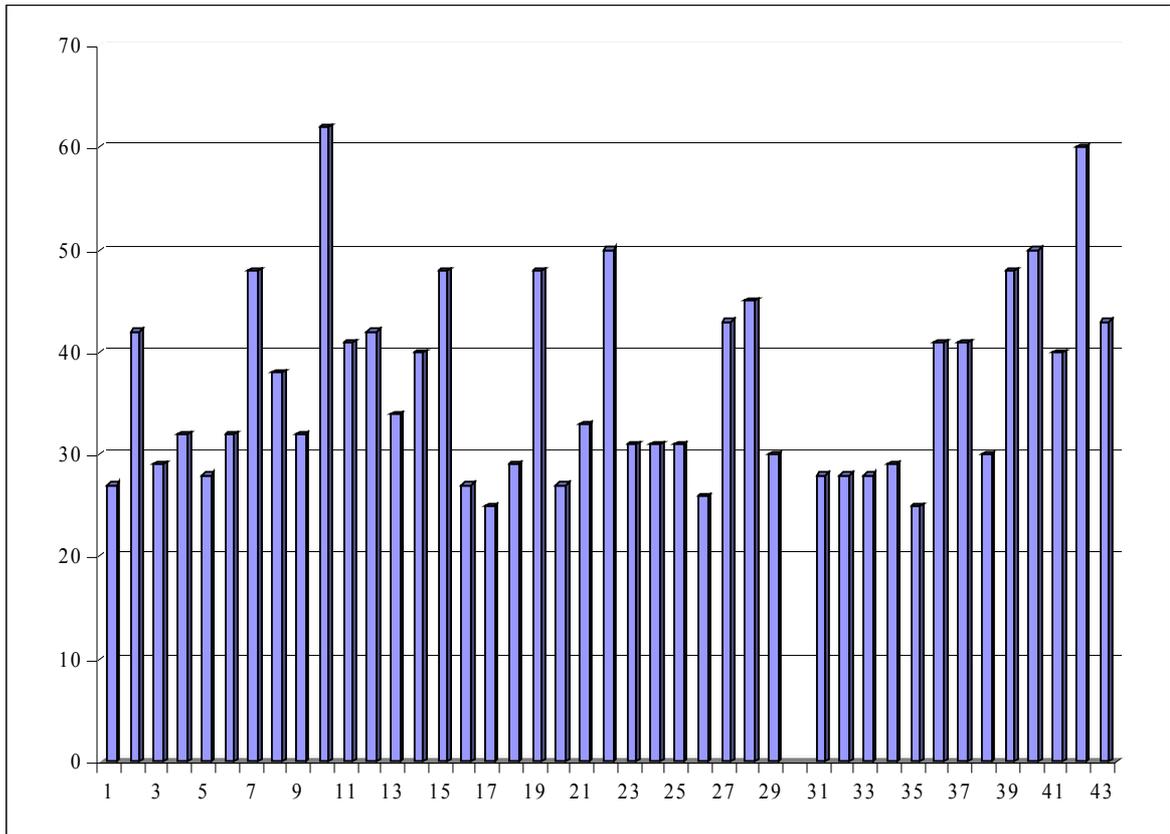


Figure N° 2

II.10- Le genre des prescripteurs

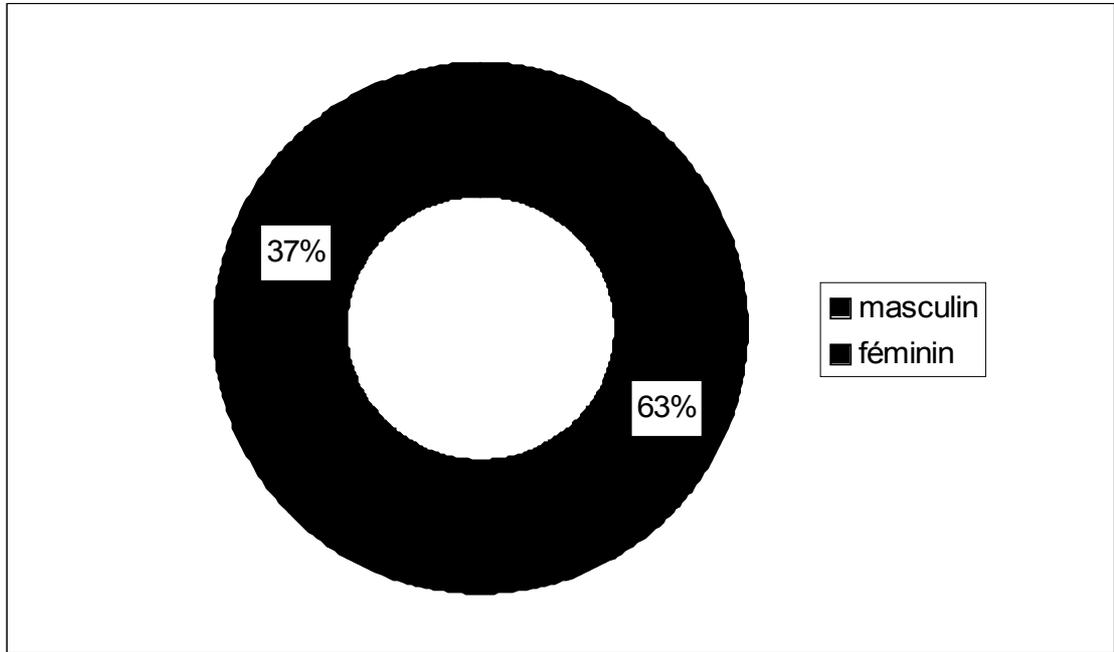


Figure N°3

II.11- Les lieux de service des prescripteurs

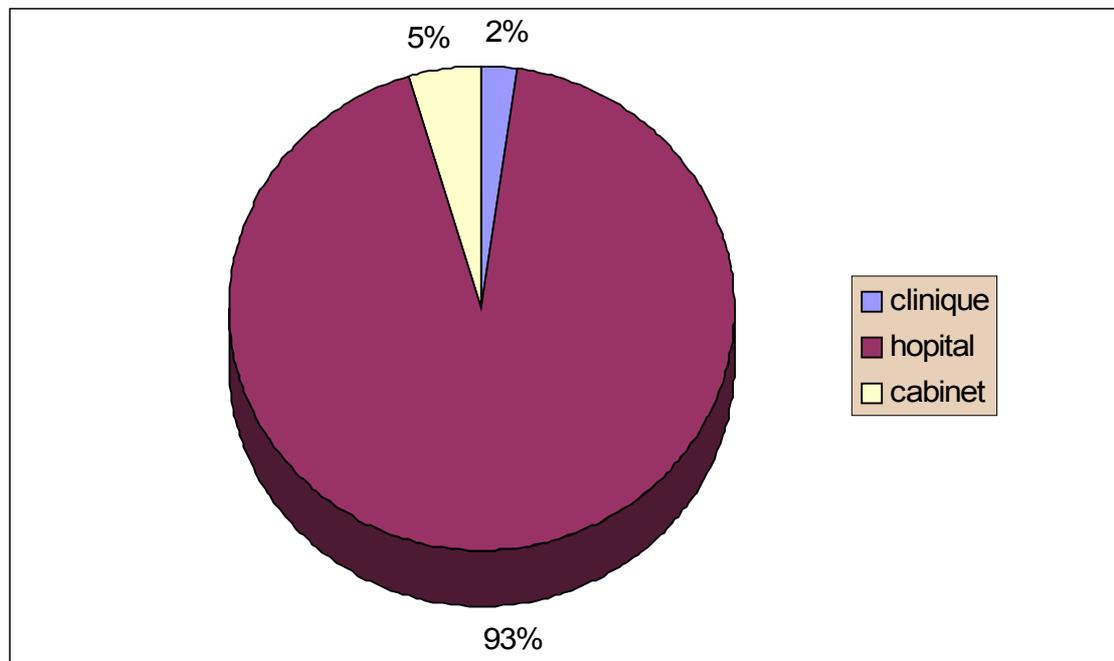


Figure N°4

II.12- Le type de clientèle du prescripteur

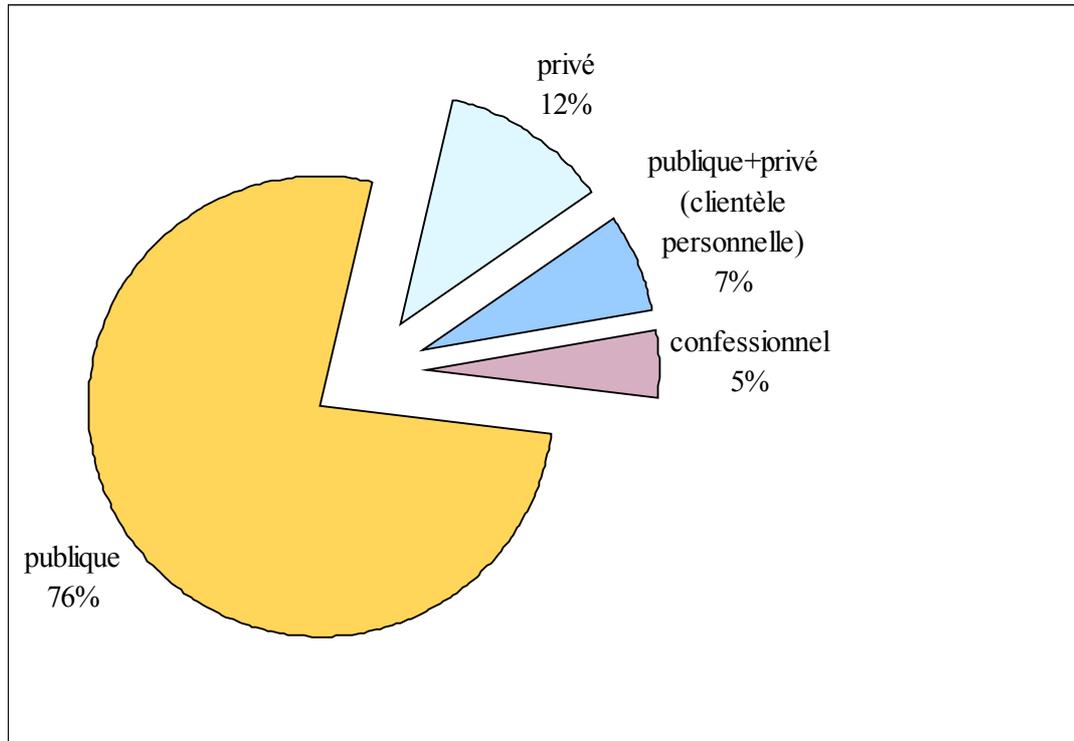


Figure N°5

II.13- Les lieux de pratique des prescripteurs

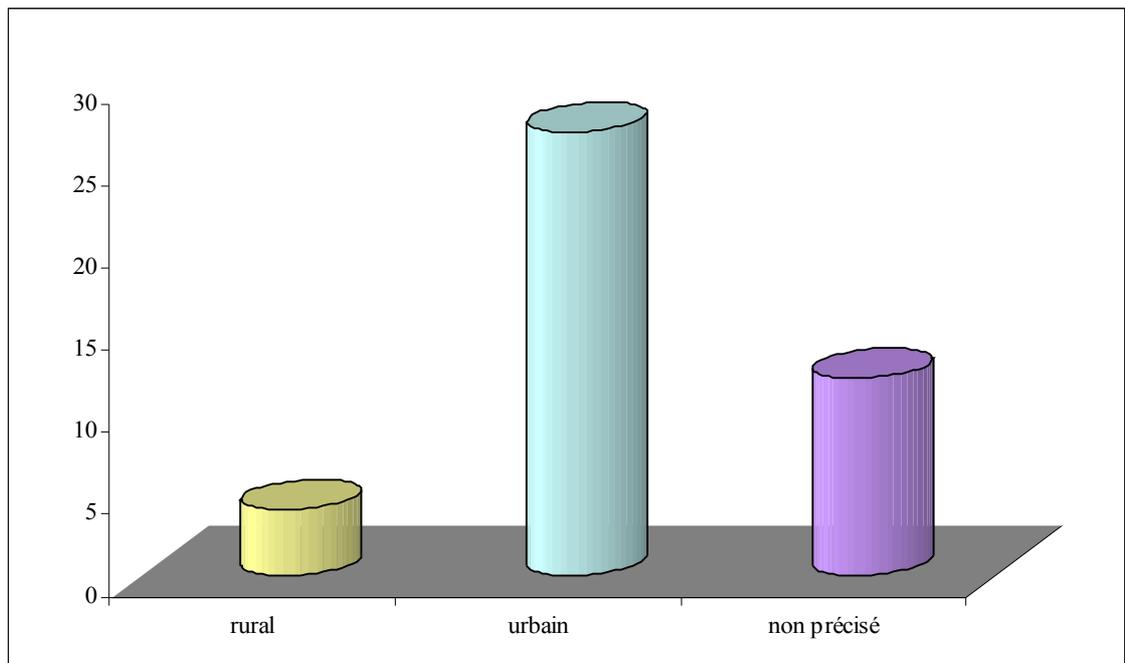


Figure N°6

II.14 Les différentes molécules les plus citées

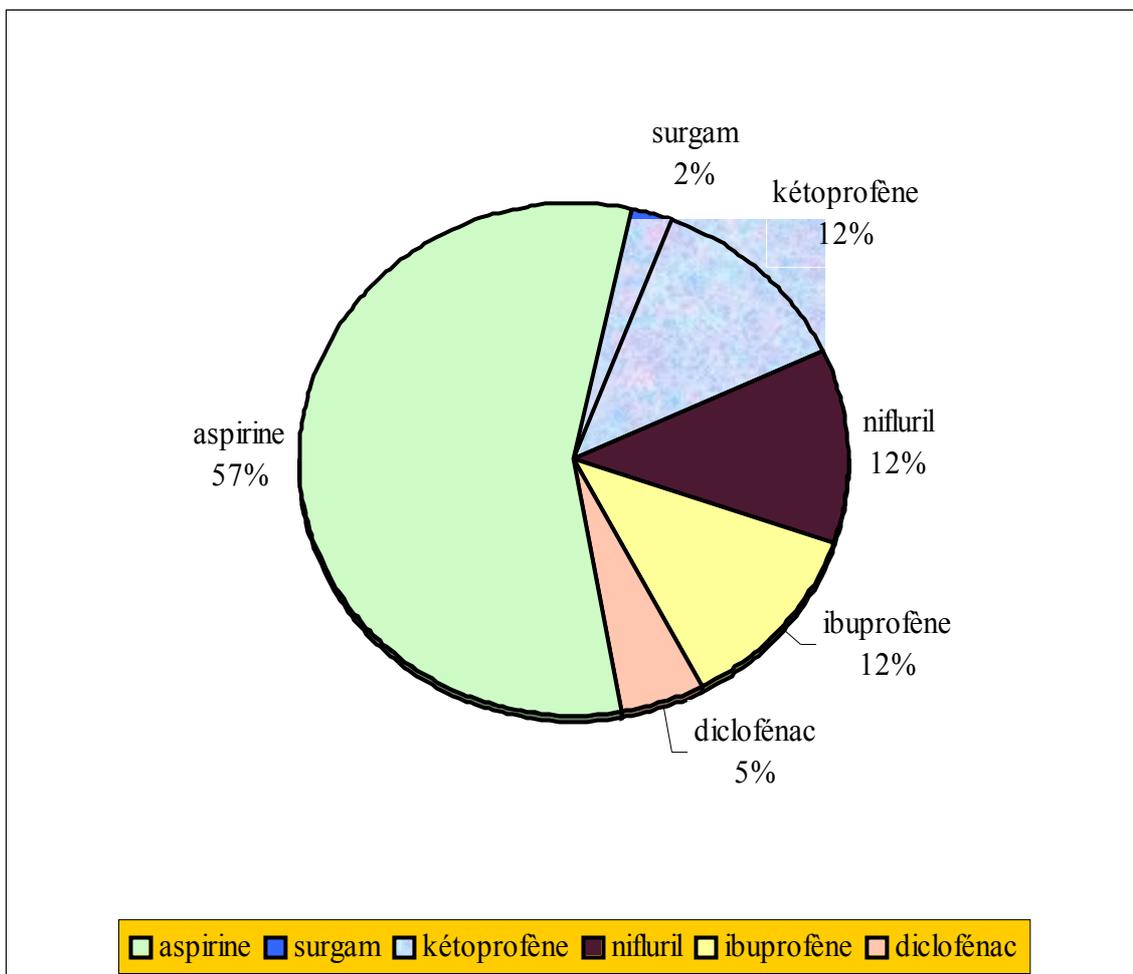


Figure N° 7

II.15- Les complications les plus citées

| | fréquence | % |
|-----------------------------|-----------|-------|
| digestive | 22 | 51,2 |
| dyscrasie | 8 | 18,6 |
| ignorance des complications | 13 | 30,2 |
| Total | 43 | 100,0 |

Tableau N°10

II.16- La connaissance de l'intoxication aux AINS

| | fréquence | % |
|-----------|-----------|-------|
| connu | 7 | 16,3 |
| ignoré | 23 | 53,5 |
| maîtrisé | 2 | 4,7 |
| peu connu | 11 | 25,6 |
| Total | 43 | 100,0 |

Tableau N°11

II.17- Connaissance de la surveillance clinique

| | fréquence | % |
|--------------|-----------|-------|
| non précisée | 1 | 2,3 |
| connu | 13 | 30,2 |
| ignoré | 18 | 41,9 |
| peu connu | 11 | 25,6 |
| Total | 43 | 100,0 |

Tableau N°12

II.18- Connaissance de la surveillance biologique

| | fréquence | % |
|--------------|-----------|-------|
| non précisée | 1 | 2,3 |
| connu | 5 | 11,6 |
| ignoré | 18 | 41,9 |
| maîtrisé | 5 | 11,6 |
| peu connu | 14 | 32,6 |
| Total | 43 | 100,0 |

Tableau N°13

II.19- Antécédents de douleur intense

| | Frequence | % |
|--------------------|-----------|-------|
| absent | 17 | 39,5 |
| familial | 2 | 4,7 |
| personnel | 18 | 41,9 |
| personnel+familial | 6 | 14,0 |
| Total | 43 | 100,0 |

Tableau N°14

II.20- Antécédent de douleur post-opératoire

| | fréquence | % |
|--------------------|-----------|-------|
| absent | 33 | 76,7 |
| familial | 5 | 11,6 |
| personnel | 4 | 9,3 |
| personnel+familial | 1 | 2,3 |
| Total | 43 | 100,0 |

Tableau N°15

II.21- Antécédents d'intolérance aux AINS

| | fréquence | % |
|--------------------|-----------|-------|
| absent | 31 | 72,1 |
| familial | 3 | 7,0 |
| personnel | 8 | 18,6 |
| personnel+familial | 1 | 2,3 |
| Total | 43 | 100,0 |

Tableau N°16

II.22- Antécédents de complications des AINS

| | fréquence | % |
|--------------------|-----------|-------|
| absent | 38 | 88,4 |
| familial | 1 | 2,3 |
| personnel | 2 | 4,7 |
| personnel+familial | 2 | 4,7 |
| Total | 43 | 100,0 |

Tableau N°17

Les valeurs de chi-deux pour les différentes corrélations statistiquement significatives:
Chi-deux pour l'âge du prescripteur et la connaissance des indications des AINS: 0,019 (<0,05).

Chi-deux pour le fait que le prescripteur soit spécialiste ou non et la connaissance de l'intoxication aux AINS: 0,049 (<0,05).

Chi-deux pour le service du prescripteur et la connaissance de l'intoxication aux AINS: 0,042 (<0,05).

Chi-deux pour le lieu de pratique du prescripteur et la connaissance de l'intoxication aux AINS: 0,040 (< 0,05).

I.COMMENTAIRE DES RESULTATS

Le questionnaire était surtout premièrement accueilli par des médecins, secondairement par les étudiants en médecine qui sont présents dans les sites de l'enquête durant les heures de stage pratique. Le professeur répondant est le chef du service hospitalier concerné. Le paramédical est celui de garde le jour de l'enquête (Tableau N°2).

Ce sont principalement les médecins non spécialistes qui ont répondu au questionnaire. Cette situation paraît bien évidente parce que les médecins spécialiste sont beaucoup moins nombreux par rapport aux non spécialistes (Tableau N°3). Cet aspect englobe, en fait, les médecins et les étudiants en médecine (qui, de règle sont en cours de stage de médecine générale).

I.1. MÉCANISME D'ACTION DES AINS (Tableau N°4)

Selon les résultats de notre enquête, presque le quart des répondants maîtrise et connaît bien le mécanisme d'action des AINS. Par ailleurs, la plupart des enquêtés (80%) connaissent que les AINS inhibent la synthèse des prostaglandines. C'est vrai mais cela paraît insuffisante, car plus précisément les AINS bloquent la voie de la cyclo-oxygénase[1-2]. En outre, la physiopathologie de l'inflammation est complexe. Or, la maîtrise de celle ci est la base de la connaissance du mécanisme d'action des AINS.

I.2. LES INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES ET LES CONTRE-INDICATIONS DES AINS (Tableaux N°5,6) :

Les indications sont connues par plus de la moitié des répondants, seulement plus du dixième d'entre eux maîtrisent bien cette connaissance. Plus d'un tiers connaît au moins la moitié de ce qu'il faut savoir concernant les indications des AINS.

Les indications en ORL, en stomatologie et en traumatologie sont les plus connues parce qu'elles demeurent les cas les plus fréquemment rencontrés, surtout en milieu

hospitalier. Selon la littérature, l'acide niflumique est très efficace pour le traitement de sinusite et d'angine. Cet effet est aussi prouvé dans la pratique chez nous. Quant aux indications en rhumatologie, selon Avouac B. : « les AINS sont utilisés pour le traitement symptomatique au long cours des rhumatismes inflammatoires chroniques, des arthroses douloureuses et invalidantes ; mais en traitement de courte durée, dans les poussées douloureuses de l'arthrose, dans les affections rhumatismales abarticulaires et dans les arthrites micro cristallines » (1).

Les répondants connaissent ces différentes indications, mais ils ont des difficultés pour le choix de la molécule utilisée, la posologie et la durée du traitement. Cette difficulté des prescripteurs n'est pas étonnante car les rhumatismes sont des maladies très rares à Madagascar.

En service de réanimation, l'utilisation des AINS pour le traitement de la douleur postopératoire est bénéfique. Selon Fletcher D. : « par voie systémique, l'association des AINS - morphine permet essentiellement une épargne morphinique ».

Cette association des AINS – morphine permet de diminuer la dose de morphine à administrer. Par conséquent, elle atténue les risques d'apparition de l'assuétude. En plus l'utilisation des AINS en service de réanimation est généralement à court terme, ce qui diminue le risque de complications graves même bénin, tout en évitant l'allergie.

Seuls les chirurgiens et les réanimateurs ont la bonne maîtrise de cette indication en réanimation. Mais les autres médecins la connaissent peu. Il paraît déjà suffisant pour ces derniers.

Par contre, les contre- indications sont plus connues que les indications des AINS. 75% des répondants connaissent bien les contre – indications. Ce qui serait positif par le fait que la sécurité de la prescription préoccupe plus la pensée des prescripteurs.

I.3. LA POSOLOGIE ADULTE ET ENFANT (Tableaux N°7,8) :

Presque un quart des répondants ignorent la posologie adulte des AINS. C'est vraiment étonnant, car la plupart des malades vus dans les centres hospitaliers sont tous des adultes. La cause probable de cette méconnaissance est la routine des prescripteurs, surtout pour la forme comprimé ou gélule (un comprimé trois fois par jour ou deux comprimés deux fois par jour) sans tenir compte des demi – vies de ces médicaments.

La présentation des médicaments pose quelquefois un petit problème pour les prescripteurs. Prenons l'exemple du cas du NIFLURIL suppositoire, la plupart des prescripteurs ne connaissent leur présentation qu'à la découverte de la boîte de médicament (pour l'enfant, il est de 400mg, pour l'adulte, il est de 700mg).

Le sous dosage sous-traite la douleur et l'inflammation, ce qui rend la maladie à devenir traînante, tandis que le surdosage expose aux majorations des effets secondaires et indésirables.

C'est le fait de l'ignorance des indications rajoutée à la méconnaissance de la bonne posologie et expose à la prescription abusive de la molécule.

Presque la majorité des répondants connaissent peu ou pas la posologie des AINS chez l'enfant. D'ailleurs, on n'a pas l'habitude de les prescrire chez l'enfant. Cette prescription semble difficile et à risque par crainte de complications.

Le diagnostic chez l'enfant est très difficile et on craint d'aggraver une lésion déjà existante mais non découverte, en plus, ses organes sont encore beaucoup plus fragiles par rapport à celui de l'adulte. A noter surtout un antécédent d'ulcère gastro – duodéal, le diagnostic chez l'adulte est posé devant des signes cliniques et est confirmé par un examen paraclinique : fibroscopie digestive. Malheureusement il demeure encore très difficile de se procurer ces moyens pour l'enfant chez nous.

I.4. LES EFFETS INDÉSIRABLES(**Tableau N°9**)

Seulement 16% ignorent les effets secondaires dus aux AINS.

- Premièrement, ce sont les effets secondaires digestifs qui sont les plus cités. C'est évident car la fréquence est élevée par rapport aux autres effets secondaires. En plus, la détection de cet effet est faite parfois cliniquement.

- Deuxièmement, l'allergie est moyennement connue parce que son apparition s'avère parfois très proche de l'administration des AINS.
- Troisièmement, les répondants n'ont qu'une connaissance assez suffisante des effets secondaires hématologiques et métaboliques car ces effets indésirables paraissent rares chez nous et leur diagnostic est difficile à poser, exigeant des examens paracliniques.

Dans les pays développés, les examens paracliniques sont systématiques avant et après un traitement inquiétant. Comme chez nous, les médecins ont tendance à prescrire des examens paracliniques. Or, la plupart des malgaches ne peuvent les faire faute de ressources financières.

I.5. L'INTOXICATION AUX AINS(**Tableau N°11**)

Les signes cliniques qui apparaissent lors de l'intoxication aux AINS, sont ignorés par plus de la moitié des répondants. Le quart de ces derniers les connaissent peu, et le reste les maîtrise très bien.

A notre avis, tous les médecins ont des notions théoriques à propos de cette intoxication. Mais il s'avère difficile de retenir ces notions sans pratique. La plupart de ce quart des répondants ayant une bonne maîtrise de cette intoxication travaillent ou ont déjà fait un stage dans le service de réanimation médicale.

I.6. LES SIGNES CLINIQUES ET LES PARAMÈTRES BIOLOGIQUES (Tableaux N°12,13)

Les manifestations cliniques et les paramètres biologiques à surveiller lors de la prise prolongée des AINS sont connus par plus d'un quart des répondants.

II. AUTRES FACTEURS INFLUENÇANT LA CONNAISSANCE DES AINS PAR LEURS PRESCRIPTEURS

Il existe des facteurs qui influencent significativement dans le domaine de la connaissance des AINS par les prescripteurs :

II.1. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES DES AINS :

L'existence de nombreuses classes des AINS (sept classes) favorisent la méconnaissance de leur propriétés pharmacologiques de chaque classe, car leur différence, surtout au point de vue propriétés pharmacodynamique est plus marquée. Par exemple : tous les AINS ont une activité anti-inflammatoire, une activité antipyrétique et une activité antalgique mais avec une intensité différente pour chacun d'eux. c'est le cas de l'indométacine, qui est un puissant antipyrétique avec action dix fois supérieure à celle de la phénylbutazone , soixante dix fois supérieure à celle de l'aspirine.

La plupart des prestataires de soins ne s'intéressent pas aux cours de pharmacologie. Pour eux, ce sont des connaissances réservées aux spécialistes pour cette matière. Or, la connaissance plus approfondie de cette matière nous apporte un large avantage.

Les AINS sont utilisés parfois pour combattre la douleur c'est à dire comme analgésiques, ce qui amène les prescripteurs à les associer avec les autres antalgiques.

II.2. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES DES AINS :

L'âge du prescripteur influence la connaissance des indications des AINS, ce qui sous entendrait une corrélation entre l'ancienneté dans sa pratique et la connaissance des médicaments (AINS ou autres) que l'on a l'habitude de prescrire.

La navigation sur Internet semble plus rapide et efficace pour être plus proche de la réalité. En plus elle ne demande pas beaucoup de temps. Mais en général, nous, les médecins, vu notre préoccupation et responsabilité n'avons pas assez de temps pour consulter des ouvrages récents pour s'informer sur les nouveautés, on a intérêt à naviguer sur Internet.

II.3. INTOXICATION AUX AINS :

Pour la connaissance de l'intoxication, la spécialité, le lieu de service, et de l'environnement de pratique jouent significativement un rôle important. Cela paraît logique, lorsque l'on considère que les cas de complications liées à l'intoxication ou au surdosage seraient vus principalement dans des centres hospitaliers de plus grande taille, donc en ville, sinon, dans la capitale pour le cas de notre pays.

Le personnel spécialisé se sent ainsi plus sollicité à avoir des connaissances spontanées relativement plus fournies en la matière. La portée rapidement vitale de ces types d'intoxication ne laissant pas suffisamment le temps de se documenter ou de se renseigner auprès des collègues dans d'autres secteurs ou d'autres formations sanitaires tant que la prise en charge immédiate est urgente.

Une autre explication pour cette prédilection serait le fait que les praticiens hospitaliers, et à fortiori, spécialiste, pratiquant dans les hôpitaux urbains sont plus rapprochés géographiquement des centres de documentation leur permettant la mise à jour de leur connaissance. Certes, il paraît malheureusement que les autres points essentiels relatifs à la connaissance de cette classe de médicament ne leur sont pas connus du bout des doigts.

III. REVUE DE LA LITTERATURE

Selon Jakobi P. « l'ibuprofène est efficace et est sans incident majeur chez les femmes post opérées d'une césarienne, c'est une étude menée aux Etats-Unis qui a démontré que l'administration d'une capsule d'ibuprofène de 400mg donne une diminution statistiquement significative du score de douleur jusqu'à 38% et un score de satisfaction statistiquement significative jusqu'à 95% »(26).

L'ibuprofène représente une inhibition de l'agrégation plaquettaire in vitro et qu'il a été expérimenté comme un médicament prévenant les phlébites post opératoires en chirurgie générale, et il avait particulièrement insisté sur une grande tolérance digestive (27).

Quant à l'efficacité globale, elle n'est pas du tout du premier ordre. Le laboratoire dit du reste que le produit a une efficacité légèrement inférieure à celle de l'indométacine. le seul avantage de l'ibuprofène serait celui de la tolérance (27).

L'ibuprofène est la molécule la plus répandue et la plus connue à Madagascar, utilisée comme antalgique, antipyrétique et surtout comme anti-inflammatoire. Malgré cette situation, cet effet anti-inflammatoire n'est pas parfois atteint à cause de la méconnaissance des utilisateurs de sa posologie (dose insuffisante).

La connaissance et l'habitude des utilisateurs de l'ibuprofène est favorisé à cause de sa tolérance et son coût qui est à la portée de tous. A cela s'ajoute son efficacité plus remarquable.

L'usage des AINS dans le service de réanimation est déjà très fréquent chez nous, même que les médecins ont eu recours quelquefois aux autres médicaments.

Une étude en milieu dentaire montre qu'il y a une relation significative entre l'analgésie obtenue et les types de médicament prescrit, l'âge du patient, le type d'intervention ne présente aucune corrélation avec l'obtention de cette analgésie (28).

Toutes les classes des AINS ont presque les mêmes propriétés pharmacodynamique, c'est à dire, antalgique, antipyrétique et anti-inflammatoire, mais l'intensité de ces effets les différencie. Ces derniers expliquent leurs propres indications thérapeutiques pour chacun d'eux.

Chez nous, les personnes âgées n'ont pas de difficulté pour le choix des médicaments qui conviennent au traitement de ces maladies, grâce à ces expériences. Par contre, les jeunes ont parfois tendance à chercher, à se référer aux nouveautés qu'ils considèrent plus efficace par rapport aux médicaments déjà commercialisés beaucoup plus longtemps. En effet, ce comportement est difficile à changer.

Une étude a comparé l'ibuprofène 400mg, le paracétamol 1g, le kétoprofène 25mg et le placebo. La douleur suivant l'extraction de la troisième molaire a été suivie sur six heures. Une amélioration significative de l'analgésie a été obtenue respectivement à 96%, 88%, 99% et 36% des cas. Le temps nécessaire pour l'installation de l'accalmie est respectivement 24,2 ; 29,9 et 25,5 minutes pour l'ibuprofène, le paracétamol et le kétoprofène. Il est de plus de six heures pour le placebo. Le kétoprofène et l'ibuprofène sont supérieurs au paracétamol en matière de courbe d'obtention d'une diminution de la douleur et sur la diminution de l'intensité de la douleur même. Et l'ibuprofène est supérieur au paracétamol et au kétoprofène en permettant d'obtenir une accalmie plus rapide et efficacité moyenne plus intense. Aucun effet secondaire ou indésirable n'a été noté dans cette étude en administrant des doses uniques (29).

D'ailleurs, chez nous il existe une contradiction au niveau de l'utilisation des AINS dans le service ORL. D'une part, certains médecins n'ont pas préféré d'utiliser ces médicaments car d'après leur conception, ces derniers provoquent parfois, même à court terme, des cellulites. Par contre, certains médecins ont toujours eu recours aux AINS vue leur efficacité.

L'utilisation de kétoprofène liée à la douleur des lésions traumatiques aiguës du genou et des chevilles, des entorses, des foulures et d'autres affections orthopédiques étaient

calmées par 75mg de kétoprofène administré trois fois par jour. 18 sur 20 patients ont rapporté une amélioration bonne à excellente des douleurs (30).

L'association paracétamol – codéine est une alternative antalgique efficace, qui ne présente pas plus d'effets secondaires par rapport au paracétamol seul durant les douze heures post opératoire immédiates(31).

D'ailleurs, le rofecoxib 50g est plus efficace que l'association codéine 60mg – paracétamol 600mg en évaluant la diminution de la douleur et la satisfaction à la sixième heure. Le délai de l'installation de l'analgésie est identique pour les deux. Mais, le pic de l'accalmie est plus significative avec le rofecoxib. La durée d'accalmie est également plus longue avec le rofecoxib (9,6 heures contre 2,6 heures). Les effets secondaires rencontrés consistent en des nausées et vomissements, ces effets sont plus fréquents avec l'association codéine – paracétamol, en particulier les nausées (32).

En fait, des risques de lésions muqueuses, de perforation, d'ulcère ou d'hémorragie digestive existent mais à une fréquence relativement moindre avec l'inhibiteur de la cyclo – oxygénase 2. Quant à la toxicité rénale, ce dernier ne montre aucune sécurité supérieure, et il ne présente aucune perturbation sur le temps de saignement et l'agrégation plaquettaire (33).

Une étude comparative, randomisée, sur un inhibiteur de la cyclo-oxygénase-2, le rofecoxib, et un anti-inflammatoire inhibiteur non sélectif des cyclo-oxygénase-1et2, le diclofénac, a démontré qu'une dose unique de 50mg de rofecoxib permet d'obtenir une analgésie plus efficace, une installation plus rapide de cette analgésie, et un effet de plus longue durée qu'une dose de 50mg de diclofénac en administration unique ou en administration multiple : une fois toute les 8h (34).

Cette molécule (rofecoxib) n'est pas très connue par nos prescripteurs, en plus son coût est trop élevé malgré son efficacité.

Il est intéressant de noter que les AINS sont fiables malgré la notion fréquemment rapportée à propos de l'innocuité digestive rencontrée dans la littérature ; et un cas de pancréatite aiguë (non publiée) a été vu dans le vécu d'un collègue anesthésiste réanimateur. En plus de l'ignorance en matière d'indication et de posologie, l'apparent effet thérapeutique, qui serait dû au placebo, pourrait égarer les prescripteurs. D'autant plus que la portée de l'« efficacité relative » du placebo diffère des autres médicaments par le fait que le taux maximum quasi-fixe de 30% « habituellement » obtenu avec les autres médicaments est considérablement variable avec les antalgiques : selon une étude, une efficacité maximum de plus de 10% à 50% a été obtenue(35)

Et puis, toujours d'après la littérature, l'utilisation d'une molécule d'usage courant, d'accès géographique et financier plus facile comme l'Ibuprofen paraît plus efficace et plus pertinente chez l'enfant. En postopératoire, il suffit de l'associer au paracétamol pour diminuer le besoin précoce en analgésie morphinique, cette association ne présente aucune incidence supérieure en matière de saignement post opératoire, de consommation d'analgésique sur les premières 24h post opératoires, et sur le vomissement ou le besoin en antiémétique (36).

Les AINS sont d'efficacité évidente en cas de chirurgie dentaire, cette efficacité semble controversée pour les chirurgies majeures, même en association avec le paracétamol (37).

Une étude sur des enfants ayant subi de l'adénoïdectomie montre que pour la sortie à domicile précoce, un bon conseil sur la prise en charge de la douleur et une analgésie efficace sont nécessaires, une stratégie basée sur ces principes permet de faire sortir un enfant ne souffrant pas de douleur modérée ou intense. La technique analgésique consiste en une association antalgique, combinant paracétamol et ibuprofen (38).

En ce qui concerne l'ibuprofen et le diclofénac ; l'utilisation unique montre qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux molécules à la dose de 400 à 600mg d'ibuprofen et de 80 à 100mg de diclofénac. Le choix entre celles-ci est plutôt dicté par le facteur coût, la préférence et la tolérance individuelle (39).

Dans la plupart des cas, il existe essentiellement 4 molécules utilisés fréquemment à Madagascar à savoir : le diclofénac – ibuprofène –indométacine- nifluril, mais ces trois premiers sont les plus utiles dans le traitement des douleurs postopératoire .Par ailleurs, le diclofénac est aussi préféré par le médecin pour le traitement des œdèmes et des douleurs post – traumatiques dans le service d’urgence, comme dans le service O.R.L. L’ibuprofène sert aux dentistes pour le traitement des patients qui ont souffert des caries dentaires douloureuses.

La dose unique à 600 à 650mg d’aspirine induit plus de vertige et d’irritation gastrique que le placebo. L’acalmie obtenue est équivalente milligramme pour milligramme par rapport au paracétamol (40).

L’aspirine représente une cause importante d’accidents en particulier d’intoxication chez les petits enfants et d’effets indésirables chez l’adulte (40).

Chez nous, l’aspirine est l’antalgique de référence utilisé en automédication. En fait, la fréquence des accidents imputés à l’aspirine utilisée pendant une durée brève ou en prise unique est probablement extrêmement faible. Son indication antalgique reste celle d’un médicament de premier recours dans les douleurs aiguës, également dans les douleurs chroniques où elle complète l’action des antalgiques centraux lorsque ceux-ci sont indiqués. Des douleurs associées à une inflammation (par exemple : rhumatismes inflammatoires) sont particulièrement sensibles à l’aspirine.

La consommation annuelle d’aspirine dans le monde occidental, se chiffre en dizaines de milliers de tonnes.

D’autres AINS ont été particulièrement étudiés dans leurs indications antalgiques comme l’indométacine (Indocid®), le kétoprofène (Profenid®) ou le diclofénac (voltarène®), sans que ces éléments permettent d’indiquer à ces médicaments des propriétés antalgiques supérieures aux autres médicaments du groupe.

L'utilisation des AINS en tant qu'antalgiques est particulièrement opportune lorsqu'il existe une indication parallèle liée à leurs propriétés anti-inflammatoires, comme, par exemple, dans les rhumatismes inflammatoires. Dans ce cas, il n'est pas utile de leur associer un autre antalgique périphérique.

SUGGESTIONS

D'après notre étude, voici les principaux problèmes que nos répondants ont soulevés :

- ignorance ou non maîtrise du mécanisme d'action des AINS
- non maîtrise des indications, de posologie, des effets secondaires, et de toxicité des AINS

Ainsi, nous allons expliciter sur les paragraphes suivants nos points de suggestion correspondants.

I. RECYCLAGE ET FORMATION

Nous insistons surtout sur le recyclage et la formation car à notre avis, ce sont les moyens les plus pertinents pour pallier à ces différents manques de connaissance.

Stimulation de la volonté d'acquisition de connaissance approfondie, ne rien prescrire que quand on connaît bien les médicaments.

I.1. Mécanisme d'action

La connaissance du mécanisme d'action nécessite une notion de sciences fondamentales, c'est-à-dire biochimique et biophysique.

Les modules d'enseignement la concernant à la faculté doivent être alors bien précis et simplifiés afin que leur assimilation puisse rester le reste de la vie des prescripteurs.

Nous reconnaissons bien que parfois, des connaissances très poussées comme la biologie moléculaire devrait être évoquée. Mais, en vu des expériences des prescripteurs dans les pays industrialisés, c'est la façon de pensée même, et donc la culture médicale même que puisse favoriser ou défavoriser l'assimilation des connaissances ; à force de penser d'une façon plus cartésienne et on acquiert une façon de raisonner plus physiopathologiquement et physiologiquement. Et la compréhension de l'infime partie

de la complexité du mécanisme d'action des molécules au sein d'un organisme encore plus complexe et plus compliqué devient moins ardue.

I. 2. Indications et posologie

La façon de prescrire routinièrement devrait être bannie. Et si l'on veut vraiment faire avancer la science médicale à Madagascar, on devra commencer par là.

Les prescripteurs doivent considérer chaque cas de pathologie, devant lui comme unique et relique, un malade est unique à cause de son homéostasie propre. Et si cette homéostasie est agressée par une douleur quelconque, la réaction de cet organisme unique serait unique également. Certes, c'est un phénomène dont les mécanismes sont élucidés, heureusement, par des chercheurs qui ne s'arrêtent pas de publier des livres pour des utiles nationaux et internationaux. Les prescripteurs devraient aimer lire que s'informer afin d'affirmer leur prescription et indiquer ainsi plus individuellement une molécule et un autre.

I.3. Effets secondaires et toxicité

Les effets secondaires dus aux AINS sont certes, rares. Mais, quand ils surviennent, on s'en souvient le reste de la vie. Alors, la façon de raisonner chez la plupart des prescripteurs, qui se contentent seulement de connaître les signes de diagnostic positif afin de prescrire de façon routinière après, doit être remise en question.

Une interrogation voire un examen clinique doivent être entrepris pour connaître les conséquences prévisibles de l'interaction malade-médicament.

II. CRÉATION DES BASES DE DONNÉES EMPIRIQUES

Nous entendons par cela le fait de pouvoir requestionner les observations empiriques faites par les prescripteurs locaux, qui des fois observent des détails d'importance non négligeable, mais qui ne figurent pas dans le prospectus du Vidal. Peu importe, si ces

données-là soient purement hypothétiques, les chercheurs sont là pour confirmer ou les informer d'une façon plus objective et plus scientifique.

Nous suggérons également que l'objectivité doit diriger la décision des prescripteurs face à une notion scientifiquement prouvée concernant les molécules dont ils ont l'habitude de prescrire. Ils doivent être ouverts aux connaissances prouvées.

III. PROMOTION DE LA RECHERCHE CLINIQUE ADAPTÉE AU CONTEXTE À MADAGASCAR

Les chercheurs reconnaissent que l'étude d'un mécanisme pharmacodynamique d'un phénomène pathophysiologique adapté au contexte local donne lieu maintes fois à des découvertes, des nouveautés, donc des vérités, et d'autre facette de la réalité que l'on ne pourrait connaître autrement.

A titre d'exemple : lorsque les thaïlandais ou les sud-américains publient sur l'Ibuprofène, ils l'ont fait au moment même où les auteurs et les anglais ont publié leurs résultats. Mais, cela ne peut être que bénéfique et enrichissant, car à travers la littérature qu'on voit qu'il y a beaucoup de notions détaillées qui affinent la prescription de cette molécule soi-disant banale, et populaire.

CONCLUSION

Cette étude sur l'évaluation de la connaissance des AINS a été effectuée dans le but d'améliorer l'utilisation de ces médicaments en tenant compte de son rapport bénéfice – risque.

Il est à noter que l'inhibition de la cyclo – oxygénase avec diminution de la synthèse des prostaglandines a constitué l'explication unique du mécanisme d'action des AINS.

Ce travail nous montre que toutes les classes des AINS ont presque les mêmes propriétés pharmacodynamiques communs : anti – inflammatoire, antalgique, antipyrétique et anti -agrégant plaquettaire. Actuellement, les médecins dans le service de réanimation s'orientent vers les AINS pour soulager les douleurs post opératoires et pour éviter l'apparition des phlébites post opératoires.

En effet, l'intensité de ces effets les différencie comme nous venons d'exposer dans ce travail. Les effets secondaires sont parfois fréquents et en général sans gravité, surtout au niveau digestif. Ils sont bien connus par des prescripteurs. Par ailleurs les effets indésirables exceptionnels souvent graves voire mortels sont très rares.

Il faut donc bien connaître leurs propres indications thérapeutiques pour éviter la survenance de nombreux effets secondaires et pour assurer son efficacité. Il n'est pas admis que le public s'expose à des maladies iatrogéniques sans le concours de la prescription médicale. Ces médicaments ont chacun plusieurs singularités qui méritent d'être mises en exergue avant sa prise.

Les perspectives en matière thérapeutique des AINS devraient s'orienter vers la recherche d'AINS ayant une spécificité face à chaque maladie et vers l'identification des AINS possédant une plus grande sécurité d'emploi. Un bon usage et une bonne connaissance de ces médicaments pourrait donc guérir facilement des maladies sans se soucier de l'échec du traitement.

En outre, les prescripteurs devraient éviter la prescription routinière ou d'une façon aveugle.

Enfin, les progrès thérapeutiques actuels devraient viser à améliorer la qualité de ces AINS en augmentant leurs efficacités et en réduisant leurs effets secondaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. Avouac B, Chevalier X, Larget-Piet B. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Editions Techniques, Encycl-Méd-chirThérapeutiques. Paris-France, 1993 ;25-156-A-10 :1-10.
2. Carraz G, Carraz J. Pharmacodynamie. Marketing, 1985 ; 4 :78-82.
3. Boitard M, Carraz G, Beriel M. Pharmacodynamie spéciale AINS d'action rapide. Marketing ,1983 ;1 :120-129.
4. Gambier J, Masson M, Dehen H . Abrégés de neurologie. Masson. ,6^{ème} édition, revu et corrigé, 1989 :17-22.
5. Dorosz P. Guide pratique des médicaments. Maloine , 20^{ème} édition, 2000 :5-53.
6. Eschalier A, Picard P , Dubray C. Les analgésiques. La revue du praticien, 2000 ; 50 :79-97.
7. Bannwarth B. Principes et règles d'utilisation des analgésiques non morphiniques, Pharmacologie. La revue du praticien, 1996 ;46 :1025-1030.
8. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. N Engl J Med,1984;310:563-572.
9. Dunn AM, Buckley BM. Non steroidal anti-inflammatory drugs and the kidney. Br Med J,1986;293:202-203.
10. Jick SS, Perera DR, Walker AM, Jick H. Non steroidal anti-inflammatory drugs and hospital admission for perforated peptic ulcer. Lancet,1987;2:380-382.
11. Butt JH, Bauthel JS, Moore RA. Clinical spectrum of the upper gastrointestinal effects of non steroidal anti-inflammatory drugs. Natural history symptomatology and significance. Am J Med,1988 ; 84:5-14.

12. Scott GL, Myles AB, Bacon PA. Autoimmune haemolytic anaemia mefenamic acid. *Br Med J*, 1968; 3:534-535.
13. Willer JC. Physiologie de la douleur. *La revue du praticien*, 1985; 35:1195-1212.
14. Shück S, Allain H. La douleur. *La revue du praticien*, 1997 ;47 :555-571.
15. La salle C Fontaine. La douleur. *La revue du praticien*, 2000 ;50 :539.
16. Willer JC, Le Bars D. Physiologie de la sensation douloureuse. Editions techniques. *Encycl-Méd-chir, Anesthésie Réanimation. Paris-France, 1993 ;36-020-A-10 :1-18.*
17. Fletcher D. Optimisation de l'utilisation des analgésiques non morphiniques. *Cah Anesthésiologie*, 1995 ; 43 :239-249.
18. Fletcher D. Analgésie balancée Conférences d'actualisation 1996, Elsevier, Paris, 1996 :171-178.
19. Dahl JB, Rosemberg J, Dirkes WE, Mogensen T, et al. Prevention of postoperative treatment. *Anesth Analg*, 1993;77:1048-1056.
20. Fletcher D, Nègre I, Barbin C, François A et al. Association analgésique entre Profenid[®] et le Prodafalgan[®] après chirurgie du rachis. *Annales Françaises d'anesthésie Réanimation*, 1997 ;44 ;4 :479-485.
21. Dahl JB, Rosemberg J, Hansen BL, Hjortso NC et al. Differential analgesic effects of major abdominal surgery. *Annexite Analg*, 1992;74:362-365.
22. Brasseur L, Poisson-Salomon AS, Lory C. Audit de la prise en de la douleur postopératoire à l'assistance publique, Hôpitaux de Paris .*Annales Françaises d'anesthésie Réanimation*, 1995 ;14 :221.

23. Christopherson R, Beattu C, Frank SM, Norris EJ et al. Perioperative morbidity in patients randomized to epidural or general anesthesia for lower extremity vascular surgery. *Anesthésiologie*,1993;79:422-434.
24. Léonard L, Philip L, Charles E. *Le manuel d'anesthésie clinique*. Pradel, Paris, 1988 ; 33:562-577.
25. Claude E, Jamil H, Claude M. *Anesthésiologie Pédiatrique*. Edition Médecine Science, 1997 :146-153.
26. Jacobi P, Solt I, Tamir A, Zimmer EZ. Over the counter oral analgesia for postcesarean pain. *Am J Obstet Gynecol*, 2002; 187; 4:1066-1069.
27. Morlon R. Autres AINS . *Encycl-Méd-Chir, Thérapeutiques*. Paris-France ;1979 ; 25156D¹⁰; 3 :6-8.
28. Oginni FO, Ugunbodede EO, Ugboko VI, Assam E. Postoperative complaints following impacted mandibular third molar surgery in Ile-Ife, Nigeria. *SADJ* ,2002;57;7:264-268.
29. Olson NZ, Otero AM, Marrero I, Tirado S et al. Onset of analgesia for liqiugel ibuprofen 400mg,acetaminophen 1000mg,Ketoprofene 25mg,and placebo in the treatment of postoperative dental pain. *J Clin Pharmacol* 2001;41;11:1238-1247.
30. Radaoroherilaza R. *Analgesie postopératoire au kétoprofene*. Thèse Médecine Antananarivo,2001 ; N°5722.
31. Macleod AG, Ashford B, Voltz M, William B et al. Paracetamol versus paracetamol-codeine in the treatment of postoperative dental pain :a randomized,double blind, prospective trial. *Aust Dent J*, 2002;47;2:147-151.

32. Chang DJ, Fricke JR, Bird SR, Bohidar NR et al. Rofecoxib versus codeine, acetaminophen in postoperative dental pain :a double blind, randomized placebo and active comparator controlled clinical trial. *Clin Ther*, 2001; 23; 9:1446-1455.
33. Weaver AL. Rofecoxib: clinical pharmacology and clinical experience. *Clin Ther* 2001;23;9:1323-1338
34. Chang DJ, Desjardins PJ, Chen E, Polis AB et al. Comparison of the analgesic efficacy of rofecoxib and entericcoated diclofenac sodium in the treatment of postoperative dental pain:a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Ther*, 2002;24;4:490-503.
35. Foral PA, Wilson AF, Nystrom KK. Gastrointestinal bleeds associated with rofecoxib. *Pharmacotherapie*, 2002; 22; 3:384-386.
36. Pickering AE, Bridge HS, Nolan J, Stoddart PA. Double blind , placebo-controlled analgesic study of ibuprofen or rofecoxib in combination with paracetamol for tonsilectomy in children. *Br J Anaesth*, 2002;88;1:72-77.
37. Hylested M, Joes S, Pedersen JL, Kehlet H. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review.*Br J Anaesth* ,2002;88;2:199-221
38. Swallow J, Briggs M, Semples P. Pain at home: children's experience of tonsillectomy. *J Child Helth Care*, 2000; 4; 3:93-98.
39. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ, Wiffen PJ et al. Single dose oral ibuprofen and diclofenac for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000; 2:CD001548.
40. Lejonc JL. Antalgiques. *Encycl-Méd-Chir ,Thérapeutiques*. Paris-France, 1986 ; 25154 A¹⁰;3 :1-14.

PERMIS D'IMPRIMER

LU ET APPROUVE

Le président de Thèse

Signé :Professeur **FIDISON Augustin**

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Doyen de la Faculté de Médecine d'Antananarivo

Signé :Professeur **RAJAONARIVELO Paul**

VELIRANO

« Eto anatrehan'ny ZANAHARY, eto anoloan'ireo mpampianatra ahy, sy ireo mpiara-mianatra tamiko eto amin'ity toeram-pampianarana ity ary eto anoloan'ny sarin'i HIPPOCRATE.

Dia manome toky sy mianiana aho fa hanaja lalandava ny fitsipika hitandrovana ny voninahitra sy ny fahamarinan eo am-panatontosana ny raharaham-pitsaboana.

Hotsaboiko maimaim-poana ireo ory ary tsy hitaky saran'asa mihoatra noho ny rariny aho, tsy hiray tetika na oviana na oviana ary na amin'iza na amin'iza aho mba hahazoana mizara aminy ny karama mety ho azo.

Raha tafiditra an-tranon'olona aho dia tsy hahita izay zava-miseho ao ny masoko, ka tanako ho ahy samirery ireo tsiambaratelo aboraka amiko ary ny asako tsy avelako hatao fitaovana hanatontosana zavatra mamofady na hanamoràna famitàn-keloka.

Tsy ekeko ho efitra hanelanelana ny adidiko amin'ny olona tsaboiko ny anton-javatra ara-pinoana , ara-pirenena , ara-pirazanana, ara-pirehana ary ara-tsaranga.

Hajaiko tanteraka ny ain'olombelona na dia vao notorontoronina aza, ary tsy hahazo mampiasa ny fahalalalako ho enti-manohitra ny lalan'ny maha olona aho na dia vozonana aza.

Manaja sy mankasitraka ireo mpampianatra ahy aho ka hampita amin'ny taranany ny fahaizana noraisiko tamin'izy ireo.

Ho toavin'ny mpiara-belona amiko anie aho raha mahatanteraka ny velirano nataoko.

Ho rakotry ny henatra sy horabirabian'ireo mpitsabo namako kosa aho raha mivadika amin'izany. »

Name and first name: RAMAROSON Nomenjanahary Faraniaina Alice

Title of thesis: Survey about knowledge of non-steroidian anti-inflammatory drugs

Rubrique: fondamentale science and mixed

Number of bibliographical : 40

Number of tables :17

Number of pages :59

Number of schemas :01

Number of figures :07

SUMMARY

It is an original work reporting for assessment of the knowledge of malagasy prescribes of nonsteroidal anti-inflammatory (NSAI) about these products, through questionnaire.

The responders include:

- 1 professor
- 27 physicians
- 14 medicines students
- 1 nurse

It is demonstrated that notions about mechanism of action, secondary effects and toxicity of NSAI are the least known. Notion about indications are meanly known. And notion about contra-indications the most known.

We suggest training and recycling items which would help prescribers to improve their knowledge level and subsequently improve their practice level.

Key words : Non-steroidian Anti-inflammatory, survey, knowledge, inflammation, postoperative pain.

Thesis director : Professor FIDISON Augustin.

Thesis Reporter : Doctor RASOLOHERIMAMPIONONIAINA
Mampiandralalaoarisoa Rampanjato.

Correspondance : Bloc 6 Porte1, 67 Ha Sud, Antananarivo 101.

Nom et prénoms : RAMAROSON Nomenjanahary Faraniaina Alice
Titre de la thèse : Evaluation sur la connaissance des anti-inflammatoires
non-stéroïdiens.

Rubrique : Sciences fondamentales et mixtes

Nombre de bibliographies : 40

Nombre de tableaux : 17

Nombre de pages : 59

Nombre de schéma : 01

Nombre de figures : 07

RESUME

Il s'agit d'une étude se rapportant à l'évaluation de la connaissance des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) par les prescripteurs malgaches à travers leurs réponses à un questionnaire. Les enquêtes comprennent :

- 1 professeur agrégé,
- 27 médecins,
- 1 paramédical.

On a démontré que les notions sur le mécanisme d'action, les effets secondaires et la toxicité des anti-inflammatoires non-stéroïdiens sont les moins connus. Les indications sont moyennement connues. Et les contre-indications sont les plus connues.

Nous suggérons des temps de formation et de recyclage qui aideraient les prescripteurs à améliorer leur niveau de connaissance, et donc de pratique.

Mots-clés : Anti-inflammatoires non-stéroïdien, évaluation, connaissance, Inflammation, douleur post-opératoire.

Directeur de thèse : Professeur FIDISON Augustin

Rapporteur de thèse : Docteur RASOLOHERIMAMPIONIAINA
Mampiandralalaoarisoa Rampanjato

Adresse de l'acteur : Bloc 6 Porte 1, 67 Ha Sud Antananrivo 101.