



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+ⵓⵔⵉⵎⵉⵔⵉⵏⵜ ⵏ ⵓⵎⵉⵔⵉⵏⵜ ⵏ ⵓⵔⵓⵔⵓⵔⵉⵏⵜ
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N° 320/21

LES ANTI-INFLAMMATOIRES : PRESCRIPTIONS RATIONNELLES !?

Expérience des services hospitaliers de l'HMMI

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21/12/2021

PAR

Mme. KHATTABI FILALI Hanae

Née le 28 Septembre 1996 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

AINS – Corticoïdes – Prescription – Indications – Évaluation des pratiques – Recommandations

JURY

M. FARIH MOULAY HASSAN	PRESIDENT
Professeur d' Urologie	
M. KECHNA HICHAM.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d' Anesthésie réanimation	
M. EL IDRISSI MOHAMMED.....	JUGES
Professeur agrégé de Traumatologie-orthopédie	
M. ZINEBI ALI.....	
Professeur agrégé de Médecine interne	
M. EDDOU HICHAM	
Professeur agrégé de Hématologie Clinique	

PLAN

INTRODUCTION	13
MATERIELS ET METHODES.....	16
I. OBJECTIF ET TYPE DE L'ETUDE.....	17
A. OBJECTIF DE L'ETUDE	17
B. TYPE DE L'ETUDE.....	17
II. CADRE, LIEU ET DUREE DE L'ETUDE	17
A. LIEU DE L'ETUDE	17
B. DUREE DE L'ETUDE	18
III. ECHANTILLONNAGE.....	18
A. CRITERES D'INCLUSION	18
B. CRITERES D'EXCLUSION	18
IV. COLLECTE ET TRAITEMENT DES DONNEES.....	19
A. COLLECTE DES DONNEES	19
B. SAISIE ET ANALYSE DES DONNEES	20
V. CONSIDERATIONS ETHIQUES	20
VI. ANALYSE ET JUGEMENT.....	20
RESULTATS	22
I. LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	23
A. LA REPARTITION SELON LE SEXE	23
B. LA REPARTITION PAR TRANCHES D'AGE	24
II. LA REPARTITION SELON LES SERVICES.....	25
III. LES MOTIFS D'HOSPITALISATIONS.....	26
IV. LES ANTECEDENTS PAR TYPE ET ORDRE DE FREQUENCE.....	28
V. LES DONNEES RELATIVES A LA PRESCRIPTION	30
A. TAUX DE LA PRESCRIPTION	30
B. MOLECULES UTILISEES	31

C. MOTIFS DE PRESCRIPTIONS	32
D. LA VOIE D'ADMINISTRATION	33
E. LA POSOLOGIE	35
F. LA DUREE DE LA PRESCRIPTION	37
G. COPRESCRIPTION D'ANTI-INFLAMMATOIRES	38
H. PRESCRIPTION D'IPP	38
VI. COMPLICATIONS ET EFFETS SECONDAIRES	39
VII. PRESCRIPTIONS RATIONNELLES ?	39
A. INDICATIONS.....	39
1. <i>Corticoïdes</i>	39
2. <i>AINS</i>	40
B. POSOLOGIE.....	40
C. DUREE	40
D. PRESCRIPTION D'IPP	41
1. <i>Corticoïdes</i>	41
2. <i>AINS</i>	42
VIII. SEMIOLOGIE DE L'IMAGE.....	43
DISCUSSION	47
I. GENERALITES	48
II. MODE D'ACTION DES ANTI-INFLAMMATOIRES :.....	49
A. RAPPEL SUR LA REACTION INFLAMMATOIRE.....	49
1. <i>Définition</i>	49
2. <i>Phases</i>	49
3. <i>Rôle des prostaglandines</i>	50
B. MODE D'ACTION DES AINS.....	52
C. MODE D'ACTION DES CORTICOÏDES	53

III. LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS (AINS)	54
A. CLASSIFICATION DES AINS	55
1. <i>Selon la famille chimique et la demi-vie</i>	55
2. <i>Selon la spécificité anti-COX</i>	56
B. PROPRIETES THERAPEUTIQUES	57
1. <i>Action antalgique</i>	57
2. <i>Action anti-inflammatoire</i>	57
3. <i>Action antipyrétique</i>	58
4. <i>Action antiagrégante</i>	58
C. VOIES D'ADMINISTRATION.....	59
1. <i>Voies générales</i>	59
2. <i>Voies locales</i>	60
D. PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES	60
1. <i>Complications digestives</i>	61
2. <i>Complications rénales</i>	63
3. <i>Complications cardiovasculaires</i>	65
4. <i>Complications allergiques</i>	66
5. <i>Complications hépatiques</i>	67
6. <i>Complications hématologiques</i>	67
7. <i>Complications neurosensorielles</i>	68
8. <i>Complications gynéco-obstétricales</i>	68
E. RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE EN MATIERE DE PRESCRIPTION DES AINS	69
1. <i>Respecter les indications</i>	70
2. <i>Respecter les contre-indications</i>	70
3. <i>Prendre en compte le risque d'interaction médicamenteuse</i>	71
4. <i>Prescrire un IPP dans les situations à risque</i>	74

IV. LES CORTICOÏDES :	76
A. CLASSIFICATION DES CORTICOÏDES	77
1. <i>Corticoïdes naturels</i>	77
2. <i>Corticoïdes de synthèse</i>	78
B. PROPRIETES THERAPEUTIQUES :	80
1. <i>Action anti-inflammatoire</i>	80
2. <i>Action immunosuppressive</i>	82
3. <i>Action anti-allergique</i>	83
C. VOIES D'ADMINISTRATION	84
1. <i>La voie orale</i>	84
2. <i>La voie parentérale</i>	84
3. <i>La voie inhalée</i>	85
4. <i>Autres</i>	85
D. PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES	85
1. <i>Hypercorticisme iatrogène</i>	86
2. <i>Risque infectieux</i>	89
3. <i>Complications digestives</i>	90
4. <i>Complications oculaires</i>	91
5. <i>Manifestations neuropsychiatriques</i>	91
6. <i>Autres</i>	91
E. RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE EN MATIERE DE PRESCRIPTION DES CORTICOÏDES	92
1. <i>Règles de base</i>	92
2. <i>En pratique</i>	102
V. LES LIMITES DE L'ETUDE	111
VI. RECOMMANDATIONS	112
CONCLUSION	113

ANNEXES	115
RESUMÉS.....	120
BIBLIOGRAPHIE	126

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AIS	: Anti inflammatoires stéroïdiens
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ANSM	: Agence nationale de la sureté du médicament
AOMI	: Artériopathie oblitérante des membres inférieures
ARAI	: Antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine
AVC	: Accident vasculaire cérébrale
BPCO	: Broncho pneumopathie chronique obstructive
CMF	: Chirurgie maxillo- faciale
COX	: Cyclo-oxygénase
DHEA	: Déhydroépiandrostérone
GC	: Glucocorticoïdes
HHS	: Hypothalamo-hypophyso-surrénalien
HMMI	: Hôpital Militaire Moulay Ismail
HSDC	: Hématome sous dural chronique
HTIC	: Hypertension intracrânienne
IDM	: Infarctus du myocarde
IEC	: Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IL1	: Interleukine 1
IL6	: Interleukine 6
IL8	: Interleukine 8
IM	: Intramusculaire
IPP	: Inhibiteurs de la pompe à protons
ISRS	: Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
IV	: Intraveineuse
LGM	: Lésions glomérulaires minimales
MICI	: Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
OCI	: Ostéoporose cortico induite
OMS	: Organisation mondiale de la santé
ORL	: Oto-rhino-laryngologie
PAF	: Platelet activating factor
PDGF	: Facteur de croissance dérivé des plaquettes

PG	: Prostaglandines
PGE2	: Prostaglandine E2
PGI2	: Prostaglandine I2
PPR	: Pseudo polyarthrite rhizomélisque
RCH	: Rectocolite hémorragique
SCA	: Syndrome coronarien aigu
SEP	: Sclérose en plaques
TA	: Tension artérielle
TGF Alpha	: Facteur de croissance alpha
TNF	: Facteur de nécrose tumorale
TXA2	: Thromboxane A2
UGD	: Ulcère gastro-duodénal

LISTE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition par sexe	23
Figure 2 : Répartition par tranche d'âge.....	24
Figure 3 : Répartition des patients sous anti-inflammatoires par service médical ...	25
Figure 4 : Répartition des patients sous anti-inflammatoires par service chirurgical	25
Figure 5 : Motifs d'hospitalisations médicaux dans les services de l'HMMI	26
Figure 6 : Motifs d'hospitalisations chirurgicaux dans les services de l'HMMI	27
Figure 7 : Antécédents médicaux des patients sous anti-inflammatoires.....	28
Figure 8 : Antécédents chirurgicaux des patients sous anti-inflammatoires	29
Figure 9 : Taux de prescription des AI au sein de l'hôpital	30
Figure 10 : Répartition de prescription AINS / Corticoïdes.....	30
Figure 11 : Molécules utilisées – AINS.....	31
Figure 12 : Molécules utilisées – corticoïdes	31
Figure 13 : Répartition par voie d'administration	33
Figure 14 : Voies d'administrations – Corticoïdes.....	34
Figure 15 : Voies d'administrations – AINS	34
Figure 16 : Répartition par dose journalière administrée – Kétoprofène.....	35
Figure 17 : Répartition par dose journalière administrée – corticoïdes	36
Figure 18 : Répartition selon la durée de traitement – AINS.....	37
Figure 19 : Répartition selon la durée de traitement – Corticoïdes.....	37
Figure 20 : Pourcentages de prescriptions des IPP.....	38
Figure 21 : IPP en traitement par AINS	39
Figure 22 : Association IPP–corticoïdes justifiée ?	41
Figure 23 : Association IPP–AINS justifiée ?	42
Figure 24 : Bulbite ulcéreuse – Source : HMMI.....	43

Figure 25 : Gastrite érythémateuse- Source : HMMI.....	43
Figure 26 : Ulcère bulbaire (1) – Source : HMMI	44
Figure 27 : Ulcère bulbaire (2) – Source : HMMI	44
Figure 28 : Ulcère fundique – Source : HMMI	45
Figure 29 : Secteur Covid-19 à l’HMMI	45
Figure 30 : Catégorie de médicaments anti-inflammatoires [8]	48
Figure 31 : Mécanisme d’action des anti inflammatoires [18]	53
Figure 32 : Rapport bénéfice–risque en prescription d’AINS [26]	61
Figure 33 : Situation anatomique de la glande surrénale [52]	77
Figure 34 : Structure interne de la glande surrénale [54]	78
Figure 35 : Effets des glucocorticoïdes dans l’asthme allergique [62]	83
Figure 36 : Vergetures cortisoniques [66]	88
Figure 37 : Faciès cushingoïde [67]	88
Figure 38 : Les trois obstacles à la décroissance d'une corticothérapie prolongée [58]	110

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les services hospitaliers chirurgicaux de l'HMMI.....	17
Tableau 2 : Les services hospitaliers médicaux de l'HMMI	18
Tableau 3 : Motifs de prescription des AINS	32
Tableau 4 : Motifs de prescription des corticoïdes	32
Tableau 5 : Association IPP-corticoïdes	41
Tableau 6 : Association IPP-AINS	42
Tableau 7 : Cellules et éléments cellulaires impliqués dans la réaction inflammatoire et médiateurs libérés après leur activation	51
Tableau 8 : Action des AINS en regard de celle des prostaglandines	52
Tableau 9 : Classification des AINS selon la famille chimique et la demi-vie	55
Tableau 10 : Les contre-indications des AINS	70
Tableau 11 : Les interactions médicamenteuses des AINS	73
Tableau 12 : Caractéristiques pharmacologiques des principaux corticoïdes	79
Tableau 13 : Equivalence des corticoïdes – La prednisone sert de référence	79
Tableau 14 : Principales infections rapportées lors de la corticothérapie	89
Tableau 15 : Les interactions pharmacocinétiques	100
Tableau 16 : Les interactions pharmacodynamiques	101
Tableau 17 : Bilan préalable à une corticothérapie prolongée.....	102
Tableau 18 : Equivalences de doses, des activités inflammatoires, frénatrices et demi-vies des différentes formes orales de corticoïdes	103
Tableau 19 : Paramètres à surveiller lors d'une corticothérapie prolongée	108

INTRODUCTION

Les anti-inflammatoires représentent une vaste classe médicamenteuse largement utilisée dans le monde que ce soit dans le contexte de la prescription médicale ou malencontreusement en automédication. Selon leur nature chimique et leur mode d'action, ils sont répartis en deux classes : Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou glucocorticoïdes (GC) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

On estime actuellement que plus de 30 millions d'individus utilisent chaque jour des AINS à travers le monde [1]. Ils regroupent un ensemble de molécules présentant des propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques. Leur efficacité comme leurs principaux effets secondaires sont liés à leur mécanisme d'action principal qui est l'inhibition des cyclo-oxygénases [2].

Les corticoïdes sont, à leurs tours, prescrits pour un large éventail de conditions. Outre leurs effets anti-inflammatoires, ils sont aussi utilisés comme antiallergiques, immunosuppresseurs et "adjuvants" anticancéreux [3]. En Angleterre, près de 1% de la population adulte et jusqu'à 2,5% de la population de plus de 70ans prend une corticothérapie au long cours [4]. Aux États-Unis, une nouvelle corticothérapie orale est instituée chez dix millions de personnes par an [5].

Il est indéniable que les AINS et les corticoïdes sont des armes à double tranchant, ce qui suscite crainte et appréhension quant à leur bon usage. En effet, ces médicaments ne sont pas exempts de contre-indications et d'effets indésirables parfois graves. Ainsi, leur utilisation abusive peut s'avérer dangereuse. D'où l'intérêt de prendre constamment en compte le rapport bénéfices/risques de chaque prescription. Celui-ci varie selon les patients, les situations mais aussi les alternatives thérapeutiques de chaque époque [6].

Ainsi, le sujet de cette thèse est né de plusieurs interrogations : quelles sont les véritables indications thérapeutiques des anti-inflammatoires ? Sont-elles toutes justifiées ? Quelles sont les modalités en termes de prescriptions ? Respectons-nous les règles de bon usage de ces médicaments ? Et comment personnaliser la prescription en tenant compte du profil du patient ?

L'objectif de cette étude est de mettre en lumière l'état des lieux dans les différents services de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès en matière de prescription des anti-inflammatoires, à travers une étude observationnelle descriptive transversale s'étalant sur 1 mois.

Notre travail se dresse comme un audit interne pour évaluer notre pratique en termes de prescription de ces molécules que ça soit dans les services médicaux ou chirurgicaux dudit établissement. Il se cadre alors dans l'esprit d'une revue de morbi mortalité, dont l'objectif princeps est d'améliorer la qualité des soins loin de toute stigmatisation et/ou condamnation.

Une limite de taille dans notre recherche est conjoncturelle en rapport avec cette pandémie mondiale qui ronge notre pays. Ainsi plusieurs services ont réduit leur capacité litière au profit des patients atteints de la covid 19. De facto, notre échantillon s'est drastiquement réduit.

MATERIELS

ET METHODES

I. Objectif et type de l'étude

A. Objectif de l'étude

L'objectif de ce travail est d'évaluer la prescription des AINS et des corticoïdes (en termes d'indication, respect des contre-indications, posologie, durée...) selon les profils des patients (âge, antécédents...), avec une lecture critique de nos résultats en précisant leur degré d'adhésion aux recommandations de bonne pratique issues d'une lecture exhaustive de la littérature.

B. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive transversale d'évaluation de pratique, sur un mode déclaratif et anonyme, conduite auprès des patients hospitalisés au sein des différents services de l'hôpital.

II. Cadre, lieu et durée de l'étude

A. Lieu de l'étude

Notre étude a été menée dans les différents services chirurgicaux et médicaux de l'hôpital militaire moulay Ismail de Meknès :

Tableau 1 : Les services hospitaliers chirurgicaux de l'HMMI

Services chirurgicaux	
ORL	Gynécologie
Neurochirurgie	Chirurgie viscérale
Chirurgie thoracique	Chirurgie maxillo-faciale
Chirurgie vasculaire	Urologie
Ophtalmologie	Traumatologie

Tableau 2 : Les services hospitaliers médicaux de l'HMMI

Services médicaux	
Gastrologie	Pneumologie
Médecine interne	Néphrologie
Endocrinologie	Rhumatologie
Dermatologie	Cardiologie
Neurologie	Réanimation
Hématologie	Psychiatrie

B. Durée de l'étude

L'étude a été réalisée sur 8 jours d'hospitalisation s'étalant sur 1 mois, en l'occurrence le mois de mai, soit 2 jours par semaine.

- Nombre de services : 22
- Nombre de passage par service : 2
- Nombre de services visités par jour : 5 à 6 services par jour.

III. Echantillonnage

A. Critères d'inclusion

Etaient inclus tous les patients sous traitement anti-inflammatoire (AINS et/ou corticoïdes) hospitalisés dans les différents services de l'hôpital.

B. Critères d'exclusion

Etaient exclus les patients hospitalisés qui ne reçoivent pas des anti-inflammatoires, les patients hospitalisés dans le cadre de la pandémie Covid19 ainsi que les patients suivis à l'hôpital à titre ambulatoire.

IV. Collecte et traitement des données

A. Collecte des données

Les données étaient collectées à travers une fiche d'exploitation. Les fiches étaient remplies en interrogeant les patients hospitalisés, et parfois les médecins du service. Certaines données étaient extraites du dossier médical.

La fiche comporte plusieurs items, pour chaque item et en fonction du déroulé de l'interrogatoire, une ou plusieurs cases sont cochées.

Les questions ont été traduites, posées et expliquées en dialecte marocain à nos patients pour faciliter les échanges.

La première partie de l'enquête portait sur les données épidémiologiques : l'âge, le sexe, et le poids.

La deuxième partie précisait le service et le motif d'hospitalisation.

La troisième partie indiquait les antécédents médicaux et chirurgicaux du patient. Ils sont recueillis d'une part pour établir une base de données cliniques et d'autre part pour évaluer la conformité de la prescription propre à chaque patient.

La quatrième partie portait sur les modalités de prescription, à savoir :

- ❖ Le type de l'anti-inflammatoire prescrit,
- ❖ La molécule,
- ❖ L'indication retenue pour la prescription,
- ❖ Le voie d'administration, la posologie et la durée du traitement.
- ❖ Les associations médicamenteuses à risque,

La cinquième partie concernait les effets indésirables détectés.

B. Saisie et analyse des données

L'élaboration de la fiche d'exploitation a été réalisée sur un support Microsoft Office Word 2016 avant d'être imprimée et remplie. Ensuite les données collectées ont été saisies et analysées avec le logiciel Microsoft Office Excel 2016 pour éditer les différents graphes représentant les résultats obtenus de façon synthétique et conclusive.

V. Considérations éthiques

Une grande importance a été accordée aux règles d'éthique. Le recueil des informations a été réalisé après avoir expliqué aux patients l'objet et l'objectif de l'étude. Tous les patients participants ont exprimé leur consentement. De même tous les chefs de services ont été sollicités pour nous accorder la réalisation de ce travail au sein de leurs services.

VI. Analyse et jugement

Sur la base des données relevées, chaque cas a été étudié séparément, avec au besoin la demande anonyme d'avis des différents professeurs des services concernés.

Le jugement a concerné les éléments suivants :

- ❖ L'indication : juste, abusive ou non indiquée, omise
- ❖ La posologie : juste, excessive, insuffisante
- ❖ La durée : convenable, abusivement longue
- ❖ L'association aux IPP : justifiée, abusive, omise.

FICHE D'EXPLOITATION

I- Identité : Nom et prénom : Age : Sexe : ☐ M ☐ F Poids : N° téléphone : II- Hospitalisation : Service d'hospitalisation : Motif d'hospitalisation : III- ANTECEDENTS : Médicaux : ☐ HTA ☐ Diabète ☐ Tabagisme ☐ Dyslipidémie ☐ Allergies connues : ☐ ATCDs récent ou ulcère gastro duodénal évolutif ☐ ATCDs d'hémorragie digestive ☐ MICI ☐ Insuffisance rénale ☐ Néphropathie connue ☐ Insuffisance cardiaque ☐ Maladie coronarienne ☐ Arythmie ☐ Artériopathie oblitérante des MI ☐ Insuffisance hépatocellulaire ☐ AVC ☐ Ostéoporose ☐ Glaucome ☐ État psychotique en évolution ☐ Infection en cours : ☐ Grossesse en cours (T1 – T2 – T3) ☐ Allaitement en cours ☐ Autres : Chirurgicaux : IV- Modalités de prescription : Type d'anti-inflammatoire prescrit : ☐ AINS : ☐ non sélectifs ☐ Coxibs ☐ Corticoïde	Molécule (nom de l'anti-inflammatoire) : Motif de prescription ou indication retenue : – Contre-indications respectées ? : ☐ Oui ☐ Non – Voie d'administration : ☐ Orale ☐ IM ☐ IV – Posologie : – Fréquence d'administration : – Durée de prescription : Mois Semaines Jours – Association avec d'autres médicaments : ☐ Oui ☐ Non <u>Si oui lequel :</u> ☐ AVK ☐ Anti-agrégant plaquettaire ☐ ARAII ☐ IEC ☐ ISRS ☐ Diurétiques ☐ Autres : – Coprescription de 2 AINS : ☐ Oui ☐ Non – Coprescription AINS – corticoïde : ☐ Oui ☐ Non – Un IPP est prescrit ou est en cours : ☐ Oui ☐ Non V- Effets indésirables : – Informations sur le risque de survenue des effets indésirables données ? ☐ Oui ☐ Non <u>AINS :</u> ☐ Digestifs ☐ Rénales ☐ Hépatiques (hépatites immunoallergiques, cytolyse) ☐ Hématologiques (hématomes, Agranulocytose) ☐ Neurosensorielles (céphalée, vertiges, étourdissement) ☐ Réaction d'hypersensibilité <u>Corticoïdes :</u> ☐ Obésité facio-tronculaire ☐ Prise pondérale ☐ Hyperlipidémie ☐ Musculosquelettiques (ostéoporose, myopathie) ☐ Diabète secondaire ☐ Hypokaliémie ☐ HTA ☐ Cutanées (atrophie, vergetures, acné) ☐ Oculaires (glaucome, cataracte) ☐ Infectieux ☐ Psychiatriques (psychose, trouble de l'humeur, dépression) ☐ Accident de sevrage VI – Analyse et jugement :
---	--

RESULTATS

Lors de nos passages au sein des différents services de l'HMMI, nous avons dénombrés 147 patients hospitalisés. Parmi ces patients, 47 sont sous traitement anti-inflammatoire (AINS et/ou corticoïdes), ce qui représente un taux de prescription de 34%.

I. Les données épidémiologiques

A. La répartition selon le sexe

Parmi nos patients, nous dénombrons 34 hommes soit 72 %, et 13 femmes soit 28 %.

Le sexe ratio est de 2,62, ce qui reflète une prédominance masculine.

Cette tendance est essentiellement expliquée par la vocation militaire de notre structure qui comporte vraisemblablement plus d'hommes que de femmes.

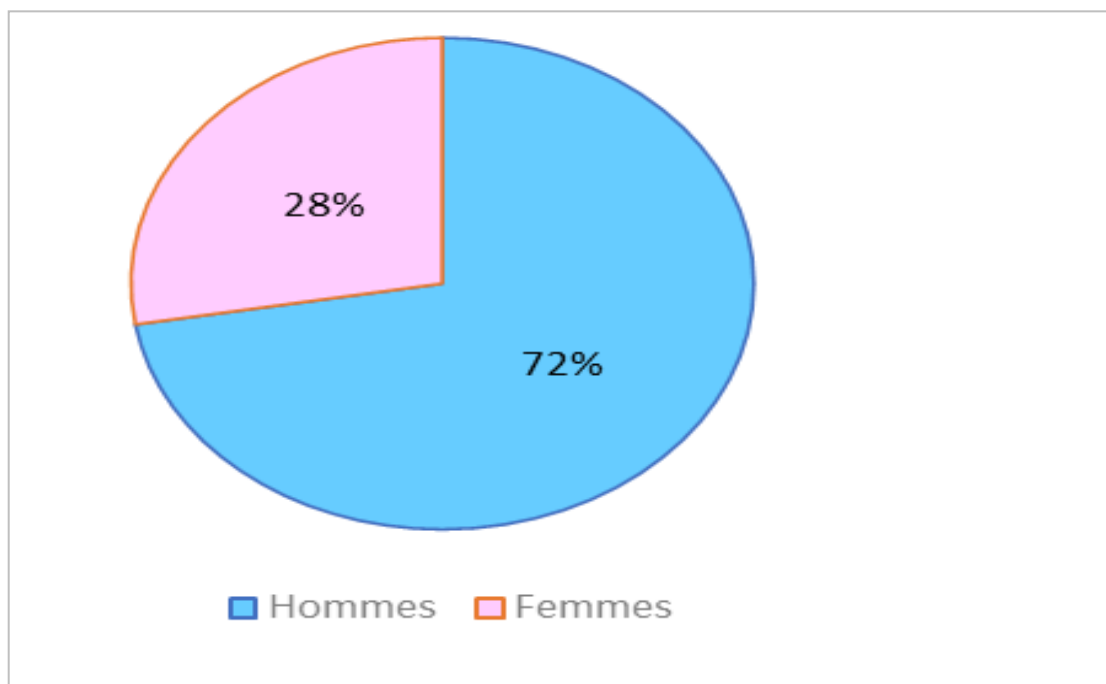


Figure 1 : Répartition par sexe

B. La répartition par tranches d'âge

La moyenne d'âge de nos patients est de 47 ans, avec des extrêmes allant de 12 à 71 ans.

- ❖ La moyenne d'âge des hommes est de 48 ans.
- ❖ La moyenne d'âge des femmes est de 46 ans.
- ❖ La moitié de nos patients a plus de 50 ans.

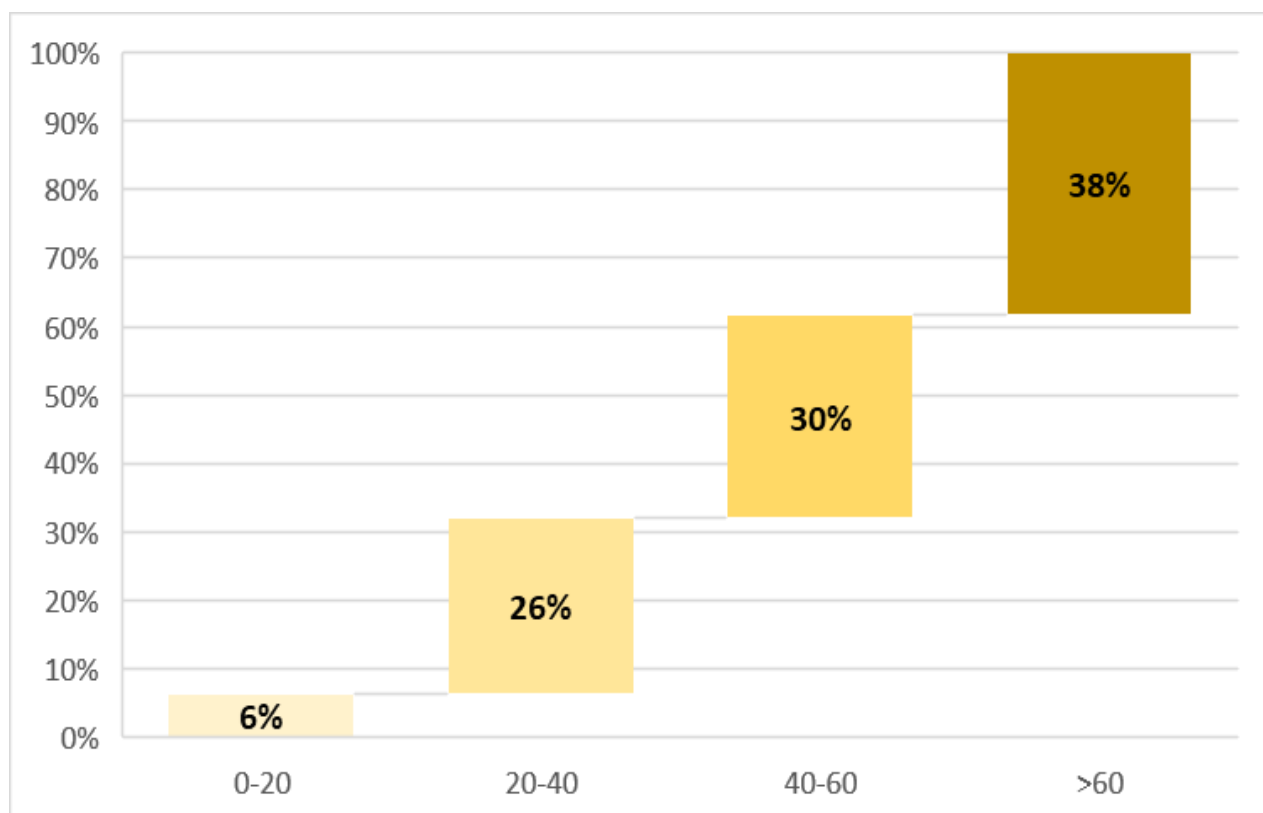


Figure 2 : Répartition par tranche d'âge

II. La répartition selon les services

Le pourcentage de patients sous anti-inflammatoires est variable selon les services. Le service de traumatologie est le plus prescripteur d'anti-inflammatoire (75 % des patients du service), essentiellement des AINS.

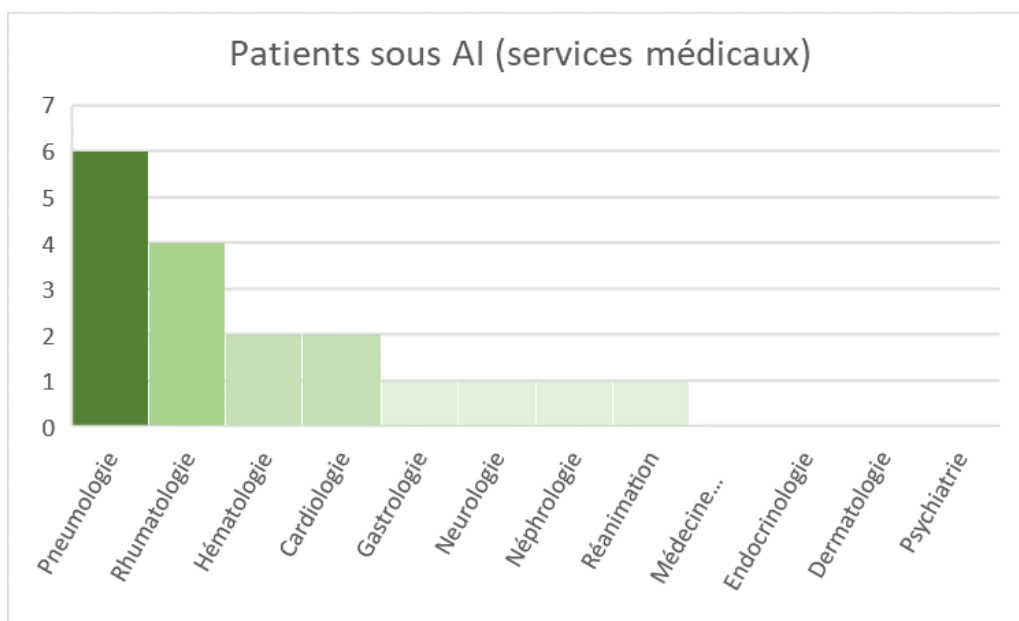


Figure 3 : Répartition des patients sous anti-inflammatoires par service médical

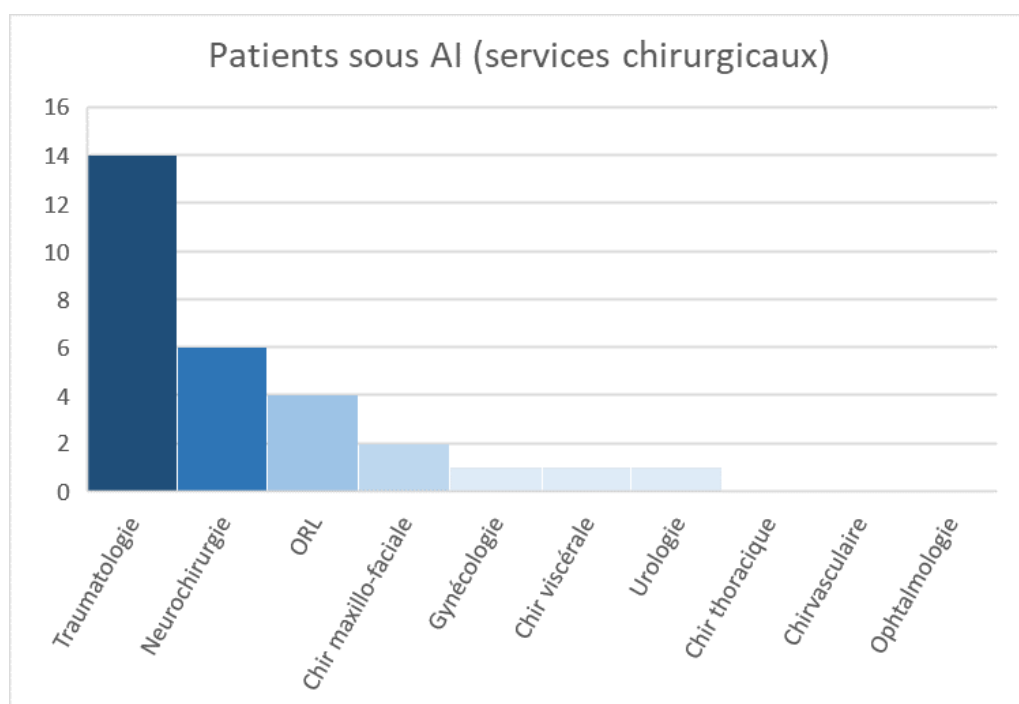


Figure 4 : Répartition des patients sous anti-inflammatoires par service chirurgical

III. Les motifs d'hospitalisations

Nous avons catégorisé les motifs d'hospitalisation dans les services médicaux en 3 classes :

- ❖ Les patients admis pour une poussée d'une pathologie chronique (44%), notamment les poussées de SPA en rhumatologie, et de MICI en gastrologie.
- ❖ Les patients admis pour cures thérapeutiques (28%), à titre d'exemple les patients hospitalisés en hématologie pour recevoir leurs cures de chimiothérapie.
- ❖ Les patients dont le diagnostic n'est pas confirmé, et qui sont hospitalisés pour explorations (28%)

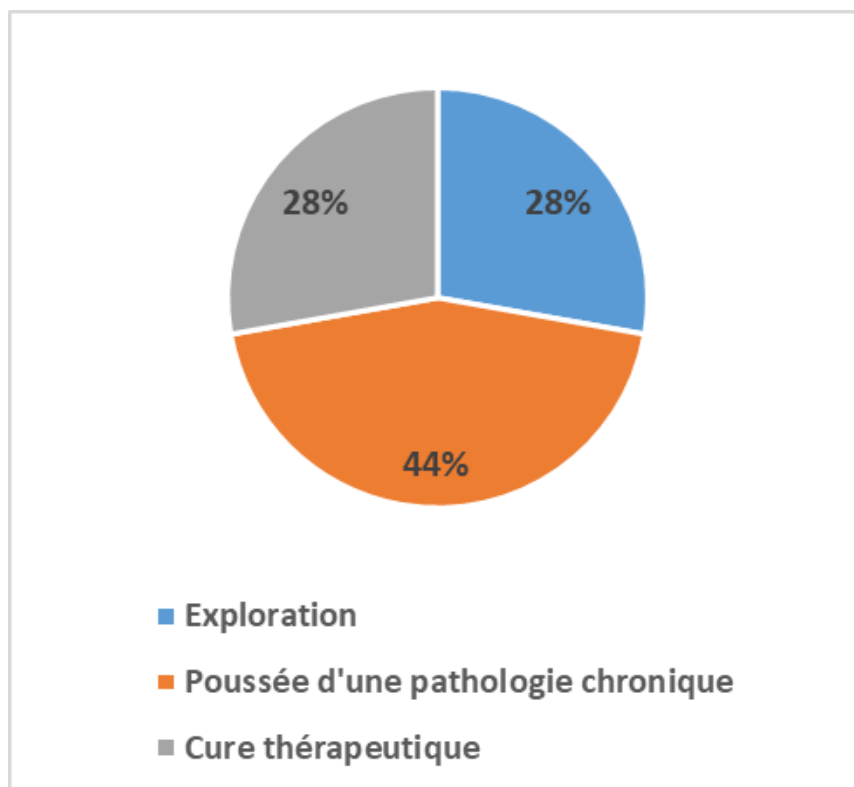


Figure 5 : Motifs d'hospitalisations médicaux dans les services de l'HMMI

Quant aux services chirurgicaux, pour la majorité des hospitalisations il s'agissait d'une chirurgie programmée ou urgente (85%). Dans 15% des cas, l'hospitalisation avait pour but une surveillance du patient, notamment le cas d'une paralysie faciale hospitalisée en ORL.

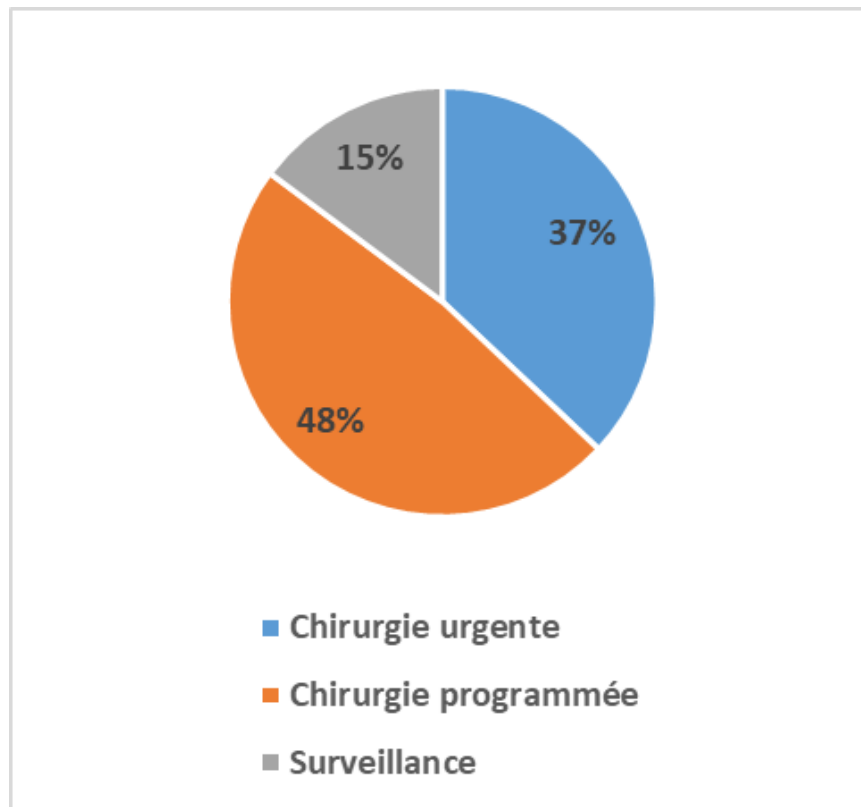


Figure 6 : Motifs d'hospitalisations chirurgicales dans les services de l'HMMI

IV. Les antécédents par type et ordre de fréquence

L'analyse des données révèle l'absence d'antécédents médicaux et chirurgicaux chez 21 des 47 patients sous traitement anti-inflammatoire.

40 patients ne présentent aucun antécédent chirurgical, et 24 patients ne présentent aucun antécédent médical.

Les antécédents des patients sont hétérogènes, cependant certains sont largement majoritaires par rapport à d'autres, notamment le tabagisme, l'hypertension artérielle, et le diabète qui représentent à eux seuls 65% des antécédents médicaux.

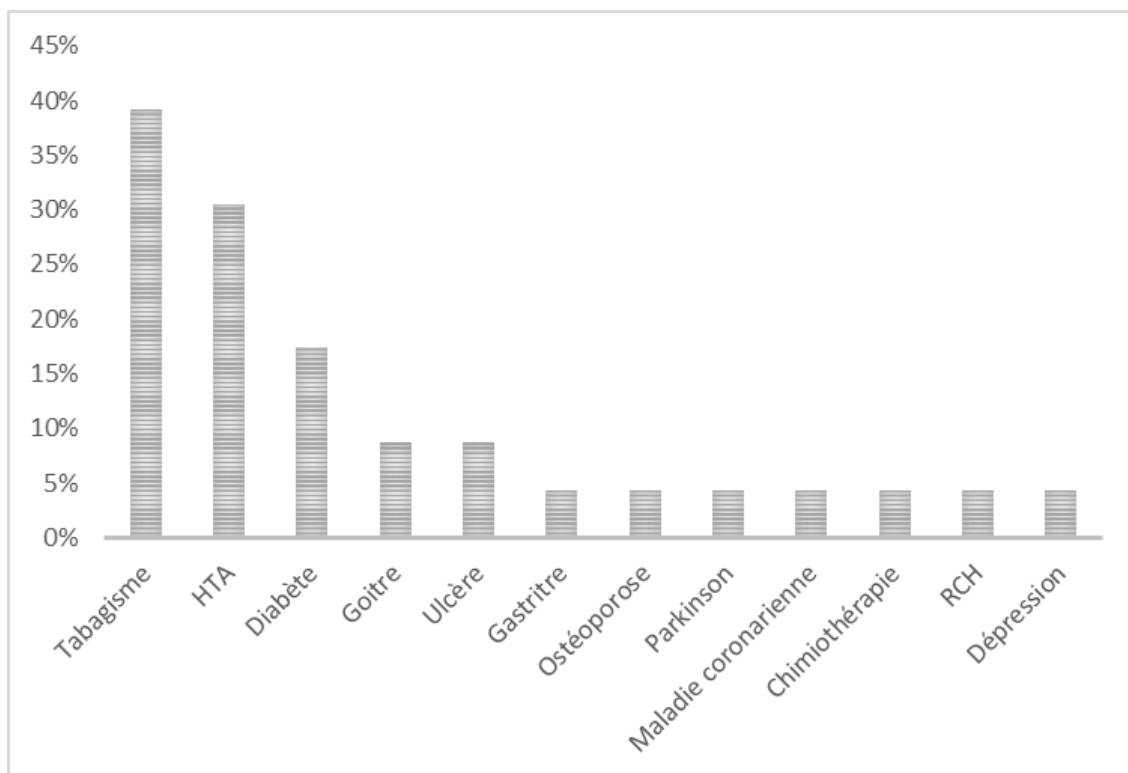


Figure 7 : Antécédents médicaux des patients sous anti-inflammatoires

En termes d'antécédents chirurgicaux, c'est la cholécystectomie qui revient le plus souvent.

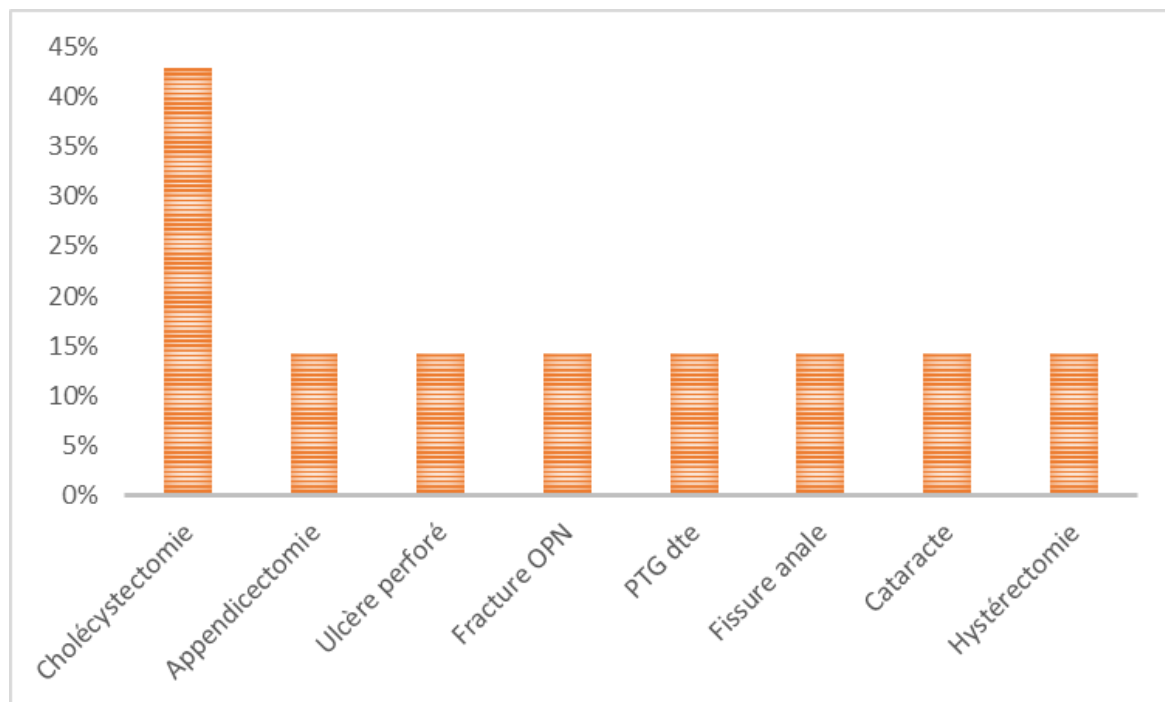


Figure 8 : Antécédents chirurgicaux des patients sous anti-inflammatoires

V. Les données relatives à la prescription

A. Taux de la prescription

Sur un total de 144 patients hospitalisés dans les différents services lors de nos passages à l'hôpital, 47 patients sont sous anti-inflammatoires soit 34% (dont 16% reçoivent des AINS et 18% des corticoïdes). 2 patients sont traités à la fois par un AINS et par un corticoïde :

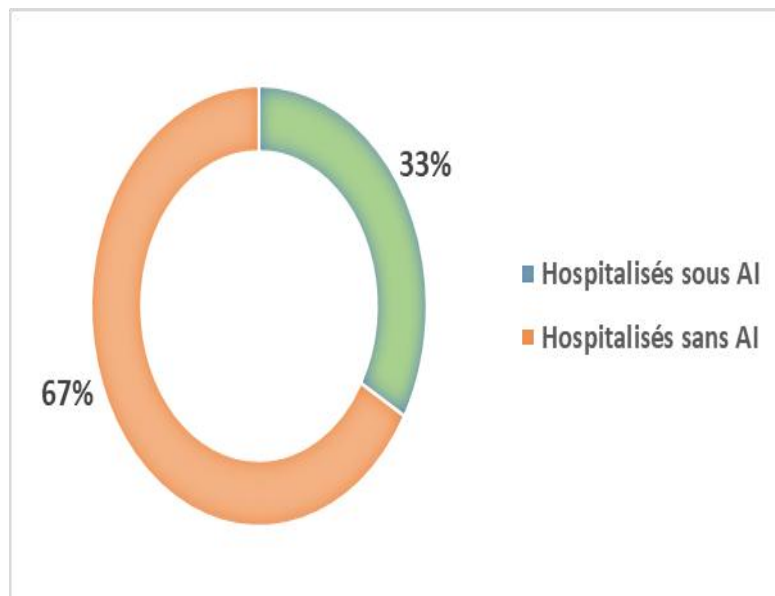


Figure 9 : Taux de prescription des AI au sein de l'hôpital

Sur un total de 49 prescriptions d'anti-inflammatoires, nous comptabilisons 23 prescriptions d'AINS (soit 47 %) et 26 prescriptions de corticoïdes (soit 53 %).

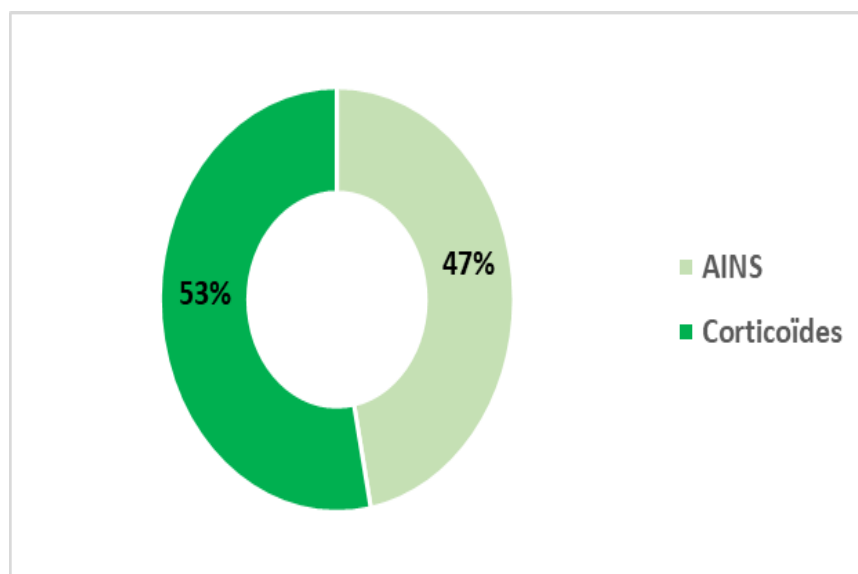


Figure 10 : Répartition de prescription AINS / Corticoïdes

B. Molécules utilisées

L'acide acétylsalicylique est prescrit à faible dose pour ses propriétés antiagrégantes plaquettaires, dès lors le kétoprofène est l'AINS le plus prescrit notamment en chirurgie pour ses propriétés anti-inflammatoires et antalgiques.

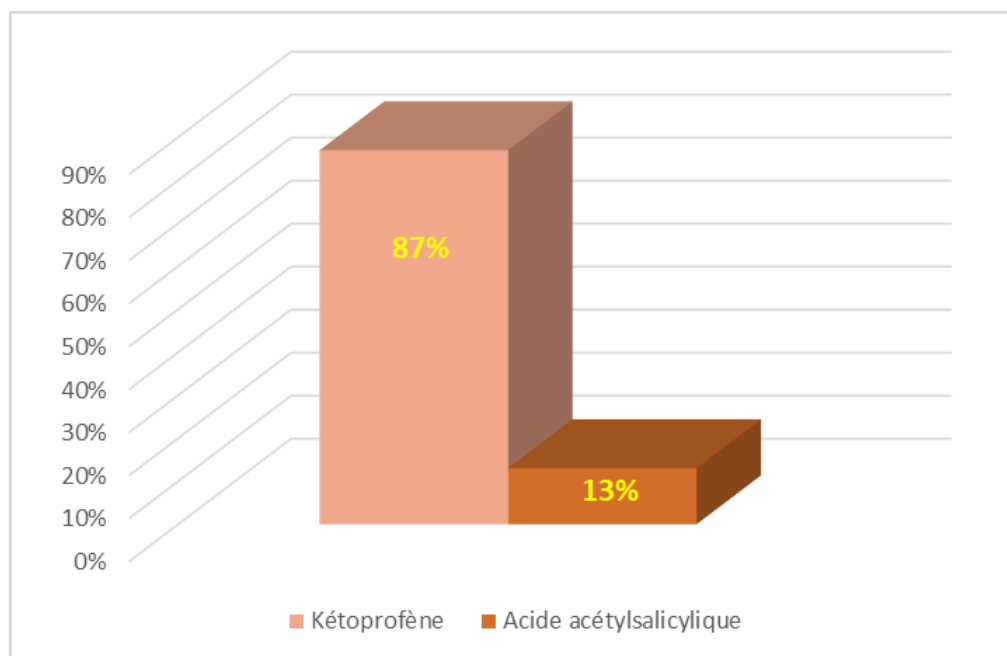


Figure 11 : Molécules utilisées – AINS

Concernant les corticoïdes, la méthylprednisolone est la molécule majoritairement utilisée à l'hôpital, suivi par Prednisone.

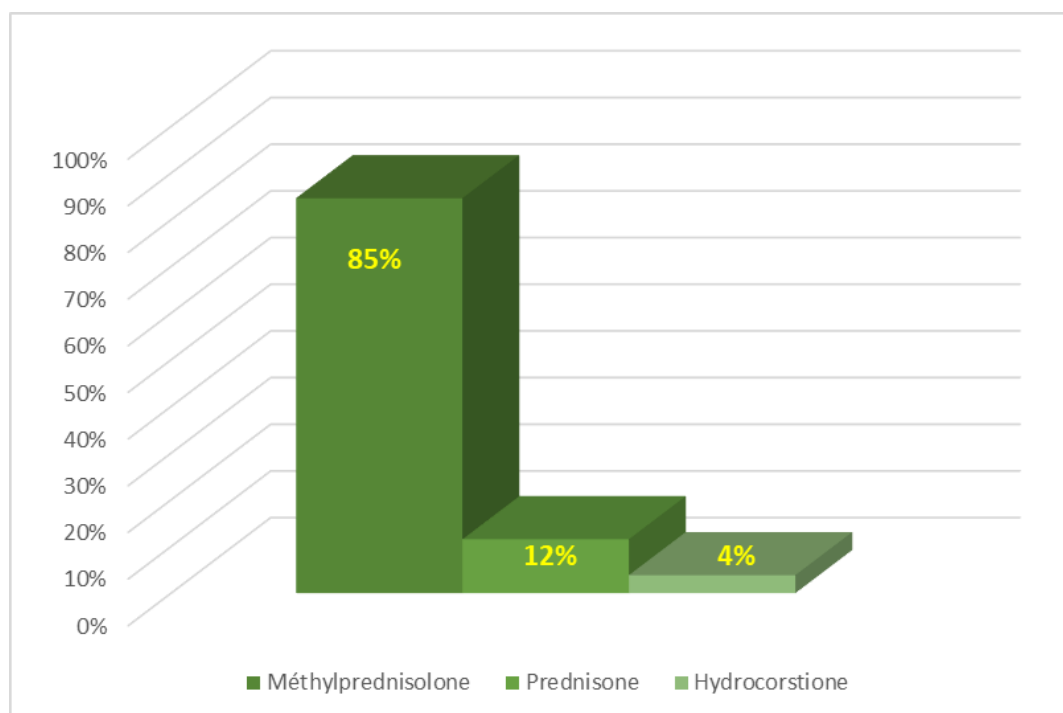


Figure 12 : Molécules utilisées – corticoïdes

C. Motifs de prescriptions

Les motifs de prescription sont disparates. Il est par conséquent difficile de catégoriser les pratiques. Néanmoins, les causes traumatologiques et/ou post-opératoires représentent les principaux motifs de prescription des AINS soit 78%. Le tableau 3 résume les principales « indications » retenues pour les AINS :

Tableau 3 : Motifs de prescription des AINS

Indications AINS	Nbr	%
À but antalgique	18	78%
Poussée SPA	2	9%
Maladie de TAKAYASHU	1	4%
Prévention II AVC	1	4%
SCA ST +	1	4%

Sur le tableau 4, sont littéralement rapportés les différents motifs de prescription des anti-inflammatoires stéroïdiens.

Tableau 4 : Motifs de prescription des corticoïdes

Indications corticoïdes	Nbr	%
Œdème cérébral	6	23%
Crise d'asthme	3	12%
Néuralgie cervico-brachiale	3	12%
Œdème du visage	2	8%
Protocole chimiothérapie	2	8%
Œdème laryngé	2	8%
Poussée SPA	1	4%
Maladie de TAKAYASHU	1	4%
Poussée RCH	1	4%
Suspicion PPR	1	4%
Paralysie faciale	1	4%
Prévention paralysie récurrentielle	1	4%
LGM cortico-sensible	1	4%
Anoxie cérébrale	1	4%

Il ressort de ce tableau essentiellement que certaines indications sont jugées conventionnelles et répondent aux règles de bon usage de cette arme thérapeutique. D'autre, sont au contraire jugées non conformes et n'obéissent à aucune donnée fiable de la littérature, elles sont sujettes à des habitudes anciennes sans fondement scientifique à notre sens.

D. La voie d'administration

Globalement, et sans distinction du type d'anti-inflammatoire prescrit, la répartition selon la voie d'administration est comme suit :

- ❖ Voie orale : 8 patients (soit 17 %).
- ❖ Voie intra-musculaire : 15 patients (soit 32 %).
- ❖ Voie intra-veineuse : 24 patients (soit 51 %).

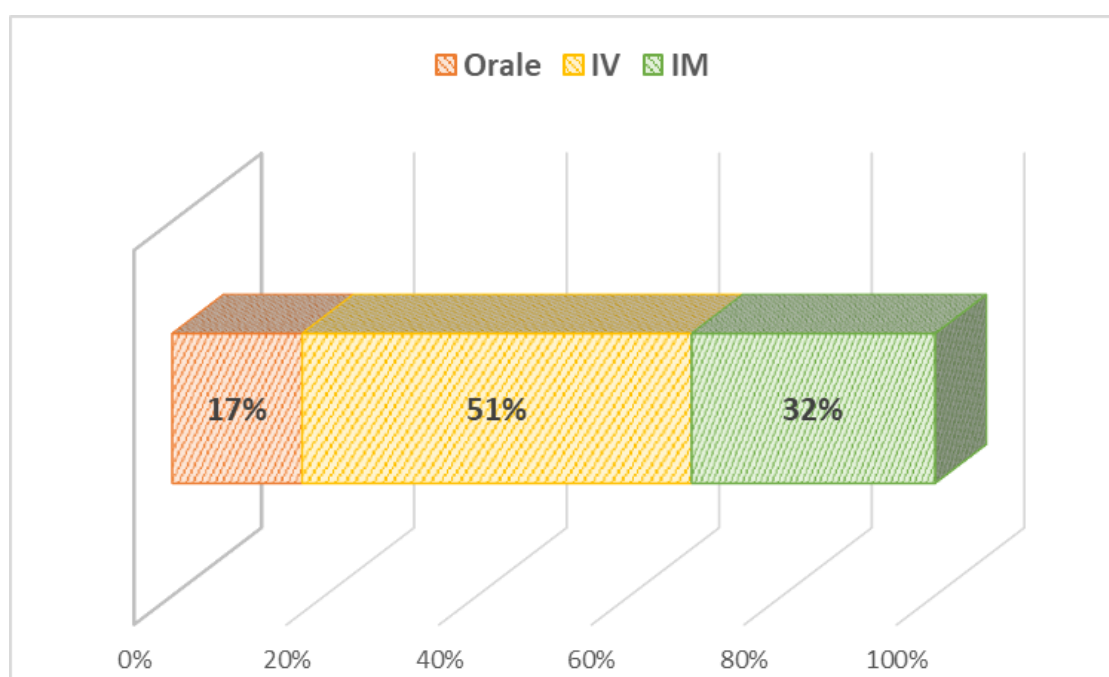


Figure 13 : Répartition par voie d'administration

Les graphes ci-dessous représente la répartition selon la voie d'administration pour chacun des deux types d'anti-inflammatoire :

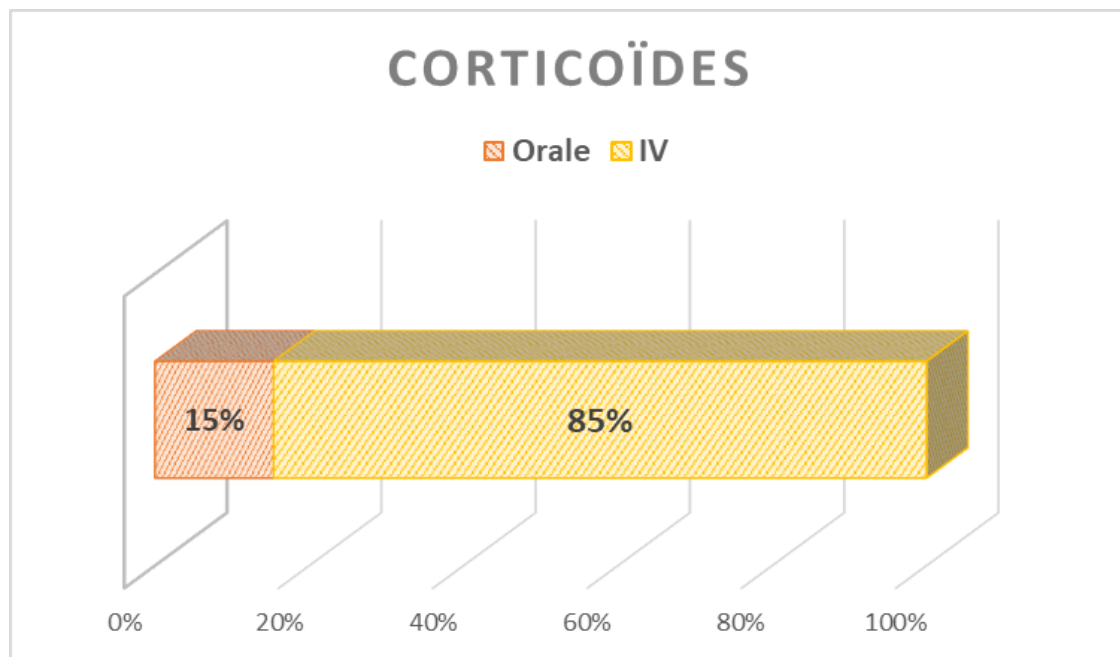


Figure 14 : Voies d'administrations – Corticoïdes

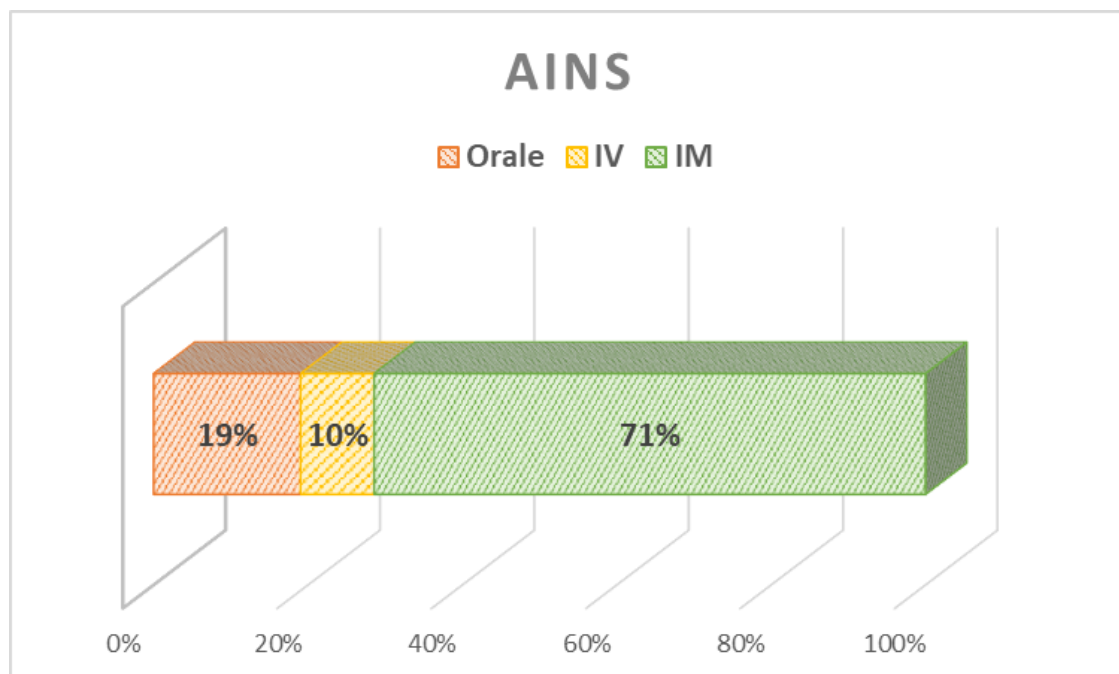


Figure 15 : Voies d'administrations – AINS

E. La posologie

Les doses varient selon la pathologie traitée et la molécule utilisée.

Les doses d'AINS administrés varient de 75 à 200 mg/j. Les faibles doses concernent généralement les salicylés pour leur effet anti-agrégant plaquettaire.

L'acide acétylsalicylique était administré avec une dose de 75 mg/j pour 2 patients, et avec une dose de 160 mg/j pour un seul patient.

Le Kétoprofène était administré à des doses variables en fonction du service et du motif de la prescription. Il était le plus souvent administré à une dose de 200 mg/j (100mg, 2 fois par jour) notamment en traumatologie. En rhumatologie par exemple, la posologie était de 150mg/jour, essentiellement dans le cadre de poussées de SPA. Les services d'urologie et de chirurgie viscérale avaient tendance à prescrire des doses de 300mg/j (100mg, 3 fois par jour).

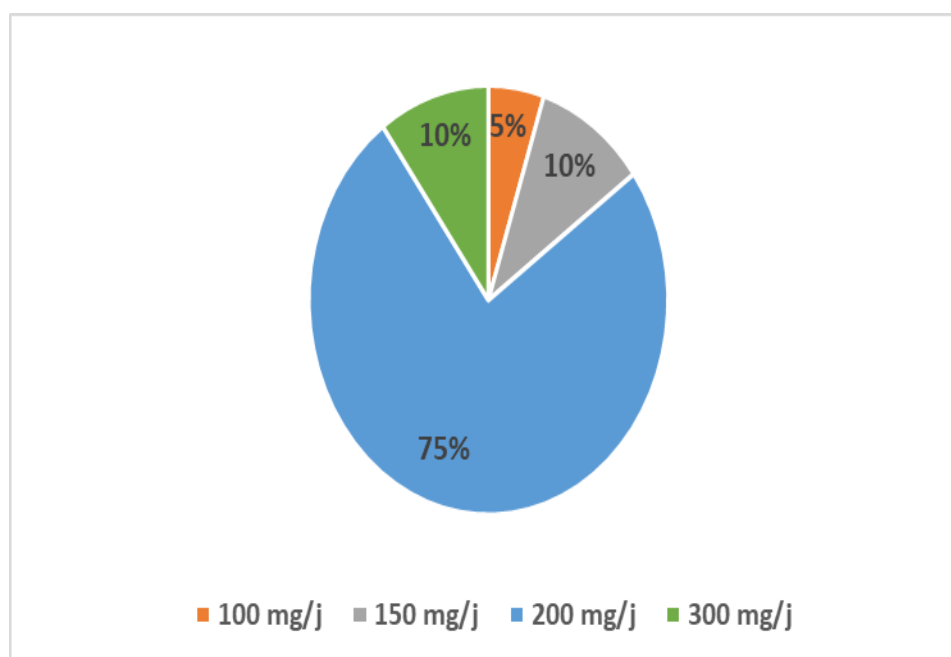


Figure 16 : Répartition par dose journalière administrée – Kétoprofène

Les doses de la corticothérapie sont également variables, en fonction du poids, de la molécule et de l'indication retenue pour la prescription.

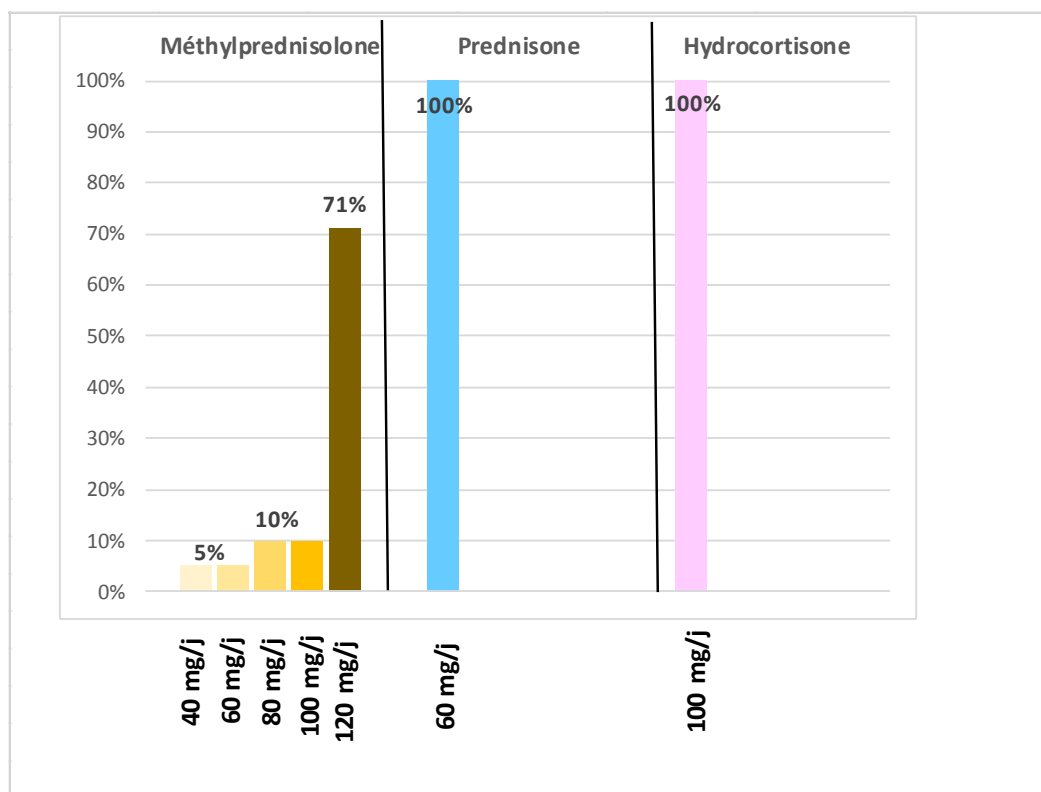


Figure 17 : Répartition par dose journalière administrée – corticoïdes

Ce graphe fait ressortir les posologies de la corticothérapie administrées à l'hôpital en fonction de la molécule utilisée. La méthylprednisolone par exemple, était administrée le plus souvent à raison de 120mg/jour notamment en pneumologie en cas d'exacerbation sévère d'asthme. Tandis qu'au sein du service d'hématologie clinique, elle était utilisée à raison de 100mg/jr : Il s'agissait de patients présentant des lymphomes malins, la corticothérapie s'inscrivait alors dans le cadre du protocole de chimiothérapie.

La prednisone à raison de 60mg/jr était utilisée en néphrologie, il s'agit d'un jeune patient de 18ans présentant une LGM cortico sensible.

L'hydrocortisone, était instaurée à une posologie de 100mg/jr, notamment en neurochirurgie chez un patient âgé présentant un HSDC.

A noter qu'une patiente était sous prednisone à raison de 15mg, dans le cadre d'un test thérapeutique d'une PPR.

F. La durée de la prescription

Les durées de traitement varient selon le motif de prescription et le profil des patients. Elle est limitée à 3 jours pour la majorité des patients sous AINS :

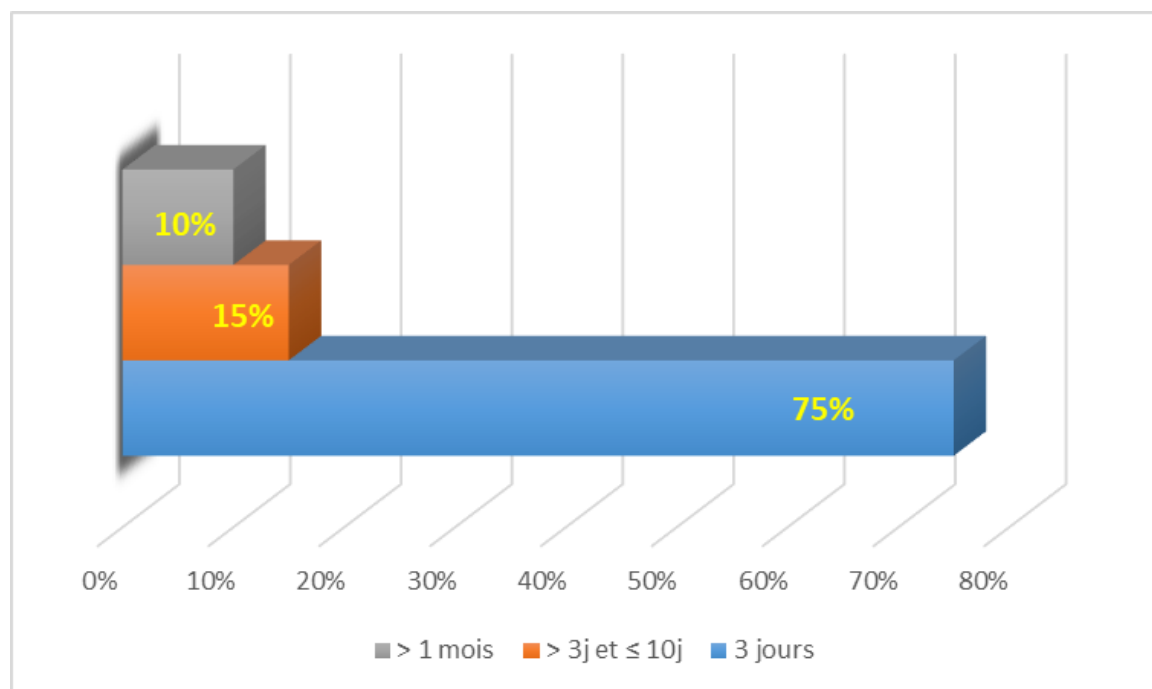


Figure 18 : Répartition selon la durée de traitement – AINS

La durée de prescription des corticoïdes est inférieure à un mois (traitement de courte durée) pour la majorité des patients :

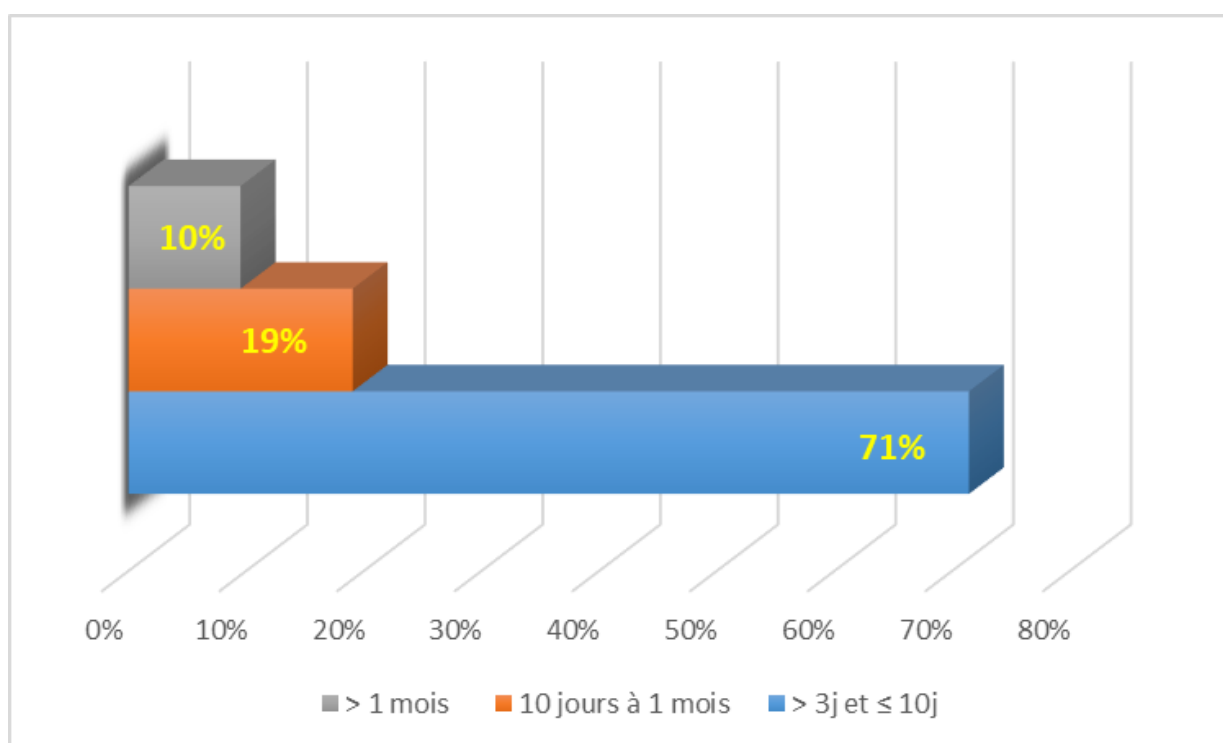


Figure 19 : Répartition selon la durée de traitement – Corticoïdes

G. Coprescription d'anti-inflammatoires

Aucune coprescription de 2 ou plusieurs AINS n'a été recensée dans notre étude.

Deux patients sont traités à la fois par un AINS et un corticoïde, soit 4% des prescriptions :

- ❖ Observation n°1 : Il s'agit d'une association du kétoprofène et de méthylprednisolone
- ❖ Observation n° 2 : Association d'acide acétylsalicylique et de prednisone

H. Prescription d'IPP

Le taux de prescription des IPP varie en fonction du type de l'anti-inflammatoire, de l'âge et des antécédents du patient.

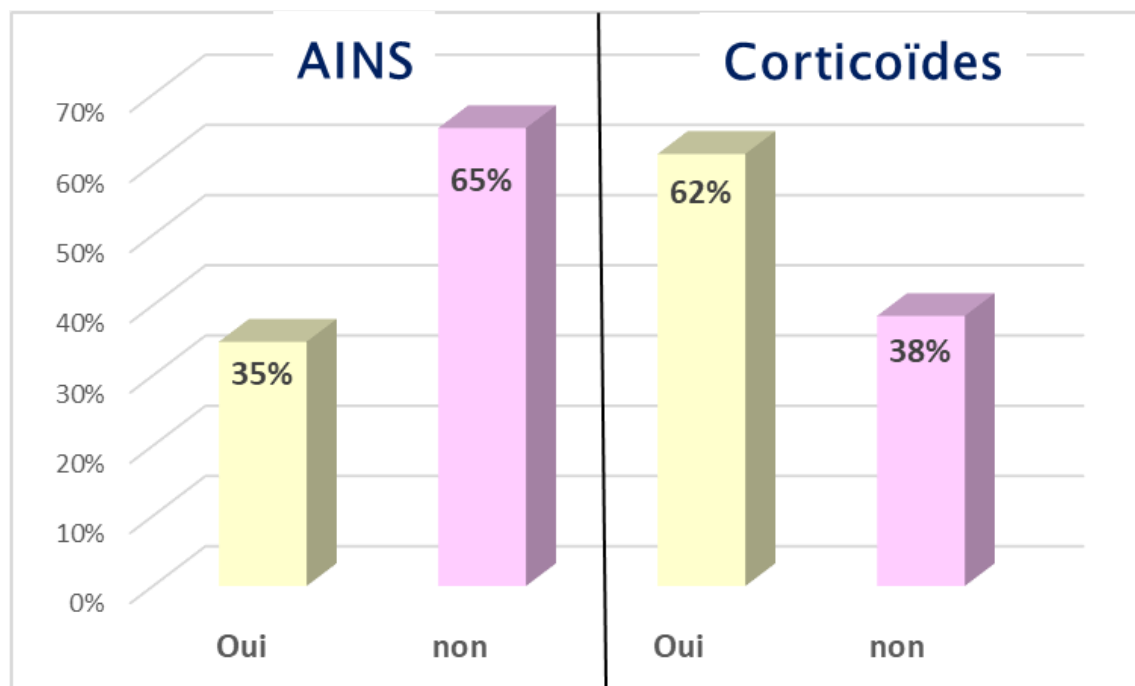


Figure 20 : Pourcentages de prescriptions des IPP

VI. Complications et effets secondaires

La méthodologie du travail adoptée dictée essentiellement par les contraintes des stages d'une part et par les dispositions sanitaires imposées par la 3eme vague de la pandémie Covid 19 rendent difficile de relever les effets secondaires et ou complications en rapport avec ces thérapeutiques. Néanmoins, nous avons soulevé une aggravation de la fonction rénale chez un patient âgé mis sous kétoprofène à raison de 100mg/8h.

VII. Prescriptions rationnelles ?

A. Indications

1. Corticoïdes

Quant aux corticoïdes, certaines indications sont jugées conventionnelles et appuyés par les données de la littérature. D'autres, sont au contraire soumises à des habitudes anciennes sans fondement scientifique à notre sens.

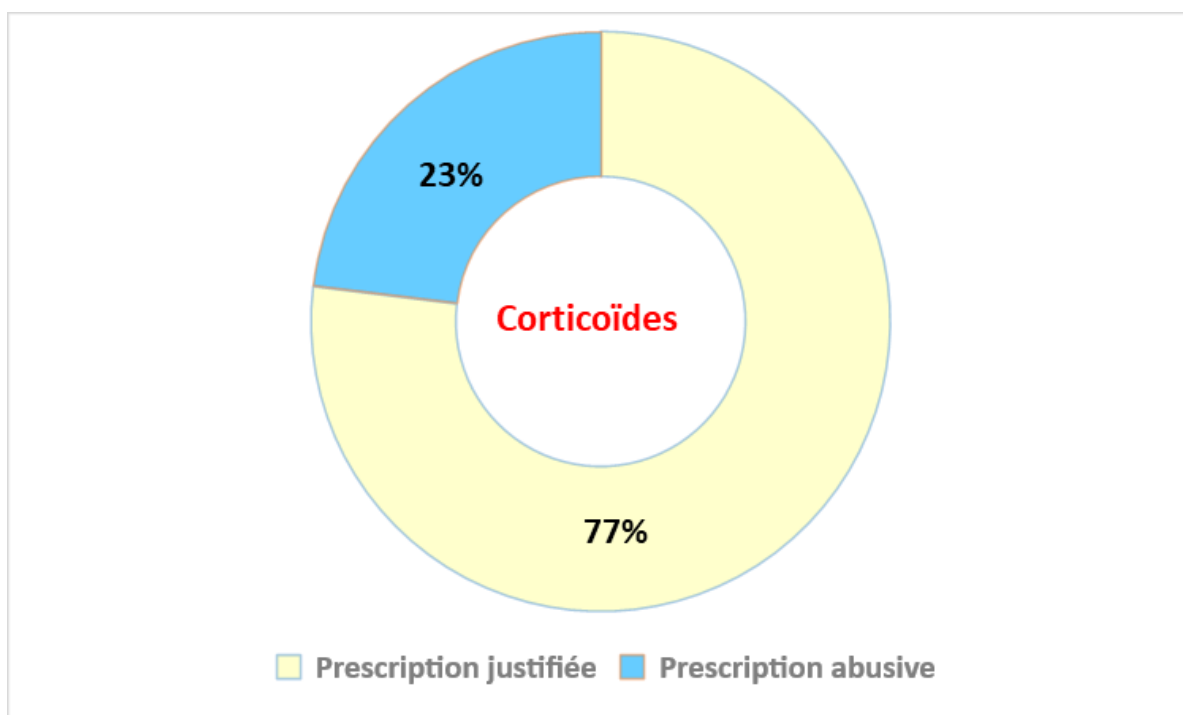


Figure 21 : IPP en traitement par AINS

2. AINS

Dans notre étude, les indications d'AINS étaient rationnelles. Après une lecture exhaustive de la littérature, nous avons constaté que les indications retenues pour ces prescriptions sont appuyées par les sociétés savantes. La prescription de kétoprofène par exemple en post-opératoire s'inscrit dans le cadre de l'analgésie multimodale. Cette stratégie s'intègre dans le cadre plus vaste de la réhabilitation post-opératoire.

Parallèlement, le constat répété des insuffisances de l'analgésie post-opératoire a conduit à une réflexion plus globale sur l'organisation de la prise en charge de la douleur dans les structures de soins. Ce constat milite en faveur de l'utilisation de protocole de prise en charge de la douleur post-opératoire dans lesquels des agents comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens occupent aujourd'hui une place importante [2].

B. Posologie

La posologie était convenable dans tous les cas. A l'exception d'un patient ayant un risque d'insuffisance rénale et qui était sous 300mg/j de kétoprofène. Cette posologie est jugée excessive car elle expose au risque d'aggravation de l'insuffisance rénale.

C. Durée

Le caractère ponctuel de la relève des données ne nous a pas permis d'apporter une réponse et/ou une critique instructive à ce propos.

D. Prescription d'IPP

1. Corticoïdes

Dans le cadre de notre étude, un IPP était prescrit chez 16 patients traités par corticothérapie. 3 prescriptions seulement étaient justifiées puisqu'il s'agissait d'une association AINS-corticoïde ou d'un antécédent d'UGD. Dans les autres cas, la prescription d'IPP était non recommandée.

Tableau 5 : Association IPP-corticoïdes

Prescription	Justifiée	Non recommandée	Omission
IPP	3	13	0

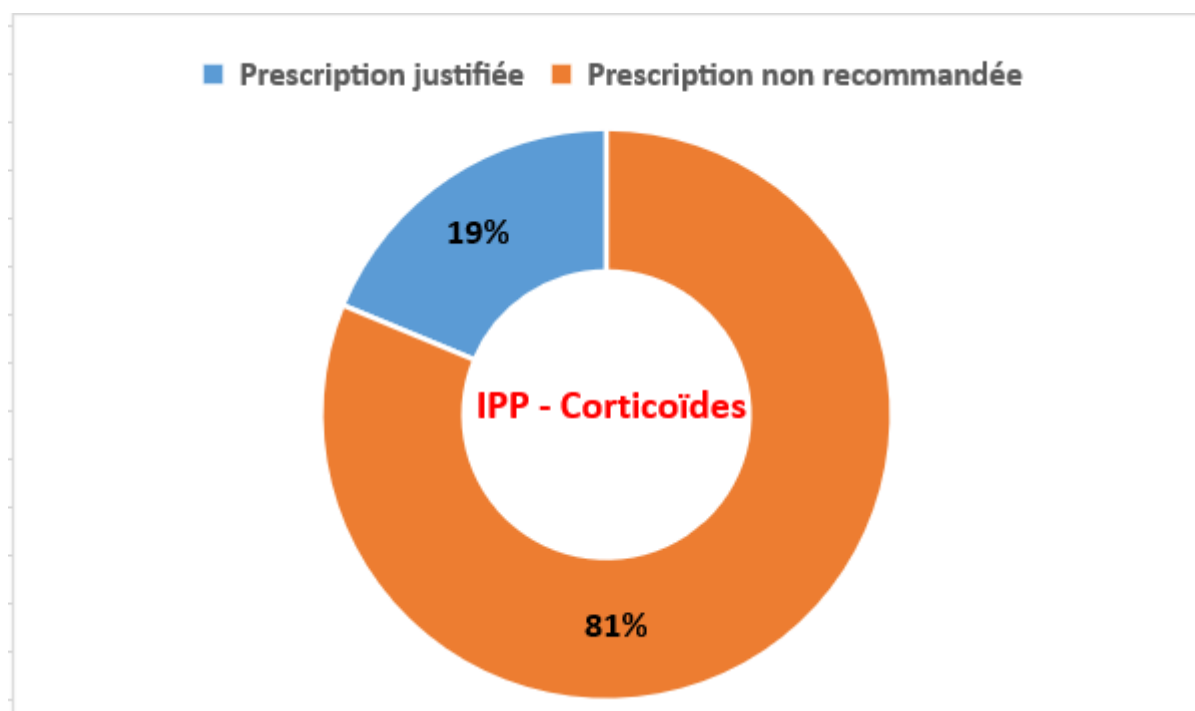


Figure 22 : Association IPP-corticoïdes justifiée ?

2. AINS

Dans le cadre de notre travail et compte tenu des recommandations des sociétés savantes en matière de prescription des IPP en association aux AINS, nous avons constaté qu'aucune prescription d'IPP n'a été omise dans les situations à risque. En dehors des circonstances à risque, l'utilisation des IPP ne doit pas être systématique. Dans notre étude, 2 prescriptions n'étaient pas recommandées : il s'agissait de 2 patients <65ans, qui n'avaient aucun antécédent particulier et qui ne recevaient aucun traitement en dehors de l'AINS.

Tableau 6 : Association IPP-AINS

Prescription	Justifiée	Non recommandée	Omission
IPP	6	2	0

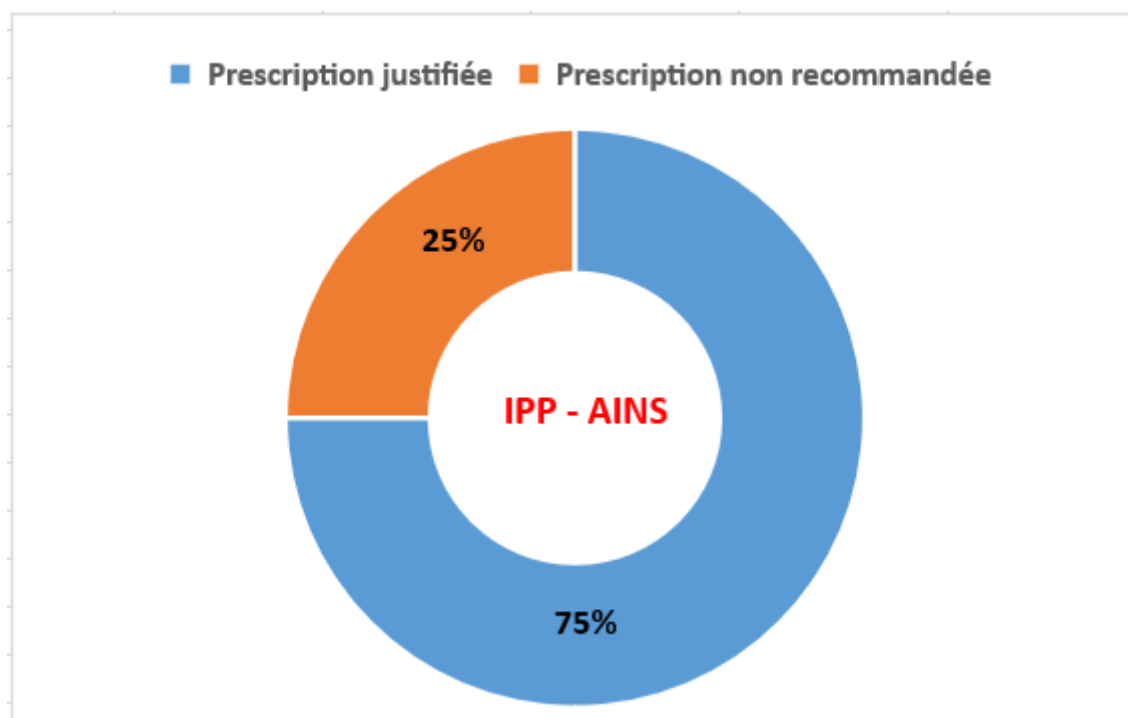


Figure 23 : Association IPP-AINS justifiée ?

VIII. Sémiologie de l'image

Un des appareils les plus vulnérables à la prescription des anti-inflammatoires est le tractus digestif. Les images suivantes du service de gastro-entérologie de l'HMMI en font la démonstration.



Figure 24 : Bulbite ulcéreuse – Source : HMMI



Figure 25 : Gastrite érythémateuse– Source : HMMI

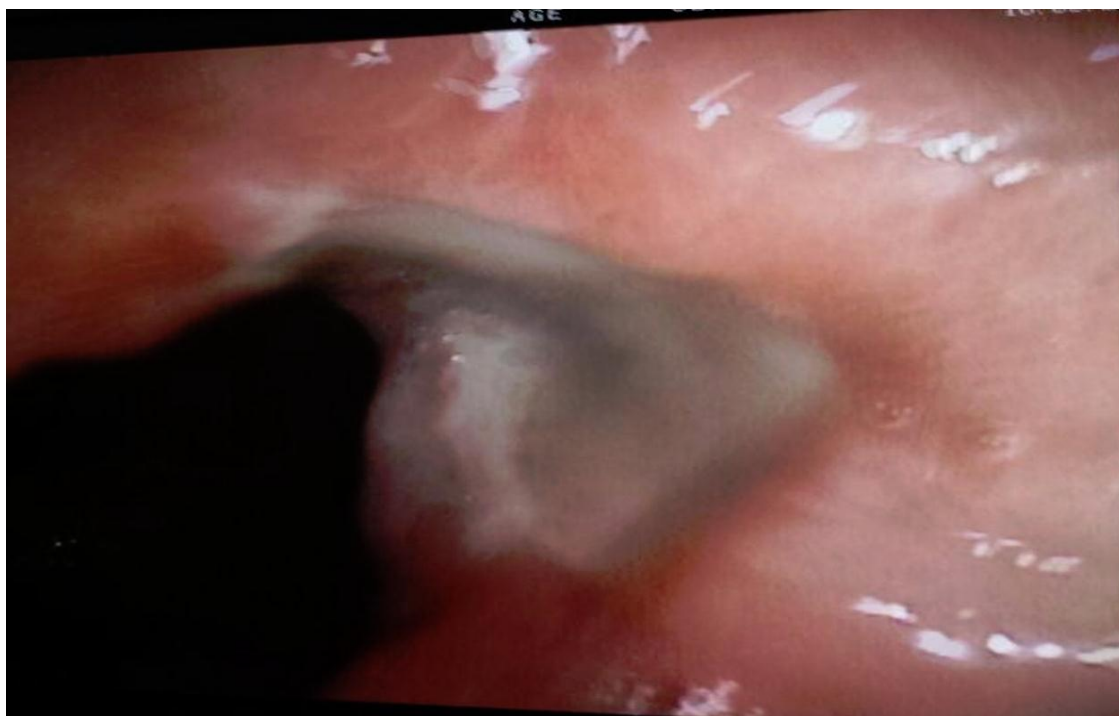


Figure 26 : Ulcère bulbaire (1) – Source : HMMI



Figure 27 : Ulcère bulbaire (2) – Source : HMMI



Figure 28 : Ulcère fundique – Source : HMMI

Mobilisation de 2 grands services chirurgicaux et 4 grands services médicaux pour la création d'une unité d'hospitalisation et de soins intensifs covid 19 –3ème vague–.



Figure 29 : Secteur Covid-19 à l'HMMI

Tableau de recueil des informations

Données épidémiologiques				Données d'hospitalisations			ANTECEDENTS		DONNÉES RELATIVES A LA PRESCRIPTION								
Fiche N°	Sexe	Age	Poids	Service	Motif	ATCDs médicaux	ATCDs chirurgicaux	AI	Molécule	Indication retenue	Jugement	Voie	Dose/j	Dose/i	Durée en jours	Coprescription	IPP
1	M	61	70	ORL	Laryngectomie totale (cancer)	Tabagisme	RAS	Corticoides	Solumedrol	Gèdème laryngé	Justifié	Orale		60	12	non	oui
2	M	57	60	Neurochirurgie	Tumeur cérébrale	Goitre	RAS	Corticoides	Solumedrol	Gèdème perilesionnel	Justifié	IV		120	5	non	oui
3	F	31	69	Gynécologie	Kystectomie		RAS	AINS	Profenid	Douleur	Justifié	IM	100		3	non	non
4	F	28	52	Hématologie	Lymphome de Hodgkin	Chimiothérapie	RAS	Corticoides	Solumedrol	protocole chimio	Justifié	IV		100	8	non	oui
5	M	28	55	Hématologie	LNH B	RAS	RAS	Corticoides	Solumedrol	protocole chimio	Justifié	IV		100	8	non	non
6	M	62	67	Pneumologie	Hémoptysie	Tabagisme	RAS	Corticoides	Solumedrol	Névralgie cervico-brachiale	Abusif	IV		120	5	non	non
7	M	27	56	Pneumologie	Crise d'asthme sévère	RAS	RAS	Corticoides	Solumedrol	Crise d'asthme	Abusif	IV		120	5	non	non
8	M	63	55	Pneumologie	ADK Bronchique	Tabagisme	RAS	Corticoides	Solumedrol	Crise d'asthme	Abusif	IV		120	3	non	oui
9	M	61	54	Pneumologie	Epaississement pleural	Tabagisme	RAS	AINS / C	Profenid / Solumedrol	Douleur	Abusif	IV	200	120	?	oui	oui
10	M	70	80	Pneumologie	Exacerbation d'asthme	Tabagisme	RAS	Corticoides	Solumedrol	Crise d'asthme	Justifié	IV		120	5	non	oui
11	M	31	84	Pneumologie	Crise d'asthme sévère	RAS	RAS	Corticoides	Solumedrol	Crise d'asthme	Justifié	IV		120	5	non	oui
12	M	50	75	Neurologie	AVC	RAS	RAS	AINS	Kardégic	Prévention II AVC	Justifié	Orale	160		6	non	oui
13	M	64	55	Gastrologie	RCH	Tabagisme	Ulcère perforé	Corticoides	Solumedrol	Poussée RCH	Justifié	IV		40	21	non	oui
14	F	55	60	Rhumatologie	SPA	HTA	RAS	Corticoides	Solumedrol	Poussée SPA	Justifié	IV		-	-	non	oui
15	F	45	65	Rhumatologie	Poussée SPA	Diabète	RAS	Corticoides	Cortancyl	Suspicion PPR	Abusif	IV		15	18m	non	non
16	M	55	59	Rhumatologie	Poussée SPA	Ortoporose	RAS	AINS	Profenid	Poussée SPA	Justifié	Orale	150		-	non	oui
17	M	61	78	Rhumatologie	HTA	Ulcère	Cholestéctomie	AINS	Profenid	Poussée SPA	Justifié	Orale	150		-	non	oui
18	F	17	55	Cardiologie	Douleur thoracique	RAS	RAS	AINS / C	Prednisonne / kardégic	TAKAYASHU	Justifié	Orale	75	60	> 30	oui	oui
19	M	64	60	Cardiologie	Douleur thoracique	Ulcère	Cholestéctomie	AINS	kardégic	SCA ST +	Justifié	Orale	75		à vie	non	oui
20	F	70	60	Réanimation	Retard de réveil post AG	RCH	RAS	Corticoides	Solumedrol	Anoxie cérébrale	Abusif	IV		80	-	non	oui
21	M	63	68	CHIR viscérale	HID	RAS	RAS	AINS	Profenid	Douleur	Justifié	IV	300		4	non	non
22	M	55	60	Urologie	RTUV (Tm vessie)	Tabagisme	RAS	AINS	Profenid	Douleur	Justifié	IV	300		3	non	non
23	F	45	70	Traumato	Fracture coxale dt	RAS	RAS	AINS	Profenid	Douleur	Justifié	IM	200		7	non	non
24	F	40	61	Traumato	Tumeur du pouce gauche	Goitre	RAS	AINS	Profenid	Douleur	Justifié	IM	200		3	non	non
25	F	70	62	Traumato	PTG Gauche	HTA	PTG dite	AINS	Profenid	Douleur	Justifié	IM	200		3	non	oui
26	M	71	75	Traumato	Fracture du col fémoral G	HTA	RAS	AINS	Profenid	Douleur	Justifié	IM	200		3	non	oui
27	M	38	94	Traumato	Fracture malléole ent G	Maladie coronarienne	RAS	AINS	Profenid	Douleur	Justifié	IM	200		3	non	non
28	M	32	73	Traumato	Double fracture genou D	RAS	RAS	AINS	Profenid	Douleur	Justifié	IM	200		3	non	non
29	M	17	58	Traumato	Fracture malléolaire	RAS	RAS	AINS	Profenid	Douleur	Justifié	IM	200		3	non	non
30	M	43	70	Traumato	Rupture du LCA genou G	RAS	Cataracte	AINS	Profenid	Douleur	Justifié	IM	200		3	non	non
31	M	30	66	Traumato	Polytraumatisé	RAS	RAS	AINS	Profenid	Douleur	Justifié	IM	200		3	non	non
32	M	23	55	Traumato	NP : Fr 1/3 moy ultra	RAS	RAS	AINS	Profenid	Douleur	Justifié	IM	200		3	non	non
33	F	60	67	Traumato	Fr du 1/3 moy ultra	RAS	RAS	AINS	Profenid	Douleur	Justifié	IM	200		3	non	non
34	M	12	45	Traumato	Fr palette humérale G	RAS	RAS	AINS	Profenid	Douleur	Justifié	IM	200		3	non	non
35	F	40	70	Traumato	Scl du canal carpien	RAS	Appendicectomie cholestéctomie	AINS	Profenid	Douleur	Justifié	IM	200		3	non	non
36	F	43	68	Traumato	PTH	RAS	RAS	AINS	Profenid	Douleur	Justifié	IM	200		3	non	non
37	M	64	75	Neurochirurgie	HSDC	RAS	RAS	Corticoides	Hydrocortisone	Gèdème perilesionnel	Justifié	IV		100	5	non	oui
38	F	50	55	Neurochirurgie	TM Cérébrale	RAS	RAS	Corticoides	Solumedrol	Gèdème perilesionnel	Justifié	IV		120	5	non	oui
39	M	53	57	Neurochirurgie	TM Cérébrale	RAS	RAS	Corticoides	Solumedrol	Gèdème perilesionnel	Justifié	IV		120	5	non	non
40	M	60	55	Neurochirurgie	Méningiome	RAS	RAS	Corticoides	Solumedrol	Gèdème perilesionnel	Justifié	IV		120	5	non	non
41	M	63	68	ORL	Paralysie faciale	HTA	RAS	Corticoides	Solumedrol	Paralysie faciale	Justifié	IV		120	10	non	oui
42	M	25	64	Néphrologie	LGM	RAS	RAS	Corticoides	Cortancyl	LGM cortico-sensible	Justifié	Orale		60	> 1mois	non	non
43	M	27	66	CHIR MAXILLO FACIALE	Traumatisme Crâniofaciale	Diabète	RAS	Corticoides	Solumedrol	Gèdème du visage	Justifié	IV		120	?	non	non
44	M	64	80	CHIR MAXILLO FACIALE	Polytraum (trauma de la face)	RAS	RAS	Corticoides	Solumedrol	Gèdème du visage	Justifié	Orale		120	?	non	non
45	M	20	67	ORL	Thyroïdectomie	Tabagisme	RAS	Corticoides	Solumedrol	Prévention paralysie récurrentielle	Abusif	IV		120	10	non	non
46	M	65	75	Neurochirurgie	Tumeur cérébrale	RAS	RAS	Corticoides	Solumedrol	Gèdème perilesionnel	Justifié	IV		120	5	non	oui
47	M	58	63	ORL	Laryngectomie totale (cancer)	Tabagisme	RAS	Corticoides	Solumedrol	Gèdème laryngé	Justifié	IV		80	12	non	oui

DISCUSSION

I. Généralités

Les médicaments anti-inflammatoires se divisent en deux classes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les anti-inflammatoires stéroïdiens (ou corticoïdes).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des molécules qui appartiennent à des familles chimiques de structures hétérogènes et qui n'ont pas de structure chimique stéroïdienne. Ils sont avant tout analgésiques mais aussi antipyrétiques et anti-inflammatoires [7]. Leur structure permet de les distinguer des anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) qui eux, sont des dérivés des hormones stéroïdes de la corticosurrénale, utilisés pour leurs effets anti-inflammatoires, antiallergiques, et immunosuppresseurs.

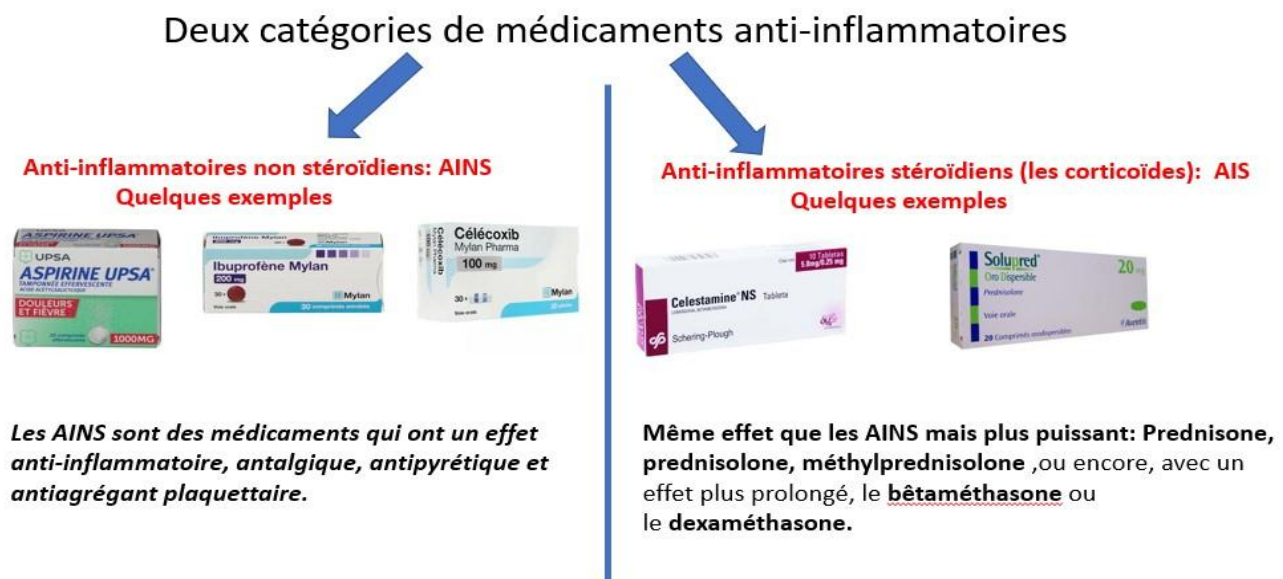


Figure 30 : Catégorie de médicaments anti-inflammatoires [8]

Dans le cadre de notre étude, le taux de prescription des anti-inflammatoires était de 34%. La prescription des AINS a concerné 16% des patients hospitalisés et la prescription des corticoïdes 18%.

II. Mode d'action des anti-inflammatoires :

A. Rappel sur la réaction inflammatoire

1. Définition

La réaction inflammatoire se définit au sens large comme l'ensemble des réactions tissulaires et humorales locales et générales à une agression quelconque portant atteinte à l'intégrité de l'organisme. Généralement protectrice, cette réaction participe aux processus de défense naturelle et à la réparation des tissus lésés. Elle est, le plus souvent, une réponse adaptée strictement contrôlée par de multiples systèmes régulateurs.

2. Phases

La réaction inflammatoire peut être divisée en trois phases [9] :

a. Initiation

Une phase **d'initiation** qui fait suite à un signal de danger d'origine exogène ou endogène et qui met en jeu des effecteurs primaires. Au début, on assiste à une vasoconstriction réflexe, suivie d'une vasodilatation importante et durable avec augmentation de la perméabilité vasculaire et activation locale de la coagulation. Les prostaglandines PGE2 et PGI2 (ou prostacycline) provoquent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire en agissant sur les fibres musculaires lisses des vaisseaux et les cellules endothéliales.

b. Amplification

Une phase **d'amplification** avec la mobilisation et l'activation d'effecteurs secondaires. Ce phénomène est lié à l'action coordonnée, d'une part de facteurs chimiotactiques, d'autre part de molécules d'adhérence exprimées à la surface des cellules sanguines circulantes et sur les autres surfaces de contact.

c. Réparation

Une phase de **réparation** qui tend à restaurer l'intégrité du tissu agressé. La nature du facteur déclenchant et l'efficacité des systèmes de contrôle et de réparation détermineront l'évolution du processus inflammatoire.

3. Rôle des prostaglandines

Après activation des cellules impliquées dans la réponse inflammatoire, on observe une libération d'enzymes et de médiateurs biochimiques [10]. On peut citer parmi ceux-ci, les protéases (dont les phospholipases A et C), les produits du métabolisme oxydatif, les dérivés de l'acide arachidonique (les prostaglandines), les amines vasoactives, le complément, les kinines (impliquées dans l'hémostase), les immunoglobulines, les cytokines, et les neuromédiateurs.

Les prostaglandines occupent une place importante au sein de la réaction inflammatoire aigue. On remarque (tableau 7) la répartition ubiquitaire des prostaglandines au sein des différentes cellules impliquées dans cette réaction inflammatoire. Elles sont synthétisées à partir de l'acide arachidonique (lui-même issu des phospholipides membranaires) grâce à la cyclo-oxygénase (Cox), dont il existe deux isoenzymes [11] :

- ❖ Cox-1, constitutive catalysant la formation de prostaglandines impliquées dans la cytoprotection de la muqueuse gastrique et la préservation de la fonction rénale, ainsi que la production de thromboxane A₂ par les plaquettes (TXA₂, prostaglandine vasoconstrictrice et pro-agrégante)
- ❖ Cox-2, qui est essentiellement une isoenzyme inductible qui conduit à la libération de prostaglandines ayant un rôle pathologique (fièvre, douleur, inflammation, prolifération cellulaire), mais aussi un rôle bénéfique dans divers processus (cicatrisation, fonction rénale, ovulation, etc.). Elle gouverne la synthèse de prostacycline (PGI₂), prostaglandine vasodilatatrice et antiagrégante, par les cellules endothéliales.

Tableau 7 : Cellules et éléments cellulaires impliqués dans la réaction inflammatoire et médiateurs libérés après leur activation [12]

Cellules	Médiateurs
Mastocytes	Histamine, Sérotonine, PG, Leucotriènes.
Plaquettes	Histamine, PG, Leucotriènes, PAF.
Macrophages	PG, Leucotriènes, PAF, (IL1, TNF alpha, IL6, IL8), TGF alpha, Protéases, Radicaux libres oxygénés, PDGF.
Lymphocytes	Interféron, TNF.
Basophiles	Histamine, Leucotriènes.
Neutrophiles	PG, Leucotriènes, PAG, Protéases, Radicaux libres.
Eosinophiles	Leucotriènes.
Cellules endothéliales	PG, PAG, (IL1, TNF, IL6 facteur de coagulation).
Fibroblastes	PG (PGE2), IL6, Protéases, PDGF.
Chondrocytes	Protéases
Hépatocytes	Protéines de la phase aigüe.

B. Mode d'action des AINS

La découverte du principal mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) résulte des travaux de J.R. VANE et son équipe, dans les années 1970 [13].

Les AINS inhibent la cyclo-oxygénase (figure 31) et donc la formation des prostaglandines (PGE₂, PGs...), de la prostacycline (PGI₂), du thromboxane A₂ et de diverses protéases [14].

Tableau 8 : Action des AINS en regard de celle des prostaglandines [15]

Tissus	Enzyme impliquée	Effets des prostaglandines	Effets des AINS
SNC		Elévation du seuil de déclenchement des régulations hypothermisantes	Antipyrétique
Douleur		Transmission de l'influx douloureux	Antalgique
Plaquettes	Cox-1	Via prostacycline antiagrégant Via thromboxane pro-agrégant	Antiagrégant
Estomac	Cox-1	Inhibition des sécrétions acides + augmentation de la sécrétion de mucus	Ulcérogène
Système vasculaire	Cox-1	Vasodilatation	Vasoconstriction
Rein	Cox-1	Si déplétion hydroélectrolytique, vasodilatation pré-glomérulaire	Risque d'augmentation de la créatinine
Bronches		Bronchodilatation	Bronchoconstriction
Inflammation	Cox-2	Douleur, rougeur, chaleur	Anti-inflammatoire
Réparation tissulaire	Cox-2	Cicatrisation (d'un ulcère, d'une colite, entre autres)	Retarde la cicatrisation tissulaire, favorise le risque de perforation et de saignement
Utérus		Contraction	Retarde ou diminue les contractions utérines douloureuses

Les différentes prostaglandines (PGE₂, PGF₂, etc.) vont avoir des actions variables selon les tissus où elles sont synthétisées (tableau 8), et vont intervenir dans la production d'une réponse inflammatoire. Le blocage de leur production par les AINS donnera donc l'effet en miroir de celui des prostaglandines [30].

Les AINS appelés « classiques » inhibent la Cox1 et la Cox2 (constitutive et inducible ou physiologique et pathologique). Les Coxibs sont des inhibiteurs sélectifs de la Cox2 (inductible par un stimulus inflammatoire)

C. Mode d'action des corticoïdes

Les glucocorticoïdes augmentent la synthèse de protéines intracellulaires comme la lipocortine qui inhibe la phospholipase A₂, responsable de la libération d'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires (**figure 1**). La diminution de l'acide arachidonique libre réduit la synthèse des prostaglandines, des thromboxanes, des leucotriènes, ce qui explique au moins partiellement leurs propriétés anti-inflammatoires [17].

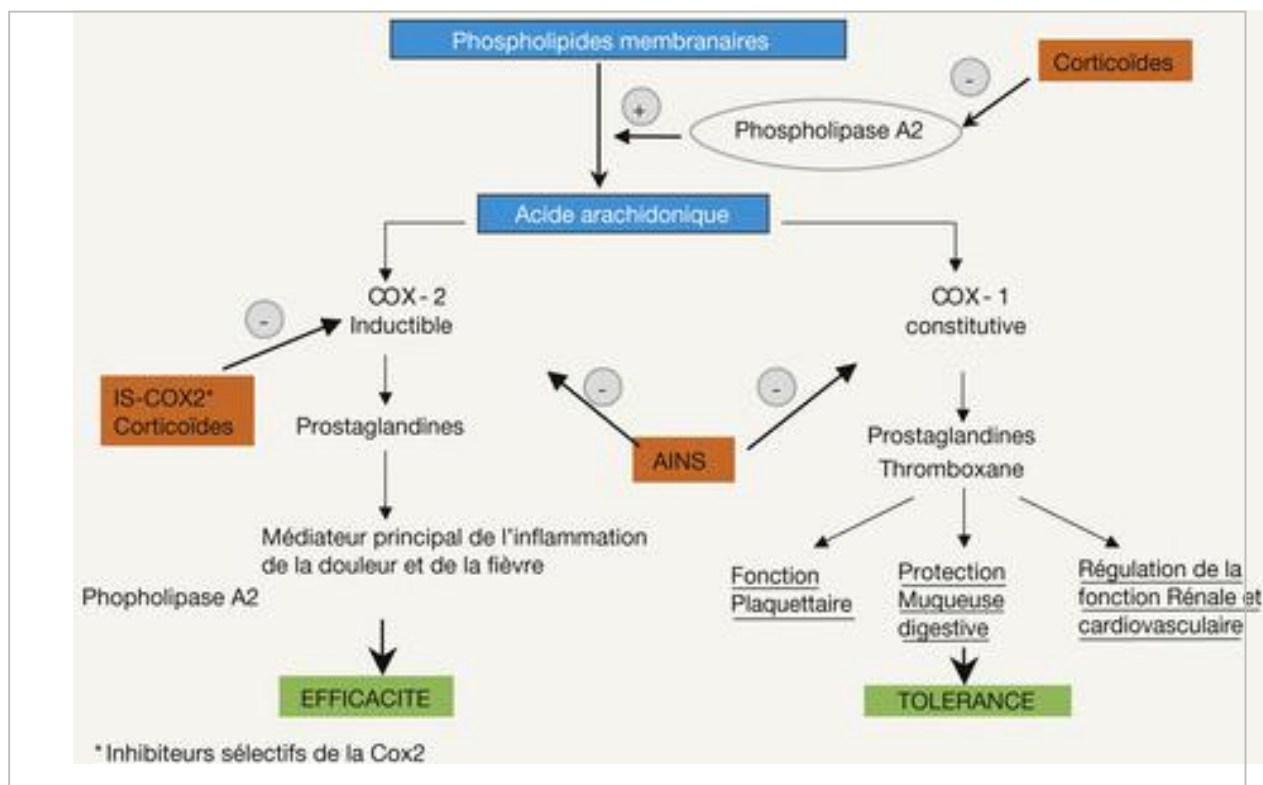


Figure 31 : Mécanisme d'action des anti inflammatoires [18]

III. Les Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)

Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) représentent l'une des classes de médicaments les plus utilisées dans le monde. Chaque année, le nombre de prescriptions contenant des AINS est estimé à 70 millions aux États-Unis, 20 millions en Grande-Bretagne, et plus de 10 millions au Canada et en Australie [19].

Malgré la diversité de leur nature chimique, ils ont tous en commun le fait de contrer les manifestations de la réaction inflammatoire. À cette action, ils associent un effet antalgique, antipyrétique et antiagrégant plaquettaire.

Leurs effets secondaires sont susceptibles de toucher tous les appareils de l'organisme. La plupart se montrent bénins, mais certains peuvent entraîner des conséquences graves d'où l'intérêt d'une prescription rationnelle.

Dans le cadre de notre étude, 16% des patients hospitalisés étaient sous AINS. L'acide acétylsalicylique est utilisé essentiellement pour ses vertus anti-agrégants en faible dose.

Selon une étude réalisée dans la région des Pays de la Loire en France, les AINS représentaient environ 14% de toutes les prescriptions des médecins participants à l'étude [20].

A. Classification des AINS

On peut classer les AINS selon leur famille chimique, leur demi-vie, ou selon leur spécificité anti-Cox [13].

1. Selon la famille chimique et la demi-vie

Tableau 9 : Classification des AINS selon la famille chimique et la demi-vie [11]

Famille chimique	Dénomination commune internationale	Spécialités	Demi-vie plasmique	Particularités
Salicylés	Acide acétylsalicylique	Aspirine Upsa	Courte	<i>Effet anti-inflammatoire (100mg par prise) et antiagrégant à faible dose</i>
	Acétylsalicylate de lysine	Aspégic		
Pyrazoles	Phénylbutazone	Butazolidine	Longue	<i>Effets indésirables hématologiques</i>
Indoliques	Indométacine	Indocid	Courte	<i>Effets indésirables neurosensoriels, hématologiques et hépatiques</i>
	Sulindac	Arthorcine		
Aryl carboxyliques	Diclofénac potassique	Cataflam	Courte	
	Diclofénac sodique	Voltarène	Courte	
	Aceclofénac	Airtal	Courte	
	Acide tiaprofénique	Surgam	Courte	
	Kétoprofène	Profénid Bi-profénid	Courte	
	Aminoprofène	Minalfène	Courte	
	Fénoprofène	Nalgésic	Courte	
	Ibuprofène	Algantil	Courte	<i>Effet anti-inflammatoire à forte dose et antalgique / antipyrétique à faible dose</i>
	Naproxène	Naprosyne	Intermédiaire	
	Flurbiprofène	Cébutid	Courte	<i>Propriété antiagrégante à faible dose</i>
Fénamates	Acide méténamique	Ponstyl		
	Acide niflumique	Nifluril	Courte	<i>Risque de fluorose en cas d'usage prolongé</i>
Oxicams	Piroxicam	Feldène	Longue	<i>Contre-indication avec les AVK</i>
	Ténoxycam	Tilcotil		
	Méloxicam	Mobic		
Coxibs	Célécoxib	Célebrex	Intermédiaire	<i>Contre-indication en cas d'ATCD de cardiopathie ischémique, AVC, AIT, IC</i>
	Etoricoxib	Arcoxia		

Dans le cadre de notre étude, le Kétoprofène était la molécule la plus utilisée notamment pour les douleurs post-opératoires.

Le Kétoprofène revient souvent comme une des molécules les plus prescrites d'après les recherches bibliographiques. Dans une étude française de 2012, les AINS les plus prescrits sont l'ibuprofène (20%) suivi du kétoprofène (15%) [21]. Dans une autre étude de 2015, le kétoprofène était le plus prescrit (37%) [22].

2. Selon la spécificité anti-COX

Le groupe 1 correspond aux inhibiteurs sélectifs de la COX-1. C'est le cas de l'aspirine à faible doses (100 à 300 mg), à visée antiagrégante plaquettaire. Le groupe 2 est celui des inhibiteurs non spécifiques de la COX, représenté par les AINS classiques. Le groupe 3 renferme les inhibiteurs préférentiels de la COX-2, représentés par le méloxicam et le nimésulide. Cette propriété antiCOX-2 est cependant perdue lorsque ces produits sont utilisés à fortes doses. Le groupe 4 comporte les inhibiteurs spécifiques de la COX-2, leurs représentants sont le célécoxib et l'étoricoxib [23].

Dans le cadre de notre étude, seuls les AINS des groupes 1 et 2 étaient utilisés. Les AINS du groupe 1 étaient représentés par l'acide acétylsalicylique à visée antiagrégante plaquettaire. Pour les AINS du groupe 2, seul le kétoprofène était disponible au sein de l'hôpital.

Concernant les coxibs, de grandes études telles que l'étude VIGOR [24] montre que leur usage permet de diminuer de 50% la survenue de complications digestives hautes.

B. Propriétés thérapeutiques

1. Action antalgique

Les AINS sont des antalgiques périphériques. En effet, ils agissent au sein du foyer où les PG jouent un rôle dans la nociception (mécanisme mettant en jeu le blocage de la bradykinine qui déclenche la douleur).

Néanmoins, une action centrale a été démontrée pour certains AINS (kétoprofène). Le mécanisme est méconnu.

Les AINS sont efficaces sur un large éventail de syndromes douloureux par excès de nociception [11] :

- ❖ Aigus : douleurs dentaires, postopératoires, post-traumatiques, céphalées ou migraines, coliques néphrétiques, pathologie ORL, etc.
- ❖ Chroniques : affections rhumatologiques dégénératives, douleurs néoplasiques ; pour ces dernières, ils constituent avec le paracétamol le premier palier de la stratégie thérapeutique préconisée par l'OMS.

Dans le cadre de notre étude, la propriété antalgique était visée dans 78% des indications de prescriptions d'AINS : notamment pour les douleurs fracturaires et les douleurs post opératoires.

2. Action anti-inflammatoire

L'action anti-inflammatoire porte principalement sur la composante vasculaire de la réaction inflammatoire, responsable de la classique tétrade : œdème, douleur, rougeur, chaleur [11].

Cette action requiert généralement à des posologies d'AINS plus élevées que celles nécessaires dans les autres variétés de douleurs ou dans la fièvre.

Parmi nos patients, 9% seulement utilisaient les AINS pour leur propriété anti-inflammatoire, notamment dans le cadre de poussées de SPA.

3. Action antipyrétique

Les pyrogènes provoquent la libération d'IL-1 par les macrophages, ce qui induit la formation des prostaglandines E2 dans l'hypothalamus, provoquant ainsi l'augmentation de la température corporelle. L'inhibition de la formation de ces médiateurs par les AINS, abaisse le seuil du thermostat hypothalamique et permet le retour à la normale de la température corporelle. Ils n'induisent pas d'hypothermie chez le sujet normal [25].

Dans le cadre de notre étude, aucune prescription d'AINS n'a été motivée pour son action antipyrétique.

4. Action antiagrégante

Tous les AINS ont une action antiagrégante, mais surtout l'aspirine. Ils bloquent la thromboxane A2, puissant agent agrégant et vasoconstricteur.

L'effet antiagrégant intervient à faibles doses 100–150 mg/j et persiste environ une semaine après l'arrêt du traitement.

L'action antiagrégante était visée dans 13% des prescriptions d'AINS, notamment en neurologie pour la prévention secondaire d'AVC et en cardiologie dans le cadre d'un SCA ST+.

C. Voies d'administration

1. Voies générales

Ces voies comportent toutes les mêmes risques auxquels s'ajoutent parfois des complications locales particulières [11] :

a. Voie orale

C'est la mieux adaptée aux traitements prolongés. La prise du médicament pendant le repas ralentit sa vitesse d'absorption et améliore rarement la tolérance fonctionnelle digestive ;

b. Voie rectale

Les suppositoires sont résorbés plus irrégulièrement que les formes orales ;

c. Voie intramusculaire

Cette voie est surtout intéressante quand l'administration orale est impossible, dans un contexte d'urgence, vu sa rapidité d'action (colique néphrétique). Son emploi en rhumatologie est en revanche discutable : elle n'est pas intrinsèquement plus efficace que la voie orale, mais l'effet placebo est plus marqué, et elle ne met pas à l'abri des complications systémiques, notamment digestives, des AINS, tout en comportant un risque de nécrose ou d'abcès de la fesse. En pratique, il faut limiter son usage à des cures brèves de 2 ou 3 jours ;

d. Voie intraveineuse

Selon les AMM, cette voie est réservée à des indications particulières telles que le traitement de la douleur postopératoire ou le traitement des crises de colique néphrétique.

Dans le cadre de notre étude, aucun traitement AINS par voie rectale n'a été recensé. La voie intramusculaire est la plus représentative avec 71% des cas, suivi de la voie orale (19%), puis la voie intraveineuse (10%).

2. Voies locales

Les applications de gels ou de pommades d'AINS peuvent suffire à soulager les douleurs liées à une entorse bénigne, une contusion, une tendinite, une arthrose de petites articulations.

Ces formes exposent à des réactions d'hypersensibilité locales, voire générales du fait d'un faible passage systémique de l'AINS [11].

L'utilisation de la voie locale est le plus souvent prescrite en ambulatoire, de ce fait aucun traitement AINS par voie locale n'a été recensé dans notre étude.

D. Principaux effets indésirables

Une des principales préoccupations avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens reste leurs effets secondaires, en particulier les effets sur l'hémostase et le saignement, l'infection, le tractus digestif et le rein [2].

Chaque AINS peut entraîner des effets indésirables qui lui sont propres. Tous ont, en outre, un certain nombre d'effets indésirables communs qui peuvent s'expliquer par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines.

La prévention de la toxicité des AINS repose sur un dogme qui est que la diminution du risque n'est jamais sa suppression, ce qui implique de mûrement peser le rapport bénéfice-risque de chaque prescription.

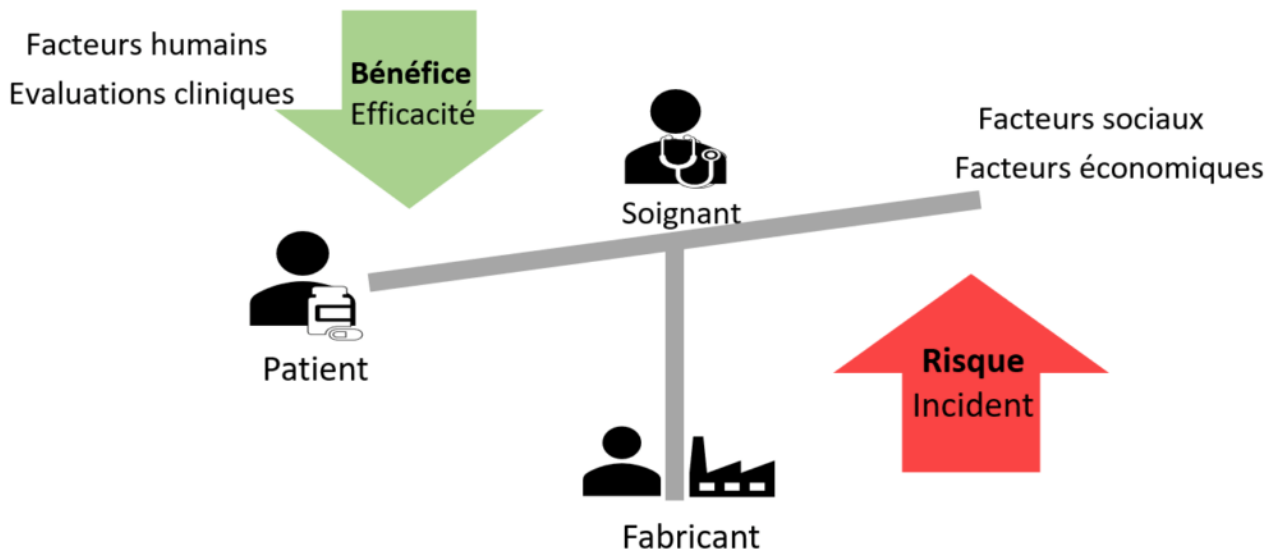


Figure 32 : Rapport bénéfice–risque en prescription d'AINS [26]

1. Complications digestives

Dans le monde, 260 000 hospitalisations et 26 000 décès par an seraient consécutifs à l'utilisation des AINS, majoritairement du fait de la survenue d'hémorragies digestives [1].

D'après la méta-analyse [27] de S.E. Gabriel, la prise d'AINS multiplierait globalement le risque moyen d'U–H–P (ulcères, hémorragies ou perforations digestives) par 2,7. Ce risque est multiplié par 4,8 chez les personnes ayant des antécédents de complications gastro–duodénales sévères. Chez les sujets de plus de 65 ans, la prise d'AINS multiplie le risque d'U–H–P par 5,5.

La toxicité digestive des AINS non sélectifs n'est pas limitée à l'estomac et au premier duodénum mais s'exerce également en aval au niveau de l'intestin grêle, du côlon et du rectum [28].

a. Toxicité gastroduodénale

Les effets indésirables gastro–duodénaux des AINS peuvent être regroupés en trois catégories [11] : les troubles dyspeptiques, les lésions endoscopiques (érosions, ulcères) et les complications digestives graves (hémorragies, les perforations et les sténoses). On pourra y regrouper les ulcères gastro–duodénaux

symptomatiques (et pour certains auteurs, les gastrites érosives sévères), formant alors l'U-H-P (ulcères, hémorragies ou perforations digestives). Le risque de lésions gastriques liées aux AINS est majeur au cours des trois premiers mois.

Les principales circonstances prédisposantes sont [28] :

- ❖ Une posologie élevée d'AINS ;
- ❖ Le grand âge : la plupart des études suggère que l'âge supérieur à 60 ans majore le risque de toxicité digestive d'un facteur 2 à 3,5 ;
- ❖ Infection par *Helicobacter pylori* ;
- ❖ Un antécédent d'ulcère ou d'hémorragie digestive : le fait d'avoir eu un UGD multiplie le risque de lésion digestive sous AINS par 2 à 3 ;
- ❖ La prise concomitante d'un anticoagulant ;
- ❖ D'un corticoïde ou d'un autre AINS, y compris de l'aspirine à dose antiagrégante : le risque digestif est majoré de 2 à 3 pour l'aspirine à dose faible (inférieur à 300mg/jour) et de 1,5 à 2 pour le clopidogrel.

Dans notre étude, les patients sous AINS âgés de plus de 60ans représentent 4 % de notre échantillon. Une attention particulière doit être de mise pour cette tranche d'âge pour prévenir les lésions intestinales secondaires par la coprescription d'une protection gastro-intestinale (IPP).

b. Toxicité intestinale

Cette toxicité peut conduire au niveau de l'intestin grêle à :

- ❖ Une entéropathie infraclinique qui conduit à une accélération de transit (diarrhée) et inhibition de l'absorption de l'eau et d'électrolytes au niveau de l'intestin grêle [29] [30].
- ❖ Une entéropathie compliquée [31] : à type d'ulcérations, de sténoses (risque d'occlusion), de perforations ou plus rarement d'hémorragies. Elle peut entraîner une hypoalbuminémie profonde et une carence en fer en particulier chez les sujets âgés.

Au niveau du côlon, cette toxicité peut entraîner :

- ❖ Des atteintes recto-coliques de novo : colite aspécifique, ulcères coliques, sténoses coliques, colite segmentaire ischémique (sujets âgés) et colite collagène.
- ❖ Des complications d'une affection préexistante : perforation ou hémorragie sur diverticulose colique [32], poussée de maladie de Crohn, poussée de RCH [33].

2. Complications rénales

Les effets rénaux des AINS peuvent être cliniques ou biologiques, bénins ou sévères. De nombreuses publications ont confirmé l'impact rénal de ces médicaments, mais il est encore impossible de préciser si l'action des AINS est un effet secondaire néphrotoxique ou si elle est la rançon de leur efficacité, c'est-à-dire une des conséquences de leur principale propriété qui est l'inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Les effets rénaux des AINS peuvent être classés en 2 groupes [34] [35] : Les atteintes hémodynamiques par inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales et les atteintes organiques toxiques ou immuno-allergiques.

a. Les atteintes rénales hémodynamiques

Les prostaglandines sont présentes au niveau des artérioles, glomérules, tubules, cellules interstitielles et au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire.

Dans les conditions physiologiques (sujet normo-volémique à fonction rénale normale), elles modulent peu la fonction rénale.

Cependant, en cas d'activation du système rénine angiotensine par une restriction de sel ou par une cause provoquant une hypoperfusion rénale (déshydratation, hypovolémie efficace, prise de diurétiques, IEC, ARA II, sténose des artères rénales), l'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS va entraîner au niveau du glomérule, une diminution du débit de filtration glomérulaire par blocage du mécanisme de vasodilatation de l'artériole afférente. Ce qui va induire une hypoperfusion rénale, majorée par la prise d'IEC ou d'ARA II concomitante ou par un état de déshydratation.

Et au niveau du tubule, ils entraîneront une rétention hydrosodée car les PG permettent la sécrétion d'eau et de sodium.

Ainsi les AINS peuvent entraîner une insuffisance rénale fonctionnelle surtout chez les patients ayant une hypovolémie efficace (insuffisance cardiaque, syndrome néphrotique, cirrhose), et une rétention hydro sodée se traduisant par des œdèmes des membres inférieurs, une augmentation de la pression artérielle ou la décompensation d'une cardiopathie congestive.

b. Les atteintes organiques :

Elles sont plus rares et souvent favorisées par l'utilisation au long cours des AINS : La néphropathie interstitielle aiguë et la nécrose papillaire.

Dans notre étude, nous avons noté une aggravation de la fonction rénale chez un seul patient. Néanmoins cette aggravation est multifactorielle, le patient était aussi sous aminosides. Il faut toujours peser la balance du bénéfice risque pour chaque médicament et penser au risque additif ou de synergie potentialisatrice en cas d'association.

3. Complications cardiovasculaires

Les prostaglandines synthétisées par COX-2 diminuent la réabsorption du sodium dans l'anse de Henlé et, partant, tous les AINS entraînent une rétention hydrosodée, susceptible de générer [36] :

- ❖ Des œdèmes des membres inférieurs (2 – 4%) ;
- ❖ Une hypertension artérielle de novo ou une perte d'efficacité du traitement antihypertenseur en cours ;
- ❖ Une décompensation d'une insuffisance cardiaque congestive préexistante.

Par ailleurs, tous les AINS semblent susceptibles de favoriser les accidents thrombotiques (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) par le biais d'une augmentation de la pression artérielle systolique [37].

Les coxibs comporteraient un surcroît de risque découlant de leur mécanisme d'action qui conduit au déséquilibre de la balance TXA₂/PGI₂, au détriment de cette dernière.

Avec les AINS sélectifs de la Cox-2 ou coxibs (célécoxib, étoricoxib et parécoxib), des études ont suggéré que ce surrisque concernerait plus particulièrement les patients présentant des antécédents récents (angor, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire). Avec les AINS non sélectifs (AINS conventionnels), le surrisque se manifesterait plus particulièrement à posologies élevées et lors d'utilisation à long terme [37].

En conséquence, les patients présentant une hypertension artérielle non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique avérée, une artériopathie périphérique et/ou une pathologie vasculaire cérébrale, ainsi que ceux présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, doivent faire l'objet d'une évaluation approfondie avant la prescription de tout AINS. Les AINS classiques semblent avoir une toxicité variable d'une molécule à l'autre. Ainsi, pour certains, le naproxène entraînerait un peu moins de complications thromboemboliques que l'ibuprofène, le célécoxib ou le diclofénac, chacun pris à la dose maximale autorisée.

En chirurgie, que ça soit en post-opératoire ou pour une cause traumatologique, nous avons remarqué que la prescription des AINS est quasi-systématique. Cette pratique louable d'un côté car elle se cadre dans le principe de l'analgésie multimodale mais une vigilance doit être de mise en faisant attention aux contre-indications absolues et/ou relatives. A ce sujet, rappelons le cas de deux sujets ayant des antécédents d'AVC ischémique et de coronaropathie et qui recevaient des AINS.

4. Complications allergiques

Les manifestations d'"intolérance" n'épargnent aucun AINS et traduisent une hypersensibilité soit authentiquement immuno-allergique soit liée à un terrain particulier. Elles se traduisent par un prurit, des éruptions urticariennes ou non, un bronchospasme, une rhinite et dans une moindre mesure un œdème de Quincke et des réactions anaphylactiques. Des manifestations plus graves à type de dermites bulleuses (syndrome de Stevens Johnson et de Lyell) sont exceptionnelles [38].

5. Complications hépatiques

Les AINS peuvent être à l'origine d'hépatites médicamenteuses [39]. Tous les AINS, quelle que soit leur structure chimique, sont hépatotoxiques, avec une fréquence plus élevée chez le sujet âgé et une gravité variable [40].

Il existe 2 mécanismes [41] :

- ❖ Direct : hépatotoxicité intrinsèque dose dépendante responsable d'une nécrose hépatocytaire et cytolysse hépatique, majorée par d'autres traitements hépatotoxiques comme le paracétamol ou en cas d'insuffisance rénale associée ;
- ❖ Indirect, d'origine immuno-allergique.

On évoquera les effets hépatotoxiques devant des signes cliniques tels que l'asthénie intense, des douleurs abdominales, des vomissements. Ils imposeront un dosage biologique des fonctions hépatiques.

6. Complications hématologiques

Les complications hématologiques comprennent de rares neutropénies et thrombopénies, et d'exceptionnelles agranulocytoses. Elles sont surtout l'apanage des dérivés pyrazolés [42].

Les AINS inhibiteurs de la COX-1 plaquettaire perturbent les tests d'agrégation plaquettaire. Mais seulement l'aspirine à faible dose allonge le temps de saignement.

L'action antithrombotique de l'aspirine, ne dispense pas de la co-administration d'un AINS classique avec l'aspirine à faible dose si le terrain cardiovasculaire du malade l'impose.

Il est à signaler que beaucoup de patients sont opérés alors qu'ils sont sous anti-agrégants type acide acétylsalicylique ce qui interpelle quant au respect des recommandations des sociétés savantes à ce propos.

7. Complications neurosensorielles

Les troubles neurosensoriels à type de céphalées, de vertiges et d'acouphènes s'observent en particulier avec les dérivés indoliques (indométacine par exemple) aux posologies usuelles. Ils sont aussi la marque d'un surdosage d'aspirine [23].

8. Complications gynéco-obstétricales

Administrés en fin de grossesse, les AINS peuvent accroître la durée de la gestation, mais également allonger la durée du travail et en diminuer l'efficacité. Administrés au cours du 3e trimestre, ils peuvent entraîner une fermeture précoce du canal artériel se traduisant, à la naissance, par une hypertension artérielle pulmonaire. Pendant la gestation, la béance du canal artériel serait assurée par une production importante de PGE2 [43].

Les AINS sont d'ailleurs utilisés pour traiter la persistance anormale du canal artériel.

E. Recommandations de bonne pratique en matière de prescription des AINS

Toute prescription d'AINS doit au préalable faire l'objet d'une évaluation personnalisée du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'indication, le terrain physiopathologique du malade et les médicaments en cours.

Il existe différents référentiels médicaux sur les modalités d'une prescription codifiée des AINS. Ces derniers définissent une série de recommandations et de précautions à prendre avant, pendant et après la prescription d'un AINS.

Avant la prescription, il est nécessaire d'évaluer le risque digestif en recherchant des antécédents d'ulcères/saignement digestif ou de perforation, d'évaluer le risque cardiovasculaire en recherchant les facteurs de risque cardiovasculaire et les antécédents cardiovasculaires du patients (IDM, AOMI, AVC, insuffisance cardiaque...) et d'évaluer le risque rénal par le biais de la clairance de la créatinine et la prise en compte des co-prescriptions telles que les IEC, ARAII ou diurétiques [44] [45].

Pendant la prescription, il est recommandé de choisir un AINS qui respecte l'AMM, à la dose minimale efficace et pendant la durée la plus courte possible, en respectant les contre-indications, les précautions d'emploi et les interactions médicamenteuses (autre AINS, antiagrégant plaquettaire, AVK, corticoïdes, IRS, diurétiques, IEC, ARAII ...) [44].

Après la prescription, outre les effets digestifs et cutanés, il est recommandé de surveiller l'apparition d'effets indésirables cardiovasculaires (prise de poids, œdème des membres inférieurs, douleur thoracique, dyspnée ...) et de manifestations infectieuses [44].

1. Respecter les indications

Tous les AINS n'ont pas les mêmes indications. Ces indications reflètent les pathologies dans lesquelles l'efficacité de chaque molécule a été démontrée. Il est donc important de les respecter [46].

Dans notre étude, et sur la base des données de littérature, aucune prescription abusive d'AINS n'a été retenue.

Les causes traumatologiques et post-opératoires étaient le principal motif de prescriptions d'AINS soit 78%. Ce même constat est partagé par une étude réalisée dans le cadre d'un travail de thèse en France [22].

2. Respecter les contre-indications

Il existe des contre-indications communes à tous les AINS. Certains AINS ont par ailleurs des contre-indications spécifiques en raison de leur profil de risque particulier [46].

Tableau 10 : Les contre-indications des AINS [46]

Tous les AINS		– ulcère gastro-duodéal évolutif – antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (au moins 2 épisodes objectivés) – insuffisance hépatocellulaire sévère – Antécédents de saignement ou de perforation digestifs survenus sous AINS – insuffisance cardiaque sévère – insuffisance rénale sévère
Contre-indications supplémentaires	– Coxibs – Diclofénac	– cardiopathie ischémique avérée – artériopathie périphérique – antécédent d'accident vasculaire cérébral
	– Etoricoxib	– hypertension artérielle non contrôlée
Grossesse	– Coxibs	– Pendant toute la durée de la grossesse
	– Autres AINS	– Dès le début du 6 ^{ème} mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée)

En analysant le profil de nos patients et leurs antécédents et en tenant compte des contre-indications des AINS dictées par l'ANSM [46], nous invitons nos confrères chirurgiens à une attention particulière lors de la prescription des AINS chez certains patients qui peuvent associer des âges extrêmes (fractures du col du fémur...) et des comorbidités rendant cette thérapeutique à grand risque (rénal, cardiovasculaire...). Des brochures instructives couronnent ce travail à cette finalité (annexes).

3. Prendre en compte le risque d'interaction médicamenteuse

Il faut prendre en compte le risque d'interaction médicamenteuse [45] :

- ❖ Ne pas coprescrire deux AINS, y compris coxib ou aspirine (hormis à dose antiagrégante plaquettaire).
- ❖ Prendre en compte la potentialisation des effets sur la crase sanguine en cas d'association à un anticoagulant.
- ❖ Prendre en compte le risque hémorragique digestif en cas d'association avec un antiagrégant plaquettaire (y compris l'aspirine à dose antiagrégante), un antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine.
- ❖ Ne pas associer un AINS, y compris un coxib, à une corticothérapie, sauf dans certaines maladies de système en phase évolutive (lupus érythémateux disséminé, angéites nécrosantes, certaines polyarthrites rhumatoïdes...) ; dans ce cas, le risque d'hémorragie et d'ulcération digestive devra être pris en compte.

Dans le cadre de notre étude, aucune coprescription de 2 ou de plusieurs AINS n'a été identifiée. Par ailleurs, 2 patients étaient traités à la fois par un AINS et un corticoïde, soit 4% des prescriptions. A titre d'exemple, un patient associait le kétoprofène et la méthylprednisolone.

Un patient âgé était sous IEC et AINS, cette association encourt une majoration du risque de l'insuffisance rénale aigue.

Une étude de Pharmacovigilance en France entre 2008 et 2010 a montré que l'interaction entre un AINS et un IEC, ARA 2 ou diurétique entraînait le plus fréquemment une insuffisance rénale aigue (20.7%) [47].

Tableau 11 : Les interactions médicamenteuses des AINS

AINS	Ne pas associer deux AINS, y compris l'aspirine à dose anti-inflammatoire
Anticoagulant oral	Majoration du risque hémorragique : –Piroxicam et aspirine à dose anti-inflammatoire : association contre-indiquée –autres AINS : association déconseillée. Quand indispensable, elle nécessite une surveillance clinique étroite, voire biologique.
Antiagrégant plaquettaire (y compris aspirine à dose antiagrégante)	Majoration du risque d'hémorragie digestive. <i>Les patients sous aspirine à dose antiagrégante plaquettaire doivent être avertis des risques de l'automédication avec l'aspirine ou un autre AINS.</i>
Antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS)	Majoration du risque d'hémorragie digestive
Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), diurétique, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA 2)	Risque d'insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté)
Corticothérapie	Majoration du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale.
Médicaments susceptibles de favoriser une hyperkaliémie (IEC, ARAII, héparines, ciclosporine, tacrolimus et triméthoprim en particulier diurétiques hyperkaliémisants, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium.	

4. Prescrire un IPP dans les situations à risque

La prescription d'un antisécrétoire en association aux AINS ne se justifie que dans des situations à risque clairement identifiées [48] :

- ❖ Plus de 65 ans ;
- ❖ Antécédent d'ulcère gastrique ou duodénal, compliqué ou non. Dans ce cas, une infection à *Helicobacter Pylori* doit être recherchée ;
- ❖ Association à un antiagrégant plaquettaire, notamment l'aspirine à dose faible et le clopidogrel et/ou les corticoïdes et/ou un anticoagulant (tout en rappelant que ces associations doivent être évitées).

Les IPP seront utilisés à demi-dose (sauf oméprazole pleine dose), il n'y a pas de bénéfice clinique supplémentaire à prescrire une pleine dose [49] :

- ❖ Esoméprazole : à demi-dose, soit 20 mg/j jusqu'à la fin du traitement par AINS ;
- ❖ Lansoprazole : à demi-dose, soit 15 mg/j jusqu'à la fin du traitement par AINS ;
- ❖ Oméprazole : à pleine dose, soit 20mg/j jusqu' à la fin du traitement par AINS ;
- ❖ Pantoprazole : à demi-dose, soit 20 mg/j jusqu'à la fin du traitement.

Dans le cadre de notre étude, et en tenant compte des recommandations de bonne pratique [48], nous avons identifié les situations à risque nécessitant une prescription d'IPP chez les patients sous AINS ; 2 patients étaient âgés de plus de 65ans, 1 patient avait un antécédent d'ulcère gastrique traitée, 1 patient associait un AINS et du Clopidogrel, et 2 patients étaient traités à la fois par un AINS et un corticoïde. Dans toutes ces situations, un IPP était prescrit.

En dehors de ces situations, l'utilisation des IPP ne doit pas être systématique. Dans le cadre de notre étude, deux prescriptions n'étaient pas recommandées, il s'agit de deux patients âgés de moins de 65 ans n'ayant aucun antécédent particulier et ne recevant aucun traitement autre que l'AINS.

Une étude réalisée en France avait démontré que la protection gastrique en association aux AINS concernait environ 15% des patients [20], contre 35% dans le cadre de notre étude.

IV. Les corticoïdes :

L'introduction de la corticothérapie depuis 1948 a été à l'origine d'une véritable révolution thérapeutique, transformant la vie de nombreux patients atteints de pathologies inflammatoires et auto-immunes.

La corticothérapie couvre un très large panel d'indications allant de l'eczéma de contact à la greffe d'organe. On estime ainsi que dans la population générale, environ 1% des individus sont traités par GC [4] [50].

Les voies d'administration sont également très variées, allant du collyre à l'injection intraveineuse. Là où certaines molécules ne sont utilisées que dans des pathologies aiguës et d'autres dans les cas chroniques, la corticothérapie, elle, peut être utilisée en traitement de courte ou de longue durée [51].

L'enthousiasme qu'a suscité la corticothérapie a vite été contre balancé par ses effets secondaires cliniques et/ou biologiques dont certains peuvent mettre en jeu le pronostic fonctionnel ou vital des patients tels que l'ostéoporose, les infections, le diabète, l'hypertension artérielle, les troubles ioniques...etc.

Après plus d'un demi-siècle d'utilisation et malgré les nombreux effets indésirables, les glucocorticoïdes sont des molécules dont ne saurait se passer la médecine actuelle. Cependant, une parfaite connaissance de leurs indications et de leurs complications est absolument indispensable pour éviter toute prescription abusive [51].

Dans le cadre de notre étude, 18% des patients hospitalisés sont sous corticoïdes.

A. Classification des corticoïdes

1. Corticoïdes naturels

Ces hormones naturelles sont sécrétées par les glandes surrénales à partir du cholestérol et leur synthèse est placée sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien.

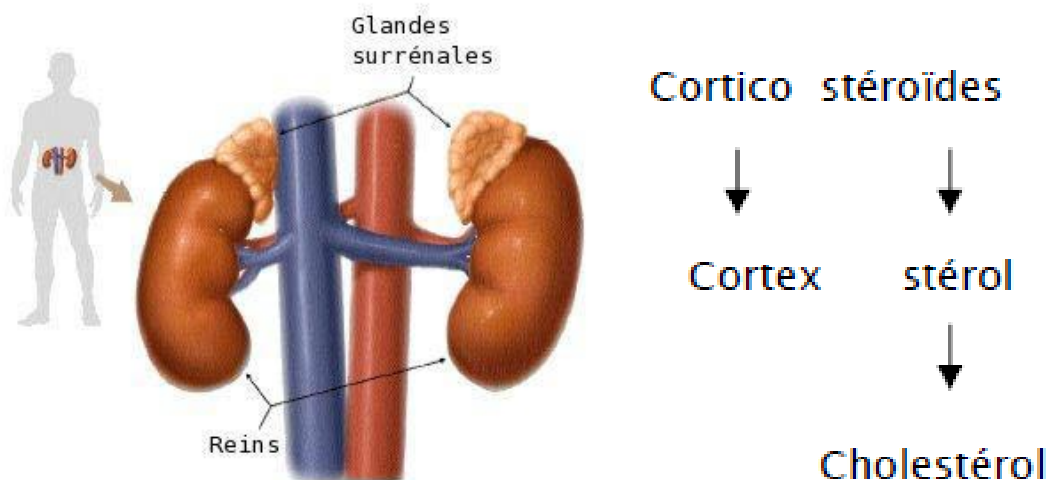


Figure 33 : Situation anatomique de la glande surrénale [52]

Les deux glandes endocrines sont formées chacune de deux parties qui ont chacune des origines cellulaires différentes [53].

a. La médullosurrénale :

Ganglion sympathique dénué de fibres post-synaptiques, dont les cellules assurent la synthèse des catécholamines.

b. La corticosurrénale :

Comporte trois zones qui sécrètent chacune, à partir du cholestérol, un type d'hormone stéroïdienne :

- ❖ Les glucocorticoïdes : régulent essentiellement le métabolisme glucolipidique et protéique.
- ❖ Les minéralocorticoïdes : régulent la rétention hydro sodée et la kaliurèse.
- ❖ Les androgènes telle la DHEA.

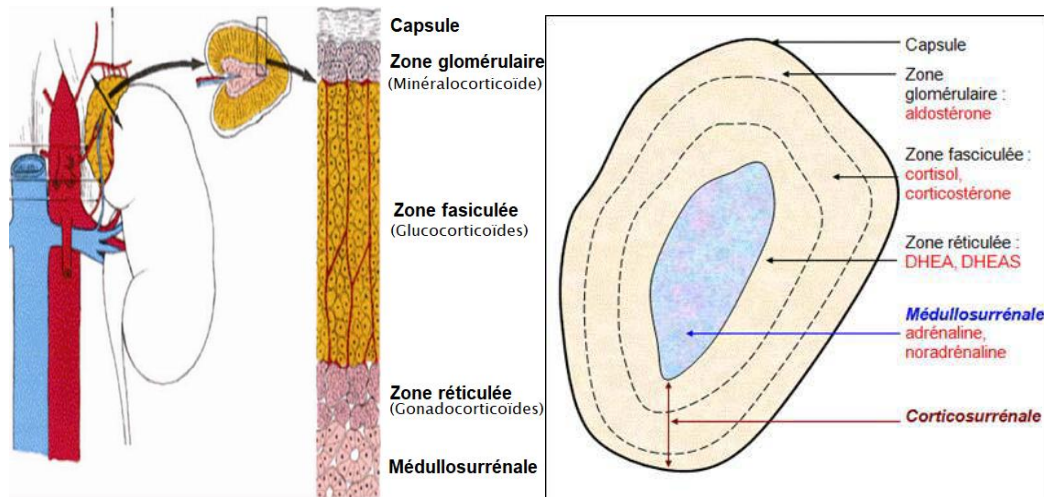


Figure 34 : Structure interne de la glande surrénale [54]

2. Corticoïdes de synthèse

Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou glucocorticoïdes sont des dérivés synthétiques des hormones naturelles, cortisol et cortisone — dont ils se distinguent par un pouvoir anti-inflammatoire plus marqué et, à l'inverse, un moindre effet minéralocorticoïde [23].

Dans le cadre de notre étude, 18% des patients hospitalisés étaient sous corticoïdes.

Il est admis que la durée d'action du glucocorticoïde, historiquement appelée « demi-vie biologique » (tableau 12) correspond à la durée de l'inhibition de l'axe corticotrope.

Les corticoïdes dont la durée d'action est moyenne (demi-vie biologique 12–36 heures) sont actuellement les dérivés les plus maniables, les molécules de référence en thérapeutique étant la prednisone, la prednisolone et la méthylprednisolone. Le tableau 12 fait état des équivalences anti-inflammatoires actuellement admises, mais qui restent en partie théorique [55].

Tableau 12 : Caractéristiques pharmacologiques des principaux corticoïdes

Nature	Spécialités	Effet AI	Effet minéralo-corticoïde	Demi-vie biologique	Présentations et dosage
Cortisol (hormone naturelle de référence)	Hydrocortisone	1	1	8-12h	Comprimés 5 mg Suspension injectable voie locale 25mg ou 25mg/ml Poudre lyophilisée IM-IV 100 mg
Prednisone	Cortancyl	4	0,8	18-36h	Comprimés 1 ou 5 mg Comprimés sécables 20 mg
Prednisolone	Solupred	4	0,8	18-36h	Comprimés sécables 5mg Suspension injectable voie locale 25 mg ou 25 mg/ml Comprimés effervescents 5 ou 20mg
Méthylprednisolone	Médrol	5	0,5	18-36h	Comprimés sécables 4 mg et 16 mg Suspension injectable IM ou voie locale 20 mg, 40 mg, 80 mg, 120 mg ou 500 mg Préparation inject. IM, IV, et solution pour usage parentérale, 20 mg, 40 mg, 120 mg, 500 mg et 1g.
Bétaméthasone	Célestène Diprostène	25-30	0	36-54h	Comprimés 2 mg, Solution injectable IM, IV, ou voie locale 4 mg, Suspension injectable
Dexaméthasone	Décadron	25-30	0	36-54h	Comprimés sécables 0,5 mg Soluté injectable IM, IV, voie locale 4 mg ou 20 mg

Tableau 13 : Equivalence des corticoïdes – La prednisone sert de référence

Prednisone	5 mg
Cortisone	25 mg
Hydrocortisone	20 mg
Prednisolone	5 mg
Méthylprednisolone	4 mg
Bétaméthasone	0,75 mg
Dexaméthasone	0,75 mg

Dans le cadre de notre étude, la méthylprednisolone (Solumédrol®) était la molécule majoritairement utilisée à l'hôpital, suivi par prednisone (Cortancyl®).

Selon une étude réalisée en 2011, le glucocorticoïde le plus prescrit en Grande-Bretagne était la prednisolone (89,9 %), suivi de la dexaméthasone (5,1 %) [56].

Il est à rappeler l'intérêt d'enrichir l'arsenal thérapeutique de notre hôpital avec les autres spécialités de corticothérapie, notamment la dexaméthasone dont les vertus ne cessent d'apparaître comme en témoignent certaines publications lors de la pandémie Covid 19.

B. Propriétés thérapeutiques :

L'action anti-inflammatoire, immunosuppressive et antiallergique des corticoïdes permet le traitement de nombreuses pathologies ORL, pneumologiques, rhumatologiques et dermatologiques. Les mécanismes au niveau moléculaire sont tous intriqués permettant ces activités différentes [57] [58].

Dans le cadre de notre étude, nous avons remarqué la prescription de corticothérapie à visée antalgique pour des névralgies cervico-brachiales accompagnant les cancers bronchiques. Les corticoïdes n'ayant pas de propriété antalgique, cette indication s'avère non judicieuse.

1. Action anti-inflammatoire

Cet effet commence à la dose de 0,1 mg/kg/jour d'équivalent Prednisone. Les GC sont très efficaces dans le traitement des maladies inflammatoires qu'elles soient aiguës ou chroniques (rhinite, asthme, polyarthrite rhumatoïde...). Leur action anti-inflammatoire s'exerce à différents niveaux de la cascade inflammatoire

et les GC vont ainsi inhiber les symptômes caractéristiques que sont, la rougeur, l'œdème, la douleur et la fièvre. Ils vont également agir au niveau des facteurs biologiques de l'inflammation, comme la vitesse de sédimentation et le fibrinogène [59].

Les glucocorticoïdes vont agir au niveau des trois dernières phases de l'inflammation. Au niveau de la phase vasculaire, ils vont agir de façon à limiter la vasodilatation et s'opposer à l'augmentation de la perméabilité capillaire en provoquant une diminution des œdèmes et des douleurs. Également, ils induisent la synthèse de lipocortine bloquant la phosphatase A2 ce qui inhibe la production des médiateurs pro-inflammatoires cellulaires : prostaglandines et leucotriènes (figure ci-bas). Lors de la phase cellulaire, l'auto-entretien de l'inflammation est limité par la réduction du chimiotactisme empêchant l'afflux de leucocytes ainsi que la phagocytose qui en découle. Au stade de la phase de réparation, les glucocorticoïdes affectent la prolifération de la trame du tissu conjonctif [57] [60].

En résumé, l'activité anti-inflammatoire des corticoïdes s'exerce sur les différentes phases de la réaction inflammatoire et se manifeste dès les faibles doses. L'importance de cette propriété varie selon le dérivé, parallèlement à la durée de l'effet freinateur de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou demi-vie biologique (tableau 12). En l'absence d'un processus inflammatoire, les corticoïdes (contrairement aux AINS) n'ont pas d'effet antalgique [11].

Dans le cadre de notre étude, les corticoïdes étaient prescrits pour leur action anti-inflammatoire dans 62% des cas, essentiellement dans le cadre des exacerbations d'asthme et des poussées de SPA et de RCH.

2. Action immunosuppressive

Pour obtenir une immunosuppression, les posologies devront être plus élevées que pour obtenir une action anti-inflammatoire et la prescription sera obligatoirement de longue durée. Cet effet va être utilisé dans les maladies auto-immunes (maladie de Horton, lupus érythémateux disséminés...) ainsi que dans les greffes d'organes pour prévenir le rejet du greffon [57].

Trois étapes composent l'activation du système immunitaire :

- ❖ La présentation de l'antigène aux lymphocytes T par les cellules présentatrices d'antigènes (CPAg) ;
- ❖ La prolifération de lymphocytes activés par IL-2 ;
- ❖ La différenciation des lymphocytes CD8+ en effecteurs cytotoxiques et des lymphocytes B en plasmocytes qui vont produire des anticorps.

Les GC vont agir sur plusieurs étapes de cette activation :

- ❖ Diminution de la présentation de l'antigène en agissant directement sur les CPAg (diminution de complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) II sur leurs surfaces) ;
- ❖ Diminution de la production d'IL-2 et donc diminution de la prolifération lymphocytaire (lymphopénie transitoire) ;
- ❖ Diminution de la production d'IL-1 et d'interféron gamma par les macrophages.
- ❖ La dexaméthasone va diminuer l'activation des cytotoxiques et va diminuer la lyse par apoptose qu'ils provoquent sur les cellules cibles ;
- ❖ L'ensemble de ces phénomènes va induire une diminution de la réponse immunitaire.

De façon générale, les doses les plus faibles inhibent les réactions de l'immunité et les plus fortes vont avoir une action sur l'immunité humorale [57].

L'action immunosuppressive était visée dans 8% des prescriptions, notamment en ORL pour une paralysie faciale auto-immune.

3. Action anti-allergique

Les effets antiallergiques des corticoïdes reflètent leurs activités anti-inflammatoires en général. Ces effets incluent l'inhibition des cytokines et la sécrétion d'autres médiateurs, inhibition de l'amorçage des leucocytes chez les éosinophiles et les neutrophiles, réduction de la perméabilité vasculaire, inhibition du métabolite de l'acide arachidonique et libération de facteur d'activation plaquettaire (PAF), effets synergiques ou permissifs sur les réponses à d'autres médiateurs, tels que catécholamines et autres hormones analogues à des hormones endogènes molécules, et la modulation des systèmes enzymatiques impliqués dans inflammation [61].

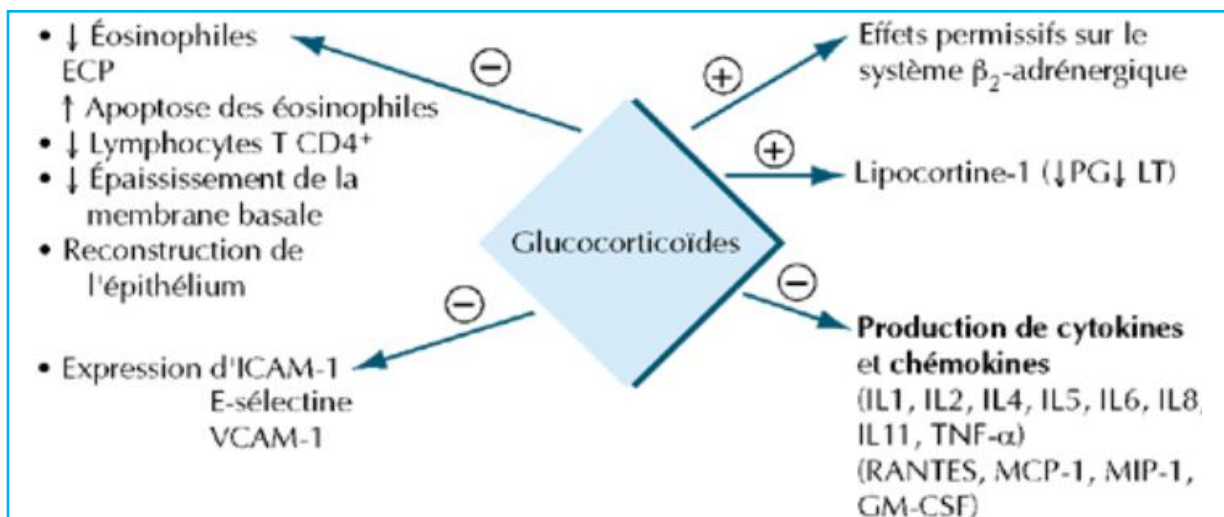


Figure 35 : Effets des glucocorticoïdes dans l'asthme allergique [62]

L'asthme représentait 12% de prescriptions des corticoïdes parmi nos patients.

Par ailleurs, il est à souligner que les propriétés thérapeutiques des différents corticoïdes utilisés se trouvent le plus souvent entremêlées, dès lors ce distinguo est plutôt d'ordre didactique.

D'autre part certaines prescriptions demeurent de règle, bien qu'aucun bénéfice fondé dans la littérature n'ait été démontré, c'est le cas en post-opératoire de la chirurgie thyroïdienne par exemple.

C. Voies d'administration

1. La voie orale

C'est la voie la plus simple et la plus adaptée à un traitement de longue durée. L'absorption, essentiellement jéjunale, concerne 80% de la dose. Le pic plasmatique est obtenu rapidement (en moyenne 30 minutes à 2 heures). Il convient de prendre en compte des modifications d'absorption pour certaines molécules [57].

2. La voie parentérale

Il existe des formes à action rapide, de courte durée et des formes à effets retardés utilisables par voie IM. L'absorption se fait en fonction de la forme galénique ainsi que du type d'estérification de la molécule mais le délai d'action est de 30 minutes en moyenne. Il existe deux sortes d'administration intraveineuse de fortes doses de corticoïdes :

- ❖ **Le bolus** (ou pulse) consiste en une perfusion intraveineuse lente sur 1 à 3 jours de suite avec relais par voie orale.
- ❖ L'assaut cortisonique correspond à une injection sur un temps très bref et sous forme de courtes perfusions (en moyenne 5 à 6 jours), à posologie dégressive avec un relais par voie orale [60].

3. La voie inhalée

L'utilisation plus ou moins correcte d'un aérosol, la taille des particules inhalées ainsi que les variations physiopathologiques du patient (capacité vitale, volume courant, rythme respiratoire, diamètre des voies respiratoires) sont des facteurs qui influencent l'absorption pulmonaire des corticoïdes. En général, on considère que 90 % de la dose se déposent au niveau du pharynx, 10 % gagnent les poumons, dont 4 à 5 % atteignent les voies aériennes distales et seulement 1 % de la dose totale pénètre dans les alvéoles pulmonaires [63].

4. Autres

Les autres voies utilisables sont : percutanée sous différentes formes galéniques (crème, lotion, pommade, gel, émulsion), rectale, nasale, oculaire, auriculaire, et intra articulaire.

Dans le cadre de notre étude, l'administration des corticoïdes par voie IV était la plus fréquente (85%) suivie de la voie orale (15%).

Les voies percutanées et oculaires sont l'apanage respectivement des services de dermatologie et d'ophtalmologie. Ces services se trouvaient réquisitionnés pour augmenter la capacité litière dans le cadre de la lutte anti-covid 19

D. Principaux effets indésirables

La plupart des effets indésirables des corticoïdes sont inhérents à leurs propriétés pharmacologiques. Leur fréquence et leur gravité dépendent de la posologie quotidienne et/ou de la durée du traitement, mais aussi des facteurs individuels tels que l'âge, des facteurs génétiques ou une comorbidité importante comme une insuffisance rénale ou hépatique [11].

La durée d'apparition de ces effets néfastes est variable. Certains peuvent se manifester brutalement tels que des infections opportunistes et d'autres peuvent s'observer progressivement comme la prise de poids ou l'ostéoporose [64].

Il faut aussi tenir compte de la prise de médicaments affectant le métabolisme et/ ou l'action de ces glucocorticoïdes et capables de potentialiser ainsi leur toxicité. Le traitement proposé devra donc tenir compte de tous ces facteurs, de l'efficacité démontrée et souhaitée dans l'indication considérée, et préférer si possible des traitements de courte durée ou non systémiques [65].

1. Hypercorticisme iatrogène

Il associe à des degrés divers [11] :

- ❖ Une obésité facio-tronculaire ;
- ❖ Une hypokaliémie et une rétention hydrosodée (œdèmes, augmentation de la pression artérielle) pour les dérivés pourvus d'une action minéralocorticoïde. Le risque est en fait mineur quand la posologie de prednisone reste en deçà de 10 mg par jour.
- ❖ Une intolérance au glucose, d'où l'éventuelle révélation ou décompensation d'un diabète.
- ❖ Une hyperlipidémie, qui à long terme contribuerait au développement de l'athérosclérose ;
- ❖ Un retard de croissance chez l'enfant ;
- ❖ Des manifestations cutanées, fréquentes lors d'un traitement prolongé même à faible dose, consistant en une atrophie cutanée, une fragilité de la peau et des capillaires (lésions purpuriques, ecchymoses) surtout marquée chez les personnes âgées, une acné, une hypertrichose, des vergetures, des folliculites, un retard à la cicatrisation des plaies ;

- ❖ Une myopathie des ceintures, caractérisée par une atrophie et une faiblesse musculaires prédominant à la racine des membres inférieurs, mais n'apparaissant généralement qu'après quelques semaines ou mois d'une corticothérapie supérieure à 10 mg par jour d'équivalent prednisone ;
- ❖ L'ostéoporose cortico-induite (OCI) : est la cause d'ostéoporose secondaire la plus fréquente ; et la première cause d'ostéoporose chez l'adulte jeune. Elle se caractérise par une perte osseuse prédominant sur le secteur trabéculaire (vertèbres et côtes), à la fois dose et durée-dépendante, mais plus nette au cours des 6 à 12 premiers mois de traitement et partiellement réversible à l'arrêt des corticoïdes. Le risque d'ostéoporose cortisonique varie en outre selon le capital osseux initial, expliquant la prédisposition des femmes âgées, ménopausées, aux fractures (vertèbres, côtes et, plus rarement, col fémoral) ;
- ❖ Des ostéonécroses épiphysaires, parfois bilatérales, voire multifocales, touchant avec prédilection les têtes fémorales chez l'adulte et les condyles fémoraux chez l'enfant. On les observe principalement après l'emploi de fortes posologies de corticoïdes ;
- ❖ Une aménorrhée, une impuissance.



Figure 36 : Vergetures cortisoniques [66]



Figure 37 : Faciès cushingoïde [67]

2. Risque infectieux

Les glucocorticoïdes (GC) affectent quantitativement, et surtout qualitativement, le système immunitaire, aboutissant à un déficit de l'immunité cellulaire, l'immunité humorale étant peu touchée. Ils ont également un effet délétère sur les acteurs de la réponse inflammatoire. Ces constatations rendent plausible l'existence d'une association entre complication infectieuse et corticothérapie [68].

L'effet immunosuppresseur des corticoïdes expose les patients à un risque plus accru aux infections bactériennes, fongiques, virales et parasitaires. Ce risque peut être majoré éventuellement, par l'immunodépression liée à la maladie sous-jacente ou aux thérapeutiques et états morbides associés [69] [70].

Il peut s'agir de la reviviscence d'une infection latente, « enclose » (tuberculose, anguillulose, toxoplasmose, herpès, zona, etc.) ou d'une surinfection, quelquefois due à un germe opportuniste. La sémiologie d'appel des surinfections est souvent pauvre : il faut en évoquer l'hypothèse devant toute fièvre isolée persistante. Comme les corticoïdes entraînent une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, cette perturbation biologique ne saurait constituer à elle seule un argument en faveur d'un processus septique.

Tableau 14 : Principales infections rapportées lors de la corticothérapie [71]

Infections bactériennes	Infection à pyogènes : staphylocoques, BGN, Salmonelloses, Listérioses, Nocardiose, Tuberculose
Infections virales	Herpès VZV CMV Hépatites virales B et C
Infections fongiques	Pneumocystose Aspergillose Cryptococcose Candidose
Infections parasitaires	Anguillulose Toxoplasmose

3. Complications digestives

Sous corticothérapie, il existe des risques de survenue de nausées, de vomissements et de gastralgies. Ces risques sont dose-dépendants et d'autant plus fréquents chez des personnes prédisposées aux ulcères et lors d'administration concomitante avec de l'aspirine ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

D'autres manifestations peuvent survenir comme des perforations de l'œsophage, de l'intestin grêle ou du côlon, un retard de cicatrisation d'un ulcère préexistant et des pancréatites [51].

En effet, les corticoïdes sont peu ulcérogènes en eux-mêmes, notamment à faible dose, mais ils potentialisent l'ulcérogénicité des AINS. Ainsi, un ulcère gastroduodéal ne contre-indique pas la corticothérapie systémique à condition d'associer le traitement antiulcéreux approprié.

Aux vues des données de la littérature, il semble justifié d'associer un IPP à la prescription de corticoïdes uniquement en cas de [72] :

- ❖ Coprescription d'AINS ;
- ❖ D'antécédent personnel d'UGD ;
- ❖ Ou de plainte somatique.

Dans le cadre de notre étude, un IPP était prescrit chez 16 patients traités par corticothérapie. 3 prescriptions seulement étaient justifiées puisqu'il s'agissait d'une coprescription d'AINS ou d'un antécédent d'UGD. Dans les autres cas, la prescription d'IPP était non recommandée.

4. Complications oculaires

Les complications oculaires dominent sont la cataracte et le glaucome cortisonique [73].

La cataracte postérieure sous-capsulaire est une complication tardive, mais commune (> 10%) des corticoïdes même à faible dose. Longtemps asymptomatique, elle est dépistée par la surveillance ophtalmologique annuelle recommandée lors d'une corticothérapie prolongée, notamment chez le sujet âgé [74].

Les glaucomes sont bien plus exceptionnels et se rencontreraient surtout sur un terrain prédisposé (diabète, myopie, antécédent familial de glaucome).

5. Manifestations neuropsychiatriques

Des modifications psychiques sont fréquentes sous corticothérapie même chez des personnes sans antécédent psychiatrique et peuvent se manifester dès la première semaine chez des individus prédisposés. On distingue des signes mineurs comme le phénomène d'imprégnation cortisonique se manifestant par une excitabilité, une euphorie, une insomnie, des troubles de l'humeur et une logorrhée. Les signes majeurs, plus rares et nécessitant des surveillances ou des hospitalisations, sont les épisodes maniaques, les syndromes anxiodépressifs, la psychose cortisonique et les passages à l'acte suicidaire notamment [75].

Le seuil d'excitabilité corticale est également abaissé. Des convulsions peuvent donc survenir chez des patients sujets aux crises d'épilepsie [58].

6. Autres

- ❖ Les réactions d'hypersensibilité (très rares au vu de l'effet immunosuppresseur) : urticaire, choc anaphylactique ;
- ❖ Les thromboses veineuses : liées aussi aux maladies sous-jacentes (liées aux plaques d'athérome ou au thromboxane) [57] [60].

Il nous a été difficile de relever les complications secondaires à l'usage des corticoïdes lors de nos passages aux différents services, le caractère ponctuel du recueil des données en est la principale entrave. En sollicitant les praticiens des services notamment la gastrologie et médecine interne, on a pu avoir quelques illustrations endoscopiques parlantes des dégâts sous-jacents à l'usage de cette arme thérapeutique.

(Voir chapitre « sémiologie de l'image »)

E. Recommandations de bonne pratique en matière de prescription des corticoïdes

La corticothérapie étant la thérapeutique de référence et la pierre angulaire dans la prise en charge de nombreuses maladies notamment inflammatoires et dysimmunitaires, ses effets secondaires multiples ont fait l'objet d'une littérature profuse et abondante.

Toutefois, et en l'absence de travaux, multicentriques menés à grande échelle et suffisamment longtemps, permettant d'évaluer les différents moyens qui servent à diminuer les effets secondaires des corticoïdes, il n'existe hélas pas de recommandations consensuelles ayant fait leurs preuves quant à la prévention de ces effets indésirables.

Nous proposons donc des règles de base dictées par le bon sens et des conseils pratiques établis à la lumière de la revue de littérature afin de faire profiter à nos malades les effets bénéfiques des corticoïdes (souvent spectaculaires) tout en prévenant leurs effets néfastes.

1. Règles de base

a. Bien poser l'indication de la corticothérapie

Les indications sont nombreuses et variées. Celles citées sont les plus couramment rencontrées. Dans tous les cas, la prescription de corticoïdes doit être réfléchie, justifiée et raisonnée, en face d'un diagnostic de certitude (ou en épreuve thérapeutique de courte durée).

❖ En chirurgie maxillo- faciale et en oto-Rhino-Laryngologie :

Les corticoïdes sont intéressants en CMF, notamment pour la réduction de l'œdème.

En ORL, la plupart des pathologies justifiant l'emploi de corticoïdes sont traitées en ambulatoire. Notamment les otites moyennes aiguës, les otites séro-muqueuses et les otites barotraumatiques. En cas de sinusites, les corticoïdes sont recommandés afin de réduire l'œdème des régions ostiales pour faciliter le drainage sinusien. Les surdités brusques sont aussi traitées par cette classe thérapeutique à la fois pour leur action antiinflammatoire et pour leur action immunosuppressive.

Les corticoïdes sont largement utilisés en ORL sur un mode plus empirique que bien étayé par des travaux randomisés. Les indications générales sont la chirurgie laryngée, en particulier carcinologique

La paralysie faciale à frigore, repose également sur une corticothérapie de courte durée.

Dans le cadre de notre étude, 8% des patients étaient sous corticothérapie dans les suites d'une laryngectomie. Un seul patient était sous méthylprednisolone IV dans le cadre d'une PF.

Nous avons également constaté la prescription de corticothérapie après une thyroïdectomie. L'indication retenue était la prévention de la paralysie récurrentielle selon le médecin prescripteur. La littérature n'appuie pas cette démarche.

En chirurgie maxillo-faciale, deux patients étaient sous corticoïdes pour réduction de l'œdème.

❖ En médecine interne [57]

Les maladies systémiques ont comme point commun des atteintes pluri-viscérales, un syndrome inflammatoire et des mécanismes immunologiques avec la présence, le plus souvent, d'autoanticorps. Au cours de ces pathologies, la corticothérapie est souvent administrée de façon prolongée par voie veineuse ou par voie orale, seule ou en association avec des immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le méthotrexate.

❖ En hématologie [76]

Les corticoïdes sont inclus dans les protocoles de chimiothérapie des hémopathies malignes grâce à leurs effets antiprolifératifs, antiinflammatoires et immunosuppresseurs. Ils entrent dans le traitement de plusieurs hémopathies : la leucémie aigüe lymphoblastique, la leucémie lymphocytaire chronique, les lymphomes dont la maladie de Hodgkin, les lymphomes non-Hodgkiniens et le myélome multiple.

Dans les hémopathies bénignes, le purpura thrombopénique immunologique, l'anémie hémolytique auto-immune, les érythroblastopénies auto-immune, les neutropénies auto-immunes et les pathologies de l'hémostase sont traitées en partie avec les corticoïdes.

Dans notre étude, 8% des patients étaient sous corticothérapie dans le cadre du protocole de chimiothérapie BEACOPP d'un lymphome hodgkinien.

❖ En pneumologie

Les glucocorticoïdes sont le traitement anti-inflammatoire le plus efficace contre l'asthme, mais ils sont relativement inefficaces en cas d'obstruction respiratoire chronique. Les glucocorticoïdes suppriment l'inflammation respiratoire via plusieurs mécanismes moléculaires.

L'utilisation de corticostéroïdes inhalés a révolutionné la prise en charge de l'asthme, avec une réduction marquée de la morbidité et la mortalité de l'asthme. Les corticostéroïdes inhalés sont maintenant recommandés comme traitement de première intention pour tous les patients avec asthme persistant.

Dans le cadre de notre étude, la corticothérapie était indiquée dans 12% des cas pour une exacerbation d'asthme.

Selon une étude réalisée en 2013 au service de rhumatologie du CHU Ibn Rochd à Casablanca, les manifestations respiratoires restent les motifs de prescription les plus fréquents (55%) principalement lors des crises d'asthme et des manifestations broncho-obstructives [77].

Une autre étude étalée sur la période 2007–2008 rapporte que 34% d'indications étaient en rapport avec les maladies bronchopulmonaires en Grande-Bretagne [56].

❖ En Allergologie

Grâce à leurs effets anti-inflammatoire et antiallergique, les corticoïdes agissent sur la réponse retardée de l'hypersensibilité immédiate. Ils sont utilisés dans nombreuses manifestations allergiques (Dermatite atopique, eczéma, kératite, conjonctivite, asthme, BPCO, œdème de Quincke et choc anaphylactique...).

❖ En Rhumatologie [57]

Les glucocorticoïdes font partie de la stratégie de traitement de nombreuses maladies rhumatismales. Plusieurs pathologies sont soulagées par la corticothérapie telle que la polyarthrite rhumatoïde, la pseudopolyarthrite rhizomélisque, les tendinopathies et le syndrome de Gougerot Sjögren.

En rhumatologie, l'administration des corticoïdes est souvent effectuée sous forme d'infiltrations. Ceci permet de traiter un foyer inflammatoire résistant à une corticothérapie prolongée ainsi ils sont bénéfiques dans presque toutes les formes d'arthrite (aseptique).

Dans certaines situations, la corticothérapie est employée comme test diagnostique, notamment en cas de suspicion de PPR. En effet, en l'absence d'amélioration sous 15 mg/j de corticoïdes après une semaine de traitement, le diagnostic de PPR doit être remis en question.

Parmi les prescriptions analysées, nous avons identifié dans le cadre de notre étude le cas d'une patiente chez qui on suspectait une PPR et à qui on avait prescrit ce test diagnostique mais à cause d'un défaut de communication, il s'est avéré qu'elle était sous corticothérapie à 15mg/jour pendant 18mois au lieu d'une semaine.

❖ En néphrologie [60]

En néphrologie, les principales indications des corticoïdes sont les glomérulopathies. Concernant les autres indications, l'emploi des corticoïdes est ponctuel. Il s'agit de certaines insuffisances rénales aiguës, obstructives ou non, même si les corticoïdes sont sécrétés par voie rénale, ils ne sont pas contre-indiqués.

En néphrologie, un seul patient était sous corticothérapie pendant nos passages. Il présentait un syndrome néphrotique cortico-sensible.

❖ En endocrinologie [57]

En endocrinologie, les pathologies les plus souvent traitées en partie par les corticoïdes, concernent les pathologies thyroïdiennes ainsi que les insuffisances surrénaliennes.

Les pathologies thyroïdiennes retrouvées sont des thyroïdites ainsi que l'ophtalmopathie thyroïdienne.

❖ En neurologie :

Les corticoïdes sont à la base du traitement de nombreuses maladies en neurologie, Par exemple : La myasthénie auto-immune et La sclérose en plaques. Pour la myasthénie, les corticoïdes agissent en diminuant la sécrétion des anticorps par leur action immunosuppresseur. Pour la SEP, le traitement repose sur l'hypothèse que l'auto-immunité joue un rôle majeur dans la pathogenèse de la maladie. Les corticoïdes sont considérés comme le traitement standard pour les exacerbations aiguës par leur effet immunosuppresseur. Ils pourraient prévenir ou retarder la survenue de futurs épisodes de démyélinisation inflammatoire [78].

Aucun patient sous corticoïdes n'a été identifié lors de nos passages en neurologie.

❖ En hépato-gastro-entérologie

Les corticoïdes constituent avec les salicylés et les immunosuppresseurs les trois principales classes de médicaments prescrites dans le cadre des MICI. Les corticoïdes, administrés par voie orale, parentérale ou rectale, jouent un important rôle dans les poussées inflammatoires de ces maladies.

Dans le cadre de notre étude, 4% des patients étaient sous corticothérapie pour une poussée de RCH.

Concernant les indications des corticoïdes en hépatologie, on retrouve le plus souvent l'hépatite chronique active auto-immune, l'hépatite alcoolique aiguë sévère où ce sont les effets anti-inflammatoires des corticoïdes qui dominent et la transplantation hépatique où l'immunosuppression est visée.

❖ En réanimation :

Les indications de la corticothérapie en milieu de réanimation sont multiples : l'asthme aigu, les pneumopathies à *Pneumocystis carinii*, l'HTIC, les transplantations d'organe...

Dans le cadre de notre étude, une patiente hospitalisée au sein du service de réanimation pour une anoxie cérébrale post sédation, recevait une corticothérapie à base de Solumédrol®. Après interrogation des médecins prescripteurs, le but de cette prescription était d'améliorer les lésions anoxiques cérébrales. Aucune donnée de la littérature n'approuve cette démarche.

b. Respecter les contre-indications

Il est admis qu'il n'existe pas d'interdit absolu à l'emploi des corticoïdes s'ils sont indispensables, ce qui suppose une certitude diagnostique. Mais dans certains cas, le recours aux corticoïdes ne se conçoit qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque. Une infection patente (en particulier l'herpès, le zona oculaire, la varicelle, l'anguillulose, la tuberculose, les mycoses, la trypanosomiase, la toxoplasmose et les hépatites virales aiguës) est en principe une contre-indication au moins transitoire à la corticothérapie, le temps que l'infection soit maîtrisée par un traitement approprié. Si l'indication des corticoïdes prime, on peut aussi être amené à traiter concomitamment une poussée hypertensive, un ulcère gastroduodéal, un diabète déséquilibré, etc [79].

Il existe beaucoup de contre-indications relatives qui seront accompagnées de mesures diététiques pour certaines et/ou de mesures thérapeutiques pour d'autres. Ces principales contre-indications sont : le diabète, la goutte, les états psychotiques, l'ostéoporose, l'ulcère en évolution, l'hypertension artérielle non équilibré, les état infectieux ou mycosiques non contrôlés, les hépatites virales... [79].

Un antécédent ulcéreux ne contre-indique pas la prise de corticoïde, il y aura des mesures adjuvantes à respecter. De plus le traitement anti-inflammatoire à base de corticoïdes est moins dangereux chez ces patients que celui à base d'AINS [80].

De même, la corticothérapie est compatible avec la grossesse puisqu'elle n'est pas tératogène. Par prudence, il convient de prévoir l'accueil du nouveau-né dans une unité spécialisée malgré la rareté de l'insuffisance surrénale néonatale. L'allaitement est en revanche déconseillé si la mère prend une corticothérapie à dose importante [11].

c. Prendre en considération les interactions médicamenteuses

La connaissance des interactions médicamenteuses constitue une donnée importante dans la mise en place d'une corticothérapie afin d'ajuster la posologie ou éviter certaines associations à haut risque. Les corticoïdes possèdent de nombreuses interactions médicamenteuses réparties en deux catégories : les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (tableaux 15) : [58] [81].

Tableau 15 : Les interactions pharmacocinétiques

Corticoïdes	Médicaments interférents	Effet de l'interaction	Mécanisme	Conduite à tenir
Prednisolone, méthylprednisolone	Inducteurs enzymatiques, anticonvulsivants, rifampicine	Diminution de l'efficacité de la CT	Augmentation du catabolisme hépatique des GC	Il faut augmenter les doses en GC
Prednisolone, méthylprednisolone	Inhibiteurs enzymatiques	Augmentation des concentrations des GC	Réduction du catabolisme hépatique des GC	Nécessité de réduire la posologie
Prednisone, prednisolone, dexaméthasone	Anti-acides	Réduction de la biodisponibilité des corticoïdes	Diminution de l'absorption intestinale	Décaler les prises d'au moins 2h
Tous	Anticoagulants oraux (AVK)	Augmentation du taux sanguin des AVK+ risque hémorragique de la CT	Impact sur métabolisme des AVK conduisant à un risque hémorragique	Surveillance plus stricte de l'INR et une adaptation posologique de l'AVK si besoin
Prednisolone, méthylprednisolone	Ciclosporine	Potentialisation des effets de la CT+ baisse de la ciclosporinémie	Interaction croisée	Adaptation posologique
Tous	Sels de lithium	Chute de la lithiémie	Augmentation de la clairance de lithium	Association déconseillée
Hydrocortisone	Colestyramine	Diminution de la biodisponibilité du corticoïde	Diminution de l'absorption intestinale	Décaler les prises d'au moins 2h
Tous	Théophylline	Variable	Perturbation de la clairance rénale et de la théophylline	Réduction des doses de théophylline

Tableau 16 : Les interactions pharmacodynamiques

Médicaments associés	Effet clinique de l'association	Conduite à tenir
Antiarythmique susceptibles d'induire des torsades de pointe : Bépridil, Quinidine, Sotalol, Amiodarone, Amisulpride, Tiapride, Erythromycine.	TP favorisées par une hypokaliémie sous GC	Association à éviter sinon surveillance de l'ECF et de la Kaliémie très stricte
Digoxine	Troubles du rythme et de la conduction favorisés par une hypokaliémie	Nécessité d'une surveillance et d'une supplémentation potassique si besoin
Hypokaliémiants -amphotéricine B en IV -diurétiques hypokaliémiants -laxatifs stimulants	Risque accru d'hypokaliémie	Surveillance Supplémentation en K ⁺
Antihypertenseurs	Baisse de l'efficacité de l'antihypertenseur par rétention hydrosodée	Surveillance clinique Augmenter les doses de l'antihypertenseur si besoin
Anticoagulants	Risque hémorragique accru	Surveillance de l'INR
AINS	Risque d'ulcère accru	Administration d'un inhibiteur de la pompe à protons
Stéroïdes anabolisants Ephédrine et analogues	Potentialisation des corticostéroïdes	
Ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, mycophénolate	Potentialisation de l'effet immunosuppresseur	Suivi thérapeutique pharmacologique étroit
Antidiabétiques oraux, insulines	Déséquilibre de la glycémie	Surveillance de la glycémie et renforcement du traitement antidiabétique
Vaccins vivants atténués	Risque de maladie vaccinale généralisée	Association déconseillée Vacciner à l'arrêt de la corticothérapie.

2. En pratique

a. Réaliser un bilan pré thérapeutique

Il est nécessaire que le patient ait bénéficié, avant l'instauration de son traitement médicamenteux, d'un bilan médical afin de rechercher les contre-indications à l'emploi des corticoïdes et de limiter au mieux l'apparition de leurs effets indésirables.

Le praticien va prendre connaissance, par un interrogatoire, des antécédents médicaux familiaux (diabète, glaucome) et personnels (ulcère gastrique, diabète, traitement médical en cours) du patient. Ceci l'orientera à prendre des mesures préventives à d'éventuels prédispositions aux effets secondaires des corticoïdes. Également, un examen clinique (poids, taille, pression artérielle, état psychique) et un examen paraclinique (hémogramme, glycémie, créatininémie) sont indispensables pour rechercher d'autres contre-indications ou pour mettre en place des surveillances renforcées lors de la corticothérapie prolongée [51][82][83][84].

Tableau 17 : Bilan préalable à une corticothérapie prolongée

Examens	Biologie
Poids	Hémogramme
Pression artérielle	Ionogramme sanguin
Recherche de foyers infectieux (ORL, stomatologie, etc.)	Glycémie à jeun
Electrocardiogramme	Uroculture
IDR à la tuberculine	Bilan lipidique
Radiographie pulmonaire	Examen parasitologie des selles (Séjour récent ou patient originaire d'une région tropicale).
Ostéodensitométrie	

b. Prescrire la bonne molécule à la bonne dose et au bon rythme***❖ Choix de la molécule***

Divers corticoïdes sont disponibles sur le marché (tableau 12). Malgré cette diversité, la prednisone (Cortancyl®) est le corticoïde de référence pour le calcul de la dose et l'appréciation de l'efficacité, notamment dans l'utilisation des termes : corticorésistance et corticodépendance [58].

Elle offre un bon compromis entre activité anti-inflammatoire d'une part, et importance de la dépression hypothalamo-hypophysaire et de la rétention hydrosodée d'autre part.

Ce dérivé est en outre très maniable puisqu'il est disponible sous la forme de comprimés dosés à 1 mg, 5 mg et 20 mg [85].

Tableau 18 : Equivalences de doses, des activités inflammatoires, frénatrices et demi-vies des différentes formes orales de corticoïdes

Nom du corticoïde	Equivalence de dose (mg)	Activité inflammatoire	Activité frénatrice	Demi-vie (h)
Hydrocortisone (p.o./i.v.)	20	1	1	8 à 12h
Prednisone (p.o.)	5	4	4	12 à 36h
Prednisolone (p.o.)	5 (variable selon le sel)	4	4	12 à 36h
Méthylprednisolone (p.o./i.v.)	4	5	5	12 à 36h
Dexaméthasone (p.o.)	4	5	5	12 à 36h
Bétaméthasone (p.o./i.v.)	0.75	25	50	36 à 54h

❖ Posologie et rythme d'administration

La posologie initiale dépend de la maladie à traiter, de sa sévérité et de la sensibilité individuelle du patient (réponse et tolérance).

On parle de posologie forte (1 mg/kg par jour), de posologie moyenne (0,5 mg/kg/ jour), et de posologie faible (0,1 mg/kg par jour) [58].

Lors de corticothérapie prolongée, la posologie de départ sera celle du traitement d'attaque, à savoir 0,35 à 1,2 mg/kg/jour jusqu'au contrôle de l'inflammation, soit la disparition des signes biologiques et cliniques de la pathologie [64] [86]. L'administration du traitement d'attaque se fera en deux ou trois prises quotidiennes pour mieux couvrir le nycthémère [87]. Dans un second temps la posologie devra être diminuée progressivement jusqu'au seuil de réapparition de ces signes pour pouvoir adapter le traitement d'entretien à la dose minimale efficace, idéalement comprise entre 0,1 à 0,3 mg/kg/jour [51]. Lorsque la dose minimale efficace de la phase d'entretien est atteinte, l'administration se fera préférentiellement à 8 heures du matin pendant le petit déjeuner. Cette administration matinale permet une meilleure superposition du cycle nycthéméral de la synthèse physiologique de cortisol, donc une freination de l'axe HHS moins importante que si la prise se faisait à un autre moment de la journée [88].

Dans le cadre de notre étude, et puisque nous nous sommes intéressés à tous les services de l'HMMI, les posologies utilisées étaient variables en fonction du service, de l'indication retenue pour la prescription et du poids du patient.

❖ Durée de la prescription

Selon les situations et la pathologie concernée, les corticoïdes sont prescrits soit pour des cas d'urgences, soit en cure courte ou en cure prolongée.

En urgence, les corticoïdes, administrés par voie parentérale et utilisés pour leur action antiinflammatoire puissante et rapide, sont indiqués dans des situations mettant en danger une fonction vitale de l'organisme. Ces situations sont le plus souvent des œdèmes cérébraux, des œdèmes de Quincke, des insuffisances surrénaliennes aiguës et des urgences pulmonaires telles que le syndrome de détresse respiratoire aiguë et l'état de mal asthmatique. Également, lors d'un choc anaphylactique, les corticoïdes sont prescrits en complément d'un traitement par l'adrénaline [89].

La cure courte désigne un traitement suffisamment long pour voir régresser la pathologie et suffisamment court pour ne pas voir apparaître les effets indésirables des corticoïdes. En général, la durée du traitement par les corticoïdes est de 5 à 10 jours [90].

La corticothérapie en cure courte, s'utilise pour des affections aiguës courantes où l'effet anti-inflammatoire est principalement recherché.

Les domaines de prescription, les plus souvent rencontrés, sont la pneumologie, la rhumatologie et l'Oto-Rhino-Laryngologie. En effet, la rapide efficacité des corticoïdes permet de soulager les symptômes hyperalgiques aiguës de ces affections.

La cure prolongée est un traitement par les corticoïdes d'une durée de plus de 3 mois consécutifs. On observe notamment des traitements intermédiaires c'est-à-dire des traitements d'une durée inférieure à 3 mois mais supérieure à la cure courte. Dans ces cas-là, certains effets indésirables seront moins fréquents notamment les risques rhumatologiques. La décision de traiter par une corticothérapie prolongée relève d'une longue consultation médicale où effets

indésirables, précautions d'emploi et bénéfices thérapeutiques doivent être clairement expliqués au patient. Il est nécessaire de bien lui faire comprendre les enjeux d'un tel traitement afin d'assurer une bonne observance [58].

Les indications d'une corticothérapie prolongée sous-entendent des pathologies chroniques, invalidantes, évolutives. Les pathologies les plus souvent rencontrées sont les pathologies respiratoires, les rhumatismes inflammatoires chroniques, les maladies systémiques et diverses.

Dans le cadre de notre étude, les prescriptions étaient de courte durée dans la plupart des cas.

c. Mettre en place les mesures adjuvantes

Il est recommandé de prescrire des mesures adjuvantes à la corticothérapie pour limiter l'apparition des complications à court et à long termes. Elles sont d'autant plus justifiées que la durée prévisible du traitement est supérieure à 2 semaines et que la posologie de prednisone dépasse 15 mg par jour. Il convient de les mettre d'emblée en œuvre en les adaptant au terrain du patient. Elles consistent principalement en [91] [92] :

- ❖ Des mesures hygiéno-diététiques : restriction, voire suppression des sucres d'absorption rapide, limitation des apports sodés et supplémentation en potassium (selon le type de corticoïde et sa dose), régime enrichi en laitages et protides, activité physique régulière (si l'affection l'autorise) ;
- ❖ Prévention de la déperdition osseuse : fonction de l'état hormonal et squelettique initial ;
- ❖ Elle comporte au minimum un apport calcique suffisant associé à de la vitamine D (800 UI par jour), complété par un bisphosphonate chez les sujets à risque, nécessitant une corticothérapie prolongée supérieure à 3 mois par voie générale et à dose supérieure à 7,5 mg par jour d'équivalent prednisone

- ❖ Prévention de l'athérosclérose : correction des autres facteurs de risque éventuels (dyslipidémie, hypertension artérielle, hyperglycémie) et arrêt du tabagisme.

Il y a des mesures plus spécifiques, liées au terrain du malade, telles que la modification du traitement d'un diabète connu. En effet, les corticoïdes majorent les besoins en insuline et peuvent rendre insulino-requérant un diabète traité jusque-là par des hypoglycémifiants oraux.

d. Surveiller régulièrement le patient

Lors d'une corticothérapie prolongée, il est nécessaire de mettre en place une surveillance rigoureuse du traitement afin de vérifier son efficacité sur la pathologie, d'observer d'éventuelles complications et d'en ralentir leurs progressions par des mesures adjuvantes.

Cette surveillance portera sur des analyses biologiques et des observations cliniques. Son rythme dépend d'une part de la sévérité des symptômes de la maladie initiale et d'autre part de la tolérance du patient vis-à-vis des corticoïdes.

La surveillance doit être double et viser à la fois :

- ❖ La maladie traitée : Symptômes cliniques, examens para cliniques, biologiques, radiologiques...
- ❖ La corticothérapie proprement dite : l'observance du traitement : posologie, horaire, l'observance du régime diététique et des autres mesures adjuvantes et la tolérance du traitement.

Nous proposons dans le tableau 19 les différents paramètres à surveiller par l'anamnèse, l'examen clinique, les examens complémentaires.

Tableau 19 : Paramètres à surveiller lors d'une corticothérapie prolongée [93] [94] [95]

Anamnèse	Examens cliniques	Examens para cliniques
– Observance du traitement corticoïde et adjuvant – Amélioration des signes cliniques initiaux – Observance du régime – Appétit – Troubles de l'humeur – Anxiété – Irritabilité – Insomnie – Baisse de l'acuité visuelle – Sd. Polydipsique – Céphalées, bourdonnement d'oreilles ou autres signes témoignant d'une HTA – Douleurs osseuses – Difficultés à marcher ou autre faiblesse musculaire – Gastralgies – Tout autre signe récent : Douleurs abdominal, signe infectieux.	– Poids, IMC – TA – T° – Rechercher tout foyer infectieux – Ex. cutané – Ex. ostéo articulaire – Ex. cardiovasculaire – Ex. pulmonaire – Ex. ophtalmique avec mesure de la tension oculaire tous les 6 mois	– NFS – VS – CRP au moindre doute infectieux – Ionogramme sanguin – Glycémie à jeun et post prandiale – Bilan lipidique complet : TG, cholestérol [HD, OD] – Ostéodensitométrie à 1 an – IRM si suspicion d'ostéonécrose aseptique de la hanche. – Rx thorax, si suspicion d'infection pulmonaire

e. Respecter les modalités de sevrage

Si la corticothérapie est utilisée depuis plus de 50 ans dans le traitement des maladies inflammatoires, il n'existe pas de consensus sur les modalités de son arrêt, guidées par les risques de rechute de la maladie initiale et ceux de survenue d'une insuffisance surrénalienne. Aucune étude n'a jusqu'à présent mesuré la variabilité des pratiques médicales dans ce domaine [96].

Cependant, plusieurs avis d'experts sont mentionnés dans la littérature [94] [96] [97]. Les auteurs proposent des schémas variables de sevrage, mais le principe reste identique. La plupart des auteurs s'accordent pour une décroissance de 10% de la dose tous les 10 à 15 jours jusqu'à la demi-dose, puis de 5% tous les 10 à 15 jours jusqu'à 10 mg/j puis 1 mg/mois jusqu'à 7,5 à 5 mg/j. Ensuite, différents schémas sont proposés. Certains préconisent l'utilisation d'hydrocortisone 20 mg/j associée à une tentative de sevrage à jours alternés. D'autres encore proposent d'associer l'hydrocortisone 20 mg/j lors de la décroissance de la prednisone en dessous de 5 mg/j, puis, lorsque la prednisone a été stoppée, de poursuivre l'hydrocortisone 20 mg/j seule tant qu'un test au synacthène n'a pas démontré sa possibilité d'arrêt. D'autres enfin, comme Bacon et al. [98] préconisent une décroissance de la prednisone de 1 mg, tous les mois, jusqu'à l'arrêt.

L'arrêt d'une corticothérapie n'est pas sans risque puisqu'il peut y avoir divers accidents tels que :[98]

- ❖ L'insuffisance surrénalienne chronique est bien évidemment la première complication à laquelle on pense. Son mécanisme et les symptômes seront traités dans la partie sur les effets indésirables.
- ❖ Le syndrome de sevrage survient chez les patients possédant une fonction corticotrope normale et se manifestant par des nausées, des arthralgies, une faiblesse musculaire, une anorexie, des malaises, de la fièvre, une dyspnée, un état anxieux, dépressif ou au contraire un état d'agitation, une

hypotension orthostatique ainsi qu'une hypoglycémie. Ce syndrome est évité quand la baisse de la corticothérapie se fait de façon progressive.

En plus de ces accidents, les obstacles lors de la décroissance (figure 5) d'un traitement par les corticoïdes sont :

- ❖ Le rebond et la rechute surviennent lorsque que la baisse de la posologie s'est faite trop rapidement ou brutalement. Ce qui les différencie : le rebond correspond à la reprise de la pathologie mais a un plus haut degré d'intensité par rapport à la symptomatologie initiale alors que la rechute est la réapparition des symptômes initiaux après un arrêt définitif : cela s'appelle une récurrence.
- ❖ La résistance qui, tout comme la rechute, est une reprise des symptômes initiaux et survient pendant la phase de décroissance, ayant pour but un arrêt définitif ou une diminution de la posologie d'attaque par une posologie d'entretien afin d'éviter les effets secondaires de la corticothérapie prolongée.

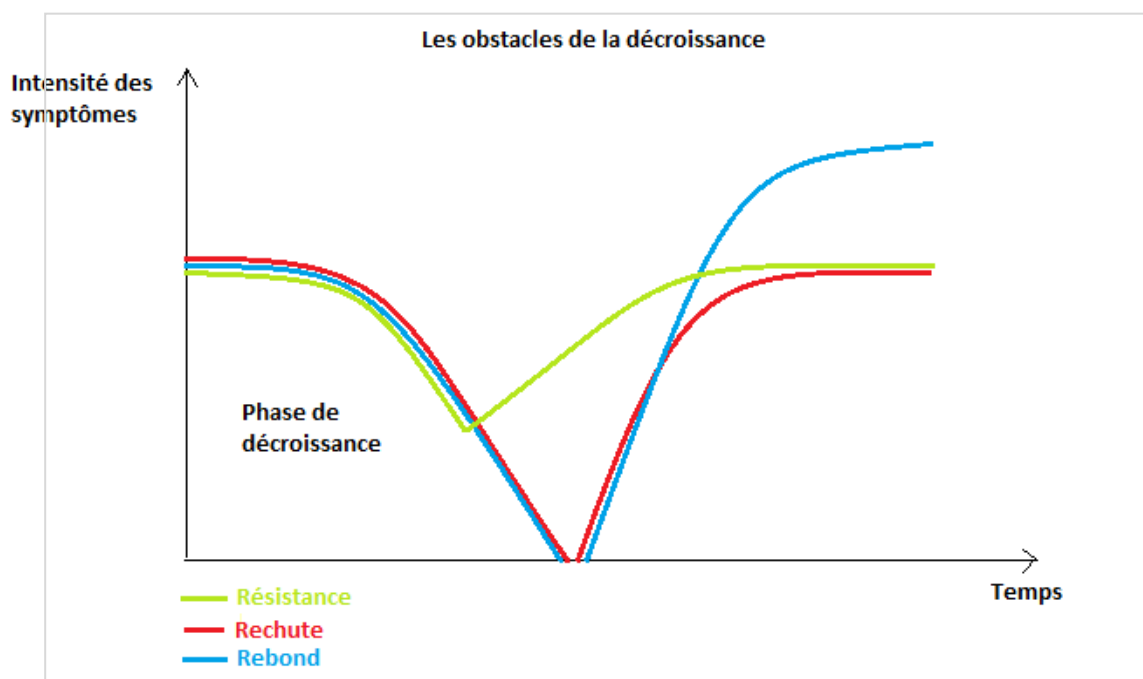


Figure 38 : Les trois obstacles à la décroissance d'une corticothérapie prolongée [58]

V. Les limites de l'étude

Nous avons rencontré des difficultés et des limites dans la conduite pratique de notre enquête à savoir :

- ❖ La représentativité des résultats est fonction du nombre de patients inclus et qu'on a retrouvé aux moments précis de nos passages.
- ❖ Le caractère ponctuel du recueil des données ne nous a pas permis de relever tous les aspects entourant l'usage de cette pharmacopée, notamment en ce qui concerne les effets secondaires.
- ❖ Les conditions imposées par la Covid 19 ont limité le champ d'action et la portée de nos résultats, car la capacité litière de l'hôpital a été réduite du tiers à cette cause.
- ❖ La difficulté d'accès à certaines données, notamment les posologies et les durées du traitement qui n'étaient pas toujours notées sur la fiche thérapeutique du patient.
- ❖ Le nombre variable des patients hospitalisés par service, certains services ne comptait aucun patient hospitalisé lors de nos passages.
- ❖ Biais de sélection : Le fait qu'on a sélectionné les patients de notre étude dans un seul hôpital, qui dispose des mêmes spécialités thérapeutiques, et dont les prescripteurs du même service reçoivent les mêmes formations initiales.

VI. Recommandations

A la fin de cet humble travail, nous proposons des mesures qui visent à améliorer nos qualités de soins afin de continuer à faire bénéficier nos patients des bienfaits de ces médicaments tout en contre balançant au maximum leurs effets indésirables :

- ❖ Consolider la formation des étudiants en médecine à propos de la prescription adéquate de ces armes thérapeutiques, d'où l'intérêt des séminaires réalisés dans les facultés de médecine.
- ❖ Assurer l'actualisation des connaissances de nos médecins par la réalisation de formations médicales (organisation de conférences, de tables rondes fréquentes, revue de morbi-mortalité...)
- ❖ Développer des logiciels ou des applications d'aides à la prescription (alerte d'interactions), pour la gestion des comorbidités et des interactions médicamenteuses.
- ❖ Renforcer la coordination entre les médecins par la création d'un carnet de suivi du patient comportant ses antécédents, ses prises médicamenteuses. Ce carnet pourrait être conservé par le patient, l'impliquant ainsi dans sa prise en charge.
- ❖ Enrichir la pharmacie de l'hôpital en d'autres spécialités thérapeutiques.
- ❖ Activer et solliciter le rôle du pharmacien hospitalier dans la supervision des différentes prescriptions dans un climat de discussion et de concertation collégiale.
- ❖ En annexe, nous proposons deux brochures tutorielles.

CONCLUSION

S'il est indéniable que les anti-inflammatoires ont sauvé et continuent toujours de sauver d'innombrables vies, et qu'ils ont métamorphoser le pronostic des maladies inflammatoires, le nombre et la sévérité de leurs effets secondaires restent un sujet majeur de préoccupation lors de leur utilisation, d'où l'intérêt d'une prescription rationnelle murement réfléchie.

Notre étude met en exergue la prévalence et les modalités de prescription des anti-inflammatoires au sein de l'HMML. Il en ressort que ces médicaments sont largement utilisés au sein dudit établissement. A la lumière des guidelines en vigueur, il est globalement constaté un respect des règles de bon usage de ces armes thérapeutiques. En revanche, certaines pratiques sont jugées non conventionnelles et découlent d'anciennes habitudes non fondées sur la littérature. De même, dans certaines situations, les prescriptions ne prennent pas en considération les antécédents du patient et ses prises médicamenteuses.

Il convient de garder à l'esprit que la première chose qui gouverne le choix de prescrire un AI est le bénéfice attendu pour l'affection justifiant sa prescription, et ce bénéfice doit toujours être évalué à la lumière des risques potentiels pour le malade. L'un des défis des années à venir est probablement d'établir des méthodes permettant de comparer ce rapport pour chaque prescription.

Il est à signaler que notre enquête atterrît dans une conjoncture exceptionnelle en rapport avec cette pandémie covid19 et qui sévissait dans notre royaume particulièrement. Le mois de mai où notre étude a démarré coïncidait avec la 3eme vague, c'est pour cela que tous nos résultats sont à prendre avec beaucoup de modération.

Finalement, notre travail est couronné par des brochures informatives pour les deux grandes familles d'anti-inflammatoires. Ces brochures après leur validation seront à la portée de tous les praticiens chirurgicaux et médicaux de notre formation. Elles seront aussi annexées à ce travail pour une consultation plus large.

ANNEXES

Les bons réflexes à adopter

Ne pas associer AINS et corticothérapie sauf dans certaines maladies inflammatoires systémiques évolutives (lupus érythémateux disséminé, cas résistants de polyarthrite rhumatoïde, angéites nécrosantes)

Ne pas associer deux AINS par voie générale, y compris aspirine (sauf à dose faible à visée anti-agrégante plaquettaire)

Ne pas prescrire un AINS pour un patient recevant un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion, diurétiques ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, sans prendre les précautions nécessaires, particulièrement chez le sujet âgé.

Ne pas prescrire un AINS chez un patient sous anti-vitamine K, sous héparine, ou ticlopidine.

Ne pas poursuivre un traitement par un AINS au-delà d'une à deux semaines dans les lombalgies et/ou lombo-sciatalgies aiguës et dans les rhumatismes articulaires en poussée, sans réévaluation clinique.

4

Quelles contre-indications à l'utilisation des AINS ?

Tous AINS :

- Ulcère gastro-duodénal évolutif
- Antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente
- Insuffisance hépatocellulaire sévère
- Antécédents de saignement ou de perforation digestifs sous AINS
- Insuffisance cardiaque sévère
- Insuffisance rénale sévère

Coxibs / Diclofénac :

- Cardiopathie ischémique avérée
- Artériopathie périphérique
- Antécédent d'accident vasculaire cérébral

Etoricoxib :

- Hypertension artérielle non contrôlée

Grossesse :

- Coxibs : pendant toute la durée de la grossesse
- Autres AINS : dès le début du 6ème mois

5



Prescription rationnelle des anti-inflammatoires non stéroïdiens

Le guide du praticien

Ce travail est le fruit de la thèse suivante :

Les anti-inflammatoires : Prescriptions rationnelles ?

Expérience des services hospitaliers de l'HMMI.



Réalisé par : Dr KHATTABI FILALI Hanae

Avant la prescription	Durant la prescription	Après la prescription
Évaluer le risque digestif : • Âge • Comorbidités • Antécédents (ulcère, perforation, hémorragie, MICI...) 	Respecter les indications Éliminer les contre-indications Informer le patient sur : • Les risques du traitement • Précautions à suivre Ne pas traiter au long cours systématiquement Utiliser la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible Prescrire un IPP si : • Âge ≥ 65 ans • Antécédent d'UGD • Association avec : AAP, corticoïde, anticoagulant Prendre en compte les interactions médicamenteuses (Corticoïdes, AAP, ISRS, anticoagulants...) Ne jamais associer 2 AINS	Surveiller les effets indésirables digestifs (hémorragie, ulcère, perforation,...) Épigastralgies ou autres symptômes digestifs = Arrêt du traitement Surveiller les effets indésirables cardio-vasculaires (prise de poids, dyspnée, douleur thoracique, OMI,...) Aggravation ou apparition d'une pathologie cardio-vasculaire = Arrêt du traitement Surveiller les manifestations cutanées Survenue de rash cutané, de lésions muqueuses ou d'hypersensibilité = Arrêt du traitement Surveiller les manifestations infectieuses Les AINS sont susceptibles de masquer les premiers signes d'une infection et ainsi d'aggraver le pronostic de certaines infections.
Évaluer le risque cardio-vasculaire • Facteurs de risque (HTA, hyperlipidémie, diabète, tabagisme...) • Antécédents (IDM, AOMI, AVC, IC) 	Évaluer le risque rénal : • Âge • Fonction rénale 	Évaluer le risque global chez les sujets âgés : • Comorbidités • Polymédication 
1	2	3



Prescription rationnelle des anti-inflammatoires stéroïdiens

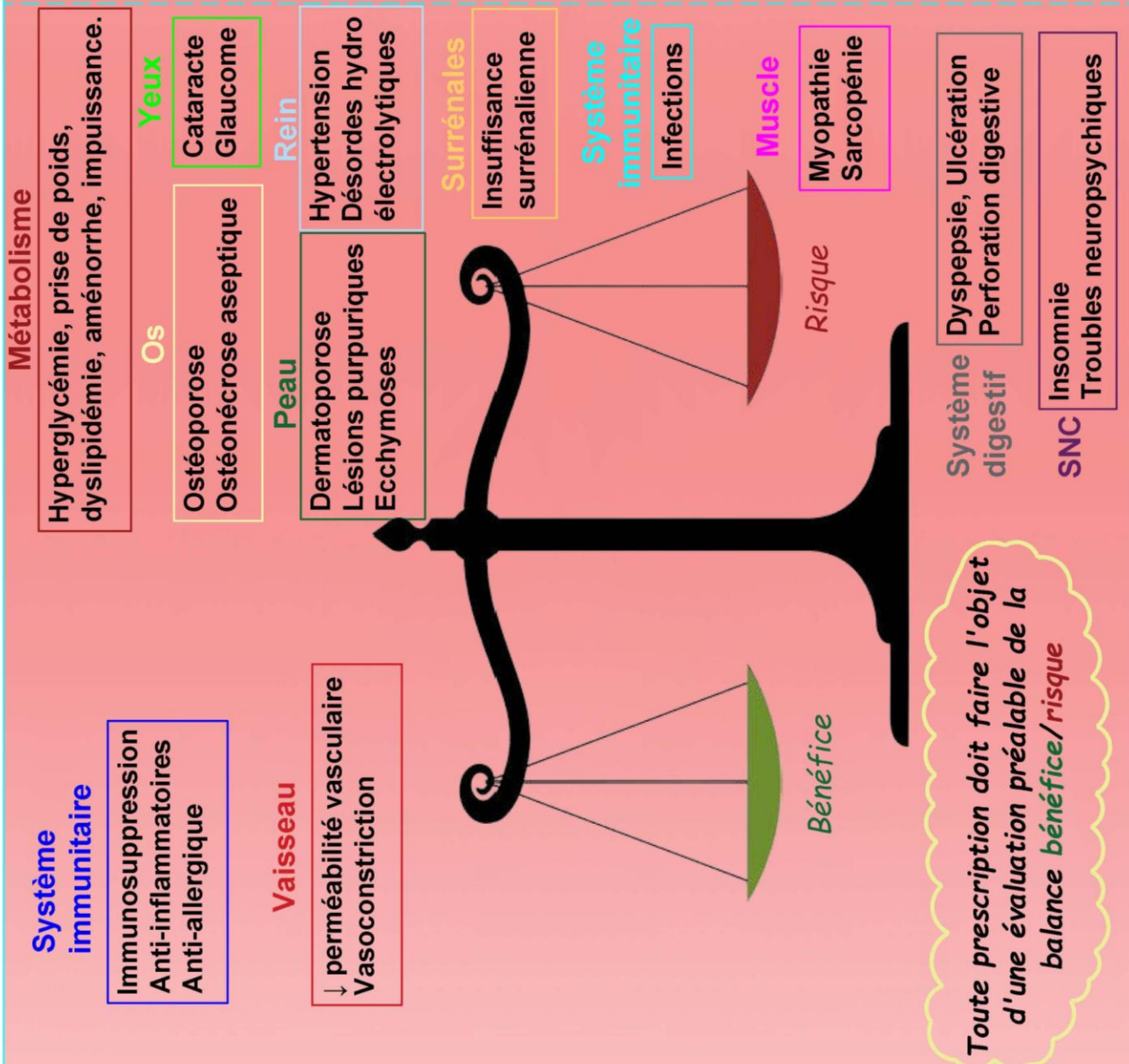
Le guide du praticien

Ce travail est le fruit de la thèse suivante :

Les anti-inflammatoires : Prescriptions rationnelles ?
| Expérience des services hospitaliers de l'HMML.



Réalisé par : Dr KHATTABI FILALI Hanae



Comment débuter la corticothérapie ?

Avant toute prescription, rechercher :
HTA, diabète, antécédents psychiatriques,
infections évolutives, ulcère gastro-duodénal,
ostéoporose, syndrome néphrotique,
ophtalmopathie, vaccination récente par vaccin
vivant

La prednisone est le produit de référence

Une prise unique quotidienne le matin
initialement puis fractionnement éventuel
si contrôle insuffisant

Mesures hydinéo-diététiques : régime
sans sel et sans sucres d'absorption
rapide, supplémentation potassique,
calcique et vitaminique D

Prescrire un IPP si :

- Coprescription d'AINS
- Antécédent d'UGD
- Plainte somatique



**IPP non
systématique**



1

Quelques règles importantes

Toute corticothérapie doit être précédée
d'un bilan complet puis surveillée
régulièrement, tant pour l'efficacité que
pour la tolérance, surtout chez les sujets
âgés.

Respecter les indications et éliminer les
contre-indications.

Respecter la prise matinale
du corticoïde afin de conserver
le rythme nyctéméral



Equivalences de dose :

Prednisone	5 mg
Cortisone	25 mg
Hydrocortisone	20 mg
Prednisolone	5 mg
Méthylprednisolone	4 mg
Bétaméthasone	0,75 mg
Dexaméthasone	0,75 mg

Respecter les mesures
hygiéno-diététiques.



Ne jamais arrêter brutalement une
corticothérapie au long cours. L'arrêt est
d'autant plus progressif que le traitement
a été prolongé.

2

Comment arrêter la corticothérapie ?

Arrêt brutal possible si traitement < 7
jours et dose < 40mg/j. Sinon arrêt
progressif pour éviter le phénomène de
rebond et l'insuffisance surrénale aiguë :

• à partir de 0,5 mg/kg/j, baisse de
10% par semaine en surveillant
ionogramme sanguin et PA

• à 5 mg/j de prednisone, remplacer
par 20 mg d'hydrocortisone le
matin pendant 1 mois, puis doser
la cortisolémie :

* si > 10 µg : arrêt du traitement,
mais prévention du stress et carte
d'addisonien si test au TS négatif
* si < 10 µg : diminution de HC de
2,5 mg/semaine.

**Nouvelle cortisolémie à 10 mg :
Cortisol < 10 µg et TS négatif
= Insuffisance surrénale définitive**



Pour certains, le test SYNACTHENE®
(TS) à l'arrêt n'est pas nécessaire, de
même que la substitution par HC.

3

RESUMÉS

Résumé

Titre : les anti-inflammatoires : prescriptions rationnelles !? Expérience des services hospitaliers de l'HMMI.

Auteur : Hanae KHATTABI FILALI

Rapporteur : Pr. Hicham KECHNA

Mots clés : AINS – Corticoïdes – Prescription – Indications– Évaluation des pratiques – Recommandations

Introduction : La prescription des anti-inflammatoires est très fréquente au Maroc et dans le monde. En effet, les AINS et les corticoïdes sont prescrits dans de nombreuses indications dans les différentes spécialités, mais leur utilisation n'est pas sans bruit, d'où l'intérêt d'une prescription rationnelle fondée sur les recommandations de la littérature.

Objectif : L'objectif de notre étude est de préciser le taux de prescription de ces médicaments au sein de l'hôpital et d'évaluer la rationalité de ces prescriptions (en termes d'indication, respects des contre-indications, posologie, durée, association aux IPP...) selon les profils des patients (âge, antécédents, prises médicamenteuses) avec une lecture critique de nos résultats en précisant leur degré d'adhésion aux recommandations de bonne pratique issues d'une lecture exhaustive de la littérature.

Matériels et méthodes : A travers une étude observationnelle descriptive et transversale nous nous sommes intéressés aux prescriptions des anti-inflammatoires dans les différents services de l'HMMI de Meknès. Des fiches d'exploitations nous ont permis de recueillir les informations nécessaires à la bonne analyse du sujet. Ces dernières étaient remplies en interrogeant les patients hospitalisés sous anti-inflammatoire.

Résultats : Sur un total de 144 patients hospitalisés dans les différents

services lors de nos passages à l'hôpital, 47 patients sont sous anti-inflammatoires soit 34% (dont 16% reçoivent des AINS et 18% des corticoïdes).

Les motifs de prescription étaient disparates, la majorité sont justifiés (88 %), d'autres sont jugés non adaptés pour ne pas dire abusifs (12%). Les posologies sont également variables en fonction de la pathologie à traiter et de la molécule utilisée, elles sont convenables pour la plupart des cas. La prescription d'une gastro-protection était justifiée dans la majorité des associations avec des AINS, contrairement aux associations avec les corticoïdes où la prescription d'IPP était majoritairement non justifiée.

Conclusion : Ce travail révèle l'importance d'une maîtrise de cette pharmacopée pour bénéficier pleinement de cet outil ami en évitant tout revers ennemi.

Abstract

Title : Anti-inflammatory drugs: rational prescriptions !?

HMMI hospital services experience.

Author : Hanae KHATTABI FILALI

Reporter : Pr. Hicham KECHNA

Keywords : NSAID – Corticosteroids – Prescription – Indications–Practices
assessment– Recommendations

Introduction : The prescription of anti-inflammatory drugs is very common in Morocco and in the world. Indeed, the NSAIDs and corticosteroids are prescribed in many indications in different specialities, but their use is not free of side effects, hence the interest of a rational prescription based on the recommendations of the literature.

Objectives : The objective of our study is to define the prescribing rates of these medications and to evaluate the rationality of the prescriptions (in terms of indication, respect of contraindications, dosing, duration, PPI association...) according to patient profiles (age, history, drug intake) with a critical reading of our results by specifying their degree of adherence to the recommendations of good practice resulting from an exhaustive reading of the literature.

Materials and méthodes : Through a descriptive and cross-sectional observational study, we were interested in the prescriptions of anti-inflammatory drugs in the various departments of the Meknes HMMI. Farm data sheets enabled us to collect the required information for a good analysis of the subject. These were met by interviewing hospitalized patients on anti-inflammatory drugs.

Results : Out of a total of 144 patients hospitalized in the various services during our hospital visits, 47 patients are on anti-inflammatory drugs or 34% (16% receive NSAIDs and 18% corticosteroids).

The reasons for prescription were various, the majority are justified (88%), others are considered unsuitable, not to say abusive (12%). The dosages are also variable depending on the pathology to be treated and the molecule used, they are suitable for most cases. The prescription of gastro-protection was justified in the majority of combinations with NSAIDs, unlike the combinations with corticosteroids where the prescription of PPI was mostly unjustified.

Conclusion : This work reveals the importance of mastering these medications to fully benefit from this friendly tool by avoiding any enemy setbacks.

ملخص:

العنوان : مضادات الالتهاب : وصفات رشيدة !؟ تجربة أقسام المستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس

المؤلف : هناء خطابي فيلالي

المقرر : البروفيسور هشام قشنة

الكلمات الرئيسية : مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، مضادات الالتهاب الستيروئيدية، وصفة طبية، دواعي

الاستعمال ، تقييم الممارسات ، توصيات .

مقدمة

تعتبر مضادات الالتهاب فئة علاجية مستعملة بكثرة في المغرب و العالم فهي توصف لدواعي كثيرة و في تخصصات مختلفة. لكن استعمالها لا يخلو من الآثار الجانبية، مما يبين أهمية الالتزام بوصفة رشيدة لهذه الادوية وذلك بناء على توصيات المجتمعات العلمية .

الهدف:

الهدف من دراستنا هو تحديد نسبة هذه الوصفات الطبية في المستشفى و تقييمها (و ذلك من حيث الدواعي الطبية، والامتثال لموانع الاستعمال، والجرعة، والمدة و وصف دواء لحماية الجهاز الهضمي...) و ذلك استنادا لمواصفات كل مريض مع قراءة نقدية لنتائجنا و تحديد درجة تطابقها مع توصيات الممارسات الرشيدة الناجمة عن قراءة شاملة للمؤلفات الطبية .

طرق ومعدات

من خلال دراسة وصفية مقطعية، تحرينا وصفات الأدوية المضادة للالتهابات في مختلف أقسام مستشفى المولى إسماعيل العسكري في مدينة مكناس. مكننا استمارات البيانات من جمع المعلومات اللازمة للتحليل الجيد للموضوع. وقد تم ملء هذه المعلومات من خلال إجراء مقابلات مع المرضى المقيمين في المستشفى والذين يأخذون هذه الأدوية .

النتائج

ومن بين ما مجموعه 144 مريضاً مقيمين في مختلف الأقسام أثناء زيارتنا للمستشفى، هناك 47 مريضاً يتلقون أدوية مضادة للالتهابات أو 34% (16% يتلقون مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية و 18% الكورتيكوستيروئيدية). وقد كانت دواعي الوصفات الطبية متباينة، والأغلبية كانت مبررة (88%)، والبعض تعتبر غير مبررة (12%). تختلف الجرعات أيضاً اعتماداً على الحالة المرضية المراد علاجها ونوعية الدواء المستخدم، و كانت مناسبة في معظم الحالات. في ما يخص وصف دواء لحماية الجهاز الهضمي فقد كانت مبررة في غالبية التوليفات مع مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية ، على عكس التوليفات مع الكورتيكوستيرويدات التي لم يكن لها أي داعي في الغالب .

الخلاصة

يسلط هذا العمل الضوء على أهمية إتقان استعمال هذه الادوية للاستفادة الكاملة من هذه الأداة الودية مع تجنب أثارها الضارة.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] LAROUSSE C, VEYRAC G. LES INHIBITEURS DE Cox-1 ET Cox-2, DONNEES CLINIQUES : QUELLES ALERTES POSSIBLES EN PHARMACOVIGILANCE ? "THERAPIE 2000 ;55:21-8"
- [2] GILLES ORLIAGUET, OLIVIER GALL, FATEMA BENABESS. NOUVEAUTÉS CONCERNANT LES ANTI-INFLAMMATOIRES STÉROÏDIENS ET NON STÉROÏDIENS "LAMBERT DÉPARTEMENT D'ANESTHÉSIE-RÉANIMATION ET SAMU DE PARIS, HÔPITAL NECKER-" 2013
- [3] SITE DU COLLÈGE NATIONAL DE PHARMACOLOGIE MÉDICALE. CORTICOIDES : LES POINTS ESSENTIELS "MAI 2018"
- [4] VAN STAA TP, LEUFKENS HG, ABENHAIM L, BEGAUD B, ZHANG B, COOPER C. USE OF ORAL CORTICOSTEROIDS IN THE UNITED KINGDOM. "QJ MED 2000; 93: 105-111.
- [5] FARDET L, KASSAR A, CABANE J, FLAHAULT A. CORTICOSTEROID-INDUCED ADVERSE EVENTS IN ADULTS. DRUG SAFETY "2007;30:861-81. "
- [6] JEAN-FRANÇOIS MAILFERT. BON ET MAUVAIS USAGE DE LA CORTICOTHERAPIE ORALE DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE, "2017"
- [7] PHILIPPE DEVILLIER. PHARMACOLOGIE DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON-STÉROÏDIENS ET PATHOLOGIES ORL " FEV.2008"
- [8] FABIEN N. THEME 3 CORPS HUMAIN ET SANTE – LE FONCTIONNEMENT DU SYSTEME IMMUNITAIRE "<http://nfabien-svt.fr>"
- [9] ASSOCIATION DES COLLÈGES DES ENSEIGNANTS D'IMMUNOLOGIE DES UNIVERSITÉS DE LANGUE FRANÇAISE. ITEM 112 : RÉACTION INFLAMMATOIRE : ASPECTS BIOLOGIQUES ET CLINIQUES, CONDUITE À TENIR.
- [10] KATIA MAYOL. LES MÉDIATEURS DE L'INFLAMMATION "PLATEFORME ACCES, ENS LYON"
- [11] COFER, COLLÈGE FRANÇAIS DES ENSEIGNANTS EN RHUMATOLOGIE. ITEM 174 : PRESCRIPTIONS ET SURVEILLANCE DES ANTI-INFLAMMATOIRES STÉROÏDIENS ET NON STÉROÏDIENS

- [12] Z. BENYAHIA. ENQUETE SUR LA PRESCRIPTION DES AINS AUPRES DES MEDECINS GENERALISTES ET SPECIALISTES *"THESE 2018 – FMPR"*
- [13] ALAIN NUHRICH. ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS *"UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES UNIVERSITÉ DE BORDEAUX" JUIL.2015*
- [14] PROFESSEUR OLIVIER MEYER. ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS_ PRINCIPES ET RÈGLES D'UTILISATION *"SERVICE DE RHUMATOLOGIE, HÔPITAL BICHAT, PARIS"*
- [15] PHARMAETUDES. ANTALGIQUES NON OPIACES *"SECTION 5 ITEM 9"*
- [16] MEDICINE KEY FASTEST MEDICINE INSIGHT ENGINE. ANTI-INFLAMMATOIRES STÉROÏDIENS ET NON STÉROÏDIENS.
- [17] PIERRE ALLAIN. GLUCOCORTICOÏDES – EFFETS *"PHARMACORAMA"*
- [18] MYSTIDIA. LES ANTI-INFLAMMATOIRES
- [19] FLORENT C., DESAINT B., GASTROENTEROL CLIN BIOL. FREQUENCE ET GRAVITE DES LESIONS GASTRIQUES ET DUODENALES INDUITES PAR LES AINS ET L'ASPIRINE *"1989; 13 : 235–238."*
- [20] LEVY P, FANELLO S, PIVELLE J, PAROT-SCHINKEL E, LE GRAND G, SCHMIDT JB, LEBOPPO. AINS ET RISQUES IATROGENES POTENTIELS : ANALYSE DES DONNES DE L'ASSURANCE MALADIE *"REV MED ASS MALADIE 2005 ; 36 (2) ; 153–61 "*
- [21] FOURNIER JP, LAPEYRE-MESTRE M, SOMMET A, DUPOUY J, POUTRAIN J-C, MONTASTRUC J-L. LABORATORY MONITORING OF PATIENTS TREATED WITH ANTIHYPERTENSIVE DRUGS AND NEWLY EXPOSED TO NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS *"A COHORT STUDY. PLOS ONE 2012, 7 (3) E 34187"*
- [22] E. GUNGORMEZ. EVALUATION DE LA PRESCRIPTION DES AINS CHEZ LE SUJET AGE *"UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT – PARIS 7, 2015 "*
- [23] RHUMATO.INFO. LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS, MODALITÉS DE PRESCRIPTION. *"JUIN.2012"*

- [24] OMBARDIER C, LAINE L, REICIN A ET AL. **COMPARAISON OF UPPER GASTROINTESTINAL TOXICITY OF ROFECOXIB AND NAPROXENE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS** “ VIGOR STUDY GROUP. N ENGL J MED, 2000 ; 343(21) : p. 1520–8. “
- [25] *SITE DU COLLÈGE NATIONAL DE PHARMACOLOGIE MÉDICALE. ANTALGIQUES NON OPIACÉS : LES POINTS ESSENTIELS. “MAI.2017“*
- [26] A. AYADI, A. LEMOINE, W. PIERRE-LOUIS, V. ROSSIN. **OPTIMISATION DU PROCESSUS DE GESTIONS DU RAPPORT BENEFICE/RISQUE DES DISPOSITIFS MEDICAUX SELON LA NORME XP S99-223** “ TRAVAUX MASTER UTC “
- [27] OABRIEL S.E., JAAKKIMEN L., BOMBARDIER C. **RISK FOR SEVERE GASTROINTESTINAL COMPLICATIONS RELATED TO USE OF NON STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS** “ A META-ANALYSIS. ANN INTERN MED 1991; 115: 787–796. “
- [28] GÉRARD THIÉFIN, LAURENT BEAUGERIE. **TOXICITÉ DES MÉDICAMENTS ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS SUR L'INTESTIN GRÊLE, LE CÔLON ET LE RECTUM.** “*SERVICE D'HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE, CHU ROBERT-DEBRÉ, “ 2004.*
- [29] BJARNASON I, MASPHERSON A.J.S. **INTESTINAL TOXICITY OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS.** “*PHARMACOL THER 1994; 62: 145–157“.*
- [30] BJARNASON I, HOPKINSON N, ZANELLI G, PROUSE P, SMETHURST P, GUMPEL J.M, LEVI A.J. **TREATMENT OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUG INDUCED ENTEROPATHY.**
- [31] LANG J, PRICE A.B, LEVI A.J, BURKE M, GUMPEL J.M, BJARNASON I. **DIAPHRAGM DISEASE : PATHOLOGY OF DISEASE OF THE SMALL INTESTINE INDUCED BY NON STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS.**
- [32] CAMPBELL K, STEEL R.J.C. **NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS COMPLICATED DIVERTICULAR DISEASE: A CASE-CONTROL STUDY.** “*BR J SURG 1991; 78 : 190–1“*

- [33] FELDER J.B, KORELITZ B.I, RAJAPAKSE R, SCHWARZ S, HORATAGIS A.P, GLEIM G. EFFECTS OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS ON INFLAMMATORY BOWEL DISEASE : A CASE-CONTROL STUDY. *"AM J GASTROENTEROL 2000; 95: 1949-54."*
- [34] MOUNIER G, GUY C, BERTHOUX F, BEYENS MN, RATREMA M, OLLAGNIER M. SEVERE RENAL EVENTS WITH ARYLCARBOXYLIC NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS : RESULTS OF EIGHT YEARS FRENCH NATIONAL SURVEY. *"THÉRAPIE. 2006 : 61 (3) :12"*.
- [35] IZZEDINE H, LAUNAY-VACHER V, DERAY G. COMPLICATIONS RÉNALES DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS. *"REVUE DU RHUMATISME. 2004 ; 71 : 5167-72."*
- [36] HARIRFOROOSH S, ET AL. RENAL ADVERSE EFFECTS OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS. *"EXP OPIN DRUG SAF 2009;8:669-81."*
- [37] TRELLE S, REICHENBACH S, WANDEL S, HILDEBRAND P, TSCHANNEN, VILLIGER P.M, EGGER M, JÜNI P. TOLERANCE CARDIOVASCULAIRE DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS : META-ANALYSE EN RESEAU. *"BMJ 2011; 342:C7086."*
- [38] ROUJEAU JC, KELLY JP, RZANY B ET AL. MEDICATION USE AND THE RISK OF STEVENS-JOHNSON SYNDROME OR TOXIDERMAL NECROLYSIS. *"N ENGL J MED, 1995. 60 : P. 1600-7."*
- [39] DOUCET L., MASSOL I., LEONC J-L., MOTTIER D., QUENEAU P. APNET ED. THÉRAPEUTIQUE DE LA PERSONNE ÂGÉE. *"PARIS MALOINE - ASSOCIATION PÉDAGOGIQUE NATIONALE POUR L'ENSEIGNEMENT DE LA THÉRAPEUTIQUE 1998."*
- [40] CASTOT A, NETTER P., LARREY D., CM'LIER P., GAIRE M., BANNWARTH B. LES HÉPATITES INDUITES PAR LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS. *"THÉRAPIE 1988; 43 : 229-33."*

- [41] BOUR M., POUPON R., CALMUS Y., GRANGE J.D., JABLONKA J., LEVY V.G., DARNIS F., CHEYMOL C. FICHIER. BIBLIOGRAPHIQUE DES ATTEINTES HÉPATIQUES ET DES MÉDICAMENTS RESPONSABLES. "GASTROENTEROL CLIN BIOL 1987 ; IL : 56-67. "
- [42] KAUFMAN DW, KEELY JP, JURGELON JM ET AL. DRUGS IN THE ETIOLOGY OF AGRANULOCYTOSIS AND APLASTIC ANEMIA. "EUR J HEMATOL SUPPL, 1996 ; 60 : P. 23-30. "
- [43] COLLÈGE NATIONAL DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS. ITEM 20 : PRÉVENTION DES RISQUES FŒTAUX – MÉDICAMENTS ET GROSSESSE. " (CNGOF) 2010-2011. "
- [44] AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE ET DES PRODUITS DE SANTE. RAPPEL DES REGLES DE BON USAGE DES AINS " (110) AFSSAPS 2006. "
- [45] FRANÇOIS PILLON. LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS. " ACTUALITÉS PHARMACEUTIQUES, N° 534 MARS 2014. "
- [46] ANSM FRANCE. RAPPEL DES REGLES DE BON USAGE DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS " JUILLET 2013. "
- [47] LAFRANCE J-P, MILLER DR. SELECTIVE AND NON-SELECTIVE NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AND THE RISK OF ACUTE KIDNEY INJURY " PHARMACOEPIDEM DRUG SAFE. 1 OCT 2009;18(10):923-31. "
- [48] AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE ET DES PRODUITS DE SANTE. RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE : LES ANTISECRETOIRES GASTRIQUES CHEZ L'ADULTE. " AFSSAPS – NOVEMBRE 2007. "
- [49] HAUTE AUTORITE DE SANTE. BON USAGE DU MÉDICAMENT : LES INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS CHEZ L'ADULTE. " HAS, JUIN 2009, MISE À JOUR DÉCEMBRE 2009 "
- [50] BORNSTEIN SR. PREDISPOSING FACTORS FOR ADRENAL INSUFFICIENCY. " N ENGL J MED 2009; 360: 2328-2339. "

- [51] BRION N. LES CORTICOÏDES ET LA CORTICOTHÉRAPIE : CURE COURTE, URGENCE, CURE PROLONGÉE, CAS PARTICULIERS. " *PARIS : APNET, 1995. 121 P.* "
- [52] NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CLINICAL CENTER. MANAGING ADRENAL INSUFFICIENCY. "2007."
- [53] G. D. SEARLE & CO ED. LES GLANDES SURRÉNALES. "NEW YORK, 1971, 131 P MEDCOM LEARNING SYSTEMS, CLINICIAN."
- [54] DOLISI G. GLANDE SURRÉNALE, " 2012
WWW.MEDICALORAMA.COM/ENCYCLOPEDIE/13344 "
- [55] UNIVERSITÉ SORBONNE. CORTICOSTÉROÏDES. "CHAPITRE 14 - PHARMACOLOGIE"
- [56] L. FARDETA, I. PETERSENC, I. NAZARETHB. DESCRIPTION OF ORAL GLUCOCORTICOID PRESCRIPTIONS IN GENERAL POPULATION.
- [57] NATHALIE BRION, LOÏC GUILLEVIN, AND JEAN-MARIE LE PARC. LA CORTICOTHÉRAPIE EN PRATIQUE. "MASSON, PARIS, 1998. OCLC : 39357940."
- [58] BERTRAND WECHSLER AND OLIVIER CHOSIDOW. CORTICOÏDES ET CORTICOTHÉRAPIE. "JOHN LIBB EY EUROTTEXT, MONTROUGE, FRANCE, 1997. OCLC : 37881299."
- [59] EMILIE BALDOMIR. THÈSE : LES EFFETS INDÉSIRABLES DE LA CORTICOTHÉRAPIE ORALE AU LONG COURS, MESURES ADJUVANTES ET CONSEILS LORS DE LA DELIVRANCE À L'OFFICINE. "FACULTÉ DE PHARMACIE DE LIMOGES, 2011."
- [60] RICHARD D., SENON J-L., ROBLOT P. CORTICOÏDES ET CORTICOTHÉRAPIE. "HERMANN ED, PARIS, 1997, 418 P."
- [61] R. P. SCHLEIMER. AN OVERVIEW OF GLUCOCORTICOID ANTI-INFLAMMATORY ACTIONS. "EUR. J. CLIN. PHARMACOL., VOL. 45, NO. S1, PP. S3-S7, JAN. 1993."
- [62] CORTICOÏDES ET ASTHME : MÉCANISMES D'ACTION ET PHÉNOMÈNES DE CORTICORÉSISTANCE. "VOLUME 2, NUMÉRO 3, MAI - JUIN 1999."
- [63] ROGER DACOSTA ED. LA CORTICOTHÉRAPIE GÉNÉRALE ET INHALÉE DANS L'ASTHME. "PARIS, 1989, 216 P. "

- [64] BOUTIN F., LAGORCE J.-F., MARQUET P., MERLE L., ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX F. LES GLUCOCORTICOÏDES (2ÈME PARTIE). "ET AL. LYON PHARMACEUTIQUE 1995 ;46(5):281-299."
- [65] DOMINIQUE MAITER. USAGE DES GLUCOCORTICOÏDES SYNTHÉTIQUES : EFFETS SECONDAIRES EN PRATIQUE CLINIQUE. "PUBLIÉ DANS LA REVUE DE : MARS 2017. "
- [66] SAAG KG, ZANCHETTA JR, DEVOGELAER JP, ADLER RA, EASTELL R, SEE K, KREGG JH, KROHN K, WARNER MR. EFFECTS OF TERIPARATIDE VERSUS ALENDRONATE FOR TREATING GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS: THIRTY-SIXMONTH RESULTS OF A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, CONTROLLED TRIAL. "284-ARTHRITIS RHEUM. 2009; 60 (11): 3346-55. "
- [67] PHILIPPE VEZ. LES ANTIINFLAMMATOIRES STEROÏDIENS OU CORTICOIDES. "IFS/ BICHAT / RENÉ AUFFRAY 2008-2009. "
- [68] H. DUSSAUZEA, I. BOURGAULTB, L.-M. DOLERISA, J. PRINSEAU, A. BAGLINA, T. HANSLIKA. SYSTEMIC CORTICOSTEROID TREATMENT AND RISK OF INFECTIOUS DISEASES. "2007"
- [69] M. S. LIONAKIS AND D. P. KONTOYIANNIS. GLUCOCORTICOIDS AND INVASIVE FUNGAL INFECTIONS."LANCET, VOL. 362, NO. 9398, PP. 1828-1838, NOV. 2003. 71. "
- [70] K. L. WINTHROP, ANN. RHEUM. SERIOUS INFECTIONS WITH ANTIRHEUMATIC THERAPY: ARE BIOLOGICALS WORSE? "DIS., VOL. 65, NO. SUPPL_3, PP. III54-III57, NOV. 2006. "
- [71] REVUE MÉDICALE SUISSE. IMMUNOMODULATEURS EN RHUMATOLOGIE ET RISQUES INFECTIEUX. "2006"
- [72] GARCIA RODRIGUEZ LA, HERNANDEZ-DIAZ S. THE RISK OF UPPER GASTROINTESTINAL COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS, GLUCOCORTICOIDS, ACETAMINOPHEN, AND COMBINATIONS OF THESE AGENTS. "ARTHRITIS RES. 2001 ;3:98-101. "

- [73] HAUS C, COLLIGNON - BRACH J. SUIVI OPHTALMOLOGIQUE DES PATIENTS SOUS CORTICOTHÉRAPIE. "GALAND A REV MED LIÈGE 1997, 52: 155-158"
- [74] DEMAILLY PH, HAMARD H, LUTON JP. OEIL ET CORTISONE. "RAPPORT DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'OPHTALMOLOGIE"
- [75] CORNIC F, ROUSSET I. GLUCOCORTICOIDES INDUCED NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS. "REVUE DU PRATICIEN 2008; 15 (5): 469-475"
- [76] KRAKOWSKI I. LA CORTICOTHÉRAPIE EN CANCÉROLOGIE : INDICATIONS ET EFFETS SECONDAIRES. "LABORATOIRES HOUDE ED, NANCY, 31 P."
- [77] L.BELAKSIR, I.SEBBANI, O.MKINSI. CORTICOTHERAPIE SYSTEMIQUE : DESCRIPTION DES PRATIQUES DES MEDECINS GENERALISTES DE CASABLANCA " SERVICE DE RHUMATOLOGIE, CHU IBN ROCHD, CASABLANCA "
- [78] A. CICCONE, S. BERETTA, F. BRUSAFERRI, I. GALEA, A. PROTTI, AND C. SPREAFICO. "CORTICOSTEROIDS FOR THE LONG-TERM TREATMENT IN MULTIPLE SCLEROSIS." COCHRANE DATABASE SYST. REV., JAN. 2008. "
- [79] DEFUENTES G., DUTASTA F., FICKO C. DOSSIER – CORTICOTHÉRAPIE GÉNÉRALE. "REVUE DU PRATICIEN MEDECINE GENERALE. 24 NOVEMBRE 2009. N°830, P. 741-745."
- [80] WECHSLER B. CORTICOTHÉRAPIE : MODE D'EMPLOI. " EMC:AKOS (TRAITÉ DE MÉDECINE). 1998. N°[7-1200], P. 4. "
- [81] MASSRY, MAWASIF.LES GLUCOCORTICOIDES : EFFETS SYSTÉMIQUES ET LOCAUX. "CACHEUX – TH D PHARM, LILLE2 ; 2004 (50.378-DE.2004-75)"
- [82] KONE PAUT. CORTICOTHÉRAPIE PROLONGÉE CHEZ L'ENFANT : COMMENT RÉDUIRE LES EFFETS SECONDAIRES ? "ARCHIVES DE PÉDIATRIE. MAI 2011. VOL. 8, N°S2, P. 233-235. "
- [83] ARDIGO S., GENEVAY S., VISCHER U. QUAND ET COMMENT ARRÊTER UNE CORTICOTHÉRAPIE AU LONG COURS CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE ? " REVUE MÉDICALE SUISSE. 5 NOVEMBRE 2008. N°4, P. 2374-2381. "

- [84] VIEILLARD M.-H., FLIPO R. PLACE DE LA CORTICOTHÉRAPIE PAR VOIE GÉNÉRALE EN PRATIQUE RHUMATOLOGIQUE. "EMC:AKOS (TRAITÉ DE MÉDECINE). 2008. N°[7-0885], P. 1-7. "
- [85] FORMATHON. LA CORTICOTHERAPIE : ANGE OU DEMON ? MIEUX PRESCRIRE (MOINS PRESCRIRE ?), MIEUX GÉRER LES EFFETS SECONDAIRES POTENTIELS.
- [86] "VIDAL 2010 : LE DICTIONNAIRE. – 86E ÉDITION. ISSY-LES-MOULINEAUX : VIDAL, 2010. 2474 P. "
- [87] JACOB A.-L. LA CORTICOTHÉRAPIE ORALE PROLONGÉE CHEZ L'ADULTE : RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRÉVENTION DES EFFETS SECONDAIRES CORTICO-INDUITS. " THÈSE D'EXERCICE. STRASBOURG : UNIVERSITÉ LOUIS PASTEUR, 2008. 170 P. "
- [88] BERTHERAT J. CORTICOTHÉRAPIE ET FONCTION SURRÉNALIENNE. "EMC:ENDOCRINO-NUTRITION. 2002. N°[10-015-A-20], P. 6. "
- [89] CUSTANO I., CUDEMEC A. FICHE DE TRANSPARENCE. " AGENCE DU MÉDICAMENT, FRANCE, 1998, 255 P"
- [90] BODIN M., BARBEROT V., FRECHE C. ET AL. CORTICOTHÉRAPIE : LES CLEFS DE LA PRATIQUE. " LABORATOIRES HOUDE ED, PARIS, 150 P. "
- [91] SAILLER L, PUGNET G, ARLETP. CORTICOTHÉRAPIE SYSTÉMIQUE : LES MESURES D'ACCOMPAGNEMENT. "REV MÉDECINE INTERNE . 2013;34(5):279-283. "
- [92] KAMINSKY P. CORTICOTHÉRAPIE AU LONG COURS: COMMENT LA PRESCRIRE? QUELLE SURVEILLANCE ? "MEDECINE INTERNE ORIENTÉE VERS LES MALADIES ORPHELINES ET SYSTÉMIQUES. "
- [93] MC MAHON. OPTIMUM MANAGEMENT OF GLUCOCORTICOID – TREATED PATIENTS NAT CLIN PRACT ENDOCRINOL METAB. "270– TRIKUDANATHAN S ; GT 2008; 4 (5): 262-271."

- [94] *HOES J.N., JACOBS J.W. ET AL. EVIDENCE-BASED RECOMMENDATIONS ON THE MANAGEMENT OF SYSTEMIC GLUCOCORTICOID THERAPY IN RHEUMATIC DISEASES. "271, ANN RHEUM DIS 2007; 66: 1560-1567. "*
- [95] ESSAADOUNI. LA PRISE EN CHARGE D'UNE CORTICOTHÉRAPIE AU LONG COURS : MISE AU POINT. "REVUE MÉDICALE CADI AYYAD 2008,1 :9-13. "
- [96] GOICHOT, B., P. DUHAUT, L CAPRON, P. ARLET, S. S.VINISIO, J.P.DUCROIX. MODALITÉS D'ARRÊT D'UNE CORTICOTHÉRAPIE PROLONGÉE : ENQUÊTE DE PRATIQUE AUPRÈS DE 150 MÉDECINS. " *LA REVUE DE MÉDECINE INTERNE 2007; 28:62. "*
- [97] VOLLENWEIDER P, WAEBER G. HOW TO PLAN GLUCOCORTICOID WITHDRAWAL : DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC STRATEGIES. " *SCHWEIZ RUNDSCH MED PRAX 2003 ;92:1675-82."*
- [98] ROMANHOLI DJ, SALGADO LR. EXOGENOUS CUSHING'S SYNDROME AND GLUCOCORTICOID WITHDRAWAL ARQ BRAS ENDOCRINOL METABOL. " *2007; 51 (8): 1280-92."*

مضادات الإلتهاب : وصفات رشيدة!؟

تجربة أقسام المستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس
الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/12/21

من طرف

السيدة هناء فيلالي خطابي

المزداة في 28 /09/ 1996 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

مضادات الإلتهاب الغير الستيرونيديّة - مضادات الإلتهاب الستيرونيديّة - وصفة طبية - دواعي الاستعمال - تقييم الممارسات - توصيات

اللجنة

السيد مولاي حسن فريح الرئيس

أستاذ في علم أمراض المسالك البولية

السيد قشنى هشام المشرف

أستاذ مبرز في التخدير و الإنعاش

السيد محمد الإدريسي الأعضاء

أستاذ مبرز في علم الجروح والتجبير

السيد علي زينبي الأعضاء

أستاذ مبرز في الطب الداخلي

السيد هشام الضو الأعضاء

أستاذ مبرز في علم الدم السريري