



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2022

Thèse N°: 13

Profit de consommation des antalgiques au sein d'une officine

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2022

PAR

Madame Meriem EL BAKI
Née le 06 Juin 1997 à Casablanca

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Antalgiques; Effets indésirables; Automédication; Officine; Pharmacien

Membres du Jury :

Monsieur Mustapha BOUATIA

Professeur de Chimie Analytique

Monsieur Yassir BOUSSLIMAN

Professeur de Toxicologie

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Madame Yasmina TADLAOUI

Professeur de Pharmacie Clinique

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

اللَّهُ
صَدِيقُ
الْعَظِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

****Enseignant militaire***

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –[Doyen de la FMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. [Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de EMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAFFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

**Enseignant militaire*

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAoui Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAoui CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

****Enseignant militaire***

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie - [Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique

****Enseignant militaire***

Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie

****Enseignant militaire***

Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhoussaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nouridine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHER Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *

Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

****Enseignant militaire***

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufik*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil *
 Pr. BENCHEBBA Driss *

Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne [Directeur ERSSM](#)
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie

****Enseignant militaire***

Pr. DRISSI Mohamed *

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Pr. EL OUAZZANI Hanane *

Pr. ER-RAJI Mounir

Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Pneumophtisiologie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr.AHID Samir

Pr.AIT EL CADI Mina

Pr.AMRANI HANCHI Laila

Pr.AMOR Mourad

Pr.AWAB Almahdi

Pr.BELAYACHI Jihane

Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain

Pr.BENCHEKROUN Laila

Pr.BENKIRANE Souad

Pr.BENSGHIR Mustapha *

Pr.BENYAHIA Mohammed *

Pr.BOUATIA Mustapha

Pr.BOUABID Ahmed Salim*

Pr BOUTARBOUCH Mahjouba

Pr.CHAIB Ali *

Pr.DENDANE Tarek

Pr.DINI Nouzha *

Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali

Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Pr.ELFATEMI NIZARE

Pr.EL GUERROUJ Hasnae

Pr.EL HARTI Jaouad

Pr.EL JAUDI Rachid *

Pr.EL KABABRI Maria

Pr.EL KHANNOUSSI Basma

Pr.EL KHLOUFI Samir

Pr.EL KORAICHI Alae

Pr.EN-NOUALI Hassane *

Pr.ERRGUIG Laila

Pr.FIKRI Meryem

Pr.GHFIR Imade

Pr.IMANE Zineb

Pr.IRAQI Hind

Pr.KABBAJ Hakima

Pr.KADIRI Mohamed *

Pr.LATIB Rachida

Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra

Pr.MEDDAH Bouchra

Pr.MELHAOUI Adyl

Pr.MRABTI Hind

Pr.NEJJARI Rachid

Pr.OUBEJJA Houda

Pr.OUKABLI Mohamed *

Pr.RAHALI Younes

Pr.RATBI Ilham

Pr.RAHMANI Mounia

Pr.REDA Karim *

Pharmacologie

Toxicologie

Gastro-Entérologie

Anesthésie-Réanimation

Anesthésie-Réanimation

Réanimation Médicale

Anesthésie-Réanimation

Biochimie-Chimie

Hématologie

Anesthésie Réanimation

Néphrologie

Chimie Analytique et Bromatologie

Traumatologie orthopédie

Anatomie

Cardiologie

Réanimation Médicale

Pédiatrie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Neuro-chirurgie

Médecine Nucléaire

Chimie Thérapeutique

Toxicologie

Pédiatrie

Anatomie Pathologique

Anatomie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Physiologie

Radiologie

Médecine Nucléaire

Pédiatrie

Endocrinologie et maladies métaboliques

Microbiologie

Psychiatrie

Radiologie

Médecine Interne

Pharmacologie

Neuro-chirurgie

Oncologie Médicale

Pharmacognosie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

Pharmacie Galénique [Vice-Doyen à la Pharmacie](#)

Génétique

Neurologie

Ophtalmologie

****Enseignant militaire***

Pr.REGRAGUI Wafa
 Pr.RKAIN Hanan
 Pr.ROSTOM Samira
 Pr.ROUAS Lamiaa
 Pr.ROUIBAA Fedoua *
 Pr.SALIHOUN Mouna
 Pr.SAYAH Rochde
 Pr.SEDDIK Hassan *
 Pr.ZERHOUNI Hicham
 Pr.ZINE Ali *

Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Mai 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

Mars 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr.BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Pharmacologie
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

Décembre 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
 Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
 Pr. BEKKALI Hicham *
 Pr. BENAZZOU Salma
 Pr. BOUABDELLAH Mounya
 Pr. BOUCHRIK Mourad*
 Pr. DERRAJI Soufiane*
 Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
 Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
 Pr. EL MARJANY Mohammed*
 Pr. FEJJAL Nawfal
 Pr. JAHIDI Mohamed*
 Pr. LAKHAL Zouhair*
 Pr. OUDGHIRI NEZHA
 Pr. RAMI Mohamed
 Pr. SABIR Maria
 Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
 Médecine Légale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Maxillo-Faciale
 Biochimie-Chimie
 Parasitologie
 Pharmacie Clinique
 Anatomie
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Chirurgie Réparatrice et Plastique
 O.R.L
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Psychiatrie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Aout 2015

Pr. MEZIANE Meryem
 Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
 Rhumatologie

****Enseignant militaire***

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Juin 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI EL Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Mai 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Novembre 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Novembre 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT HICHAM *
Pr. BOUKHRIS JALAL *
Pr. CHAFRY BOUCHAIB *
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *
Pr. DAMIRI AMAL *

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique

****Enseignant militaire***

Pr. DOGHMI NAWFAL *	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM *	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL *	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED *	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM *	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED *	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES *	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA *	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD *	Anesthésie-Réanimation

****Enseignant militaire***

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 09/04/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

****Enseignant militaire***



Dédicaces

A Allah

*Le tout puissant de m'avoir donnée la santé,
la patience durant toute ma vie et mon parcours.
Je vous remercie de m'avoir guidée dans le bon chemin.
Je vous dois ce que je suis devenue*

A mes chers parents :

Autant de mots et phrases aussi expressives ne pourraient exprimer le degré d'amour de gratitude que j'éprouve envers vous. Vous m'avez comblée avec tendresse et affection durant tout mon parcours. Votre compréhension, votre encouragement et votre patience sans fin sont pour moi un soutien indispensable.

*Je vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serais.
Que Dieu le tout puissant vous préserve, vous accorde santé,
bonheur et une longue vie afin que je puisse vous combler
à mon tour.*

A ma tante et mon frère :

*Je vous remercie de m'avoir encouragée et partagé
avec moi tous les moments d'émotion lors
de la réalisation de ce travail.*

A mes grands-parents :

*Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux
que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières.
Que Dieu vous préserve santé et longue vie.*

A mes amis :

*Je dédie ce travail à mon amie d'enfance, à mon binôme,
et ma colocataire. Je vous remercie d'être ma deuxième famille
et de m'avoir chaleureusement supportée et encouragée tout
au long de ma vie et mon parcours.*



Remerciements

***A notre Maître et président de thèse
Monsieur Mustapha BOUATIA
Professeur de chimie analytique :***

*Nos sincères remerciements pour bien vouloir présider
notre jury de thèse, étant notre professeur avec une aide fructueuse,
vous nous offrez le grand honneur
et le grand plaisir d'apprécier notre travail.
Tous les mots ne seront décrits votre gentillesse
et votre compétence.*

A notre Maitre et rapporteur de thèse

Monsieur Yassir BOUSLIMAN

Professeur de toxicologie

*Nous tenons tout d'abord à exprimer notre gratitude
et notre reconnaissance d'avoir accepté de nous encadrer
dans l'élaboration de notre thèse de fin d'étude.*

*Nos sincères remerciements d'être d'abord un professeur de référence
,d'être présent, témoin*

*du travail que vous nous avez confié
et qui est abouti grâce à vos conseils et votre aide précieuse.*

*Tous les mots ne seront décrits vos qualité humaines
et professionnelles qui font de vous quelqu'un d'exceptionnel.*

***A notre Maître et juge de thèse :
Monsieur Jaouad EL HARTI
Professeur de chimie thérapeutique***

*Nous avons eu de la chance de compter parmi vos étudiants
et de profiter de l'étendu de votre savoir. Votre qualité humaine
et professionnelle et votre compétence ne sont plus à démontrer.*

*Nous vous prions de trouver dans ce travail un témoignage
de notre reconnaissance.*

A notre Maitre et Juge de thèse :

Madame Yasmina TADLAOUI

Professeur de pharmacie clinique

Un grand honneur pour nous d'avoir été vos étudiants.

*Votre gentillesse, votre modestie ainsi que votre qualité humaine
ne sont plus à démontrer. Que ce travail soit occasion
pour exprimer notre respect et notre gratitude.*



Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS :

AINS	: Anti-Inflammatoire Non-Stéroïdiens
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
AVK	: Antivitamines K
CV	: Cardiovasculaire
DCI	: Dénomination commune internationale
FDA	: Food and Drug Administration
IASP	: International Association for the Study of Pain
IEC	: Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IM	: Insuffisance mitrale
INR	: International Normalised Ratio
MTX	: Méthotrexate
OIRD	: Predictors of opioid-induced respiratory depression
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
OTC	: Over the counter
PMF	: Prescription médicale facultative
PMO	: Prescription médicale obligatoire
SNC	: Système nerveux central
SNP	: Système nerveux périphériques



Liste des Illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Formule chimique et molécule en 3D de paracétamol	13
Figure 2: Formule chimique et molécule en 3D d'acide acétylsalicylique.	22
Figure 3: La formule chimique de nefopam.	38
Figure 4: Formule chimique de tramadol.	43
Figure 5: La formule chimique de la codéine.	50
Figure 5: la structure chimique de la morphine en 3D.	58
Figure 7: Formule chimique de la fentanyl.	65
Figure 8: La répartition des participants selon le sexe.	82
Figure 9: Répartition des données en fonction d'âge	83
Figure 10: Répartition de la population en fonction du statut matrimonial.	84
Figure 11: Distribution des donnés en fonction du niveau de scolarité.....	85
Figure 12: Répartition des données en fonction de la prise d'un traitement d'une maladie chronique.	86
Figure 13: Répartition des antalgiques utilisés en fonction de type du palier chez la population étudiée.....	89
Figure 14: Le pourcentage de chaque molécule utilisée.....	90
Figure 15: Classification des antalgiques selon la forme galénique.	92
Figure 16: Répartition des indications des antalgiques selon la population étudiée	94
Figure 17: l'efficacité d'antalgique en fonction du jugement de patient.	95
Figure 18: Pourcentage des données en fonction de la présence de l'ordonnance.	96
Figure 19: Le pourcentage des médecins généralistes et médecins spécialistes consultés.....	97
Figure 20: Le pourcentage des différentes spécialités.....	98
Figure 21: les pourcentages en fonctions du respect des doses prescrites.....	99
Figure 22: Différentes sources d'automédication.	100
Figure 23: Proportion de l'automédication en fonction d'âge.	101
Figure 24: Le proportion de l'automédication par niveau de scolarité.	102
Figure 25: Le pourcentage de molécules en automédication.....	104
Figure 26: Répartition des données en fonction de la fréquence de la consommation des antalgiques.....	105
Figure 27: Pourcentage en fonction de la dépendance aux antalgiques.	106
Figure 28 : La satisfaction de l'ordonnance des antalgiques du palier 3.....	107
Figure 29 : Le pourcentage en fonction de l'apparition des effets indésirables.....	108
Figure 30: le pourcentage des effets indésirables en fonction de l'âge.	109

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: La répartition des réponses en fonction d'âge.....	83
Tableau 2: Répartition de la population en fonction du statut matrimonial.	84
Tableau 3: Distribuions des donnés en fonction du niveau de scolarité	85
Tableau 4: Répartition des données en fonction de type de maladie chronique.	87
Tableau 5: Les différents traitements des maladies chroniques selon la population étudiée.	88
Tableau 6: Répartition des antalgiques utilisés en fonction de type du palier chez la population étudiée.	89
Tableau 7: Le pourcentage et l'effectif de chaque molécule utilisée.....	90
Tableau 8: Classification des antalgiques selon la forme galénique.....	91
Tableau 9: Répartition des indications des antalgiques selon la population étudiée	93
Tableau 10: l'efficacité d'antalgique en fonction du jugement de patient.	95
Tableau 11: Le pourcentage et l'effectif des différentes spécialités.	98
Tableau 12: Différentes sources d'automédication.....	100
Tableau 13: Proportion de l'automédication en fonction d'âge.	101
Tableau 14: Le proportion de l'automédication par niveau de scolarité.	102
Tableau 15: Pourcentage et l'effectif des molécules antalgiques en automédication	104
Tableau 16: Répartition des données en fonction de la fréquence de la consommation des antalgiques.....	105
Tableau 17: Effectif des différents effets indésirables des antalgiques.....	108
Tableau 18: La valeur du p en fonction du variant	110
Tableau 19: Le pourcentage des hommes et des femmes pour les deux études.	111
Tableau 20: Comparaison les tranches d'âge pour les deux études.	112



Sommaire

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE	1
PARTIE THEORIQUE	5
1. INTRODUCTION :	6
2. HISTORIQUE :	7
2.1. Paracétamol :	7
2.2. AINS :	9
2.3. Tramadol :	9
2.4. La morphine et ses dérivés :	10
3. LA DEFINITION ET LA CLASSIFICATION DES ANTALGIQUES:	12
4. LES ANTALGIQUES DU PALIER 1 :	13
4.1. Paracétamol :	13
4.1.1. Dénominations :	13
4.1.2. Généralités :	13
4.1.3. Mécanisme d'action :	14
4.1.4. Métabolisme :	15
4.1.5. Indications:	16
4.1.6. La posologie :	16
4.1.7. Effets indésirables:	17
4.1.8. Contre-Indication :	18
4.1.9. Surdosage :	18
4.1.10. Précautions d'emploi:	19
4.1.11. Interactions médicamenteuses :	19
4.1.12. Interactions non médicamenteuses :	22
4.2. Acide acétylsalicylique :	22
4.2.1. Généralités :	22

4.2.2.Mécanisme d'action :	23
4.2.3.Métabolisme :	24
4.2.4.Indications :	24
4.2.5.La posologie:	24
4.2.6.Effets indésirables :	25
4.2.7.Contre-indications :	26
4.2.8.Surdosage :	27
4.2.9. Précautions d'emploi :	28
4.2.10. Interactions médicamenteuses :	29
4.3.AINS :	31
4.3.1.Généralités :	31
4.3.2.Classification :	31
4.3.3.Indications :	33
4.3.4. Les effets indésirables :	34
4.3.5. Contre-indications :	35
4.3.6.Précaution d'emploi :	36
4.3.7. Interactions médicamenteuses :	36
4.4. Nefopam :	38
4.4.1. Généralités :	39
4.4.2. Mécanisme d'action :	39
4.4.3. Métabolisme :	39
4.4.4. Indications et la posologie:	40
4.4.5. Effets indésirables :	41
4.4.6. Surdosage :	41
4.4.7. Précautions d'emploi :	42
4.4.8. Contre-indications :	42

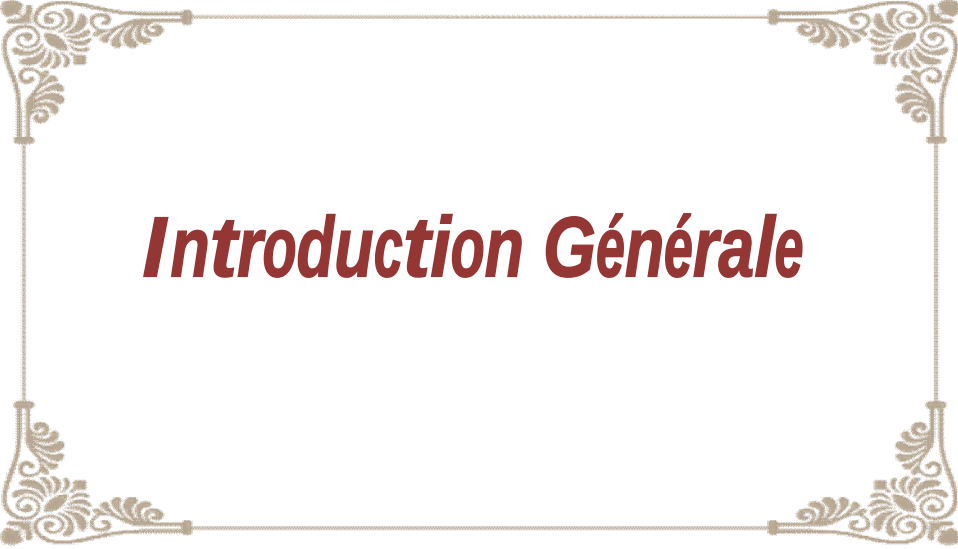
4.4.9. Interactions médicamenteuses :	42
5. LES ANTALGIQUES DU PALIER 2 :	43
5.1. Tramadol :	43
5.1.1. Généralités :	43
5.1.2. Mécanisme d'action :	44
5.1.3. Métabolisme :	44
5.1.4. Indications :	45
5.1.5. La posologie:	45
5.1.6. Les effets indésirables :	46
5.1.7. Surdosage :	47
5.1.8. Précaution d'emploi :	47
5.1.9. Contre-indications :	48
5.1.10. Interactions médicamenteuses :	49
5.2. Codéine :	50
5.2.1. Généralités :	50
5.2.2. Mécanisme d'action :	50
5.2.3. Métabolisme :	51
5.2.4. Indications :	51
5.2.5. La posologie :	52
5.2.6. Les effets indésirables :	53
5.2.7. Contre-indications :	54
5.2.8. Surdosage :	55
5.2.9. Précaution d'emploi :	55
5.2.10. Interactions médicamenteuses :	56
6. LES ANTALGIQUES DU PALIER 3 :	58
6.1. Généralités :	58

6.2. La morphine :	58
6.2.1. Mécanisme d'action :	59
6.2.2. Indications :	59
6.2.3. La posologie:.....	60
6.2.4. Les effets indésirables :	61
6.4.5.Surdosage :	62
6.2.6. Contre-indications :	62
6.2.7.Interactions médicamenteuses :	63
6.3. Fentanyl:.....	65
6.3.1. Mécanisme d'action :	65
6.3.2. Indications :	66
6.3.3. Posologie	67
6.3.4. Effets indésirables :	67
6.3.5. Surdosage :	68
6.3.6. Contre-indications :	69
6.3.7. Interactions médicamenteuses :	69
6.4. Règlementation en vigueur des antalgiques opiacés :	70
7. MESUSAGE DES ANTALGIQUES :	72
8. DIFFERENTS NOMS DE SPECIALITES POUR QUELQUES MOLECULES :	74
9. CONCLUSION :	75
PARTIE PRATIQUE	76
I. INTRODUCTION :	77
II. OBJECTIFS D'ETUDE :	78
1. Objectif principale :	78
2. Objectifs secondaires :	78

III. MATERIEL ET METHODES :	79
1. Conception de l'étude :	79
2. Recrutement des participants	79
3. Recueil des données :	79
4. Considérations éthiques :	80
5. Analyses des données :	80
6. Elaboration du questionnaire :	80
6.1. Les caractéristiques sociodémographiques basiques :	80
6.2. L'utilisation des antalgiques :	81
IV. RESULTATS :	82
1. Prévalence de la prescription des Antalgiques :	82
2. Description des participants :	82
2.1 Sexe et Age de la population	82
2.2. Statut matrimonial des participants	84
2.3. Niveau de scolarité :	85
2.4. Les patients sous un traitement d'une maladie chronique :	86
3. Identification de type du palier :	89
4. Détermination de la molécule :	90
5. Précision de la forme galénique :	91
6. Motifs de la consommation :	92
7. L'efficacité d'antalgique pris selon le jugement du patient :	95
8. Consommation des antalgiques en fonction de la présence de l'ordonnance :	96
8.1. Les patients sous ordonnance :	97
8.1.1. Les différentes spécialités consultées :	98
8.1.2. Le respect des doses prescrites :	99
8.2. Les patients sans ordonnances :	100

8.2.1. Sources d'automédication :.....	100
8.2.2. L'automédication selon l'âge :.....	101
8.2.3. L'automédication selon le niveau de scolarité :.....	102
8.2.4. Les molécules utilisées à l'automédication :.....	104
9. La fréquence de la consommation des antalgiques :	105
10. La dépendance aux antalgiques :.....	106
11. La dispensation des ordonnances pour les antalgiques du palier 3 :	107
12..Prévalence des effets indésirables :	108
12.1. Les différents effets indésirables remarqués.....	108
12.2. Les effets indésirables selon l'âge :	109
12.3. Déclaration des effets indésirables :.....	110
13. Etude analytique :	110
V. DISCUSSION :	111
1. Le profil des patients :	111
1.1. Sexe :.....	111
1.2. Age :	111
1.3. Statut matrimonial :.....	112
1.4. Niveau de scolarité :.....	112
2. Type du palier :	113
3. La molécule utilisée :.....	113
4. La forme galénique :.....	114
5. Motif de la consommation :	114
6. L'efficacité d'antalgique pris selon le jugement du patient :.....	115
7. Consommation des antalgiques en fonction de la présence de l'ordonnance :.....	115
7.1. Les patients sous ordonnances :.....	116
7.1.1. Le respect des doses prescrites.	116

7.2. Les patients sans ordonnances :	116
7.2.1. Sources d'automédication :	116
7.2.2. L'automédication selon l'âge :	117
7.2.3. L'automédication selon le niveau de scolarité :	117
7.2.4. Les molécules utilisées en automédication :	118
8. La fréquence de la consommation des antalgiques :	118
9. La dépendance aux antalgiques :	118
10. La prévalence des effets indésirables :	119
10.1. Les types des effets indésirables apparus :	119
10.2. Les effets indésirables selon l'âge :	119
11. Le rôle du pharmacien :	120
VI. CONCLUSION :	122
CONCLUSION GENERALE	123
RESUMES	125
ANNEXES	129
REFERENCES	137



Introduction Générale

Tout évènement remarqué sur l'être humain nécessite une explication, qui contient la nature et les causes de son apparition. Parmi ces évènements, on peut citer la douleur. La douleur n'est pas considérée comme un fait biologique, mais sa détermination est en fonction de la signification et l'explication indiquée par l'homme. Le sens de la douleur a connu une évolution à travers l'histoire, il varie en fonction de plusieurs paramètres tel que la culture, et la religion. (1)

La douleur est un symptôme que toute personne a vécu, ou elle était témoin d'une expérience de l'un de ses proches. Elle peut toucher n'importe qui à n'importe quel moment de la vie quotidienne. La douleur est un sujet vaste, difficile à expliquer, considérée complexe par sa multidimensionnalité.

Selon L'International Association for the Study of Pain (IASP), la douleur est définie comme : « *une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel, ou décrite en termes d'un tel dommage* » [1-2]. On peut comprendre par cette définition qui contient plusieurs remarques, que la douleur est donc une expérience personnelle. Cette expérience est influencée par plusieurs facteurs dont la culture, l'éducation font partie, ainsi que l'état émotionnelle et les conditions de son apparition chez la personne. Cela rend donc difficile de faire le lien entre la souffrance psychique et les manifestations biologiques du corps.

La qualité de vie de la plupart des individus est affectée par la douleur [3-4]. Cette dernière est considérée comme un signe d'alarme visant à protéger et prendre en charge la personne concernée (5). Parmi les composants importants de l'expérience douloureuse c'est l'élément émotionnel désagréable. Cela confirme que l'absence du lien direct entre le stimulus et la douleur est possible. Ce critère permet d'admettre que toute personne souffrant d'une douleur ressentie

comme physique sans aucune lésion mise en évidence, doit être considérée comme ayant mal. (6)

Le soulagement de la douleur est alors le premier souci des patients avant même de trouver l'étiologie et l'origine de son apparition, cela explique le recours de la plupart de ces patients aux antalgiques. Cette classe thérapeutique étant des médicaments à prescription médicale facultative, est la plus consommée pour la prise en charge des douleurs, soit en automédication dans la majorité des cas (7), soit sous prescription médicale.

Les molécules appartenant aux antalgiques et qui sont en vente libre, tel que le paracétamol, l'acide acétylsalicylique, la codéine, ne sont pas dépourvus des effets indésirables.

Le mésusage de ces antalgiques, augmente le risque de l'apparitions des effets indésirables tel que les céphalées par abus d'antalgiques, et d'intoxication par surdosage, ou même développer une addiction pour certains antalgiques.

La consommation importante de ces médicaments nécessite de se rassurer que chaque utilisateur a les informations nécessaires pour le bon usage des antalgiques, ainsi que sur les différents effets indésirables possibles d'apparaître, et le renseigner sur les comportements à éviter pour minimiser ces effets.

Dans ce contexte, mon travail de thèse s'attache à étudier le profit de consommation des antalgiques par une population officinale et son comportement envers cette classe thérapeutique. Ainsi, On a étudié les rôles du pharmacien dans le bon usage des antalgiques en automédication. On a aussi développé les rôles indispensables du pharmacien d'officine pour la dispensation de toute ordonnance contenant des antalgiques. On a démontré

l'importance du conseil de pharmacien pour le bon suivi des traitements antalgiques par les patients.

La première partie de ce travail, revue de la littérature, présente les antalgiques, ses différents paliers, ainsi que les différentes propriétés pharmacologiques de chaque palier, en détaillons pour chaque molécule ses indications, ses effets indésirables, aussi ses contre-indications et quelques précautions d'utilisations, ses principales interactions médicamenteuses.

La seconde partie de ce travail, travail pratique, présente l'analyse du questionnaire présenté aux patients participant à cette enquête, en commençant par des données sociodémographiques de chaque patient, puis détermination de l'antalgique utilisé et pour quelle indication, et le comportement du patient envers cet antalgique, ainsi que la prévalence d'apparition des effets indésirables.



Partie théorique

1. INTRODUCTION :

Le processus complexe de la douleur, explique l'existence de nombreux types et classifications de médicaments contre la douleur notamment les antalgiques qui soulagent en agissant par le biais de divers mécanismes physiologiques. Les antalgiques sont alors les médicaments les plus utilisés pour traiter les différents types de la douleur et alléger l'inconfort associé à une maladie ou une blessure. Ils interrompent le circuit de la douleur (pour diminuer ou disparaître ses signes), sans agir sur la cause. Ces médicaments sont capables de diminuer ou d'abolir la douleur sans entraîner la perte de conscience. L'efficacité de ces médicaments nécessite le respect de ses précautions d'emploi et ses contre-indications, cela permettra aussi d'éviter l'apparition des effets non souhaités.

2. HISTORIQUE :

2.1. Paracétamol :

Les antipyrétiques et les analgésiques existent depuis longtemps. Depuis l'antiquité des composés naturels sont utilisés pour lutter contre la fièvre et la douleur, tel que les décoctions de feuilles des saules spécialement chez les égyptiens, ainsi que des substances naturelles retrouvés dans le cinhona, comme la quinine.

En 1878, Harmon Northrop Morse synthétise une molécule dont le but de remplacer les dérivés d'écorce de cinchona. Il nomme cette molécule par acétylaminophénol, connue aujourd'hui par acétaminophène qui est le paracétamol. Par l'absence des essais cliniques, Harmon ne pouvait pas commercialiser cette molécule. (8)

Huit ans plus tard, une simple erreur était l'origine de la découverte du paracétamol. C'est en 1887, le professeur Adolf Kussmaul de l'Université de Strasbourg, et ses deux étudiants Arnold Cahn et Paul Hepp qui étudiaient l'effet du naphthalène comme antiparasitaire, se trouvèrent en rupture de cette matière. Ils décidèrent alors de demander la naphthalène pour continuer leur étude, auprès du pharmacien de la ville qui se trompe, et envoie par erreur un autre produit. Le professeur et ses étudiants se rendaient compte que cette substance ne présentait pas d'effets antiparasitaires, mais à leur grande surprise, elle possédait de propriétés antipyrétiques importantes. Ils s'avaient alors que cette molécule était l'acétanilide. (9) (10)

L'acétanilide était le premier antipyrétique non salicylé découvert. Elle était alors rapidement utilisée et commercialisée sous le nom antifébrine.(9) (11)

Une étude réalisée en 1893, était la cause que le paracétamol s'était délaissé et passé aux oubliettes pendant près de 60ans. Cette étude était faite par Joseph Von Mering, qui avait comparé les propriétés antipyrétiques et antalgiques de la phénacétine et le paracétamol qui sont les dérivés de l'acétanilide (11) (12). Joseph Von Mering, qui était le premier à réaliser des essais cliniques du paracétamol chez l'être humain, arrive à résultat erroné. Selon lui le dérivé qui était le plus toxique pour le rein est le paracétamol.

Le retrait de la phénacétine du marché, était la conséquence de sa néphrotoxicité démontrée plus tard (10).

En 1848, une étude réalisée par Brodie et Axelrod (13), montre que le paracétamol étant le seul métabolite actif l'acétanilide et de la phénacétine, n'est pas responsable de la néphrotoxicité mais plutôt c'est la formation de méthémoglobine qui est l'origine de cette toxicité. Cette étude était en faveur du paracétamol, elle a mis en évidence sa bonne tolérance et ses effets antipyrétiques et antalgiques.

En 1955, Food and Drug Administration accorde l'autorisation de mise sur le marché du paracétamol aux états unis et la vente a été autorisée au Canada en 1957. (12) (14)

Et depuis, la vente de nombreux médicaments contenant du paracétamol ne cesse d'augmenter dans plusieurs pays.

2.2. AINS :

L'utilisation de l'aspirine sous formes d'écorce de feuilles ou décoctions de feuilles date depuis l'antiquité pour traiter la fièvre.

Charles-Frederic Gerhardt, un chimiste français, était le premier à synthétiser l'acide acétylsalicylique sans le reconnaître et le purifier. (15) (16) Pour soulager la douleur rhumatismale de son père, Felix Hoffman trouve le moyen de produire l'acide acétylsalicylique qui est bien toléré par l'estomac et relâché qu'une fois passé dans la circulation sanguine . Le nom de Felix passe à la postérité grâce à cette découverte (17). L'aspirine a reconnu un grand succès par ses propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti inflammatoire. En 1871, une autre propriété s'ajoute à l'aspirine, c'est l'effet antithrombique. (16) .

Le mécanisme d'action de l'aspirine a permis de reconnaître les deux voies COX 1 et COX 2. Ces dernières étaient l'origine de nouvelles voies de recherches et la découverte de nombreux molécules anti inflammatoire. (18,19)

2.3. Tramadol : (20)

Comparé à d'autres drogues et médicaments, le tramadol est relativement jeune. Le médicament a été créé par une société pharmaceutique allemande spécialisée dans le traitement de la douleur en 1962. Le médicament a été testé pendant 15 ans en Allemagne avant d'être approuvé et mis sur le marché étranger en 1977 sous le nom de Tramal. Le médicament a été un succès pour l'entreprise.

Le tramadol est largement prescrit dans le monde pour soulager la douleur. Cependant, ce n'est qu'en 1995 que le médicament est devenu disponible aux États-Unis. Maintenant, le médicament est très populaire en Amérique.

Les prescriptions ont augmenté rapidement de 2008 à 2012. Au cours de cette période de 5 ans, 14 millions de prescriptions supplémentaires de la substance ont été exécutées. 2013 a connu une autre augmentation avec près de 44 millions d'ordonnances rien qu'aux États-Unis.

2.4. La morphine et ses dérivés : (21)

C'est au dix-huitième siècle que l'abus d'opium à grande échelle apparaît en Europe, en partie liée à l'industrialisation en Angleterre de Laudanum, une teinture alcoolique d'opium safrané parfumé à la cannelle ou à la girofle, utilisé aussi bien dans le cadre de douleur que pour ses effets psychoactifs.

La morphine fut découverte simultanément en 1804 par Armand Seguin et Bernard Courtois, ainsi que par Charles Dersone, mais c'est à Friedrich Sertürner, pharmacien de Hanovre, que revient le mérite. Ce scientifique allemand a isolé pour la première fois la morphine de l'opium en 1804. C'est le premier alcaloïde et Sertürner le nomme immédiatement morphium car ses effets rappellent le dieu songes de la Grèce antique, Morphée. La morphine, un analgésique très puissant, est l'ingrédient narcotique actif de l'opium.

Dans sa forme pure, la morphine est dix fois plus puissante que l'opium. Le médicament a été largement utilisé comme analgésique pendant la guerre civile américaine (22). En conséquence, environ 400 000 soldats sont devenus dépendants.

Dans la seconde moitié du XIXe siècle, les scientifiques avaient commencé à rechercher une forme de morphine moins addictive et, en 1874, un chimiste anglais du nom d'Alder Wright a d'abord raffiné l'héroïne à partir d'une base de morphine. Le médicament était destiné à être un remplacement plus sûr de la

morphine. La morphine est toujours le précurseur de tous les autres opioïdes, y compris les analgésiques narcotiques sur ordonnance tels que la codéine, le fentanyl, la méthadone, l'hydrocodone (Vicodin), l'hydromorphone (Dilaudid), la mépéridine (Demerol) et l'oxycodone (Percocet ou Oxycontin).

3. LA DEFINITION ET LA CLASSIFICATION DES ANTALGIQUES:

Les antalgiques se définissent par toute substance destinée à diminuer ou supprimer la douleur. En 1986, l'OMS a mis en place 3 paliers distincts pour traiter la douleur en fonction de son intensité.

Palier 1 : Paracétamol, aspirine et les AINS, ce sont des antalgiques périphériques, indiqués en cas douleurs légères à modérées.

Palier 2 : Tramadol, codéine, ce sont des antalgiques qui agissent en niveau central. Ils sont indiqués pour traiter des douleurs modérées à sévères et en cas d'échec des antalgiques du premier palier

Palier 3 : Ce palier regroupe toute substance obtenue à partir de la morphine et ses dérivés. Ces antalgiques qui ont le même mécanisme d'action que ceux du deuxième palier, ils agissent d'une manière plus puissante. Ils sont indiqués si le traitement par les antalgiques du palier a échoué, et en cas des douleurs sévères.

4. LES ANTALGIQUES DU PALIER 1 :

4.1. Paracétamol :

La formule chimique du paracétamol est : 1-hydroxy-4'acétanilide : $\text{CH}_3\text{-CO-NH-C}_6\text{H}_4\text{(2)}$

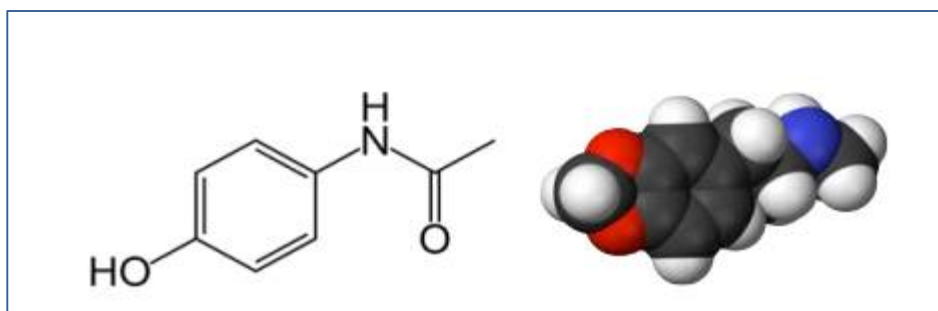


Figure 1: Formule chimique et molécule en 3D de paracétamol

4.1.1. Dénominations :

- La dénomination commune internationale (DCI) recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est paracétamol,
- La dénomination anglo-saxonne selon l'US Pharmacopeial Convention est acetaminophen,
- Le nom chimique est N-acétyl-para-aminophénol

4.1.2. Généralités :

L'un des analgésiques les plus fréquemment utilisés et également largement disponible dans le monde est le paracétamol. Il représente le traitement antalgique de première intention chez les enfants, les femmes enceintes et les personnes âgées (23,24,25). Il a une efficacité analgésique inférieure par rapport aux opioïdes, ce qui indique son utilisation dans le traitement de divers types de

douleurs légères à modérées. Contrairement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens tel que l'aspirine, il est dépourvu de propriétés anti-inflammatoire et n'agit pas sur l'agrégation plaquettaire. La multiplicité des formulations galéniques disponibles est un atout indéniable, puisqu'elles permettent de choisir la présentation et la voie d'administration appropriée à chaque situation clinique. C'est un antalgique efficace et maniable lorsque les contre-indications, les précautions d'emploi sont respectées et appliquées. En effet, le paracétamol présente très peu d'effets indésirables notamment au niveau gastro-intestinal par rapport aux autres antalgiques et antipyrétiques.

4.1.3. Mécanisme d'action : (26 ,27)

Le mécanisme d'action complet responsable des effets thérapeutiques et des effets indésirables du paracétamol reste à préciser. Cependant il a été démontré que le paracétamol agit principalement au niveau du système nerveux central en inhibant la production de prostaglandines, impliquées dans le processus de la douleur et de la fièvre, par le biais d'une action inhibitrice sur l'enzyme prostaglandine H2 (PGHS), qui comporte notamment deux sites :

- Un site actif cyclo-oxygénase COX-1 et COX-2 : ce site est la cible d'une majorité des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), le paracétamol n'aurait qu'une action indirecte.
- Un site peroxydase POX : sur lequel agirait principalement le paracétamol par accélération de la dégradation et le captage des radicaux libres.

On soupçonne l'existence d'une nouvelle isoenzyme, le COX-3, sur laquelle agirait spécifiquement le paracétamol et qui expliquerait pourquoi le paracétamol réduit la fièvre et la douleur tout en étant dénué d'activité anti-inflammatoire et antiplaquettaire. Pour l'instant, cette hypothèse n'a pas été prouvée chez l'homme

De plus, il existerait un mécanisme sérotoninergique central où le paracétamol potentialiserait l'effet des neurones sérotoninergiques de la moelle épinière exerçant un contrôle inhibiteur sur les voies de la douleur. Par ailleurs, le paracétamol pourrait agir en limitant la libération de bêta-endorphines.

4.1.4.Métabolisme : (28,29,31)

Le métabolisme du paracétamol est essentiellement au niveau du foie. La glycuconjugaion (55%) et la sulfoconjugaion (35%) sont les deux voies majeures métaboliques. Au niveau pharmaceutiques, les métabolites formés sont inactifs. La sulfoconjugaion est rapidement saturable aux doses supérieures aux celles thérapeutiques.

N-hydroxylation est la voie mineure que le cytochrome P 450 a catalysé, menant la formation N-acétyl benzoquinone imine qui est un intermédiaire réactif. Lors d'utilisation du paracétamol dans des conditions normales, la détoxification de ce métabolite toxique est rapide par glutathion ensuite réduit et éliminé dans les urines après conjugaion à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, l'augmentation de ce métabolite a lieu lors d'intoxications massives.

4.1.5. Indications: (28,29,35)

Le paracétamol est utilisé pour :

-Le traitement symptomatique des douleurs aiguës ou chroniques, d'intensité légère à modérée (35). Il s'agit d'un antalgique de palier 1 selon la classification de l'OMS. Il peut être utilisé seul ou en association avec d'autres antalgiques (codéine, tramadol), il rentre alors dans la classification des antalgiques de palier 2 indiqués dans les douleurs d'intensité modérée à intense ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques seuls. (28)

-Le traitement symptomatique de la fièvre (28), en particulier chez l'enfant chez qui il constitue l'antipyrétique de première intention.

4.1.6. La posologie : (28,29,35)

❖ Adulte :

Voie orale : 500 mg à 1 g par prise, à renouveler en respectant un délai minimum de 4 heures entre deux prises. Sans dépasser la dose de 3 g par jour chez l'adulte. Exceptionnellement, la dose maximale peut atteindre 4 g par jour (28), sauf chez les sujets dénutris ou alcooliques, vu que le foie peut être lésé par des doses inférieures à celles des autres sujets.(35)

❖ Enfant :

Il est obligatoire de respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information. (33)

Pour les enfants ayant un poids de 27 à 32 kg (environ de 8 à 11 ans), la dose est de 500 mg par prise, si besoin ça peut être renouveler après 6 heures. Il ne faut pas dépasser 3 comprimés de 500mg par jour.

Pour les enfants dont le poids varie entre 33 à 43 kg (11 à 13 ans), la posologie par prise est un comprimé de 500 mg, si c'est nécessaire une deuxième prise est possible après 6 heures. 4 comprimés par jour est la dose maximale tolérée.

Pour les enfants avec un poids de 43 à 50 kg (âgés de 13 à 15 ans), la posologie conseillée est de 1 à 2 comprimés à 500 mg par prise, avec la possibilité de renouveler s'il le faut au bout de 6 heures, tout en respectant la dose journalière maximale équivalente de 6 comprimés par jour.

Pour les enfants et les adultes avec un poids dépassant 50 kg (à partir de 15 ans), la posologie usuelle par prise est de 1 à 2 comprimés de 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 6 heures minimum.

4.1.7. Effets indésirables: (28,29,31)

Rare : éruptions cutanées avec rash cutané, éruption urticarienne d'origine probablement allergique probable, thrombopénie, asthme, on peut les considérer potentiellement graves.

Faible : fièvre avec nausées, douleurs à l'estomac et perte d'appétit, urine foncée, selles argileuses, jaunisse (jaunissement de la peau ou des yeux. (35,36)

Controversé : Insuffisance rénale chronique (34), hépatite cytolitique à dose thérapeutique le sujet à facteur de risque : sujet ayant une consommation chronique d'alcool. Ce type d'effet est classé comme étant très grave.

Très grave : choc anaphylactique, purpura vasculaire, syndrome de Lyell et syndrome de Stevens-Johnson, agranulocytose, hépatite chronique active, rhabdomyolyse, pancréatite aigüe plusieurs cas ont été rapportés, généralement en association avec d'autres médicaments, notamment la codéine.

Potentiellement grave : ulcère rectale lors d'usage du paracétamol par voie rectale, souvent en association avec d'autre médicament,

4.1.8. Contre-Indication : (28,29)

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.

4.1.9. Surdosage : (28,29,35)

L'intoxication grave est un risque surtout augmenté chez les jeunes enfants, sujets âgés, chez les patients avec une atteinte hépatique, ainsi en cas : d'alcoolisme chronique, de malnutrition chronique ; de jeune. L'intoxication peut être mortelle dans ces cas.(28) Les symptômes qui apparaissent en général dans les 24 premières heures : vomissements, nausées, pâleur, douleurs abdominales et anorexie. (29,36)

Le surdosage de paracétamol peut être à l'origine d'une cytolyse hépatique peuvent mener à un saignement gastro-intestinal, une acidose métabolique aussi une insuffisance hépatocellulaire même un coma et un décès, comme il peut entraîner une pancréatite, une insuffisance rénale aigue et une pancytopenie. (35) L'augmentation des transaminases et la bilirubine et la diminution du taux de prothrombine sont remarqués dans les 12 à 48 heures en cas d'un surdosage aigu.

En cas d'une intoxication par le paracétamol, le transfert du patient en milieu hospitalier doit être immédiat. Le prélèvement du sang est nécessaire pour faire le dosage initial de paracétamol qui sera interpréter en fonction du délai entre le moment du prélèvement et l'heure suspectée de la prise. Si la prise est rapide, l'évacuation du produit doit être rapide par lavage gastrique. L'administration de l'antidote N-acétylcystéine doit être aussi précoce que possible, par voie I.V ou bien orale, de préférence avant la dixième heure. (28)

Le traitement symptomatique est aussi nécessaire.

4.1.10. Précautions d'emploi: (29,31,37)

Une surveillance particulière n'est pas nécessaire pour un sujet sain ne présentant pas d'insuffisance rénale. (31)

Le patient doit être sensibiliser sur l'importance du respect de la posologie prescrite et les prévenir de la toxicité hépatique potentielle en cas de surdosage.

L'absence de paracétamol dans une autre spécialité est important à vérifier pour éviter un risque de surdosage (35)

4.1.11. Interactions médicamenteuses : (28,29)

▪ Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

Le paracétamol potentialiserait l'activité anticoagulante de la warfarine et des AVK (38,39). Néanmoins, l'interaction ne serait à l'origine que de rares cas d'hémorragies cliniquement significatives avec augmentation de l'INR (28). L'interaction pourrait également avoir lieu avec d'autres anticoagulants oraux. Ces interactions seraient plus probables en cas d'utilisation de doses de paracétamol supérieures à 2 g par jour, pendant plus d'une semaine (39,40). Dans ce cas, une surveillance de l'INR serait recommandée au cours de la

semaine suivant la mise en route du traitement ou l'arrêt du traitement par le paracétamol. Compte tenu de l'importance de l'interaction entre les AINS, dont les salicylés, et les anticoagulants oraux, les AINS (dont les salicylés), ne peuvent pas être une alternative au paracétamol. (29)

- *Les résines chélatrices*

L'efficacité du paracétamol est diminuée quand il est pris simultanément avec la résine. Il est donc conseillé de le prendre à distance en respectant un intervalle de plus de 2 heures, si c'est possible. (31)

- *Flucloxacilline*

Risque d'acidose métabolique chez les patients recevant un traitement concomitant par flucloxacilline, surtout chez les patients présentant un facteur de risque de déficit en glutathion, tel qu'une septicémie, une malnutrition, un alcoolisme chronique. (31)

- *Médicaments hépatotoxiques*

La toxicité du paracétamol peut être augmentée chez les patients sous un traitement par des médicaments potentiellement hépatotoxique ainsi que par des médicaments inducteurs enzymatiques du cytochrome P450, dont on peut citer les médicaments antiépileptiques (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate), la rifampicine ou en cas de prise concomitante d'alcool (31). L'induction du métabolisme entraîne une production importante du métabolite hépatotoxique du paracétamol (29). L'hépatotoxicité se produit dès que la quantité de ce métabolite dépasse les capacités de liaison au glutathion.

- *Chloramphénicol*

L'administration concomitante du paracétamol peut prolongée la demi-vie d'élimination du chloramphénicol. (30)

- *Cholestyramine*

Lors de l'administration simultanée de la cholestyramine, une réduction de l'absorption du paracétamol est possible. Si cholestyramine est administré une heure plus tard, cette réduction peut être faible. (31)

- *Dompéridone*

Le dompéridone peut accélérer l'absorption du paracétamol. (31)

- *Métoclopramide*

L'absorption du paracétamol est accélérée, ses concentrations plasmatiques sont augmentées

- *Probénécide*

Le probénécide perturbe le métabolisme du paracétamol. Il faut diminuer la dose du paracétamol chez les patients sous traitement par probénécide.

- *Zidovudine*

L'utilisation régulière du paracétamol simultanément avec le zidovudine peut entraîner une neutropénie e augmenter le risque d'atteinte hépatique.

4.1.12. Interactions non médicamenteuses : (29)

Certains dosages sont faussés par la prise de paracétamol :

- Dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase : augmentation de glycémie
- Dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique

4.2. Acide acétylsalicylique :

La formule chimique d'acide acétylsalicylique est : $C_9H_8O_4$

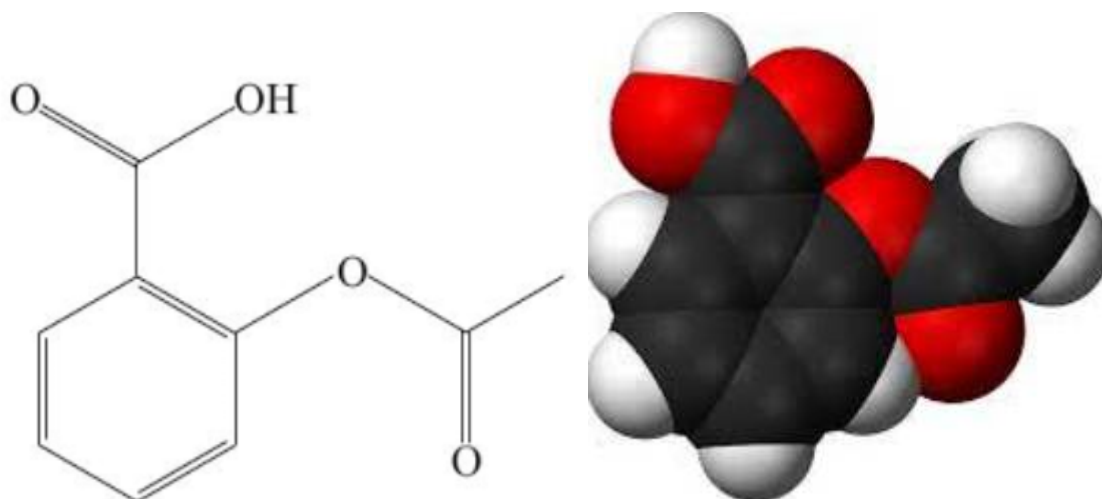


Figure 2: Formule chimique et molécule en 3D d'acide acétylsalicylique.

4.2.1. Généralités :

L'aspirine ou bien l'acide acétylsalicylique fait partie de la famille des salicylés (41). Elle appartient aux médicaments les plus fréquemment prescrits, avec une utilisation si importante en automédication. Cette molécule a différentes propriétés, elle peut être analgésique en cas de douleur faible à modérée, antipyrétique, anti-inflammatoire à forte dose, et antiagrégante

plaquettaire à faible dose.(42) La majorité des effets indésirables de l'aspirine (digestifs, hémorragiques) sont dus à son mode d'action en inhibant la synthèse des prostaglandines, des précautions d'emploi sont alors nécessaires durant son traitement.(41)

4.2.2. Mécanisme d'action :

La synthèse des prostaglandines est inhibée par l'action de l'aspirine sur les cyclo-oxygénase. (43)

Il existe deux types des cyclo-oxygénases : (43)

- La COX-1 est une enzyme qui intervient dans la biosynthèse des prostaglandines qui maintiennent certaines fonctions physiologiques tel que la protection gastrique et le flux rénal.
- La COX-2 est presque indétectable dans plusieurs tissus, et sous l'influence de différents stimulus, elle est exprimée dans les tissus où l'inflammation a lieu. (44)

L'aspirine est un inhibiteur spécifique de la COX-1, son effet sur l'activité de COX-2 est considéré négligeable. (45) (46)

L'ensemble des propriétés pharmacologiques de l'aspirine (anti-inflammatoires, antalgique et antipyrétique) ont comme origine l'inhibition irréversible de la COX-1. Les effets indésirables, spécifiquement digestifs, sont liés à cette inhibition. (43)

Au niveau plaquettaire, l'inhibition de la COX-1 bloque la synthèse de thromboxane A₂ et aussi une des voies de l'agrégation plaquettaire. Les plaquettes ne peuvent pas resynthétiser la cyclooxygénase vu qu'elles n'ont pas de noyau. La persistance de cet effet dure 7 jours la moyenne de vie des plaquettes. (44)

4.2.3. Métabolisme :

Le métabolisme de l'acide acétylsalicylique est fortement au niveau hépatique. L'acide acétylsalicylique est rapidement et totalement hydrolysé en acide salicylique moins actif. La transformation en certains acide (acide gentisique, dérivé glucoroconjugué et acide salicylurique) est l'origine de l'inactivation hépatique. (47,49)

4.2.4. Indications :

L'aspirine possède quatre propriétés en fonction de la posologie : (46)

- 0,5 à 3g/24h action analgésique et antipyrétique : traitement des douleurs d'intensité légère à modérée et ou des états fébriles.
- Anti-inflammatoire pour des doses supérieures à 3g/ 24h
- Antiagrégant plaquettaire pour des dose 100 à 300mg/24h.

L'aspirine est utilisé en cas du rhumatisme inflammatoire chronique, rhumatisme articulaire aigu chez l'enfant, et rhumatismes inflammatoires chez l'adulte. (49)

L'aspirine est efficace surtout dans les douleurs d'origine traumatique, postopératoires, les algies dentaires les céphalées, et douleurs de l'appareil locomoteur (douleurs osseuses, arthralgies, myalgie). (48)

4.2.5. La posologie:

Adulte :

- 1g trois fois par jour avec un intervalle d'au moins 4 heures entre 2 prises, en cas douleurs d'intensité légère à modérée et ou états fébriles. La durée d'utilisation d'aspirine ne doit pas dépasser 3 jours en cas de fièvre et 5 jours en cas de douleurs en cas d'automédication. Cette dose est à réduire chez le sujet âgé. (47)

- 3 à 6g maximum par jour, à répartir en 3 ou 4 prises avec un intervalle de 4 heures minimum. Il faut réduire cette dose pour le sujet âgé en cas du rhumatisme inflammatoire. (49,51)
- 160mg ou 300 mg par jour en prévention secondaire après un premier accident ischémique myocardique ou cérébral lié à l'athérosclérose. (47)
- 75mg par jour, prévention secondaire en traitement chronique après un premier accident ischémique myocardique ou cérébral lié à l'athérosclérose. (49)

Enfant et nourrisson :

- 50mg/Kg maximum par jour en au moins trois prises avec un intervalle 4 heures minimum pour des douleurs d'intensité légère à modérée et ou états fébriles. (47,52)

4.2.6. Effets indésirables :

Très rares et qu'on peut considérer potentiellement grave : (48)

- Hypothyroïdie, hypoglycémie, si le traitement est prolongé.
- Anémie ferriprive consécutive aux saignements occulte. (47)
- Troubles neurologique si la dose est forte : céphalée, vertige, acouphène, confusion mentale.
- Trouble hépatique si le traitement est d'une longue durée ou la dose est forte : ictère, augmentation de la bilirubine et les transaminases, hépatite cytolytique.

- Réaction allergique qu'on considère très grave : eczéma, rash cutanée, choc anaphylactique, urticaire, œdème de Quincke. (49)
- Syndrome de Reye, très rare aussi mais avec une gravité importante.

❖ Rares : (47)

- Asthme, sténose de l'intestin grêle, si la dose est forte : atteintes cochléaires, surdité, vertiges et diminution taux de prothrombine, le tout est considéré potentiellement grave
- Hémorragie cérébrale, et hémorragie œsophagienne chez les cirrhotiques, sont très grave.

❖ Fréquent : (49)

- Troubles digestifs dus au mécanisme d'action mais peu grave : nausées, vomissement. -Ulcère gastrique, si le traitement est de longue durée avec une dose forte, cet effet est considéré potentiellement grave. (47,48) -Une hémorragie digestive qui est potentiellement grave peut avoir lieu s'il y'avait un antécédent d'une pathologie digestive, ou bien une carence en vitamine C, ainsi qu'une consommation d'alcool.

4.2.7. Contre-indications : (47,49)

- Ulcère gastrique ou duodéal.
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée.
- Dernier trimestre de grossesse avec une dose supérieure à 500mg/jour, allaitement.
- Syndrome hémorragique
- Antécédent d'asthme suite à l'utilisation des salicylés.
- Anesthésie péridurale. -Hypersensibilité au produit.

4.2.8. Surdosage :

Il faut craindre l'intoxication chez les sujets âgés, comme elle peut être mortelle chez les jeunes enfants. (47)

On peut reconnaître l'intoxication modérée par des céphalées, vertiges, ou bien sensation de baisse de l'acuité auditive, ainsi que par bourdonnements d'oreille. Ces symptômes sont une preuve d'un surdosage et qui peuvent être contrôlés par diminution de la posologie. (49)

Le surdosage, pour un enfant peut être mortel en une seule prise à partir de 100mg/kg.

L'alcalose respiratoire, cétose, acidose métabolique, hypoglycémie, insuffisance respiratoire, coma, fièvre : peuvent être des symptômes d'une intoxication sévère.(50)

En cas d'une intoxication par un surdosage, le patient doit être transféré immédiatement en milieu hospitalier spécialisé. Le charbon activé est administré au patient après la décontamination digestive, il faut ensuite contrôler l'équilibre acide base. Pour avoir un pH urinaire entre 7,5 et 8, une diurèse alcaline est permise ainsi que l'hémodialyse est possible dans les intoxications graves. Le traitement symptomatique est aussi obligatoire. (47)

4.2.9. Précautions d'emploi :

- Il faut vérifier l'absence d'acide acétylsalicylique dans la composition des autres médicaments pour éviter le risque de surdosage. (48)
- L'utilisation d'acide acétylsalicylique doit se faire sous contrôle médicale en cas déficit de G6PD, car un risque d'hémolyse est probable. (49)
- Le risque d'hémorragie gastro-intestinale est plus probable chez le sujet âgé, sujet à faible poids, ou sous un traitement d'un anti anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire. En cas d'une hémorragie gastro-intestinale le traitement doit être arrêté. (47,49)
- En cas d'utilisation d'un stérilet, ou en cas de métrorragie ou ménorragie, la surveillance du traitement doit être renforcée.(47)
- L'effet antiagrégant plaquettaire de l'acide acétylsalicylique peut apparaitre à partir des faibles doses et peut persister plusieurs jours, il faut alors prévenir le patient des risques hémorragiques qui peuvent avoir lieu en cas d'un geste chirurgical qui peut même être mineur.(49)
- A dose antalgique l'acide acétylsalicylique augmente l'uricémie et à dose rhumatologie il a un effet uricosurique.(49)

4.2.10. Interactions médicamenteuses :

❖ *Associations contre indiqués : (47)*

-Anticoagulant oraux :

A forte dose d'aspirine (>3g/j), déplacement de l'anticoagulant oral de ses liaisons aux protéines plasmatiques.

-Méthotrexate (dose supérieur à 15mg/semaine) :

Elévation de la toxicité hématologique du méthotrexate notamment hématologique. L'aspirine déplace la liaison du méthotrexate de sa liaison aux protéines plasmatique, la clairance rénale du méthotrexate est diminuée en général par les anti-inflammatoires.

❖ *Associations déconseillées :*

-Anticoagulant oraux : (49)

A faible dose d'aspirine, le risque hémorragique est augmenté, avec inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale. Un contrôle est nécessaire, surtout le temps de saignement.

-AINS : (47)

L'augmentation du risque hémorragique digestif et ulcérogène.

- Uricosuriques: benzbromarone, probénécide

Compétition d'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux est l'origine de la diminution de l'effet uricosurique.

-Héparine :

A fortes doses d'aspirine le risque hémorragique est augmenté par inhibition de la fonction plaquettaire et l'agression de la muqueuse gastroduodénale. (47)

❖ *Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :* (48 ,49)

-Glucocorticoïdes :

Pendant le traitement par les corticoïdes, la salicylémie est diminuée par augmentation de l'élimination de l'aspirine, et après l'arrêt du traitement un risque de surdosage de l'aspirine est possible. Il faut adapter la dose d'aspirine pendant l'association et après l'arrêt d'utilisation des glucocorticoïdes.

-Insulines :

L'effet hypoglycémiant est augmenté par l'action hypoglycémiante de l'acide acétylsalicylique à forte dose. Il faut informer le patient et l'autosurveillance glycémique doit être renforcée.(50)

-Diurétiques, IEC et antagonistes de l'angiotensine I :

La diminution de la filtration glomérulaire peut être l'origine de l'insuffisance rénale chez le malade déshydraté. Ces associations nécessitent le contrôle de la fonction rénale du patient et une bonne hydratation en début de traitement.(49)

-Méthotrexate (doses inférieures à 15 mg/semaine) :

La toxicité hématologique du méthotrexate est élevée par l'action des anti-inflammatoires d'une part en diminuant la clairance rénale du méthotrexate, et d'autre part par l'action de l'aspirine qui déplace le méthotrexate de sa liaison aux protéines plasmatiques. (47) Durant les premières semaines de l'interaction, le contrôle hebdomadaire de l'hémogramme est obligatoire.(48) En cas d'altération même légère, il faut contrôler la fonction rénale, même chez le sujet âgé. (48)

❖ **Associations à prendre en compte :**

-Dispositif intra-utérin:

L'efficacité du DIU est diminuée si l'aspirine est à forte dose.(50)

-Topiques gastro-intestinaux:

L'alcalinisation des urines augmente l'excrétion rénale de l'aspirine.(48)

4.3. AINS :

4.3.1. Généralités :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont les médicaments les plus fréquemment prescrits, auxquelles s'ajoute une consommation aussi importante en automédication (53). Ces médicaments ont une action uniquement symptomatique au niveau de la physiopathologie de l'inflammation, sans agir sur son origine qui doit être traitée à part (45). Cette classe pharmacothérapeutique étant hétérogène possède en commun des propriétés essentielles : anti-inflammatoires, antipyrétiques, antalgique et anti-agrégantes plaquettaires (54,56). (cette action n'est pas le cas pour les coxibs (54)) Or, les AINS sont l'origine de plusieurs effets indésirables, dont certains peuvent être jugés graves. (55,56)

Les AINS ont en commun la diminution de la synthèse des prostaglandines, ceci est dû principalement de l'inhibition compétitive, réversible ou non de la cyclo-oxygénase(COX1) (58) (59)

4.3.2. Classification :

Les AINS peuvent être classés en fonction de certains critères, tel que la classe chimique ou la sélectivité pour les iso-enzymes de la COX. Ce dernier critère a permis de classer les AINS en 4 catégories : (45)

- Les anti-Cox 1 sélectifs ou préférentiels : l'aspirine à faible dose utilisée comme antiagrégant pour une action antithrombique, ainsi que l'indométacine et le piroxicam.
- Les inhibiteurs non sélectifs des COX (AINS conventionnels)
- Les anti-Cox 2 préférentiels, représentés par méloxicam, nimésulide.(62)
- Les anti-Cox2 sélectifs, dont on cite les coxibs : parécoxib, célécoxib, étoricoxib. Il se différencie des précédents par le risque ulcérogène qui est diminué et l'effet antiagrégant qui est absent. (59) (61)

Les AINS contiennent plusieurs substances appartenant à différentes familles chimiques, étant des acides est le point commun de ces substances.

Les familles chimiques des AINS sont : (45,54))

- Salicylés : Acide acétylsalicylique, acétylsalicylate de lysine
- Indolés : Indométacine ,Sulindac
- Acétates : Acéclofénac, Diclofénac.
- Propioniques : Acide tiaprofénique, Alminoprofène,Fénoprofène , Flurbiprofène, Ibuprofène Kétoprofène, Naproxène
- Pyrazolé : Phénylbutazone.
- Oxicams : Piroxicam,Meloxicam,Téloxicam.
- Coxibs : Célécoxib, Paracoxib.
- Divers : Acide niflumique Nabumétone ,Nimésulide.

4.3.3.Indications :

A faible dose, les AINS ont une action analgésique, l'effet anti-inflammatoire n'apparaît qu'à partir de forte dose (55). Les différentes indications des AINS sont classées en fonction des molécules. (54)

- Ibuprofène, kétoprofène, diclofénac, naproxène, acide méfénamique sont essentiellement utilisés pour obtenir un analgésique et ou antipyrétique, ces molécules sont considérées comme un traitement symptomatique pour des états algiques et ou fébriles ainsi que pour dysménorrhées essentielles. (62)
- Diclôfénac, kétoprofène, acide niflumique, classe des oxicams et des indoliques, indiqués en cas traitement à long cours de certaines arthroses douloureuses et des rhumatismes inflammatoires, et à courte durée pour des arthrite, arthroses, poussées aiguës des rhumatismes. Ainsi en cas douleur post opératoire, et traitement adjuvant des manifestations inflammatoires en chirurgie dentaire ou ORL. (55,63)
- Pour le traitement symptomatique des douleurs de l'arthrose, nimésulide et célécoxib peuvent être utilisés (55), tandis que parécoxib est indiqué comme traitement à court termes des douleurs post-opératoire. (70)

4.3.4. Les effets indésirables :

On peut classer les effets indésirables selon le degré de la gravité : (55)

Potentiellement grave :

- Pour les effets dont la fréquence est rare on peut citer : hyperkaliémie, syndrome néphrotique, ainsi qu'une IRA et rétention hydrosodée. (64)
- L'hémorragie digestive est d'une fréquence exceptionnelle ainsi que la perforation digestive et ulcère gastroduodéal. Pareil pour Syndrome de Lyell qui nécessite arrêt immédiat du traitement. (64)
- L'arrêt du traitement est obligatoire immédiatement en cas d'œdème de Quincke voire même un choc anaphylactique, et aussi en cas crise d'asthme, même si ces effets sont d'une fréquence rare. (55)
- Les hépatites et cystite médicamenteuse qui sont de peu fréquent à rare. (67) -Il faut mettre fin à l'utilisation des AINS en cas d'une thrombopénie, agranulocytose et leucopénie. (59) (73)

Peu grave :

- On peut considérer prurit, urticaire et éruptions cutanées (65), comme étant des effets indésirables fréquents, tandis que la somnolence l'insomnie aussi les céphalées, les vertiges et les troubles visuels bénins sont peu fréquent.(56)

Modéré :

- On constate fréquemment lors d'utilisation des AINS : nausées, vomissement, diarrhée, épigastralgies et gastralgies. (64) (69)

Grave :

- Complications infectieuses divers : pleuropulmonaires, neurologiques, cutanées et des tissus mous ainsi que ORL. Ces effets d'une fréquence rares sont considérés graves. (67)
- Les coxibs ont un effet indésirable en particulier qui est considéré potentiellement grave et peu fréquent: infarctus myocarde. (64)

4.3.5. Contre-indications :

- Les AINS sont contre indiqués dans divers cas :
- L'ulcère gastroduodénal évolutif. (69)
- La grossesse (surtout à partir du 3eme trimestre), l'allaitement. (55)
- Insuffisance rénale, hépatique sévère. (67)
- Allergie aux AINS. (66) -Pour les suppositoires : antécédents récents de rectorragies ou rectites. (55)
- Lupus érythémateux disséminé. (66) -Célécoxib et parécoxib sont contre indiqués en cas d'affections cardiaques et vasculaires, ainsi en cas d'allergie aux sulfamides. (56)

4.3.6. Précaution d'emploi :

Lorsqu'il est nécessaire, les AINS doivent être prescrits pour la durée la plus courte possible avec la dose minimale efficace selon chaque indication. Limiter la toxicité des AINS en réduisant la posologie est possible en leur adjoignant du paracétamol et ou un antalgique opioïde.

En cas d'une réaction allergique tel que crise d'asthme ou tout effet non souhaité grave, l'utilisation des AINS doit être immédiatement arrêtée.(68)

Les AINS nécessitent une utilisation prudente en cas d'hémorragie digestive, insuffisance cardiaque, antécédents d'ulcère, en cas de déshydratation, ainsi que pour le sujet âgé et les conducteurs et utilisateurs de machines.(68) (71)

L'association des inhibiteurs de la pompe à protons avec les AINS est justifiée dans différentes situations cliniques : tout patient dépassant 65ans, ou ayant comme antécédent ulcère gastroduodénale compliqué ou non. (64) (72)

En cas d'une infection courante comme une angine, ou infection pulmonaire, ainsi une lésion cutanée, une otite et rhinopharyngite, la toux également, les AINS ne doivent pas être utilisés, notamment en automédication. (72)

4.3.7. Interactions médicamenteuses :

Association des AINS entre eux : (68) Le risque hémorragique est augmenté ainsi que le risque digestif.

Association avec Anti-agrégants plaquettaires : (55) (68) Majoration du risque hémorragique par déplacement des AAG de leur site d'action.

Association avec les héparines : (55) Le déplacement des héparines de leur site d'action mène à l'augmentation du risque hémorragique.

Association avec les AVK : (73) Cette association a comme conséquence le déplacement des AVK de leur site d'action, cela peut élever le risque hémorragique.

Association avec les Béta-bloquants : (55) Les AINS inhibent les prostaglandines vasodilatatrices, cela mène à la réduction d'effet anti-hypertenseur.

Association avec les diurétiques et les IEC : (68) La diminution de la synthèse des prostaglandines par l'action des AINS, est l'origine de la diminution de la filtration glomérulaire. L'IRA est possible en cas de déshydratation.

Association avec lithium : (68) Cette interaction réduit l'élimination rénal de lithium, donc le risque de surdosage est possible par l'augmentation de la lithiémie.

Association avec metformine : (68) L'élimination rénal de la metformine est diminué, cela peut induire le risque d'acidose lactique.

Association avec les sulfamides hypoglycémiantes : (55) Cette association peut avoir comme conséquence du risque d'hypoglycémie du au déplacement des sulfamides hypoglycémiantes par les AINS de leurs sites de liaison plasmatiques.

Association avec les Ciclosporine, Tacrolimus : (68) Majoration des effets néphrotoxiques.

Association avec le méthotrexate : (68) La diminution de l'élimination rénale du MTX et le déplacement de ses sites de liaisons aux protéines plasmatiques ont comme conséquence la majoration de sa toxicité hématologique ainsi que le risque de surdosage.

4.4. Nefopam :

La formule chimique de nefopam : $C_{17}H_{19}NO$

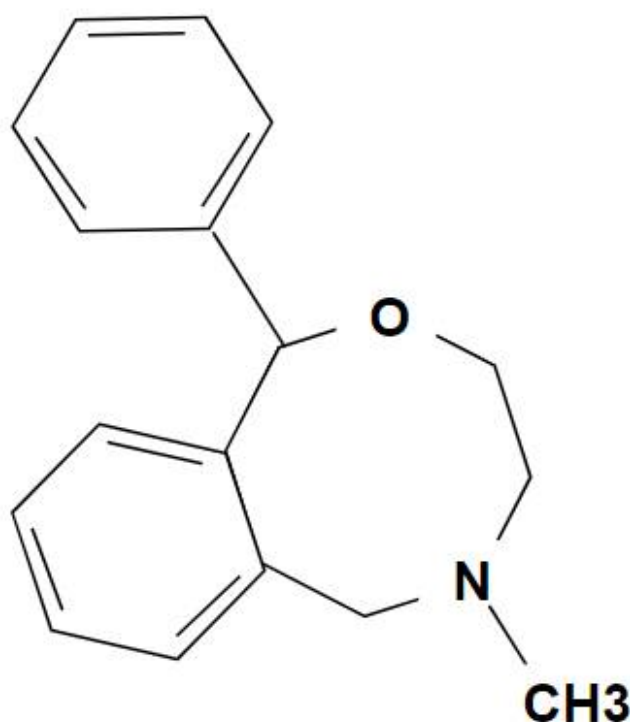


Figure 3: La formule chimique de nefopam.

4.4.1. Généralités :

Le néfopam est un nouveau type de médicament analgésique qui exerce des effets non narcotiques (74) et diffère donc des opioïdes et des anti-inflammatoires typiques (75). Néanmoins, il provoque efficacement l'antinociception dans la majorité des modèles nocifs et thermiques chez les rongeurs (76) (77). Les mécanismes d'action du néfopam peuvent impliquer l'inhibition de la recapture des monoamines dans le système nerveux central et la voie glutamatergique, dans laquelle les canaux calciques jouent un rôle (78,79)

4.4.2. Mécanisme d'action :

Le néfopam est un analgésique puissant, à action centrale, non opioïde, doté d'actions anticholinergiques et sympathomimétiques (78). Son mécanisme exact n'est pas clair; cependant, des études in vitro suggèrent qu'il inhibe la recapture de la noradrénaline, de la sérotonine et de la dopamine (78).

4.4.3. Métabolisme :

Après une dose orale de 60 mg chez des sujets sains, des concentrations sanguines maximales de 29 à 67 ng/ml sont survenues après environ 2 heures (75). Des concentrations maximales similaires ont été atteintes environ 1,5 heure après une dose intramusculaire de 20 mg. Le néfopam est lié à environ 75 % aux protéines. La biotransformation du néfopam est importante, moins de 5 % étant excrétés dans l'urine sous forme inchangée (76). La demi-vie d'élimination chez les sujets sains est de 3 à 8 heures (moyenne 4 heures) après une dose orale ou intraveineuse. (77)

4.4.4. Indications et la posologie:

Intramusculaire : (80)

Douleur aiguë, Douleur postopératoire. (81)

Adulte : Dose habituelle : 20 mg, à renouveler toutes les 4 heures si besoin. Sans dépasser 120 mg par jour. Le patient doit s'allonger pendant 15 à 20 minutes après l'administration.(84)

Intraveineux : (80)

Douleur aiguë, Douleur postopératoire. (81)

Adulte : Dose habituelle : 20 mg en bolus IV lent pendant au moins 15 minutes, répété toutes les 4 heures si nécessaire. Maximu : 120 mg par jour. Le patient doit s'allonger pendant 15 à 20 minutes après l'administration. (82)

Oral : (80)

Douleur aiguë modérée, Douleur chronique modérée. (81)

Adulte : Pour le soulagement de la douleur, y compris les douleurs postopératoires, dentaires, musculo-squelettiques, traumatiques aiguës et cancéreuses : Initialement, 60 mg . Dose habituelle : 30-90 mg, ajustée en fonction de la réponse du patient.(85)

Enfant : ≥ 12 ans Même dose que l'adulte. (82)

Personnes âgées : Initialement, 30 mg. (82)

4.4.5. Effets indésirables :

Significatif : effets anticholinergiques (par exemple vision floue, xérostomie, constipation, rétention urinaire), effets sympathomimétiques (par exemple tachycardie, exacerbation de l'angine de poitrine) ; toxicomanie et abus. Rarement, coloration rose transitoire de l'urine. (83)

Troubles cardiaques : Palpitations. (85)

Troubles gastro-intestinaux : Nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales. (82)

Troubles du système immunitaire : œdème de Quincke, réactions allergiques. (84)

Troubles du système nerveux : étourdissements, somnolence, maux de tête, paresthésie, tremblements, convulsions, étourdissements. (83)

Troubles psychiatriques : Insomnie, nervosité, confusion, hallucination. (85)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Diaphorèse. (84)

Troubles vasculaires : hypotension, syncope. (84)

4.4.6. Surdosage :

Symptômes : Tachycardie avec circulation hyperdynamique ; agitation, hallucinations, convulsions et coma. (85)

Prise en charge : Traitement de soutien et symptomatique. Effectuer un lavage gastrique ou provoquer des vomissements ou une diurèse. Peut administrer du charbon activé pour empêcher l'absorption. Peut administrer du diazépam pour les convulsions et les hallucinations, et des -bloquants adrénergiques pour les complications CV. (84)

4.4.7. Précautions d'emploi : (84,85)

Nefopam doit être utilisé avec prudence pour tout patient présentant un glaucome à angle fermé, une rétention urinaire, une hyperplasie bénigne de la prostate, une maladie cardiovasculaire ou des antécédents de cardiopathie ischémique, (84) Nefopam n'est pas recommandé pour le traitement de l'IM. Insuffisance rénale et hépatique. Nefopam est déconseillé chez les personnes âgées, en raison de ses effets anticholinergiques.

4.4.8. Contre-indications :

- Antécédents de troubles convulsifs. (82)
- IM/IV : Rétention urinaire liée à des troubles urinaires ou prostatiques, glaucome à angle fermé. (81)
- Hypersensibilité au nefopam ou à l'un de ses composants. (84)

4.4.9. Interactions médicamenteuses :

Il est déconseillé de consommer l'alcool lors du traitement par le nefopam, car cette association va majorer l'effet sédatif. (85)

Une prise simultanément de néfopam avec des médicaments sédatifs est une association à prendre en compte, tel que les dérivés morphiniques, hypnotiques, neuroleptiques, antihistaminique H1 sédatif, anxiolytiques, benzodiazépines, antidépresseurs sédatifs. (86)

5. LES ANTALGIQUES DU PALIER 2 :

5.1. Tramadol :

La formule chimique de tramadol est : $C_{16}H_{25}NO_2$.

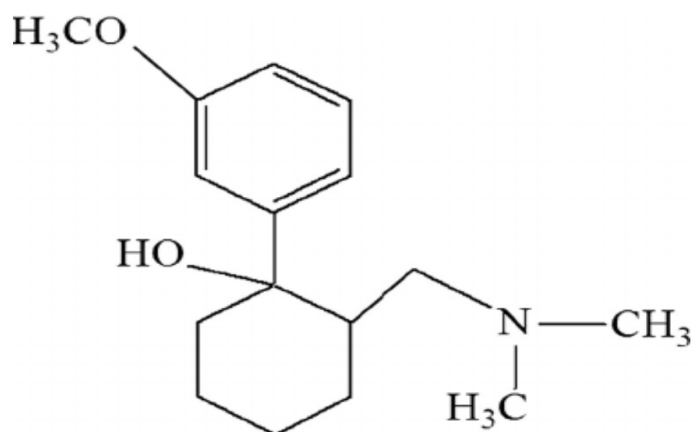


Figure 4: Formule chimique de tramadol.

5.1.1. Généralités :

Le tramadol est un analgésique à action centrale sur les récepteurs opioïdes de type μ , c'est un mélange racémique d'énantiomères (+)-tramadol et (-)-tramadol(87) . Le tramadol est utilisé dans le monde entier(89) ,il est indiqué dans plusieurs recommandations médicales pour la gestion de la douleur(90) (91). Le (+)-tramadol a une plus grande affinité pour les récepteurs opioïdes μ et fournit une prévention supplémentaire de la recapture de la 5-hydroxy tryptamine, tandis que le (-)-tramadol est un inhibiteur efficace de la recapture de la noradrénaline et intensifie sa libération en activant l'autorécepteur (88). Le tramadol est prescrit pour soulager la douleur modérée à sévère chez les patient, avec peu d'effets indésirables graves. Aucune dépendance n'est constatée aux doses thérapeutiques de tramadol.

5.1.2.Mécanisme d'action :

Le tramadol montre une très bonne activité analgésique par son action sur le système nerveux. Le mélange racémique de (+) dextro et (-) levo en antiomère de tramadol a un effet analgésique synergique. Il agit par divers voies telles qu'un agoniste MOR faible ou comme inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et ni de l'épinéphrine pour le nociception (95). Le métabolite O-desméthyl tramadol (M1) du tramadol présente également une action analgésique en agissant comme un agoniste faible MOR (88). L'énantiomère (+) du tramadol agit comme un agoniste MOR et par inhibition de la recapture de la sérotonine, alors que (-)l'énantiomère inhibe la recapture de la noradrénaline (92,93) .Les récepteurs opioïdes sont des récepteurs couplés aux protéines G et sont de quatre types. Les analgésiques opioïdes les plus couramment utilisés agissent sur le récepteur opioïde μ . L'énantiomère (+) Dextro du Tramadol a montré une activité agoniste sur les récepteurs d'opioïde (μ) et améliore l'activation de la dopamine centrale. (94).

5.1.3. Métabolisme :

Lorsque le tramadol est utilisé sous forme racémique pour une administration orale, il est complètement absorbé dans l'intestin et montre une biodisponibilité d'environ 75 % pour 100 mg de tramadol (100). La distribution tissulaire du tramadol est environ 2,6 à 2,9 L/kg de poids corporel. Après l'administration chez des adultes sains, le tramadol et son métabolite M1 atteignent le plasma après deux à trois heures (99). Le tramadol est métabolisé dans le foie par O et N-déméthylation et par des réactions de conjugaison pour former des glucuronides et des sulfates (97). Le O desméthyltramadol (M1) est catalysé par les enzymes CYP2D6 et le N-de méthyltramadol (M2) catalysé par

les CYP2B6 et CYP3A4 (98). Le métabolite M1 du tramadol est plus puissant et a 200 fois plus d'affinité par rapport à la forme dextro du tramadol (99). La demi-vie d'élimination de métabolite M1 est d'environ neuf heures, inférieure à la demi-vie du tramadol de six heures (99). Les métabolites hépatiques du tramadol étant de nature polaire sont excrétés par les reins. Une dose d'environ 30 % de tramadol est excrétée dans l'urine sous forme inchangée, et 60 % sont excrétés sous forme de métabolites. Les demi-vies plasmatiques du tramadol et du métabolite M1 sont de 6,3 et 7,4 h respectivement (99).

5.1.4. Indications :

Le tramadol est un analgésique puissant (91) (102). Il est utilisé pour traiter la douleur modérée à sévère, (91) par exemple après une opération ou une blessure grave. Il est également utilisé pour traiter la douleur de longue date lorsque les analgésiques plus faibles ne fonctionnent plus (102). Il est également un antitussif. (103) Il se présente sous forme de comprimés, de gélules et de gouttes liquides pouvant être avalé comme il peut également être administré par injection, mais cela ne se fait généralement qu'à l'hôpital.(91) (102)

5.1.5. La posologie:

-Dose habituelle chez l'adulte pour la douleur :

Adultes (17 ans ou plus) : 50 à 100 mg par voie orale toutes les 4 à 6 heures au besoin pour la douleur. (104)

-Pour les patients ne nécessitant pas d'effet analgésique d'apparition rapide :
Dose initiale : 25 mg par voie orale une fois par jour ; titrer par paliers de 25 mg tous les 3 jours pour atteindre une dose de 25 mg quatre fois par jour ; puis augmenter de 50 mg selon la tolérance tous les 3 jours. Dose maximale : 400 mg par jour .(88)

- Dose habituelle chez l'adulte pour la douleur chronique :
- Libération prolongée (ER) : 18 ans ou plus : 100 mg par voie orale une fois par jour Tirer individuellement par paliers de 100 mg tous les 5 jours jusqu'à une dose efficace qui minimise les effets indésirables. Dose maximale : 300 mg/jour. (104) Pour les patients recevant du tramadol à libération immédiate (IR) : Dose initiale : il faut calculer les besoins en IR sur 24 heures et commencer avec une dose ER quotidienne totale arrondie à l'incrément inférieur de 100 mg le plus bas par voie orale une fois par jour. (87)
- La sélection de la dose doit être prudente en commençant généralement à l'extrémité inférieure des doses. (105)
- -Plus de 75 ans : Dose maximale de libération immédiate : 300 mg par jour. (105)
- Dose pédiatrique habituelle pour la douleur : Le tramadol n'est pas recommandé pour une utilisation chez les patients pédiatriques. (104,105)

5.1.6. Les effets indésirables :

Les organes les plus fréquemment touchés par le tramadol sont le système nerveux central (108), neuromusculaire et gastro-intestinal (107). Le système cardiovasculaire, le système dermatologique (109), le système endocrinien, génito-urinaire et visuel sont également affectés par le tramadol. Les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées, les étourdissements, la constipation, les vomissements, la somnolence et les maux de tête (107)

Ils ont tendance à se produire pendant le traitement initial plutôt que pendant les doses d'entretien du médicament. (106) Les effets indésirables graves incluent la dépression respiratoire, qui peut entraîner la mort.(109,110)

5.1.7. Surdosage :

Symptômes : Des signes analogues à ceux induits par d'autres analgésique à action centrale sont attendus par une intoxication par le tramadol (88). On peut citer parmi ces signes : collapsus cardiovasculaire, myosis, vomissement, convulsions, troubles de conscience peut mener au coma, une dépression respiratoire qui peut arriver à un arrêt respiratoire, ainsi que le syndrome sérotoninergique.(89)

Traitement :

Les mesures d'urgences habituelle son pris et la libération des voies respiratoires par aspiration est assurée. En fonction des symptômes la ventilation et la circulation sont réalisés.(88) En cas du surdosage par voie orale, il est recommandé uniquement après 2 heures de la prise de tramadol, l'élimination gastro-intestinale par lavage gastrique ou par le charbon actif. (87) Au-delà de ce délai, une décontamination gastro-intestinale est possible pour l'intoxication tramadol à libération prolongée ou à doses importantes. (88)

5.1.8. Précaution d'emploi :

Diverses précautions sont à prendre lors de la prescription du tramadol (115).Il ne doit pas être administré aux enfants de moins de 16 ans, le tramadol ne doit être administré qu'aux patients âgés de plus de 18 ans (110,112). Le tramadol n'est pas prescrit aux enfants qui ont subi des amygdales ou chirurgie des végétations adénoïdes. Le tramadol ne doit pas être prescrit au patients ayant

des conditions telles que la sensibilité au tramadol (114), asthme ou problèmes respiratoires (109), blocage de l'estomac ou de l'intestin(111), personne prenant de l'alcool, des sédatifs, des tranquillisants ou narcotique, personne avec 14 jours d'utilisation de l'isocarboxazide, du linézolide, de l'injection de bleu de méthylène, de la phénelzine, de la rasagiline, de la sélégiline ou de la tranlycypromine (MAO); tout patient souffrant d'une maladie du foie ou des reins (111), maladie mentale ou tentative de suicide ,ainsi pendant la grossesse et l'allaitement (114), en cas de la dépendance à la drogue ou alcool, personne souffrant de troubles métaboliques, personne prenant des antibiotiques, des antifongiques, personne ayant des antécédents d'épilepsie.(106)

5.1.9. Contre-indications :

Le tramadol est contre-indiqué chez les patients qui ont eu une réaction d'hypersensibilité à un opioïde (111). Les patients de moins de douze ans ne doivent pas utiliser le médicament. Les patients de moins de dix-huit ans ne devraient pas recevoir le médicament s'ils ont eu des antécédents d'amygdalectomie ou d'adénoïdectomie (112). Le tramadol pouvant provoquer une dépression respiratoire, les patients ayant des antécédents de dépression respiratoire sévère ou d'asthme bronchique sans équipement nécessaire doivent éviter de prendre du tramadol. Les patients actuellement sous protocole d'accord ou les personnes ayant suivi un protocole d'accord au cours des quatorze derniers jours ne doivent pas recevoir de tramadol. Les patients sous antidépresseurs tricycliques ne doivent pas non plus prendre de tramadol. (95) Les personnes qui ont une GI obstruction ne doivent pas utiliser le tramadol. En raison de l'effet secondaire potentiel de la dépression respiratoire (109), les patients ne doivent pas consommer d'alcool, de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC en même temps(117). L'utilisation concomitante de ces

médicaments peut exacerber la dépression respiratoire et peut conduire au coma et à la mort (110). Étant donné que le tramadol est métabolisé par le foie, l'utilisation concomitante d'autres médicaments qui subissent un métabolisme hépatique doit être évitée (116). Les variations génétiques du CYP2D6 peuvent affecter la gravité du médicament. L'utilisation d'autres médicaments métabolisés par ces enzymes peut également potentialiser les effets indésirables. (116)

5.1.10. Interactions médicamenteuses :

Les interactions médicamenteuses sont l'une des principales causes de décès par empoisonnement accidentel dans le monde entier (118). Les interactions médicamenteuses indésirables sont principalement dues d'un surdosage et d'une combinaison brutale de médicaments qui peuvent interagir les uns avec les autres. Le tramadol interagit principalement avec les médicaments tels que les inhibiteurs de la MAO, les antidépresseurs, le tégreto, le sang diluants, digoxine, kétoconazole, rifampicine, (88), érythromycine, quinidine et des médicaments qui causent la somnolence (89). Il a été démontré qu'il interagit avec 761 médicaments (100); il provoque des interactions médicamenteuses majeures avec 446 médicaments, interactions médicamenteuses modérées avec 311 médicaments et interactions médicamenteuses mineures avec 4 médicaments.(113) Le tramadol ne doit pas être pris avec l'alcool, les drogues de rue, les sédatifs, les analgésiques narcotiques, les antidépresseurs (95), les anxiolytiques et il doit être évité pour le traitement de la maladie mentale (117), du trouble bipolaire et la schizophrénie (119). L'injection IM de tramadol pendant l'anesthésie diminue la sécrétion d'acide gastrique (119).

5.2. Codéine :

La formule chimique de la codéine est :

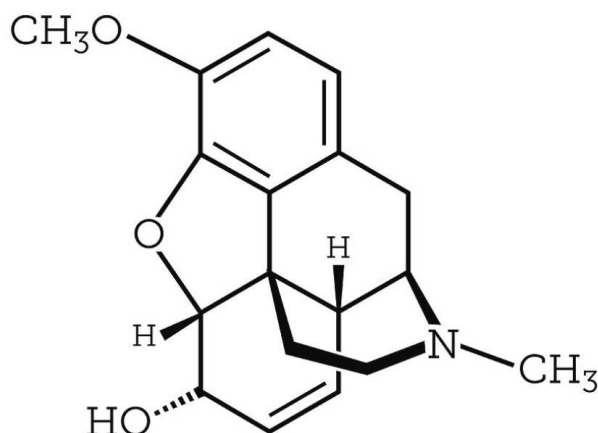


Figure 5: La formule chimique de la codéine.

5.2.1. Généralités :

La codéine est une substance active dérivée de la morphine, et extraite du pavot, considérée comme analgésique narcotique (136). Pour ses propriétés antalgiques et antitussives, elle est utilisée contre la douleur et la toux (121). La codéine a montré son utilité pour traiter les douleurs modérées à intenses non soulagées par d'autre antalgique tel que le paracétamol (120). Son action au niveau du système nerveux explique son effet antalgique, en bloquant les signaux de la douleur que le cerveau envoie. Pour sa propriété antitussive, la codéine enraye le réflexe de la toux.(120)

5.2.2. Mécanisme d'action :

Classiquement, il existe trois principaux récepteurs opioïdes, bien qu'il existe d'autres sous-types (122). Ce sont tous des protéines G couplées et nommées à l'origine mu, delta et kappa. Lorsque les opioïdes se lient à ces récepteurs, une série d'événements intracellulaires se produisent, entraînant une

diminution de l'AMPC intracellulaire, une hyperpolarisation de la cellule et des cellules neuronales, une diminution de la libération de neurotransmetteurs (125). Dans le système nerveux, l'activation des récepteurs mu dans le mésencéphale est le mécanisme dominant de l'analgésie induite par les opioïdes (125). Le réflexe de la toux est principalement médié par les récepteurs opioïdes présents dans la moelle. (122)

5.2.3. Métabolisme :

Après l'administration de la codéine par voie orale, elle est bien absorbée avec une biodisponibilité qui varie de 40 à 70% (124). En une heure, les concentrations plasmatiques arrivent à leurs pics et commence à diminuer, la demie vie est 2 à 4 heures (125). Le métabolisme de la codéine donne la codéine-6-glucuronide, la norcodéine et la morphine. (123) L'élimination de la codéine et de ses métabolites est essentiellement rénale 85 à 90%. (124)

5.2.4. Indications :

La codéine est le médicament opioïde le plus couramment pris. Son indication principale est la douleur et la toux. (124)

-Indication approuvée par la FDA :

La douleur : La codéine joue un rôle dans le traitement de la douleur légère à modérée (126). Son utilisation est reconnue dans les douleurs chroniques dues au cancer en cours et aux soins palliatifs. Cependant, l'utilisation de la codéine pour traiter d'autres types de douleur chronique reste controversée. (123) La douleur chronique, définie par l'Association internationale pour l'étude de la douleur, est une douleur persistant au-delà du temps standard de cicatrisation des tissus, qui est de trois mois (120). Les causes les plus fréquentes de douleur chronique non cancéreuse comprennent les maux de dos, la fibromyalgie, l'arthrose et les maux de tête.

-Indications non approuvées par la FDA :

La toux : La codéine est utile dans le traitement de diverses étiologies produisant une toux chronique. De plus, 46 % des patients atteints de toux chronique n'ont pas d'étiologie distincte malgré une évaluation diagnostique appropriée. (121) La codéine produit une diminution de la fréquence et de la gravité de la toux chez ces patients. Cependant, il existe peu de littérature démontrant l'efficacité de la codéine dans la toux chronique. (128)

Le syndrome des jambes sans repos : La codéine est efficace dans le traitement du syndrome des jambes sans repos lorsqu'elle est administrée la nuit, en particulier pour ceux dont les symptômes ne sont pas soulagés par d'autres médicaments. (127)

Diarrhée persistante (palliatif) :

La codéine et le lopéramide sont tout aussi efficaces, et le choix entre eux se base dans l'évaluation du médecin évaluant le potentiel addictif faible mais incontestable de la codéine par rapport au coût plus élevé du lopéramide et une différence individuelle dans la vulnérabilité du patient aux effets indésirables. (129)

5.2.5. La posologie :

La codéine a une demi-vie de 3 heures (128). La posologie initiale et la titration peuvent être individualisées en fonction de l'état de santé du patient, de l'exposition antérieure aux opioïdes, de l'atteinte des résultats thérapeutiques et des événements indésirables prédits ou observés (124). Chez les patients qui prennent de la codéine en continu 24 heures sur 24 avec des accès douloureux paroxystiques, les opioïdes à courte durée d'action peuvent être une

option.(130). -Pour les adultes : la dose journalière maximale ne doit pas dépasser 240mg.(126)

- Pour les enfants âgés de 12 à 18ans : il est impératif de respecter les doses en fonction du poids. La dose recommandée est d'environ 3mg/Kg/j. (126)
- Pour les enfants moins de 12ans : La codéine ne doit pas être utilisée pour cette catégorie à cause du risque de la toxicité opioïde par la métabolisation de la codéine en morphine. (123)
- Pour les personnes âgées, la dose initiale recommandée est diminuée par la moitié, et en fonction de la tolérance et le besoin la dose peut être augmentée. (124)

5.2.6. Les effets indésirables :

-La constipation est l'un des effets indésirables les plus courants de la codéine (123). La plupart des patients remarquent une certaine constipation après le début du traitement ou des augmentations de dose. Avec une utilisation continue, la résolution de la constipation ne se produit pas (131).

-Les nausées ou les vomissements sont un autre effet indésirable fréquemment observé qui devrait diminuer les jours ou semaines suivants d'exposition continue à la codéine (126). Des thérapies antiémétiques dans des formulations orales et rectales sont disponibles pour le traitement des nausées ou des vomissements.(124)

-L'obscurescence ou la sédation après l'initiation de la codéine a tendance à s'estomper avec le temps. (124)

-D'autres effets indésirables courants comprennent le prurit, la rétention urinaire, l'hypersensibilité, la vision floue, le bronchospasme, les tremblements, la faiblesse, les crampes abdominales et la pancréatite.(126)

-Les patients souffrant d'apnée du sommeil ou d'autres troubles pulmonaires coexistants peuvent présenter un risque plus élevé de dépression respiratoire, et les doses doivent être initiées et ajustées avec prudence. (126)

-Lorsqu'il est utilisé pendant la grossesse, des résultats défavorables pour le nouveau-né tels qu'une naissance prématurée, un faible poids à la naissance, une lésion cérébrale hypoxique-ischémique et une mort néonatale peuvent survenir. Les nouveau-nés peuvent également développer un syndrome d'abstinence néonatale. (132)

5.2.7. Contre-indications :

- Réaction d'hypersensibilité à la codéine ou à tout composant de la formulation. (123)
- Dépression respiratoire due à un trouble respiratoire. (124)
- Enfants de moins de 12 ans. (126)
- Patients pédiatriques ayant des antécédents d'amygdalectomie ou d'adénoïdectomie.
- Iléus paralytique. (123)
- Obstruction intestinal. (126)
- Utilisation d'inhibiteurs de la monoamine oxydase. (124)
- Asthme dans un environnement non surveillé (123)

5.2.8. Surdosage :

Les signes de surdosage en codéine chez l'adulte : somnolence, vomissements, ataxie, rash et prurit, ainsi que l'œdème pulmonaire plus rare, la dépression aigue des centre respiratoires (ralentissement respiratoire, cyanose). (123) Pour les enfants, le seuil toxique est 2 mg/kg en prise unique, et les signes de surdosage sont : la fréquence respiratoire est ralentie, convulsions, myosis, éruption urticarienne, rétention urinaire, collapsus. (124) Comme conduite à tenir assurer une assistance respiratoire, et administrer la naloxone La prise en charge du surdosage en codéine ne s'arrête pas aux urgences(133). Une fois le patient stabilisé, les professionnels de la santé doivent déterminer comment et pourquoi le patient a fait une surdose(124). Il faut Consulter un conseiller en santé mentale s'il s'agit d'un acte intentionnel et déterminez les facteurs de risque d'automutilation (134). De plus, la possibilité de symptômes de dépendance et de sevrage doit être envisagée. Ce n'est qu'en travaillant en équipe interprofessionnelle que la morbidité des surdoses de codéine peut être réduite. Les premières données à court terme révèlent que l'utilisation de la naloxone peut sauver des vies. (133). Les résultats à long terme pour la désintoxication et la réhabilitation des toxicomanes restent réservés. (133,134)

5.2.9. Précaution d'emploi :

Des précautions doivent être prises avec la prescription de codéine comme suit (137) :

- Avant de commencer un traitement à la codéine, les cliniciens doivent effectuer une anamnèse, un examen physique et des tests essentiels, y compris l'évaluation du risque de toxicomanie, de mésusage ou d'abus. (123,135)

- Les cliniciens doivent considérer la codéine comme une option si la douleur a un effet sur la qualité de vie et si les avantages du traitement l'emportent sur les risques potentiels. (126,135)
- Le traitement initial par codéine doit être considéré à la fois par le patient et le soignant comme un essai thérapeutique pour déterminer si la thérapie est appropriée.(135)
- Une évaluation des avantages par rapport aux inconvénients est nécessaire pour une base continue de la thérapie. (124,135)
- Il est déconseillé d'utiliser l'alcool pendant le traitement. (135)

5.2.10. Interactions médicamenteuses :

❖ Associations déconseillée :

- *Agonistes-antagonistes morphiniques : pentazocine, buprénorphine, nalbuphine.* Le blocage compétitif des récepteurs réduit l'effet antalgique, avec le risque d'apparition d'un syndrome de sevrage. (123)
- *Morphiniques antagonistes partiels :*
 - L'effet antalgique peut être réduit par cette association. S'il le faut, on peut élever les doses du dérivé morphinique. (126)
 - Alcool* : L'effet sédatif de la codéine est augmenté par l'alcool. La conduite des véhicules ainsi que l'utilisation des machines sont dangereuse par l'altération de la vigilance. (124)

Associations à prendre en compte : (124) (126)

- *Benzodiazépines, Barbituriques, autres dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs) :*

Majoration de risque de la dépression respiratoire, qui en cas de surdosage peut être fatale.

-Autres dépresseurs du SNC :

La dépression centrale peut être majorée si la codéine est associée à certains médicaments dépresseurs du SNC tel que :

Les hypnotiques, les neuroleptiques, les antidépresseurs sédatifs, les anxiolytiques, les antihistaminiques H₁ sédatifs, les barbituriques, clonidine.(126)

6. LES ANTALGIQUES DU PALIER 3 :

6.1. Généralités :

Les antalgiques du palier 3 sont des antalgiques centraux, appelés aussi des opiacés forts. Ils ont une action dépressive spinale directe et une action supra-spinale sur la transmission des messages nociceptifs. Ces antalgiques sont indiqués pour des douleurs intenses ou chroniques.(137)

Les antalgiques les plus puissants sont les morphiniques, avec la morphine qui est considérée comme antalgique de référence pour ce palier.(137)

La morphine a plusieurs dérivés selon la forme chimique, dont on peut citer : buprénorphine , héroïne, Nalbuphine, Fentanyl. Sulfentanyl.

La morphine étant le chef de file des stupéfiants, il est donc nécessaire de déterminer ses propriétés pharmacologiques et son usage.

6.2. La morphine :

La formule chimique de la morphine est : $C_{17}H_{19}NO_3$

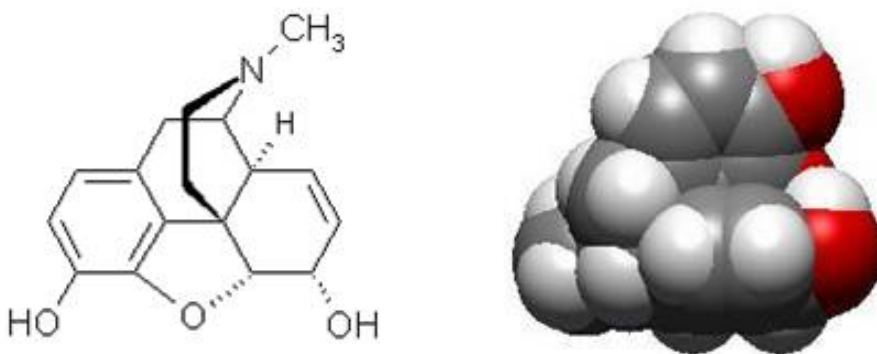


Figure 6: la structure chimique et la molécule en 3D de la morphine .

6.2.1. Mécanisme d'action :

La morphine est considérée comme l'analgésique opioïde classique avec lequel d'autres analgésiques sont comparés. Comme les autres médicaments de cette classe, la morphine a une affinité pour les récepteurs delta, kappa et mu des opioïdes (138). Ce médicament produit la plupart de ses effets analgésiques en se liant au récepteur mu-opioïde dans le système nerveux central et le système nerveux périphérique (139)

L'effet net de la morphine est l'activation des voies inhibitrices descendantes du SNC ainsi que l'inhibition des neurones afférents nociceptifs du SNP, ce qui conduit à une réduction globale de la transmission nociceptive.

6.2.2. Indications :

L'utilisation approuvée par la FDA du sulfate de morphine comprend des douleurs modérées à sévères qui peuvent être aiguës ou chroniques. La plus couramment utilisée dans la gestion de la douleur, la morphine procure un soulagement significatif aux patients souffrant de douleur (140). Les situations cliniques qui bénéficient considérablement du traitement par la morphine comprennent la gestion des soins palliatifs/de fin de vie, et le traitement actif du cancer et la douleur vaso-occlusive pendant la crise drépanocytaire (144). La morphine est largement utilisée hors AMM pour presque toutes les affections qui causent de la douleur (145). Au service des urgences, la morphine est administrée pour les douleurs musculo-squelettiques, les douleurs abdominales, les douleurs thoraciques, l'arthrite et même les maux de tête lorsque les patients ne répondent pas aux agents de première et de deuxième intention (141). La morphine est rarement utilisée pour la sédation procédurale. Cependant, pour les

petites interventions, les médecins associent parfois une faible dose de morphine à une faible dose de lorazépam de type benzodiazépine.(142)

Les patients qui souffrent activement du syndrome coronarien aigu reçoivent souvent de la morphine en urgence avant de se rendre au laboratoire de cathétérisme. La morphine pour soulager la douleur lors d'un infarctus du myocarde est utilisée depuis le début des années 1900 (141). En 2005, une étude observationnelle a soulevé quelques inquiétudes, mais il existe très peu d'alternatives efficaces. La morphine est un opioïde puissant; il diminue la douleur, qui à son tour entraîne une diminution de l'activation du système nerveux autonome. Ce sont des effets souhaitables lorsqu'un patient souffre d'un IM. De plus, la morphine a des effets secondaires hémodynamiques qui peuvent être bénéfiques lors d'un IM.(142)

La morphine peut diminuer la fréquence cardiaque, la pression artérielle et le retour veineux. (146). La morphine peut également stimuler les processus locaux induits par l'histamine (143). En théorie, la combinaison de ceux-ci peut réduire la demande en oxygène du myocarde. (142)

6.2.3. La posologie:

Pour chaque cas, la relation de la dose avec l'efficacité et la tolérance peut changer. Il est donc nécessaire, en fonction des besoins du patient d'adapter progressivement la dose et d'estimer fréquemment la tolérance et l'efficacité (144). La dose maximale n'est pas déterminée, tant que le contrôle des effets non souhaités est possible.(144) (145)

La posologie de la morphine varie en fonction de la voie d'administration utilisée. (137) Il est déconseillé d'utiliser la morphine par deux d'administrations différentes, cela peut mener à un risque de surdosage expliqué par des différences cinétiques entre les différentes voies d'administration.(145)

6.2.4. Les effets indésirables :

La constipation est l'un des effets indésirables les plus courants de l'utilisation de la morphine (146). Cet effet se produit via la stimulation des récepteurs mu-opioïdes sur le plexus myentérique, qui à son tour inhibe la vidange gastrique et réduit le péristaltisme. Les autres effets indésirables courants incluent la dépression du système nerveux central, les nausées, les vomissements et la rétention urinaire.(145) La dépression respiratoire fait partie des effets indésirables les plus graves liés à l'utilisation d'opiacés, il est particulièrement important de surveiller cet effet dans la population de patients postopératoires.(146)

Les autres effets indésirables signalés comprennent des étourdissements, une sédation et des étourdissements. (137) Les patients rapportent souvent des nausées et des vomissements, c'est pourquoi dans de nombreux services d'urgence, l'administration de morphine se fait avec un antiémétique tel que l'ondansétron. (147)

D'autres effets incluent l'euphorie, la dysphorie, l'agitation, la bouche sèche, l'anorexie et les spasmes des voies biliaires, c'est pourquoi certains médecins éviteront la morphine lorsque les patients présentent des douleurs dans l'hypochondre droit et soupçonnent une possible pathologie des voies biliaires. (144)

La morphine peut également affecter le système cardiovasculaire et provoquer des bouffées vasomotrices, une bradycardie, une hypotension et une syncope (137). Il est également important de noter que les patients peuvent souffrir de prurit, d'urticaire, d'œdème et d'autres éruptions cutanées. (144)

6.4.5.Surdosage :

▪ Symptômes :

Une décompensation respiratoire est parmi les premiers symptômes de surdosage par la morphine, qui a comme signe d'appel précoce la somnolence (144). On peut aussi citer parmi les signes : l'hypotension, hypothermie, pneumonie d'aspiration, myosis extrême, coma, l'insuffisance respiratoire qui peut mener à la mort.(137)

▪ Traitement :

La première conduite à tenir est d'arrêter la morphine, puis une stimulation-ventilation doit avoir lieu avant de passer à la réanimation cardio-respiratoire en service spécialisé(144). Il faut assurer un traitement spécifique par la nalaxone accompagné d'une surveillance jusqu'à la disparition des symptômes. (145)

6.2.6. Contre-indications :

La morphine est un médicament extrêmement bénéfique lorsqu'elle est utilisée de manière appropriée. Cependant, dans certaines situations, ce médicament peut être fortement contre-indiqué. Une extrême prudence est nécessaire dans les cas de dépression respiratoire sévère et d'exacerbation de l'asthme, car la morphine peut réduire davantage la pulsion respiratoire. (137)

De plus, la morphine doit être évitée en cas de réaction d'hypersensibilité antérieure et immédiatement interrompue en présence d'une réaction active. (148) La prudence est également nécessaire avec l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) car ces médicaments ont un effet additif avec la morphine (145). Cette association peut alors déclencher une hypotension sévère, un syndrome sérotoninergique, ou augmenter la dépression respiratoire chez les patients (144). L'obstruction gastro-intestinale est une autre contre-indication importante. (140) Il est également considéré par beaucoup comme une contre-indication de fournir des opioïdes aux personnes qui ont des antécédents de toxicomanie, en particulier si un patient a des antécédents d'abus d'opioïdes (137).

Bien qu'il s'agisse d'un sujet très controversé, la plupart des cliniciens s'accordent à dire que la douleur nécessite une prise en charge (150). Cependant, la plupart conviendront et reconnaîtront qu'il existe des alternatives aux analgésiques opioïdes.

6.2.7. Interactions médicamenteuses :

Il est nécessaire de prendre en compte que plusieurs médicaments entraînent la diminution de la vigilance, et accumulent aussi leurs effets dépresseurs du système nerveux central (144). Ce sont les dérivés morphiniques, tel que les antitussifs les analgésiques et traitement de substitution, parmi ces médicaments on a aussi les benzodiazépines, les anxiolytiques, les antidépresseurs sédatifs, les antipsychotiques, ainsi que les antihistaminiques H1 sédatifs et les antihypertenseurs centraux.(144,145)

Il est contre indiqué d'associer la morphine avec les morphiniques agoniste-antagonistes, (137) car un blocage compétitif aura lieu, qui va mener à la réduction de l'effet antitussif ou antalgique avec l'apparition de syndrome de sevrage (145). La diminution de l'effet antalgique est aussi le résultat d'interaction de la morphine avec les morphiniques antagonistes partiels, cette association est contre indiquée, comme l'association avec l'oxybate de sodium car le risque de dépression respiratoire est augmenté.(144)

Il est déconseillé d'associer la morphine avec naltrexone car l'effet antalgique est diminué, aussi déconseillé d'associer avec l'alcool car elle ajoute ses effets sédatifs qui peut rendre la conduite des véhicules et la manipulation des machines dangereuse par altération de la vigilance (145). Tout produit contenant de l'alcool que ça soit un médicament ou une boisson est à éviter durant le traitement par la morphine.(145,137)

L'efficacité ainsi que la concentration de la morphine et son métabolite actif peuvent être réduit lors de son utilisation simultanée avec la rifampicine (137). Cette association faisant objet de précautions d'emploi nécessite d'assurer une surveillance clinique et d'adapter la posologie de la morphine durant le traitement avec la rifampicine. (144)

6.3. Fentanyl:

La formule chimique est : $C_{17}H_{19}NO$

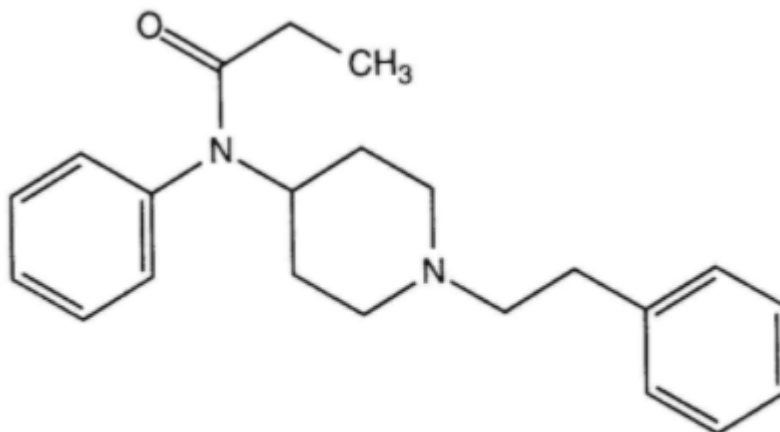


Figure 7: Formule chimique de la fentanyl.

6.3.1. Mécanisme d'action : (149)

Le fentanyl est similaire aux autres médicaments opioïdes. Les molécules de fentanyl ciblent une sous-classe de systèmes de récepteurs opioïdes dans le corps, dont beaucoup sont localisés dans le cerveau au sein de structures neuroanatomiques spécialisées, impliquant en particulier le contrôle des émotions, de la douleur et parlant au point de ses tristement célèbres propriétés addictives, récompense. Biochimiquement, c'est un agoniste opioïde μ -sélectif. Cependant, il a la capacité d'activer d'autres récepteurs du système opioïde tels que les récepteurs delta et potentiellement les récepteurs kappa. Par conséquent, l'activation de ces récepteurs, en particulier les récepteurs μ ,

produit une analgésie. En outre, le neurotransmetteur dopamine (Da) est augmenté dans les zones de récompense du cerveau, ce qui provoque les effets stéréotypés d'euphorie et de relaxation, et est généralement associé à la dépendance à la drogue.

6.3.2. Indications :

Le fentanyl est un opioïde synthétique puissant, semblable à la morphine, mais produit une analgésie dans une plus grande mesure. Cet agent pharmacologique robuste est généralement 50 à 100 fois plus puissant (149). Une dose de seulement 100 microgrammes peut produire une analgésie équivalente à environ 10 mg de morphine. Cependant, le fentanyl présente des propriétés et une pharmacocinétique très différente (151). Cliniquement, son utilisation la plus fréquente est comme sédatif chez les patients intubés et en cas de douleur sévère chez les patients insuffisants rénaux en raison de son élimination principalement hépatique. Parfois, les cliniciens peuvent également utiliser le fentanyl pour traiter les patients souffrant de douleur chronique qui ont développé une tolérance aux opiacés (152). Lorsqu'il est utilisé comme sédatif, il est le plus souvent administré sous forme de goutte, en raison de sa polyvalence dans les scénarios de titrage (150). Il peut souvent nécessiter de fortes doses lorsqu'il est utilisé comme sédatif chez les patients nécessitant une ventilation mécanique. En tant que prémédication pour les interventions, notamment celles susceptibles de provoquer une gêne, le fentanyl est également une option en périopératoire (150). Enfin, l'utilisation du fentanyl peut s'étendre au traitement de l'épilepsie. C'est-à-dire en association avec certains médicaments neuroleptiques dans le cadre d'une neuroleptanalgie thérapeutique. (151) (152)

6.3.3. Posologie

Utiliser la dose efficace la plus faible et la durée de traitement la plus courte compatible avec les objectifs de traitement du patient. (153) Une posologie réduite est indiquée initialement chez les patients à faible risque et les patients gériatriques. (Voir Patients gériatriques sous Posologie et administration.) (154)

En cas d'utilisation concomitante avec d'autres dépresseurs du SNC, utilisez les doses efficaces les plus faibles et la durée la plus courte possible de traitement concomitant. (155)

Personnalisez la posologie du fentanyl en fonction de l'état clinique du patient, de l'effet thérapeutique souhaité, de l'âge et du poids. Le facteur le plus important pour déterminer la dose appropriée de fentanyl transdermique est le degré de tolérance aux opiacés. (154)

6.3.4. Effets indésirables : (156,157,158)

Les effets secondaires du fentanyl sont : euphorie, confusion, dépression respiratoire (qui, si étendue et non traitée, peut conduire à un arrêt), somnolence, nausées, troubles visuels, dyskinésie, hallucinations, délire, un sous-ensemble de ces derniers connus sous le nom de « délire narcotique », analgésie, constipation, iléus narcotique, rigidité musculaire, constipation, dépendance, perte de conscience, hypotension, coma et même mort (156). L'alcool et d'autres drogues (c'est-à-dire la cocaïne, l'héroïne) peuvent exacerber de manière synergique les effets secondaires du fentanyl, créant des scénarios cliniques à plusieurs niveaux qui peuvent être complexes à gérer (157,158) Ces substances, prises ensemble, génèrent des conditions indésirables qui compliquent le pronostic du patient. (156,157)

6.3.5. Surdosage :

En règle générale, une surdose de fentanyl se manifeste par une extrapolation de ses effets secondaires pharmacologiques (159). Bien que les scénarios cliniques puissent varier selon les patients, l'une des principales préoccupations est le niveau d'expression de l'OIRD. Dans de tels cas, l'administration d'oxygène et l'assistance respiratoire sont une priorité. Un antagoniste des opioïdes comme la naloxone peut aider à corriger les symptômes de l'OIRD. (160) Généralement, des doses répétées sont nécessaires car, au fil du temps, la dépression respiratoire peut surmonter les effets du médicament antagoniste, en particulier avec les opiacés tels que le fentanyl, dans lesquels une affinité réceptrice accrue peut être présente par rapport aux autres opiacés (160). Ainsi, l'approche thérapeutique doit se poursuivre jusqu'à ce qu'une fréquence respiratoire normale coïncide avec des niveaux de saturation en oxygène appropriés (160). La naloxone/naltrexone sont des antagonistes opioïdes robustes qui fonctionnent en bloquant les récepteurs μ . La FDA a approuvé ces médicaments antidotes pour le traitement d'urgence des patients présentant une surdose d'opioïdes connue ou suspectée et souffrant de dépression respiratoire et/ou du système nerveux central (SNC). Les voies courantes d'administration de la naloxone comprennent IV, IM, IN ou sous-cutanée (SC). Plus récemment, des chercheurs ont émis une mise en garde concernant la voie intranasale pour l'administration de la naloxone.(159) En outre, un bloqueur neuromusculaire IV peut être utilisé en cas de rigidité musculaire sévère pour assister les traitements respiratoires contrôlés. (160)

6.3.6. Contre-indications :

L'utilisation du fentanyl est contre-indiquée chez les patients dans les situations suivantes :

- Après des interventions chirurgicales dans les voies biliaires, car celles-ci peuvent ralentir l'élimination hépatique du médicament. (154)
- Avec une dépression respiratoire ou des maladies obstructives des voies respiratoires (154)
- Avec insuffisance hépatique. (155)
- Avec une intolérance connue au fentanyl ou à d'autres médicaments similaires à la morphine, y compris la codéine. (155)
- En cas d'hypersensibilité connue au fentanyl ou de tout excipient. (154)

6.3.7. Interactions médicamenteuses :

- Il est contre indiqué d'utiliser les agonistes-antagonistes morphiniques lors du traitement avec fentanyl, car l'effet antalgique est diminué, et le syndrome de sevrage peut apparaître. (155)
- L'association de l'alcool et fentanyl est déconseillé, car l'effet sédatif est augmenté. (154)
- Ritonavir et fentanyl est une association faisant l'objet de précaution d'emploi, l'antiprotéase diminue le métabolisme hépatique de fentanyl, donc l'effet déprimeur respiratoire est augmenté. (155)
- Fentanyl représente une association à prendre en compte avec les déprimeurs du SNC tel que les anxiolytiques, les hypnotiques, les neuroleptiques, les antidépresseurs sédatifs, les antihypertenseurs centraux. Cette interaction provoque une augmentation de la dépression centrale. (154)

6.4. Règlementation en vigueur des antalgiques opiacés :

Selon l'article 34, il est interdit au médecin de prescrire et au pharmacien de dispenser des ordonnances contenant des médicaments de tableau B, pour une période supérieure à 28 jours (161)

Alinéa ajouté par Dahir le 27 mai 1954 indique que : les ordonnances contenant des produits de tableau B doivent être prescrites sur des feuilles extraites d'un carnet à souche, dont le modèle est fixé par arrêté du directeur de la santé publique. (162)

Il est mentionné dans l'article 17, que le prescripteur doit indiquer dans l'ordonnance, la date, sa signature ainsi que son nom et son adresse, déterminer en lettres les doses et le mode d'administrations des médicaments prescrits. (163)

Le pharmacien doit conserver les substances de tableaux A et B dans des armoires fermées à clefs ne contenant aucun autre produit. (164) (165)

Le pharmacien ne doit en aucun cas renouveler toute ordonnance contenant des substances de tableau B. (166)

En ce qui concerne la délivrance des substances du tableau B, l'article 27 indique que : « *Tout achat ou cession, même à titre gratuit, desdites substances doit être inscrit sur un registre spécial aux substances du tableau B, coté et paraphé par le chef des services municipaux ou par l'autorité de contrôle. L'autorité qui vise ce registre spécial doit se faire représenter le récépissé de la déclaration faite par l'intéressé. Elle mentionne, sur la première page dudit registre, la date à laquelle cette déclaration a été effectuée. »*

Ce même article montre que l'inscription sur le registre doit être sans rature ou surcharge et sans aucun blanc, il faut mentionner le moment de l'achat, et de la vente. Il faut aussi déterminer le nom, la quantité, de ces substances du tableau B, ainsi que les informations concernant l'acheteur et le vendeur tel que le nom, la profession et l'adresse. (167)

Pour les pharmaciens, le même article explique que : *« Toutefois, les pharmaciens sont autorisés, pour les ventes sur ordonnance, à n'inscrire que chaque mois sur le registre spécial le relevé totalisé des quantités desdites substances qui figurent, pour ledit mois, au registre de vente prévu par l'article 19 et sur lequel ils doivent alors inscrire le nom et l'adresse des personnes auxquelles ils ont délivré ces substances. »*

Ce registre, selon l'article 30 doit être conservé pour une durée de dix ans afin d'être représenté à toute réquisition de l'autorité compétente. (169)

7. MESUSAGE DES ANTALGIQUES :

Le mésusage se définit par : « *une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques.* » (168) Le mésusage peut être le comportement de la plupart des patients qui utilisent des antalgiques, dont leur seul souci est de soulager la douleur. Il se permettent de dépasser les doses recommandées (tél que dépasser 4g du paracétamol par jour) et ne pas respecter l'intervalle entre deux prises, ils ajoutent un traitement dont l'association avec l'antalgique pris fait l'objet d'une interaction contre indiquée ou déconseillée. (tél que les anticoagulant oraux et l'héparine avec l'aspirine , ainsi que les médicaments sédatifs et l'alcool avec les opioïdes) (169) Le mésusage peut être l'origine de l'apparition des effets indésirables tél que les nausées les vomissement la constipation (par la codéine et le tramadol) , l'ulcère gastrique (par l'aspirine et les AINS) et l'intoxication par surdosage, voir même développer une addiction et dépendance à certains antalgiques notamment les opioïdes (170).

La prévention et le repérage des cas de mésusage nécessitent une bonne prescription et un bon usage par le patient. Avant de prescrire ou de dispenser un antalgique sans ordonnance il est important d'identifier les facteurs de risques spécifiques de mésusage selon le terrain de chaque patient (sujet âgé, souffrant d'une insuffisance rénale hépatique ou cardiaque, allergique à certains antalgiques, grossesse, allaitement...) (171). La prescription d'un antalgique et sa dispensation doivent être systématiquement accompagné par les modalités de prises, la posologie, la durée du traitement, et d'une bonne surveillance du comportement des patients envers ces médicaments. (174) Le patient doit être

informé sur les comportements inappropriés aux usages des antalgiques et les risques qui peuvent résulter (172). Le bon choix d'un antalgique adéquat et une bonne prise en charge du patient par son médecin traitant et son pharmacien restent les meilleurs moyens pour lutter contre le mésusage et assurer le bon usage de ces médicaments. (173)

8. DIFFERENTS NOMS DE SPECIALITES POUR QUELQUES MOLECULES :

Molécule	Nom de spécialité
Paracétamol	Princeps : Doliprane Génériques : Algik, Algotropyl, Andol, Apiretil, Apotel, Apyrol, Calpol, Cedol, Cefaline, Cetamyl, Cetra, Claradol, Codalgine, Codoliprane, Dolamine ,DoliPédiatrique, Dolostop, Dulastan, Duoxol, Efdol, Efferalgan,Ephedryl, Febrex, Humex, Migralgine, Myantalgic, Myolaxol, No-Dol, Noferbil , Panadol, Panalgic, Parantal, Parasphan, Perfalgan, Relaxol, Rhinofebral, Rinomicine,Rhumix, Sefalgic, Tracet, Tussiphan, zucam
Acide acétylsalicylique	Princeps : Aspirine Génériques : Askardil,Aspegic,Cardioaspirine,Catalgine,Coplavix, Hemopass Duo, Parasphan, Sedergine,
Nefopam	Acupan, Nefopam Mylan
Tramadol	Princeps : Topalgic Génériques : Cetra, Doltram, Ixadol, Myantalgic, Nomadol, Sedalgic, Tracet, Tramadol, Tramal,Tremadol, Triadol
Codéine	Cedol,Codalgine,Codetux,Codoliprane,Eucalyptine,Euphon Migralgine, Neo-Codion, No-Dol, Oraglan
Morphine	Apokinon, Moscotin, Severdol
Fentanyl	Abstral,Durogesic, Fentanyl Janssen, Fentanyl mylan

9. CONCLUSION :

Les antalgiques sont parmi les médicaments les plus largement utilisés pour soulager divers types de douleur, des maux de tête aux blessures en passant par l'arthrite. Ils comprennent principalement les non-opioïdes (paracétamol, acide acétylsalicylique, anti-inflammatoires non stéroïdiens) et les opioïdes (tramadol, codéine, morphine, oxycodone, fentanyl) qui modifient la façon dont le cerveau perçoit la douleur. Ces médicaments sont capables d'entraîner différents effets indésirables selon la molécule utilisée, tel que les nausées, trouble digestif, constipation, somnolence. Certains antalgiques peuvent être achetés en vente libre, tandis que d'autres nécessitent une ordonnance.



Partie pratique

I. INTRODUCTION :

Au Maroc, les antalgiques sont les médicaments les plus vendus, avec ou sans ordonnance. Cette consommation ne cesse d'augmenter depuis plusieurs années. (175,176,177)

Un rôle bénéfique est remarqué lors de l'usage des antalgiques pour la prise en charge des états fébriles et algiques, ainsi que la consommation de cette classe thérapeutique est bien tolérée si les posologies, l'intervalle entre deux prises et la dose maximale journalière recommandée sont respectés.

Le risque d'apparition des effets non désirés d'un antalgique réside dans sa mauvaise utilisation ou si la consommation est en excès. Cette dernière peut être due au fait que la plupart des antalgiques sont des médicaments à PMF, aussi des nombreuses spécialités qui contiennent des antalgiques sont disponibles.

Dans ce contexte de grande variété de médicaments OTC contenant des antalgiques et de la croissance de leur utilisation, nous avons mené une étude sur le comportement d'une population officinale envers la consommation des antalgiques.

II. OBJECTIFS D'ETUDE :

1. Objectif principal :

Le but de ce questionnaire est de réaliser une étude sur la consommation des antalgiques sur une période de 6 mois.

2. Objectifs secondaires :

- Mettre en avant les différentes caractéristiques des consommateurs des antalgiques.
- Identifier le type de palier le plus utilisé en consommation des antalgiques.
- Déterminer le taux d'automédication pour cette classe thérapeutique.
- Etudier la fréquence de l'apparition des effets indésirables.

III. MATERIEL ET METHODES :

1. Conception de l'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive, transversale et prospective à l'aide de questionnaire anonyme.

2. Recrutement des participants

L'étude a été menée du 04 janvier 2021 au 2 juillet 2021, auprès des sujets venus se procurer des antalgiques pour leur usage personnel, avec ou sans ordonnance. Elle a été réalisée dans une pharmacie d'officine qui se situe dans un quartier populaire à Casablanca.

▪ Les critères d'inclusion de l'étude :

- Tout patient majeur se présente à l'officine avec ou sans prescription médicale.
- Tout patient mineur accompagné avec accord et présence parentale.
- Tout patient désirant participer à cette étude.

▪ Les critères de non inclusion de l'étude :

- Tout patient mineur non accompagné.
- Tout patient refusant d'adhérer à l'étude.

3. Recueil des données :

On a estimé qu'il était raisonnable d'envisager le recueil d'une centaine de questionnaires exploitables, sans perturber l'activité de l'officine. Après avoir reçu l'accord oral de participation et expliqué brièvement l'étude, le patient remplissait seul le questionnaire. Celui-ci devait être rempli sur place en officine

pour obtenir un meilleur taux de réponse. On a mis à la disposition des patients le matériel nécessaire pour le renseignement du questionnaire : la fiche à remplir un crayon et un support rigide.

4. Considérations éthiques :

Les considérations éthiques ont tenu compte des principes du respect de l'anonymat et de la confidentialité des informations recueillies, on a assuré le consentement éclairé et l'information des participants, le respect de leurs intégrités.

Le patient a le droit de refuser de compléter le questionnaire. Le questionnaire était pourvu de l'étiquette d'identification du patient. Aucune donnée nominative n'a été recueillie et l'anonymat total des patients a été respecté.

5. Analyses des données :

Les données sont analysées à l'aide de Google Forms, Microsoft Excel et logiciel SPSS avec p value adaptée à 0,05.

6. Elaboration du questionnaire :

Le questionnaire a été formé de 2 axes :

6.1. Les caractéristiques sociodémographiques basiques :

Les 4 premières questions déterminent le sexe, l'âge, le statut matrimonial ainsi que le niveau de scolarité du patient.

La 5ème question indique si le patient est sous un traitement d'une maladie chronique.

6.2. L'utilisation des antalgiques réparties en 3 parties :

- La première partie contient 4 questions qui permettent de déterminer le type de palier pour chaque antalgique, sa DCI ainsi que sa forme galénique utilisée, et d'interroger le patient sur les indications, et son jugement sur l'efficacité d'antalgique pris. La deuxième partie a pour but de
- Se renseigner, si le patient se présente avec une prescription médicale, sur la spécialité du médecin consulté
- S'informer si le patient dépasse la posologie prescrite pour soulager les douleurs
- Déterminer la source de l'automédication en cas d'absence d'ordonnance.
- S'approcher de la fréquence de consommation des antalgiques pour chaque patient participant à cette étude.
- Déduire le taux des personnes devenues dépendantes des antalgiques.
- Préciser si les patients sous un traitement par des antalgiques du palier 3 rencontrent des difficultés pour la satisfaction de leur ordonnance.

La dernière partie s'intéresse surtout aux effets indésirables, leur fréquence, leur origine mésusage ou non, déclaré ou pas.

IV. RESULTATS :

Sur 200 patients, 170 ont accepté de participer et 150 ont répondu au questionnaire en intégralité.

1. Prévalence de la prescription des Antalgiques :

Pour 10 à 20 ordonnances servies par jour, 6 à 14 étaient pour des antalgiques soit une prévalence de 60 à 70%.

2. Description des participants :

2.1. Sexe et Age de la population

Sexe

150 responses

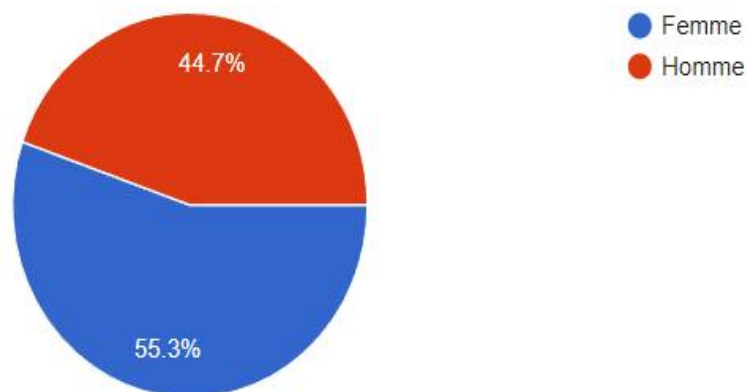


Figure 8: La répartition des participants selon le sexe.

On remarque que le pourcentage des femmes est inférieur à celui des hommes, avec une différence de 10,6% en faveur des hommes.

Age :

Tableau 1: La répartition des réponses en fonction d'âge.

AGE	%	EFFECTIF
<20	15%	23
20-40	32%	48
40-60	41%	61
60-80	7%	11
>80	5%	7

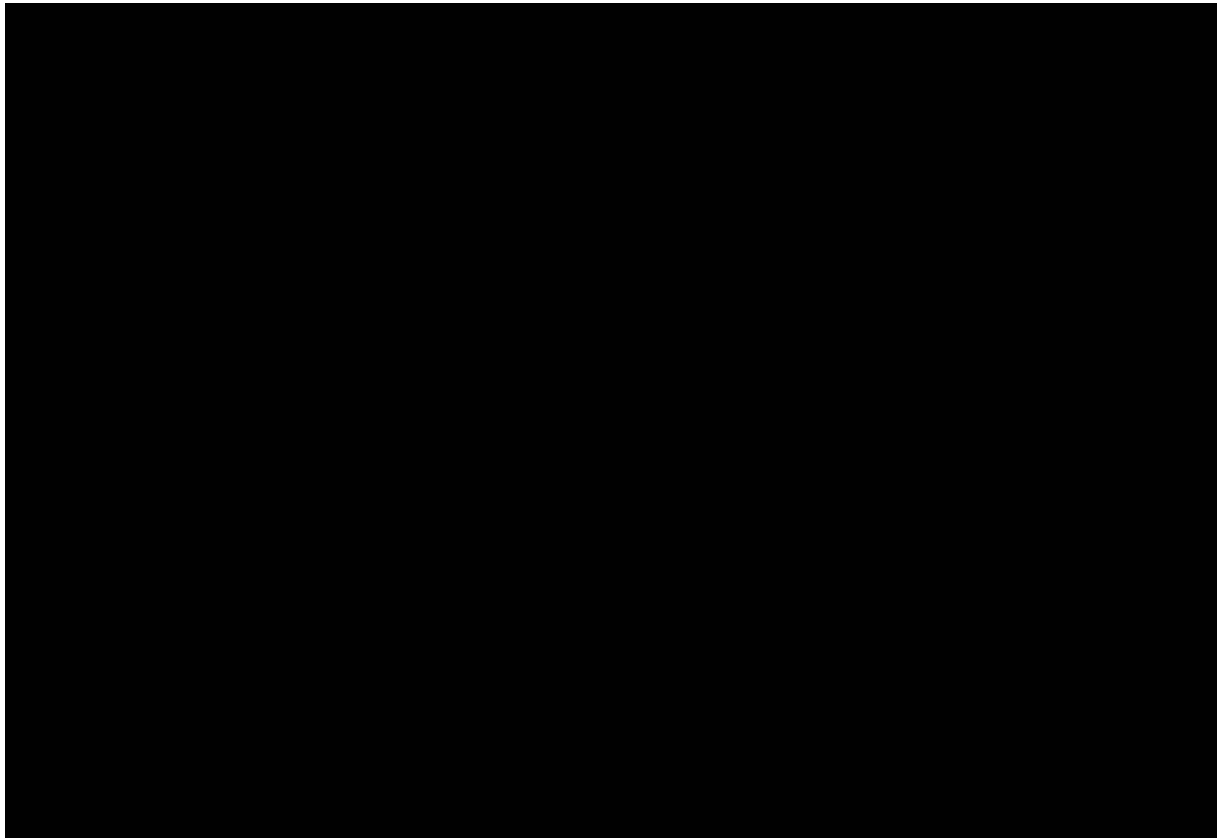


Figure 9: Répartition des données en fonction d'âge

On remarque que la tranche d'âge la plus consommatrice est comprise entre 20 et 60 ans avec un pourcentage qui dépasse 70%, tandis que chacune des autres tranches d'âge ne dépasse pas un quart de la population.

2.2. Statut matrimonial des participants

Sur 150 participants, 11 ont refusé de répondre à cette question avec un pourcentage de 8%. La répartition des participant selon le statut matrimonial sera en fonction des 139 patients qui ont répondu, ils représentent un pourcentage de 92%.

Tableau 2: Répartition de la population en fonction du statut matrimonial.

Statut matrimonial	%	Effectif
Célibataire	34%	47
Divorcé(e)	6%	8
Marié(e)	49%	68
Veuf(ve)	12%	16
Total	100%	139

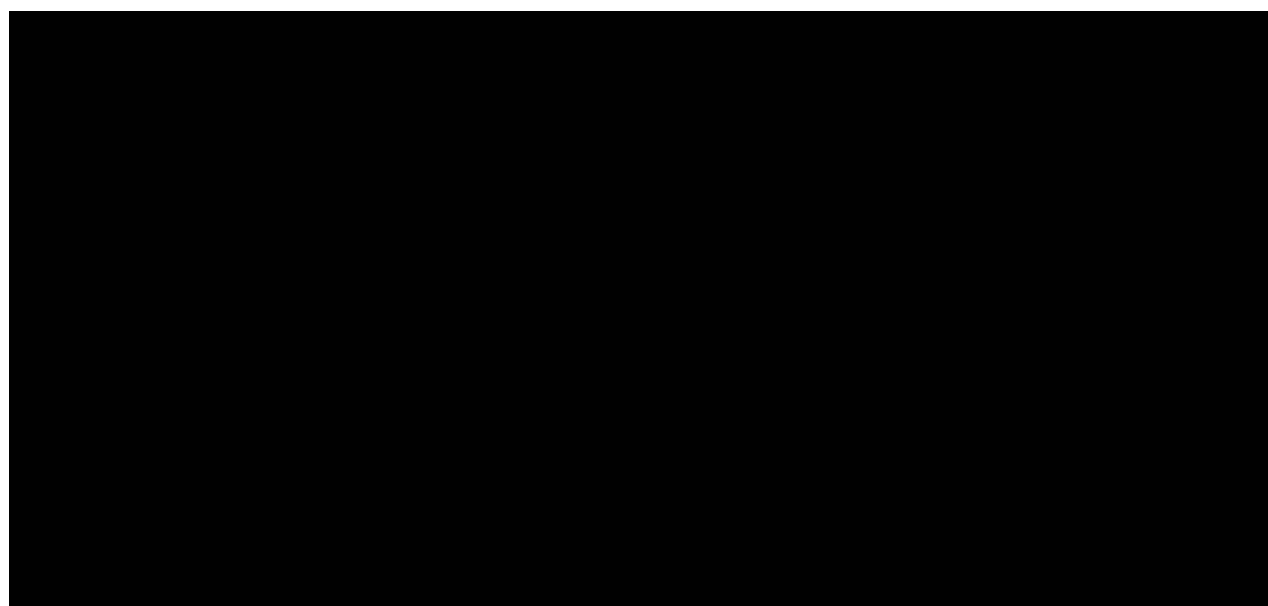


Figure 10: Répartition de la population en fonction du statut matrimonial.

On constate que les personnes mariées constituent presque la moitié de l'échantillonnage, avec un pourcentage de 49%, tandis que les personnes célibataires représentent un tiers de population (34%). Les divorcé(e)s et les veuf(ve)s ne dépassent pas un quart des patients.

2.3. Niveau de scolarité :

On mentionne que pour cette question, 9 personnes ont refusé de répondre. On se base alors sur les données des 141 participants qui représentent la majorité (94%).

Tableau 3: Distributions des données en fonction du niveau de scolarité

Niveau scolaire	%	Effectif
Analphabète	20%	28
Primaire	14%	20
Secondaire	41%	58
Supérieur	25%	35
Total	100%	141

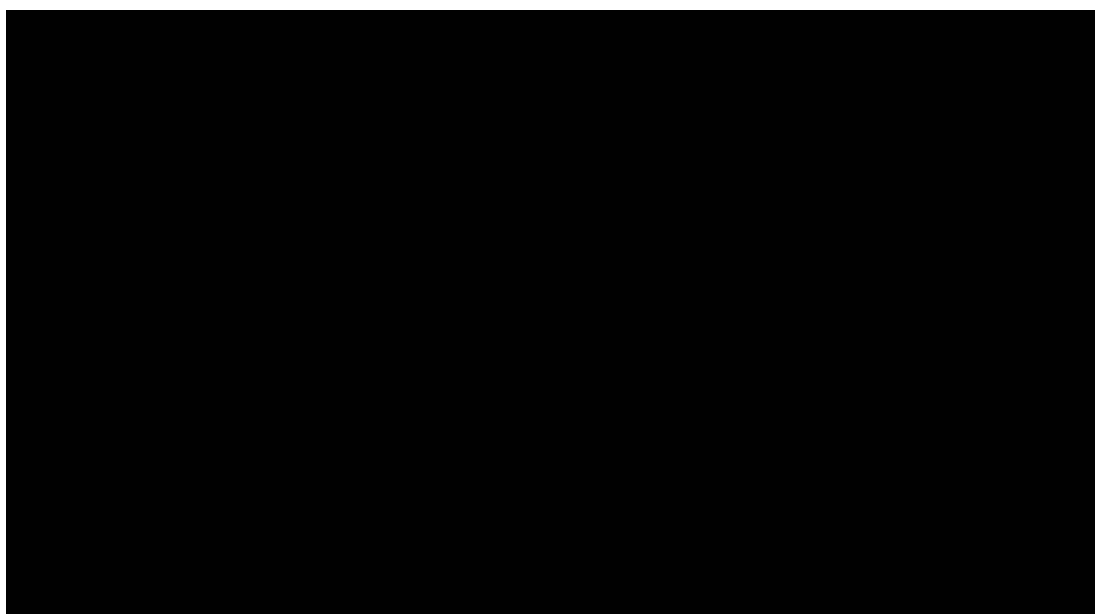


Figure 11: Distribution des données en fonction du niveau de scolarité.

On distingue que plus de 65% de la population interrogées ont au moins un niveau secondaire, y compris 60% de cette population ont un niveau supérieur. Le tiers de la totalité des patients sont analphabètes ou ont un niveau primaire.

2.4. Les patients sous un traitement d'une maladie chronique :

Parmi les 150 questionnaires renseignés, 86% des patients avaient répondu à cette question.

La figure ci-dessous représente en pourcentage si les patients sont sous un traitement d'une maladie chronique ou pas

129 responses

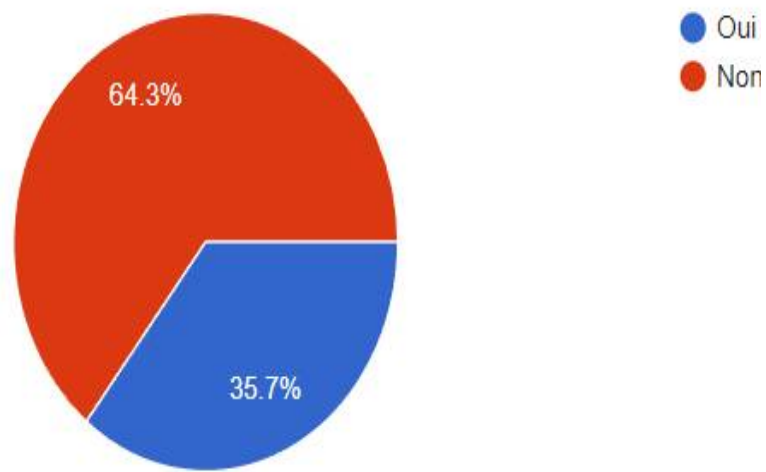


Figure 12: Répartition des données en fonction de la prise d'un traitement d'une maladie chronique.

On constate que les participants qui ont comme terrain une maladie chronique dépassent à peine un tiers de la population ayant répondu à cette question.

On présente dans le tableau ci-dessous le type des maladies chroniques dont souffrent les 35,7% des patients.

Tableau 4: Répartition des données en fonction de type de maladie chronique.

Maladie chronique	%	Effectif
Depression	9%	4
Diabète	32%	15
Diabète/Hypothyroïdie	4%	2
HTA	21%	10
HTA / anxiolytique	2%	1
HTA/Diabète	13%	6
HTA/Hypercholestérolémie	2%	1
Hypercholestérolémie	6%	3
Hypothyroïdie	11%	5
Total général	100%	47

On remarque que les pourcentages de diabète et HTA sont respectivement 49% et 38%, seuls ou associés à d'autres pathologies (hypothyroïdie, hypercholestérolémie, ...).

Le tableau 5 comprend certains exemples des traitements de ces maladies chroniques, est présenté si dessous.

Tableau 5: Les différents traitements des maladies chroniques selon la population étudiée.

Médicaments	%	Effectif
Amlodipine	15%	7
Amlodipine/Glimépride	2%	1
Amlodipine/Metformine	9%	4
Amlodipine/Prazépam	2%	1
Amlodipine/Simvastatine	2%	1
Arginine/Amlodipine	4%	2
Arginine/Indapamide/ Bisoprolol	4%	2
Glicazide	2%	1
Glimépiride	4%	2
Levothyroxine	11%	5
Metformine	26%	12
Metformine/levothyroxine	4%	2
Paroxetine	7%	3
Simvastatine	7%	3
Total général	100%	46

Amlodipine, Metformine sont les molécules les plus prescrites avec un pourcentage respectif de 35%,39%.

3. Identification de type du palier :

Tableau 6: Répartition des antalgiques utilisés en fonction de type du palier chez la population étudiée.

Type de palier	%	Effectif
Palier 1	79%	118
Palier 1, Palier 2	16%	24
Palier 2	0,64%	1
Palier 3	5%	7
Total général	100%	150

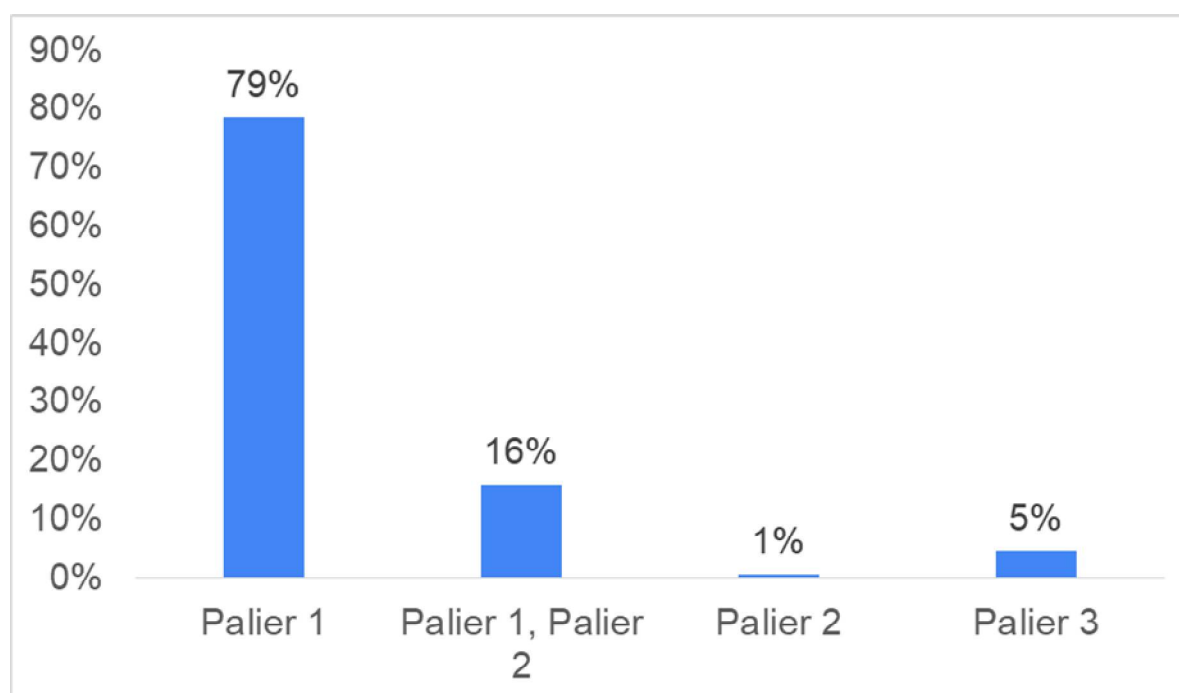


Figure 13: Répartition des antalgiques utilisés en fonction de type du palier chez la population étudiée

On distingue que 79% des antalgiques utilisé sont des antalgiques de palier 1, et si on considère son association avec le palier 2 (16%) les antalgiques de type 1 dépasse 95%. Les antalgiques de palier 2 et palier 3 sont à peine à 6%.

4. Détermination de la molécule :

Tableau 7: Le pourcentage et l'effectif de chaque molécule utilisée.

Molécules	%	Effectif
Paracétamol	60%	90
Tramadol/Paracétamol	11%	17
Ibuprofène	9%	13
Codéine/Paracétamol	5%	8
Acide acétylsalicylique	4%	6
Acide tiaprofenique	3%	4
Morphine	3%	4
Fentanyl	2%	3
Paracétamol/Acide acétylsalicylique	2%	3
Néfopam	1%	2
Total	100%	150

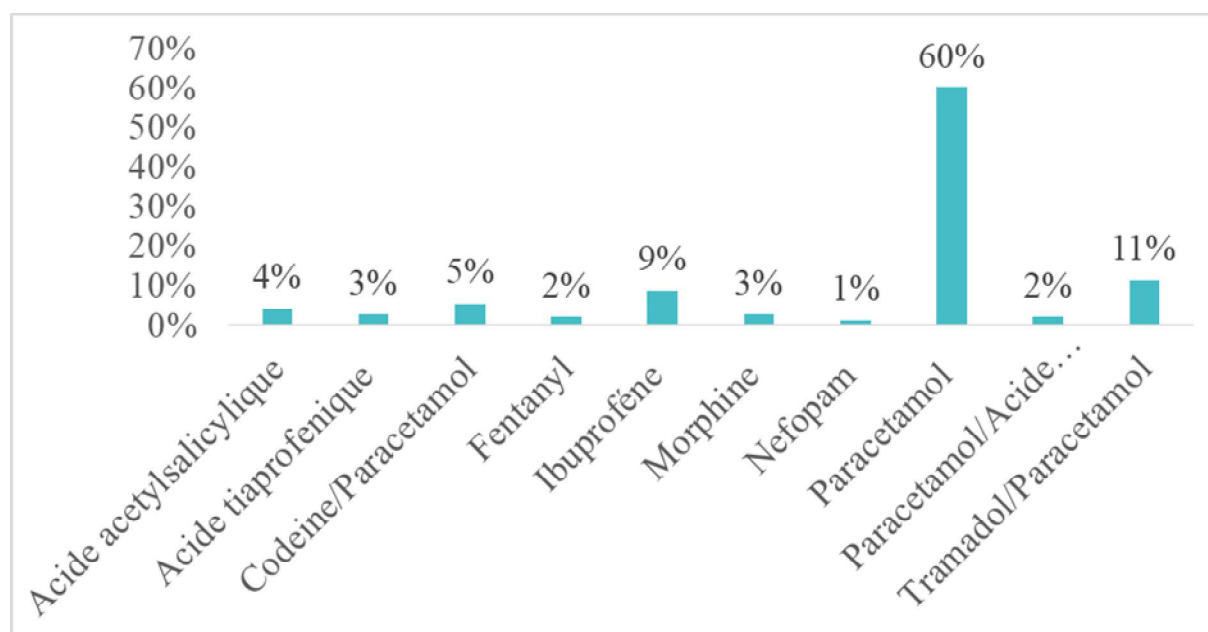


Figure 14: Le pourcentage de chaque molécule utilisée.

Le paracétamol dépasse lui seul la moitié des molécules prise (60%), en outre si on additionne les associations fixes aux paracétamol son pourcentage dépasse 80%. Les molécules du palier 2 n'excède pas le un sixième.

5. Précision de la forme galénique :

Le comprimé présente la forme galénique la plus utilisée avec un pourcentage de 75%, tandis que les autres formes varient entre 1 et 9%. Le tableau et la figure montrent cette répartition plus détaillée.

Tableau 8: Classification des antalgiques selon la forme galénique.

Forme	%	Effectif
Comprimé	75%	113
Sachets	9%	13
Sirop	7%	11
Solution injectable	3%	4
Suppositoire	3%	4
Pommade	2%	3
Dispositif transdermique	1,3%	2
Total général	100%	150

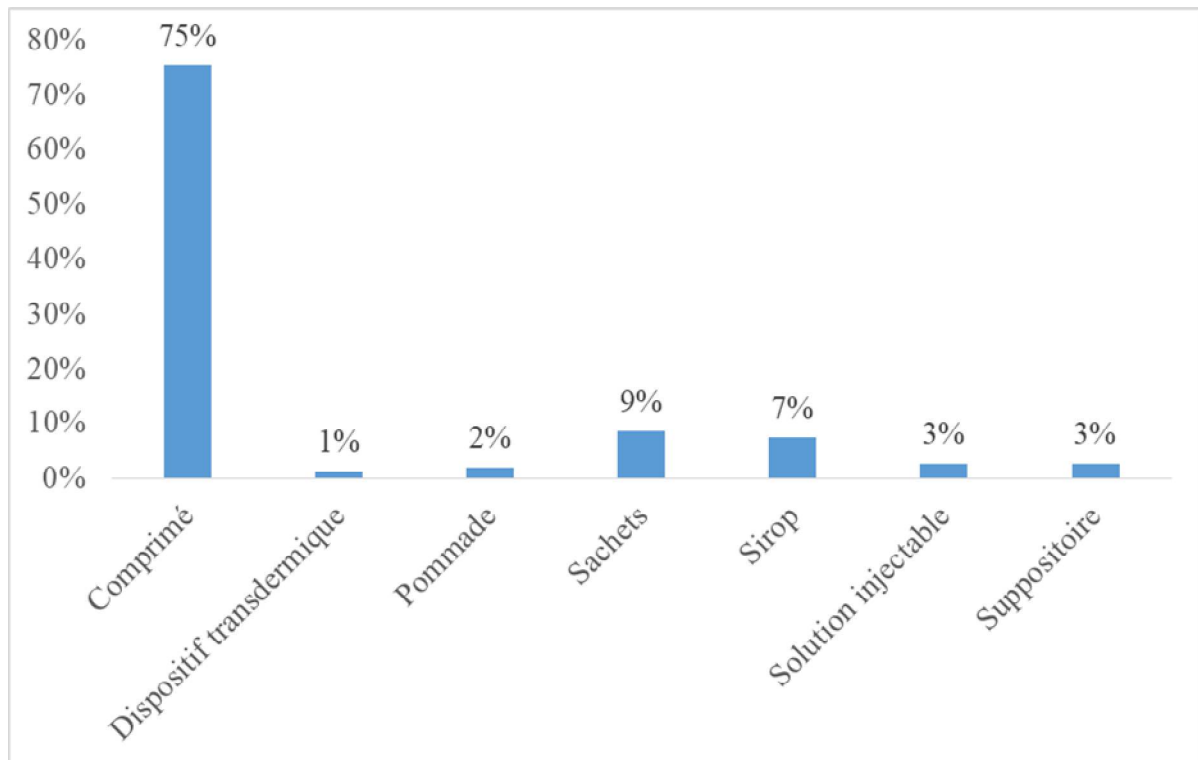


Figure 15: Classification des antalgiques selon la forme galénique.

6. Motifs de la consommation :

Pour les questionnaires renseignés, de façon habituelle les antalgiques sont consommés pour :

- Tout type de douleur (dentaire, articulaire, rhumatismale, post opératoire ...) avec un pourcentage de 38%.
- Maux de tête ou migraine (33 participants (22%))
- Fièvre, grippe ou rhume (43 patients (30%))

Le tableau ci-dessous met en exergue le pourcentage et l'effectif de chaque indication.

Tableau 9: Répartition des indications des antalgiques selon la population étudiée

Indications	%	Effectif
Abcès dentaire	4%	6
Acte esthétique dans le visage	1%	2
Angine	3%	4
Douleur cervicale	5%	7
Douleur chronique	1%	2
Douleur d'articulation	7%	10
Douleur dentaire	5%	8
Douleur menstruelle	2%	3
Douleur neuropathique	1%	1
Douleur post opératoire	7%	10
Douleur rhumatismale	9%	13
Fièvre	13%	20
Grippe	5%	7
Hernie discale	1%	2
Mal de dent	1%	2
Maux de tête	18%	27
Migraine	3%	5
Névralgie	2%	3
Post biopsie	1%	2
Rhume	9%	13
Rhume avec maux de tête et persistance toux expectorante	1%	1
Rhume avec maux de tête et persistance toux sèche	1%	1
Rhume et maux de tête	1%	1
Total général	100%	150

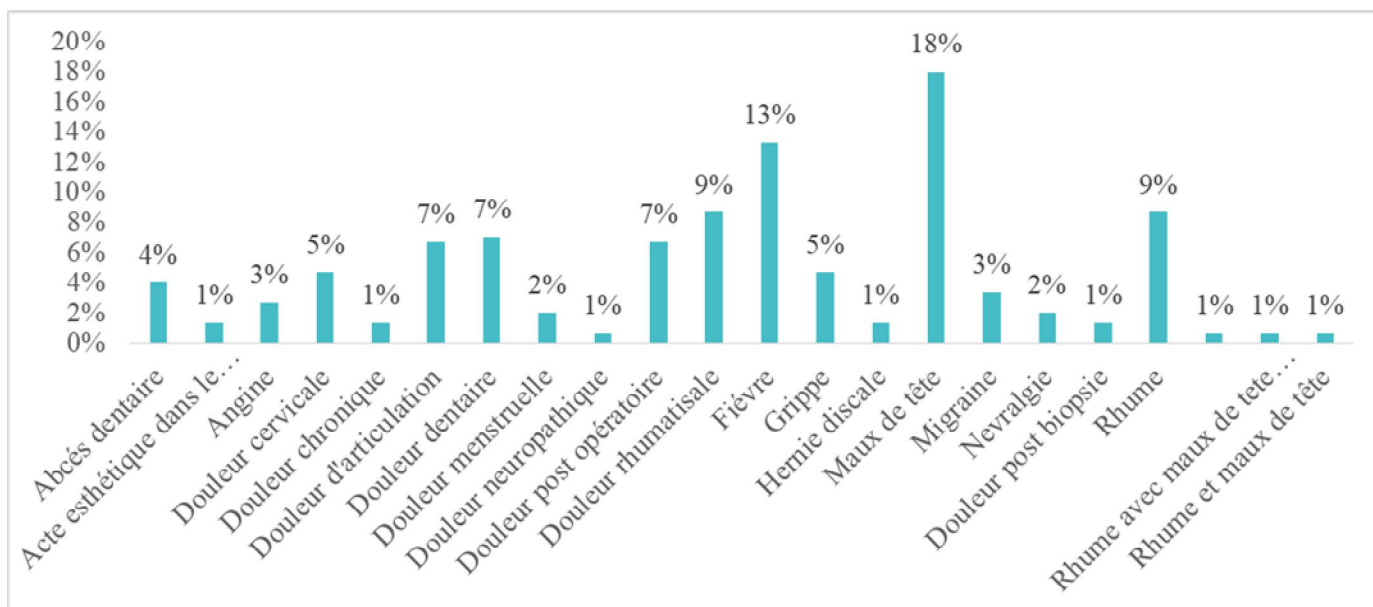


Figure 16: Répartition des indications des antalgiques selon la population étudiée

7. L'efficacité d'antalgique pris selon le jugement du patient :

Tableau 10: l'efficacité d'antalgique en fonction du jugement de patient.

L'efficacité	%	Effectif
Efficace	79%	119
Moyennement efficace	11%	16
Très efficace	10%	15
Non efficace	0%	-
Total général	100%	150

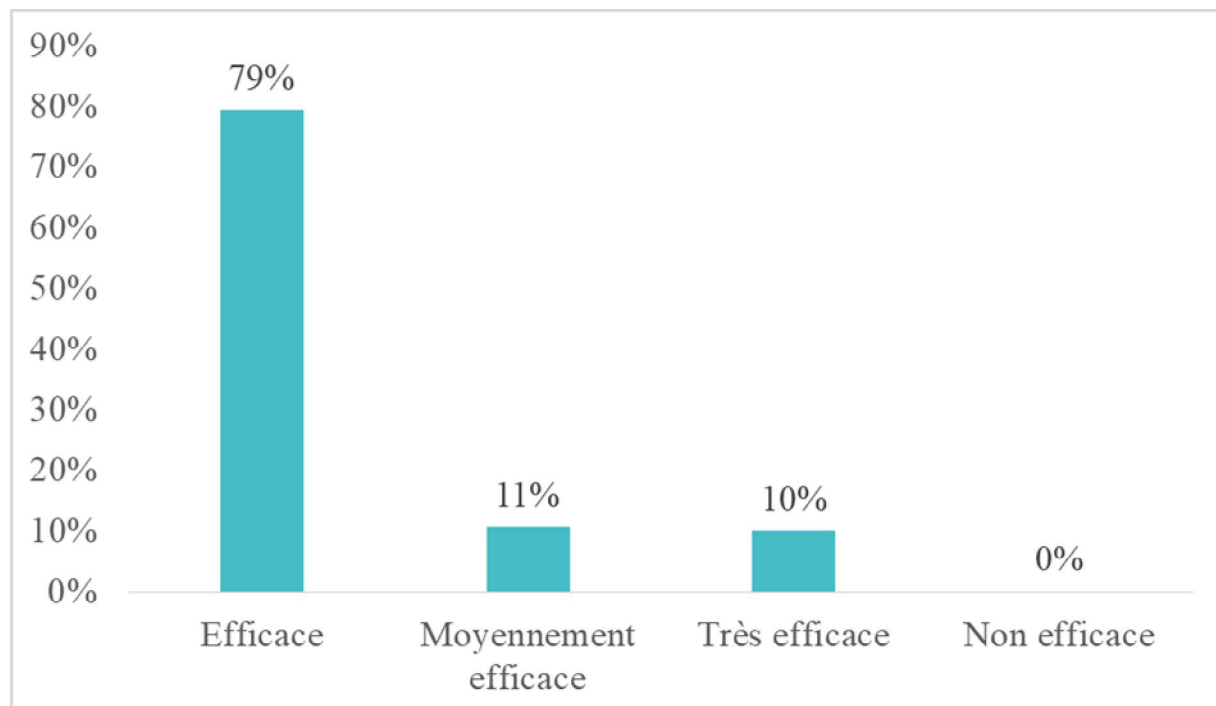


Figure 17: l'efficacité d'antalgique en fonction du jugement de patient.

Plus qu'un quart des patients avaient un jugement efficace pour l'antalgique pris. 21% des jugements étaient répartis entre très efficace et moyennement efficace. Aucun patient n'avait réclamé que l'antalgique utilisé était sans efficacité.

8. Consommation des antalgiques en fonction de la présence de l'ordonnance :

Plus que 100 patients avaient pris des antalgiques sans ordonnance.

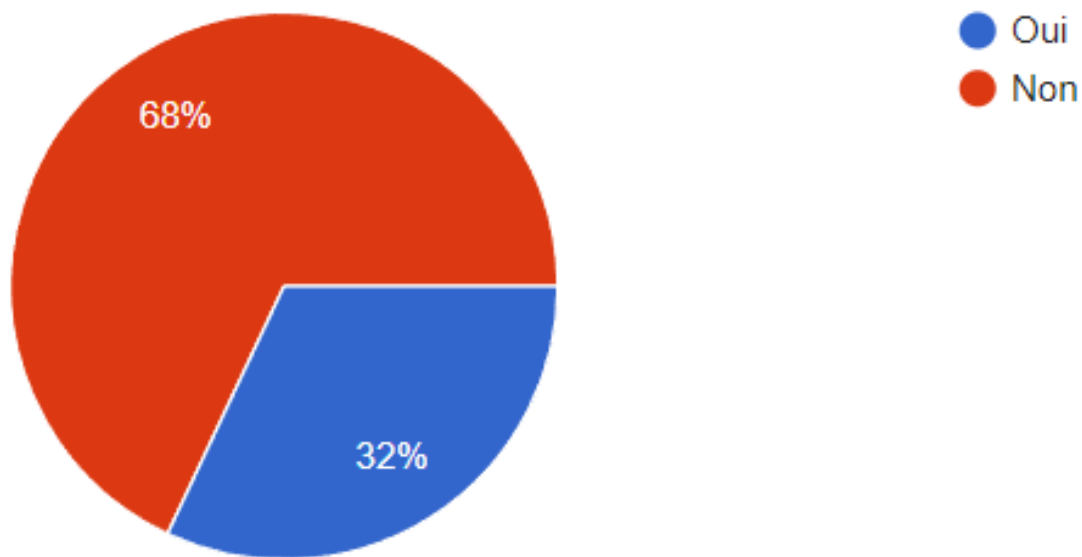


Figure 18: Pourcentage des données en fonction de la présence de l'ordonnance.

Dans la figure ci-dessus les participants, qui se sont présentés à l'officine avec une prescription médicale, ne dépassait pas le tiers de la population, tandis que les participants sans ordonnance ont surmonté les 65%.

8.1. Les patients sous ordonnance :

- Les antalgiques étaient prescrits dans la majorité des ordonnances qu'on avait reçue durant notre période d'étude.
- Plus que les trois quarts des patients avec ordonnance contenant des antalgiques avaient précisé d'avoir consulté un médecin spécialiste, tandis que dix patients étaient sous prescription d'un médecin généraliste.

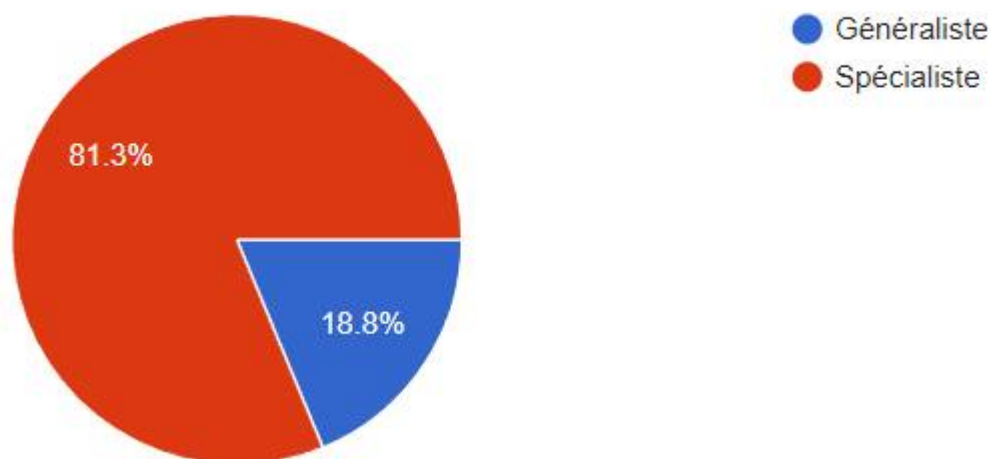


Figure 19: Le pourcentage des médecins généralistes et médecins spécialistes consultés.

8.1.1. Les différentes spécialités consultées :

Tableau 11: Le pourcentage et l'effectif des différentes spécialités.

Spécialité	%	Effectif
Rhumatologue	27%	10
Chirugien général	22%	8
Dentiste	14%	5
Neurochirugien	11%	4
Neurologue	11%	4
Pédiatre	11%	4
Dermatologue	5%	2
Total	100%	37

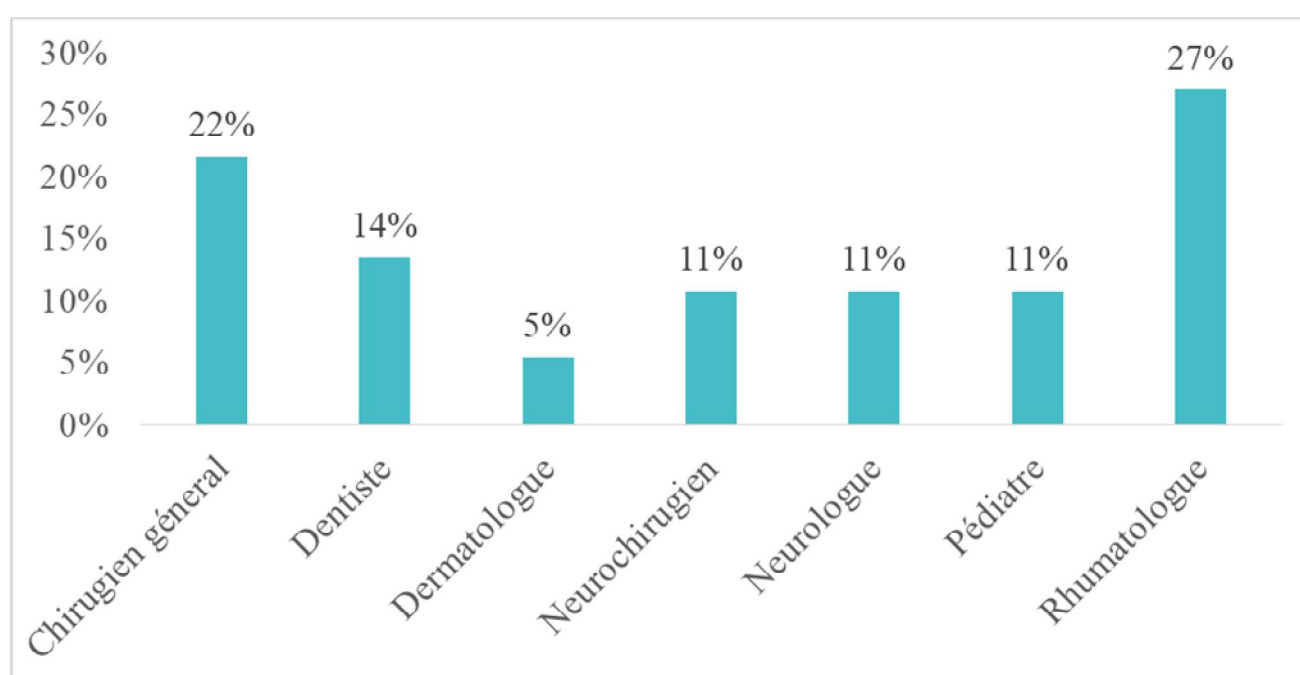


Figure 20: Le pourcentage des différentes spécialités.

On constate que plus de 60% des médecins consultés sont des rhumatologue, chirurgien général et des dentistes, avec des pourcentages respectivement 27% ,22%, 14%. Les autres médecins spécialistes représentent 38%.

8.1.2. Le respect des doses prescrites :

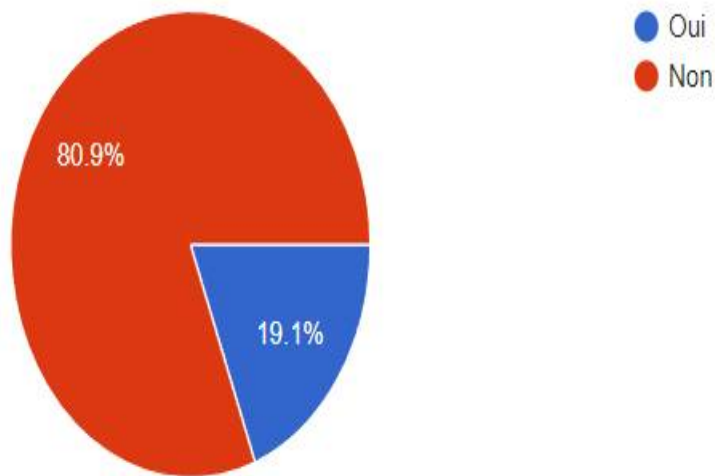


Figure 21: les pourcentages en fonctions du respect des doses prescrites.

Plus que les trois quarts des patients se permettaient de dépasser les doses mentionnées par le médecin pour soulager leurs douleurs, tandis que 19% respectaient les doses prescrites.

8.2. Les patients sans ordonnances :

8.2.1. Sources d'automédication :

Tableau 12: Différentes sources d'automédication.

Source	%	Effectif
Conseillé par un pharmacien	32%	33
Soi-même	28%	29
Un proche	26%	27
Média	13%	13
Total général	100%	102

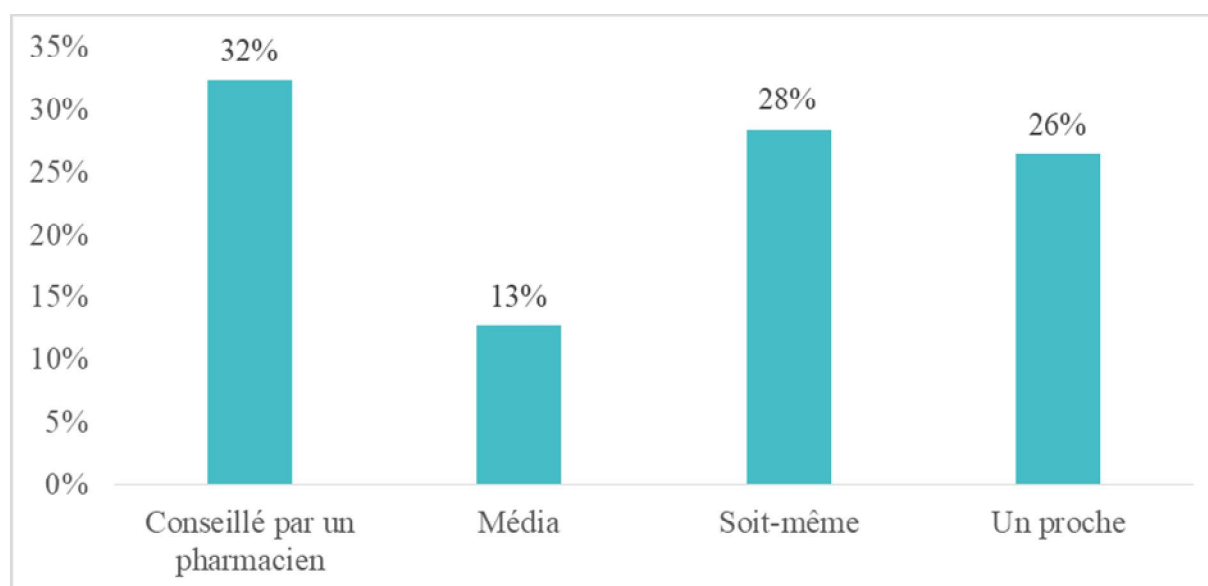


Figure 22: Différentes sources d'automédication.

Les patients, qui étaient eux-mêmes la source de leur automédication, ont un pourcentage presque égal à ceux conseillés par le pharmacien, avec une différence de 4%. Un quart de l'automédication était proposé par un proche, tandis que le média présente 13%.

8.2.2. L'automédication selon l'âge :

Tableau 13: Proportion de l'automédication en fonction d'âge.

Age	%	Effectif
<20	17%	17
20-40	34%	35
40-60	37%	38
60-80	6%	6
>80	6%	6
Total général	100%	102

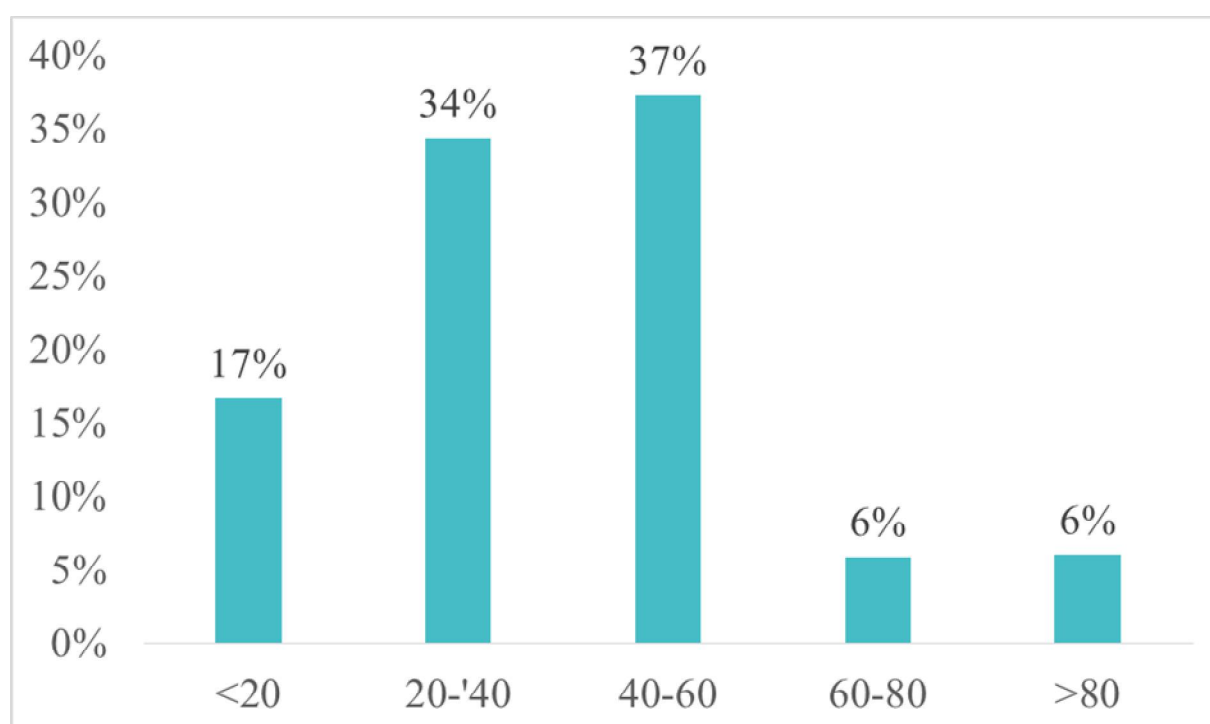


Figure 23: Proportion de l'automédication en fonction d'âge.

L'automédication est élevée pour les tranches d'âge 20-40ans et 40-60ans, avec des pourcentages presque égaux dont la différence de 3% en faveur l'intervalle 40-60ans. 29% est le pourcentage total des autres tranches d'âge.

8.2.3. L'automédication selon le niveau de scolarité :

On rappelle qu'on avait reçu pour cette question 141 réponses, dont 47 étaient sous prescription médicale.

Les données sont alors en fonction des 94 patients qui étaient sans ordonnance et avaient répondu à cette question.

Tableau 14: Le proportion de l'automédication par niveau de scolarité.

Niveau de scolarité	%	Effectif
Primaire	11%	10
Analphabète	18%	17
Supérieur	29%	27
Secondaire	43%	40
Total général	100%	94

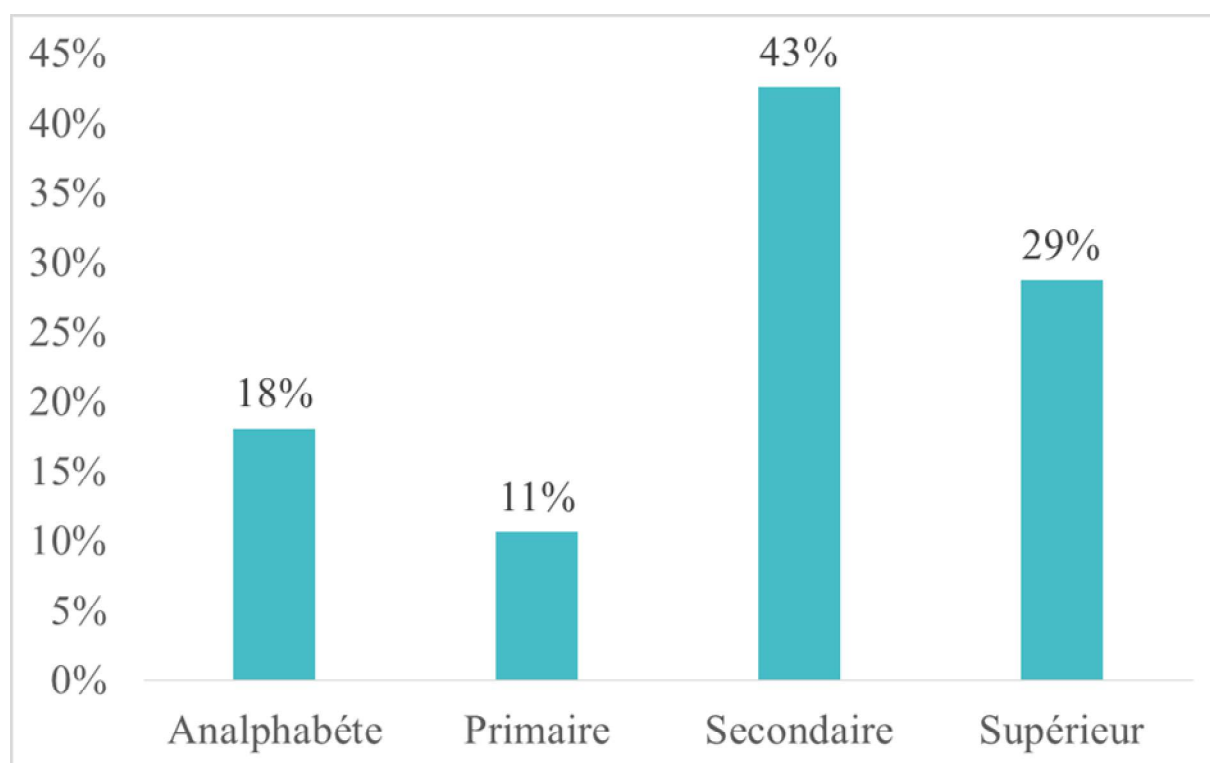


Figure 24: Le proportion de l'automédication par niveau de scolarité.

72% des patients qui s'étaient présentés sans ordonnances ont au moins un niveau secondaire, 40% de cette population ont un niveau supérieur. Les analphabètes ne dépassaient pas 20%, tandis que les patients avec un niveau primaire représentent un pourcentage de 11%.

8.2.4. Les molécules utilisées à l'automédication :

Tableau 15: Pourcentage et l'effectif des molécules antalgiques en automédication

Molécule	%	Effectif
Paracétamol	65%	66
Ibuprofène	11%	11
Tramadol/Paracétamol	8%	8
Acide acétylsalicylique	6%	6
Acide tiaprofenique	4%	4
Codéine/Paracétamol	4%	4
Paracétamol/Acide acétylsalicylique	3%	3
Total général	100%	102

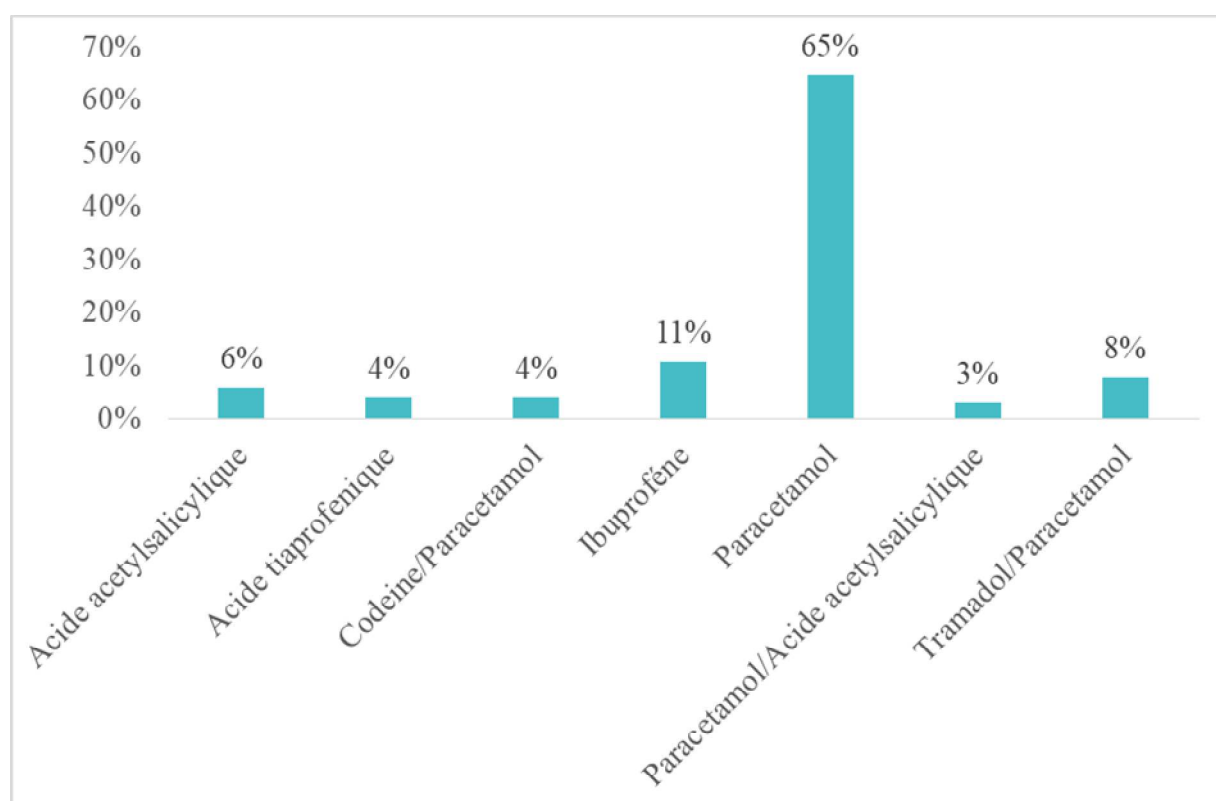


Figure 25: Le pourcentage de molécules en automédication.

Le paracétamol seul était présent avec un pourcentage de 65%, si on considère son association il dépassait les trois quarts des molécules utilisées. Les pourcentages des autres molécules varient entre 3% et 11%.

9. La fréquence de la consommation des antalgiques :

Tableau 16: Répartition des données en fonction de la fréquence de la consommation des antalgiques.

La fréquence	%	Effectif
Rarement	7%	10
Fréquent	51%	77
Souvent	32%	48
Toujours	10%	15
Total général	100%	150

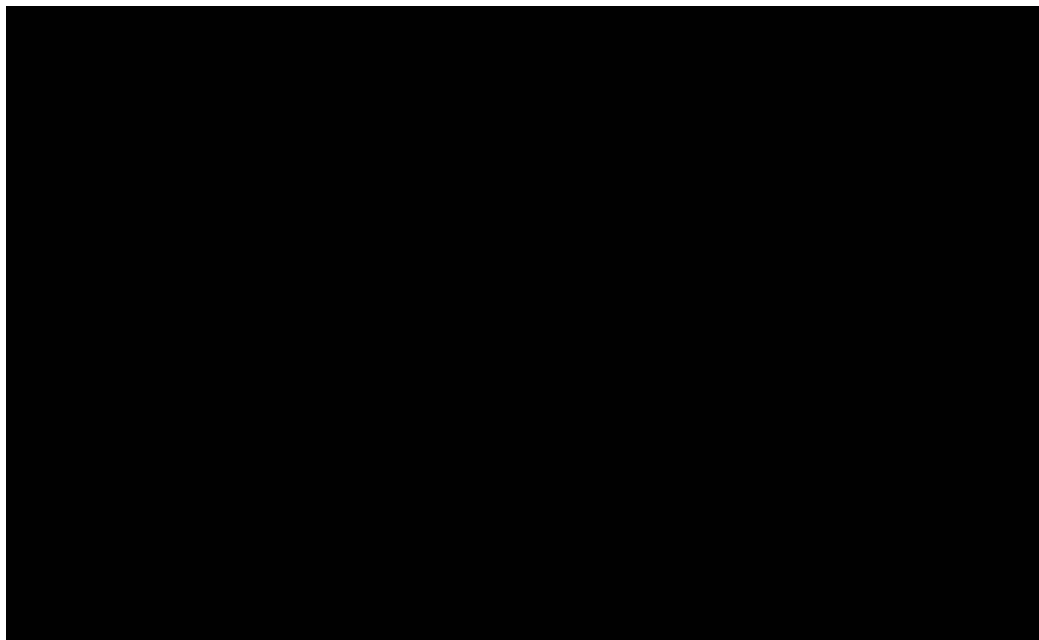


Figure 26: Répartition des données en fonction de la fréquence de la consommation des antalgiques.

La moitié de la population avaient mentionnée qu'elle utilisait fréquemment les antalgiques, tandis la consommation des antalgiques pour le tiers de l'échantillonnage était « souvent », tandis que « rarement » était le cas pour dix patients (7%). 10% des participants avaient précisés qu'ils consommaient « toujours » les antalgiques.

10. La dépendance aux antalgiques :

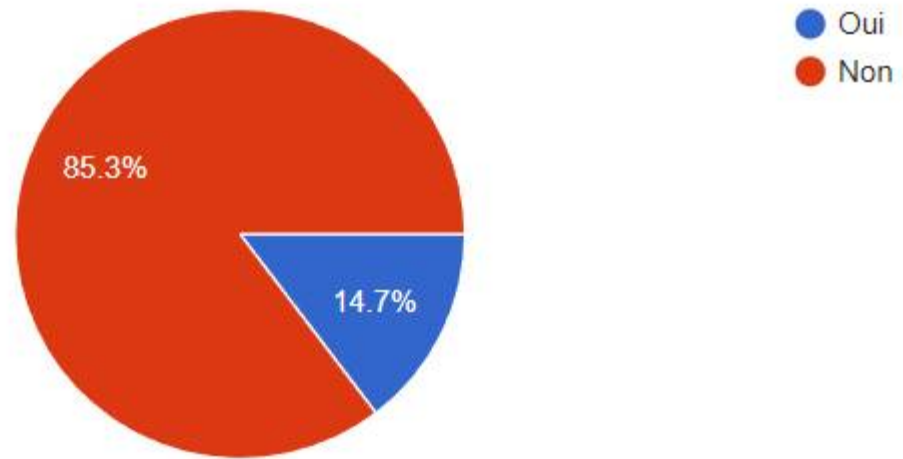


Figure 27: Pourcentage en fonction de la dépendance aux antalgiques.

On remarque que le pourcentage majoritaire est en faveur des participants qui ne sont pas dépendants des antalgiques, qui n'est pas le cas pour 22 patients (14,7%) se considérant dépendants des antalgiques.

11. La dispensation des ordonnances pour les antalgiques du palier 3 :

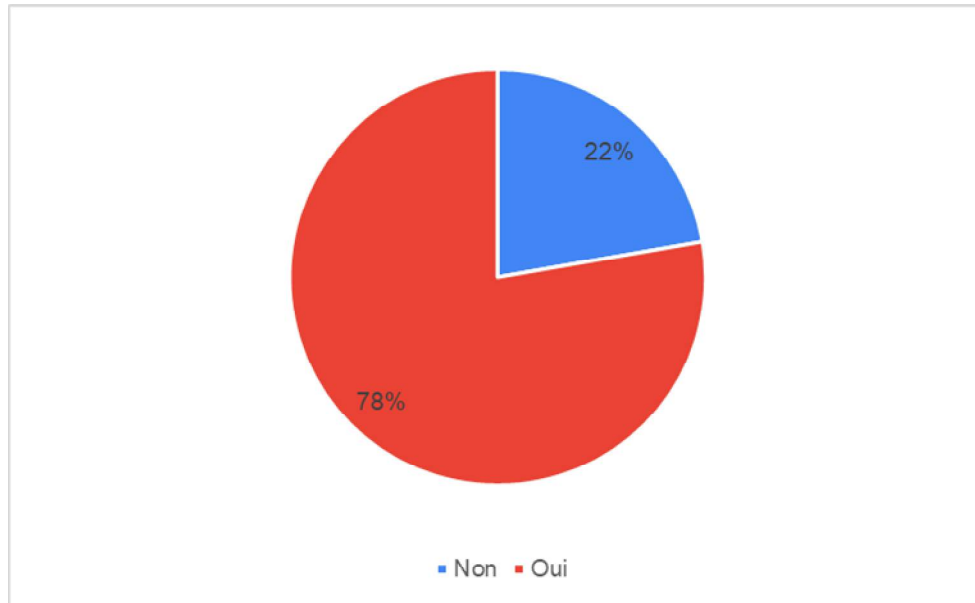


Figure 28 : la satisfaction de l'ordonnance des antalgiques du palier 3.

7/9 des patients sous traitements des antalgiques du palier 3 n'avaient pas rencontrés des difficultés pour la satisfaction de leur ordonnance,

12. Prévalence des effets indésirables :

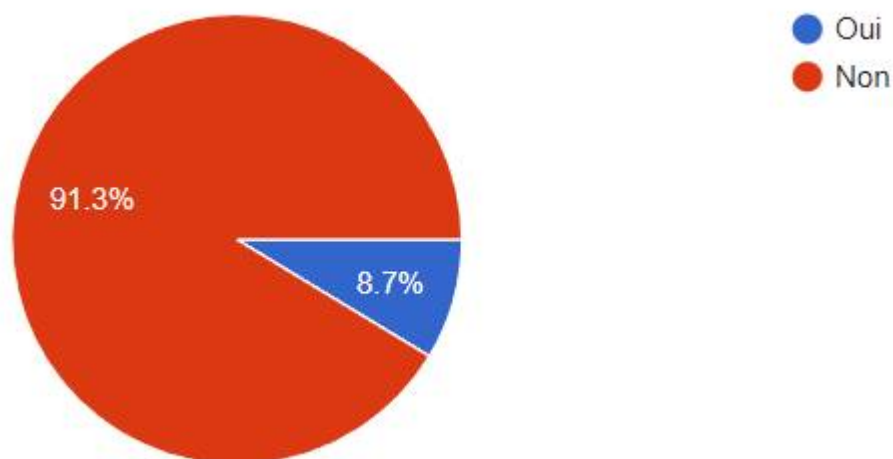


Figure 29 : Le pourcentage en fonction de l'apparition des effets indésirables.

Le pourcentage des patients, qui avaient remarqué l'apparition des effets dû à l'utilisation d'antalgiques servi, ne dépasse pas 9%.

12.1. Les différents effets indésirables remarqués.

Tableau 17: Effectif des différents effets indésirables des antalgiques

Effet Indésirable	%	Effectif
Constipation	15%	2
Dépression respiratoire	23%	3
Nausée et constipation	8%	1
Saignement sans arrêt due à une blessure	8%	1
Sedalgic* l'indépendance	15%	2
Somnolence et difficultés respiratoire	8%	1
Somnolence et sédation	8%	1
Ulcère gastrique	15%	2
Total général	100%	13

On constate que chaque type d'effet indésirable ne dépasse pas 3/13 des effets remarqués.

12.2. Les effets indésirables selon l'âge :

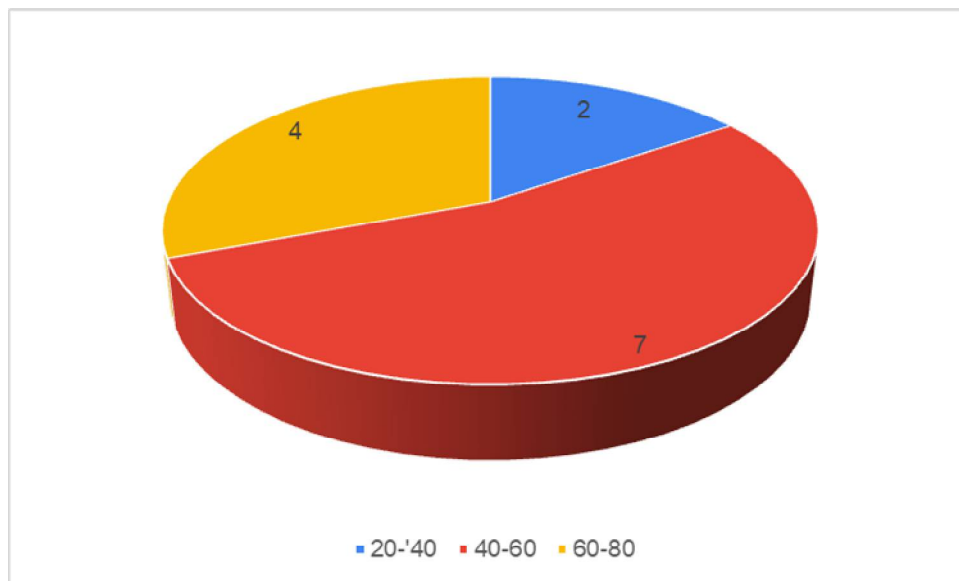


Figure 30: le pourcentage des effets indésirables en fonction de l'âge.

On remarque que 7/13 des patients qui avaient remarqué un effet indésirable appartiennent à la tranche d'âge 40-60ans.

Type de mésusage :

Parmi les 13 effets indésirables qu'on a mentionnés, 9/13 étaient suite à un mésusage.

Le surdosage était le cas des 2/3 des mésusages constatés. Le 1/3 était à la prise de paracétamol et les AINS à jeun ou sans respecter l'intervalle entre les deux prises suivies.

12.3. Déclaration des effets indésirables :

Parmi les 13 patients qui ont remarqué un effet indésirable 7 avaient déclaré l'EI.

Les 3/7 avaient déclaré cet effet indésirable à leur médecin traitant, tandis que les 4/7 se sont présentés aux pharmaciens pour déclarer l'apparition de l'effet indésirable.

13. Etude analytique :

Tableau 18: La valeur du p en fonction du variant

Variant (<i>p adoptée 0,05</i>)	Valeur P en absolu
Automédication/Âge	0.138
Automédication/Niveau de scolarité	0.148
Automédication/Molécule	0,77
Effet indésirable/Âge	0,00235

On remarque une différence significative entre l'apparition d'effet indésirable et l'âge, tandis que cette différence est absente entre l'automédication et l'âge ainsi que le niveau de scolarité et la molécule utilisée.

V. DISCUSSION :

1. Le profil des patients :

1.1. Sexe :

Pour cette étude, l'effectif des hommes participants était plus élevé que celui des femmes. Cela peut s'expliquer par le fait qu'on a reçu des consultants du sexe masculin plus que le sexe féminin.

Ce résultat est différent à celui estimé par Claire GRÉZY CHABARDÈS (178), qui avait trouvé durant son étude que le sexe féminin est plus prédominant par rapport à l'homme avec un pourcentage de 67%.

Tableau 19: Le pourcentage des hommes et des femmes pour les deux études.

Sexe	Notre étude	Claire Grézy
Hommes	55%	0,33
Femmes	45%	0,67

1.2. Age :

Les patients ayant la tranche d'âge 20 à 60 ans présentaient le pourcentage majeur dans notre étude, soit 73%. Ceci peut être lié au fait que c'est la catégorie la plus présente à l'officine, et prennent personnellement le médicament désiré. La population dépassant 60ans présentait 12%. On peut expliquer ce pourcentage moins élevé par le fait que nos patients appartenant à cette tranche d'âge, se rendaient rarement à l'officine. La plupart du temps, un de leur proche s'occupait de chercher leur traitement. On tenait à ce que le patient en question remplissait lui-même notre fiche, ce qui fait que pour cette catégorie on avait un effectif moins important.

Ce résultat est confirmé par Claire GRÉZY CHABARDÈS (178), qui avait trouvé le même résultat (72%) pour la tranche d'âge 20 à 60ans. En ce qui concerne la population dépassant 60ans Claire avait un résultat différent, soit un pourcentage de 24,4%.

Tableau 20: Comparaison les tranches d'âge pour les deux études.

Age	Notre étude	Claire Grézy
<20	15%	1%
20-40	32%	31%
40-60	41%	41%
60-80	7%	21%
>80	5%	3%

1.3. Statut matrimonial :

La moitié de la population étaient des personnes mariées. On peut expliquer cela par le fait que la pharmacie se situe dans un quartier où la plupart des habitants étaient des familles, donc le nombre des parents et des mariées était prédominant.

1.4. Niveau de scolarité :

Les patients ayant un niveau au moins secondaire se présentaient le plus souvent à notre officine ceci explique le pourcentage 65% qu'on a trouvé pour cette catégorie durant notre étude. Les patients analphabètes ou ayant un niveau primaire ne dépassait pas le tiers des participants pour notre enquête.

Ce résultat est confirmé par Claire GRÉZY CHABARDÈS (178), la majorité des patients ont au moins un niveau secondaire, avec un pourcentage de 70%.

2. Type du palier :

Le taux du palier 1 est le plus élevé, avec un pourcentage de 79%, vu que ce palier ne nécessite pas une ordonnance, et bien toléré avec moins d'effet indésirable ainsi que son effet thérapeutique est plus au moins rapide. Le pourcentage du palier 2 est de 16% se justifie par le fait qu'il est un antalgique en deuxième intention. Les antalgiques du palier 3 étant des médicaments à MPO, et avec des effets indésirables qu'on ne peut pas négliger, explique le pourcentage 5% trouvé.

Nos résultats sont similaires à ceux trouvés par Sophie GOSSELIN (179). Durant son étude, le pourcentage le plus important était aussi en faveur du palier 1, soit 85% (seul ou associé), puis celui de palier 2 (30%), et enfin le pourcentage du palier 3 qui ne dépasse pas 3%.

3. La molécule utilisée :

Le paracétamol représente 60% des molécules utilisées, suivi des AINS (y compris l'aspirine) et les antalgiques du palier 2 avec le tramadol et codéine dans une proportion moindre. Cela traduit que le paracétamol est l'antalgique de référence, utilisé en priorité. La première association utilisée est celle du paracétamol qui en association pour la même spécialité avec le tramadol.

Le paracétamol étant l'antalgique le plus utilisé est le même résultat trouvé par Claire GRÉZY CHABARDÈS (178), Sophie GOSSELIN (180) Gisèle ETAME LOE (180) par des pourcentages respectivement 64,4%, 61% et 67,39%. Les molécules du palier 2 avec un pourcentage moins est aussi le cas pour l'étude de Sophie GOSSELIN (179). Cette même étude, et celle Gisèle ETAME LOE (180), ont trouvé que l'association qui vient en premier lieu est celle du paracétamol avec le tramadol.

4. La forme galénique :

Les comprimés représentent 75% des formes galéniques utilisées. Ensuite on a les sirops et les sachets avec des pourcentages respectivement 7%,9%, tandis que les suppositoires avaient la même proportion des solution injectables 3%. 2% est le pourcentage des pommades. Cela signifie que les comprimés sont la forme galénique la plus facile à administrer et utiliser.

Ces résultats sont presque identiques à ceux trouvés par Gisèle ETAME LOE (180) durant son étude, dont les comprimés avaient aussi le pourcentage le plus important de 82,56%, tandis que celui des sirops est 9,3%. Le taux des suppositoires est 2,32%, est les pommades dans la même proportion des formes injectables, soit 1,16%.

5. Motif de la consommation :

Plusieurs indications étaient l'origine de la consommation des antalgiques. La douleur, avec ses différents types, présente un pourcentage assez important soit 38% (7% des demandes étaient pour des douleurs dentaires, le même taux a été observé pour les douleurs d'articulations). Il apparait que la fièvre était le cas des 13% des indications. Ces pourcentages peuvent être expliquer par le fait que la douleur et la fièvre sont très présents dans notre quotidien et perturbent la qualité de vie.

Ce qui renforce les résultats précédents, notamment ceux de l'étude de Gisèle ETAME LOE (180), qui a trouvé aussi durant son étude que le taux de la fièvre est 14%. Il a précisé également que 38% est le pourcentage trouvé pour tous types des douleurs (douleurs dentaires présentent 7%, le taux des douleurs d'articulation est 14%).

6. L'efficacité d'antalgique pris selon le jugement du patient :

Les participants avec un jugement très efficace et moyennement efficace avaient un taux égal qui est 10%, tandis que les patients avec un jugement efficace étaient les plus prédominants avec un pourcentage de 79%. On peut justifier cela par l'efficacité de l'effet thérapeutiques des antalgiques, et également le bon suivi des patients par les professionnels de santé que ça soit par le médecin ou le pharmacien, ainsi que l'effet placebo qui participe aussi à son tour à la guérison des patients.

7. Consommation des antalgiques en fonction de la présence de l'ordonnance :

Un tiers des participants se présentaient avec une ordonnance, tandis que les deux tiers demandaient des antalgiques sans un avoir consulté un médecin. On peut expliquer cette différence par plusieurs facteurs dont on peut citer :

- Les antalgiques les plus consommés sont des médicaments à PMF, donc le patient n'a pas besoin d'une ordonnance pour s'en servir
- La consultation médicale était évitée que ça soit par manque du temps ou par manque d'argent.
- Des participants demandaient des antalgiques qu'ils avaient déjà utilisés, ou proposé par des proches.
- La plupart des cas, le conseil pharmacien était suffisant pour le patient.

7.1. Les patients sous ordonnances :

Dix-neuf pour cent était seulement le pourcentage des médecins généralistes consultés, tandis que 81,3% est le taux des médecins spécialistes consultés par nos participants. Cette majorité des médecins spécialistes peut s'expliquer par la situation d'officine, dans un milieu où les différents cabinets des médecins spécialistes sont à proximités (dentiste, rhumatologue, pédiatre, ...) ainsi, nos patients préfèrent se déplacer directement vers le médecin spécialiste traitant leur maladie.

Notre résultat est totalement différent à celui indiqué par Sophie GOSSELIN (179), qui a trouvé durant son enquête que les médecins généralistes étaient les plus consultés, avec un pourcentage de 95,7%.

7.1.1. Le respect des doses prescrites.

Plus que les trois quarts des patients ne respectaient pas les doses prescrites par le médecin traitant. Cette majorité peut s'expliquer par le fait que le premier souci des patients est de soulager la douleur sans autant respecter le bon usage des antalgiques. Le pharmacien doit alors intervenir pour présenter le bon conseil qui permettra au patient de bien comprendre le mode d'emploi et la modalité de prise.

7.2. Les patients sans ordonnances :

7.2.1. Sources d'automédication :

Un tiers des sources est le conseil du pharmacien, cela ne peut que traduire la confiance des patients envers leur pharmacien, et que ce dernier a fait preuve du bon suivi thérapeutique pour ses patients. Un proche ou le patient lui-même vient au deuxième lieu comme source d'automédication, cela peut s'expliquer

par le fait que le patient demandait l'antalgique anciennement utilisé, ou se laissait orienter par un proche qui avait vécu la même expérience qu'il désire dépasser.

7.2.2. L'automédication selon l'âge :

Vingt à soixante ans est la tranche d'âge prédominante, les autres tranches d'âge avait un pourcentage qui ne dépasse pas 17% chacune. Pas de différence significative entre l'âge et l'automédication ($p=0,138$) (voir annexe 2). On peut expliquer ceci par le fait qu'un conseil pharmacien ou un médicament proposé par un proche suffisaient la plupart des participants ayant une tranche d'âge 20 à 60 ans, tandis que les patients qui dépassaient 60ans même voir 80ans préféreraient consulter un médecin, pareil pour les patients ayant moins de 20ans qui sont souvent accompagnés par leurs parents au médecin traitant.

7.2.3. L'automédication selon le niveau de scolarité :

Soixante-douze pour cent est le pourcentage des patients ayant au moins un niveau secondaire (29% ont un niveau supérieur), tandis que les autres niveaux de scolarité ne surmontaient pas 18% chacun. Une différence significative n'est pas présente entre le niveau de scolarité et l'automédication ($p=0,149$) (voir annexe 3). On peut expliquer ces pourcentages par le fait les participants ayant au moins un niveau secondaire sont les plus capables à trouver par la media le bon traitement pour leur maladie, et peuvent comprendre davantage la notice des médicaments, ce qui n'est pas vraiment le cas pour les patients analphabètes ou ayant un niveau primaire qui ont moins de connaissances, leur seule solution est le conseil du pharmacien ou la consultation médicale.

7.2.4. Les molécules utilisées en automédication :

65% était le pourcentage de paracétamol utilisé en automédication, ibuprofène vient au deuxième lieu avec un pourcentage de 11%, tandis que l'aspirine et le tramadol (seuls ou associés au paracétamol) avaient un pourcentage égal 8%. On ajoute qu'il n'y a pas de différence significative entre les molécules utilisées et l'automédication ($p=0,77$) (voir annexe 4). On explique ceci par le fait que les antalgiques du palier 1 sont les plus utilisés avec ou sans prescription médicale, et que le paracétamol est toujours l'antalgique de référence même en automédication, le paracétamol et le tramadol est aussi la première association en automédication.

8. La fréquence de la consommation des antalgiques :

La moitié de la population consommait fréquemment les antalgiques, tandis que le tiers utilisaient souvent ces médicaments. 7% présentait le pourcentage des participants qui prennent rarement cette classe thérapeutique. Cela peut signifier que dans notre population étudiée, la douleur est considérée comme une maladie et non pas un symptôme, les patients cherchent toujours à la soulager par des antalgiques.

9. La dépendance aux antalgiques :

Les patients qui ne dépendaient pas des antalgiques présentaient un taux important 85, 3%. 14,7% est le pourcentage des participants devenus dépendants des antalgiques. On se permet de justifier cette différence par le fait que la majorité des patients avaient reçu une bonne éducation thérapeutique ainsi qu'un bon suivi par le médecin et ou par le pharmacien pour le bon usage des antalgiques, et que ces patients avaient suivis leur traitement sans dépasser les

doses prescrites ou conseillées. Rares sont ceux qui en avaient abusé en se servant des antalgiques au point de devenir dépendants, surtout pour les douleurs modérées à intenses.

10. La prévalence des effets indésirables :

8,7% est le taux d'apparition des effets indésirables, cela prouve que les antalgiques sont bien tolérés avec un rapport bénéfice/risque important. Les effets indésirables sont rares ou même absents si le patient est bien suivi et encadré par son médecin ou pharmacien, aussi si les antalgiques sont utilisés d'une façon correcte.

10.1. Les types des effets indésirables apparus :

6/13 des effets indésirables que nos participants avaient remarqués durant notre étude étaient : dépression respiratoire, somnolence et sédation, tandis que 5/13 des effets indésirables étaient : constipation, nausée et ulcère gastrique, alors que la dépendance et le saignement sans arrêt d'une blessure étaient le 3/13 des effets secondaires apparus. On explique l'apparition de ces effets par le fait que :

- La dépression respiratoire, la somnolence, la sédation et la constipation, même la dépendance sont les effets indésirables des antalgiques de paliers 3. Les antalgiques du palier 2 (tramadol, codéine) ont comme effets indésirables : les nausées, la constipation (en cas d'un traitement prolongé) et la dépendance. L'ulcère gastrique et le saignement se sont les effets indésirables de l'aspirine.

10.2. Les effets indésirables selon l'âge :

7/13 des patients qui avaient remarqué l'apparition des effets indésirables appartenant à la tranche d'âge 40 à 60 ans, tandis que les patients ayant une tranche d'âge 20-40ans présentaient 4/13. Il y'a une différence significative

entre les effets indésirables et l'âge ($p=0,00235$) (voir annexe 5). Ceci est expliqué par le fait qu'à l'âge avancés les médicaments sont moins tolérés et que la probabilité de l'apparition des effets est plus au moins élevée.

11. Le rôle du pharmacien :

Durant cette période, notre rôle était de satisfaire les demandes de nos patients par une bonne prise en charge et un suivi thérapeutique correspondant à chaque cas. On a aussi :

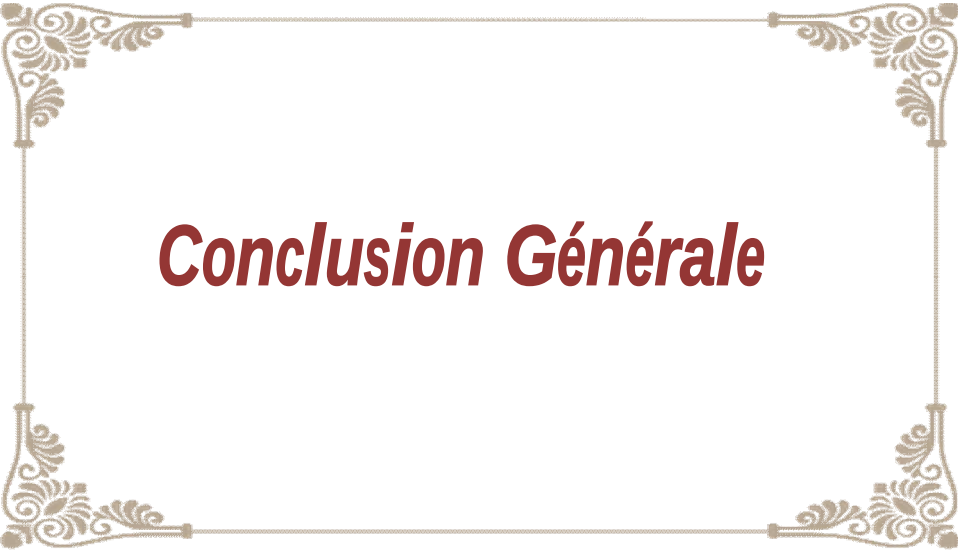
- Assuré une bonne analyse des ordonnances par la vérification des posologies, l'absence des contre-indications et les interactions médicamenteuses (même avec un autre traitement que suit le patient.)
- Présenté lors de la dispensation de ces ordonnances un bon conseil concernant le bon usage des médicaments prescrits, modalité de prises, durée du traitement, et les précautions à prendre afin d'éviter les effets non désirés du traitement.
- Vérifié l'absence d'antalgique prescrit dans une autre spécialité utilisée par le patient
- Orienté vers le médecin traitant les patients qui ont remarqué l'apparition d'un effet indésirable ou qu'ils nécessitent un arrêt ou une modification du traitement.

Face à toute demande de conseil pour soulager une douleur, on avait posé toutes les questions nécessaires afin de présenter le bon conseil ou de diriger le patient vers un médecin. Avant de dispenser tout médicament sans prescription, notre rôle comme pharmacien était :

- D'accueillir le patient et écouter sa demande d'automédication.
- De préciser les doses à prendre, la durée du traitement et le mode d'administration de chaque antalgique servi et rappeler sa dose journalière maximale recommandée
- De vérifier l'absence des contre-indications, d'interactions et de redondances d'antalgique pris avec un autre médicament que prend le patient, délivré avec ou sans ordonnance.
- D'informer sur la possibilité d'apparition des effets indésirables liés à l'antalgique servi.
- De s'assurer de la bonne compréhension du patient et son acceptation du traitement proposé.
- D'orienter le patient vers le médecin si la persistance de la maladie ou la douleur est constatée.

VI. CONCLUSION :

Cette étude montre que la consommation des antalgiques est très importante au Maroc pour différentes situations. Le paracétamol est l'antalgique le plus utilisé pour son action antipyrétique et antalgique correspondant à plusieurs indications. L'utilisation des antalgiques peut concerner toute la population, mais le comportement envers cette consommation peut plus ou moins varier en fonction d'âge et le niveau de scolarité de la personne. Durant cette enquête, on a pu déterminer l'importance du bon suivi thérapeutique du patient par son médecin et son pharmacien afin d'éviter le mésusage des antalgiques ainsi que minimiser au maximum l'apparition des effets indésirables.



Conclusion Générale

La prise en charge de la douleur a comme objectif de réduire son intensité et d'éviter sa chronicité, ainsi d'améliorer la qualité de vie, le choix du traitement est alors en fonction du degré de la douleur, sa localisation, son mécanisme aussi, ainsi que le terrain du patient.(1) Même si à l'heure actuelle il existe une large classe de médicaments contre la douleur, cette prise en charge est parfois inadéquate, entraînant un contrôle inapproprié de la douleur et des souffrances du patient (7). Les antalgiques sont parmi les principaux médicaments qui ont un rôle important pour la gestion de la douleur. Bien que le profil de sécurité de la plupart des substances de cette classe thérapeutique et les risques pour les patients puissent être prévisibles, un nombre important d'effets indésirables dus aux antalgiques est toujours détecté (7)

La consommation excessive des antalgiques, nécessite que les professionnels de santé doivent avoir les connaissances en matière d'antalgiques pour assurer un traitement de la douleur efficace et surtout sûr

Dans ce contexte, on a pu déterminer à travers un questionnaire anonyme le profil de la consommation des antalgiques par les patients participant à cette enquête, ainsi de s'approcher de leurs comportements envers ces médicaments. Cette étude était utile aussi pour mettre en évidence les divers rôles du pharmacien pour assurer une bonne prise en charge des patients utilisant les antalgiques, et pour obtenir des effets thérapeutiques efficaces en minimisant l'apparition des effets indésirables.



Résumés

RESUME

Titre : Profit de consommation des antalgiques au sein d'une officine.

Mots clés : Antalgiques, Effets indésirables, Automédication, Officine, Pharmacien.

Introduction : Les antalgiques sont parmi les médicaments les plus consommés au Monde, leur utilisation nécessite le respect des règles de bon usage des antalgiques.

Objectif d'étude : Etude prospective de la consommation des antalgiques au sein d'une officine.

Matériels et méthode : Nous avons réalisé une enquête officinale dans un quartier populaire à Casablanca, sur une durée de 6 mois par le biais d'un questionnaire anonyme.

Résultats :

Les hommes consomment les antalgiques plus que les femmes avec un pourcentage de 55,3%. La tranche d'âge comprise entre 20 et 60 ans est la plus consommatrice des antalgiques avec un pourcentage de 70%. Le type du palier le plus utilisé est le palier 1, son pourcentage dépasse 75%, la molécule la plus consommée est le paracétamol avec un pourcentage de 60%. Les deux tiers de la population utilisaient les antalgiques sans ordonnance. La principale source d'automédication était le pharmacien. La dépendance aux antalgiques ne surmontait pas les 14,7%, et la prévalence des effets indésirables ne dépassait pas les 8,7%.

Conclusion : La consommation des antalgiques nécessite un bon accompagnement de la part du pharmacien. Le rôle de ce dernier est important pour assurer le bon usage de ces médicaments et minimiser l'apparition des effets indésirables.

SUMMARY

Title: Profit from consumption of analgesics within a pharmacy.

Keywords: Analgesics, Adverse reactions, Self-medication, Pharmacy, Pharmacist.

Introduction: Analgesics are the most consumed drugs, their use requires some compliance, adding to its precautions for use.

Study objective: Prospective study of the consumption of analgesics in a pharmacy.

Materials and method: We carried out an officinal survey in a district in Casablanca, over a period of 6 months through an anonymous questionnaire.

Results :

Men consume painkillers more than women with a percentage of 55.3% do. The age group between 20 and 60 years is the most consuming of painkillers with a percentage of 70%. The most used type is 'type' 1, its percentage exceeds 75%, while the most consumed molecule is paracetamol with a percentage of 60%. Pain with its different types is the main indication for the use of painkillers. Two-thirds of the population used painkillers without a prescription. The main source of self-medication is the pharmacy consultancy.

Addiction to painkillers did not exceed 14.7%, and the prevalence of adverse effects did not exceed 8.7%.

Conclusion: The consumption of analgesics requires a good therapeutic follow-up by the pharmacist; his role is important to ensure the proper use of these drugs and minimize the occurrence of adverse effects.

ملخص

العنوان: دراسة استهلاك مسكنات الألم داخل الصيدلية.

الكلمات المفتاح: مسكنات الألم، ردود الفعل السلبية، التطبيب الذاتي، الصيدلة، الصيدلي.

مقدمة: المسكنات هي الأدوية الأكثر استهلاكاً، واستخدامها يتطلب الامتثال لشروط الاستعمال.

هدف الدراسة: دراسة مستقبلية لاستهلاك مسكنات الألم في الصيدلية.

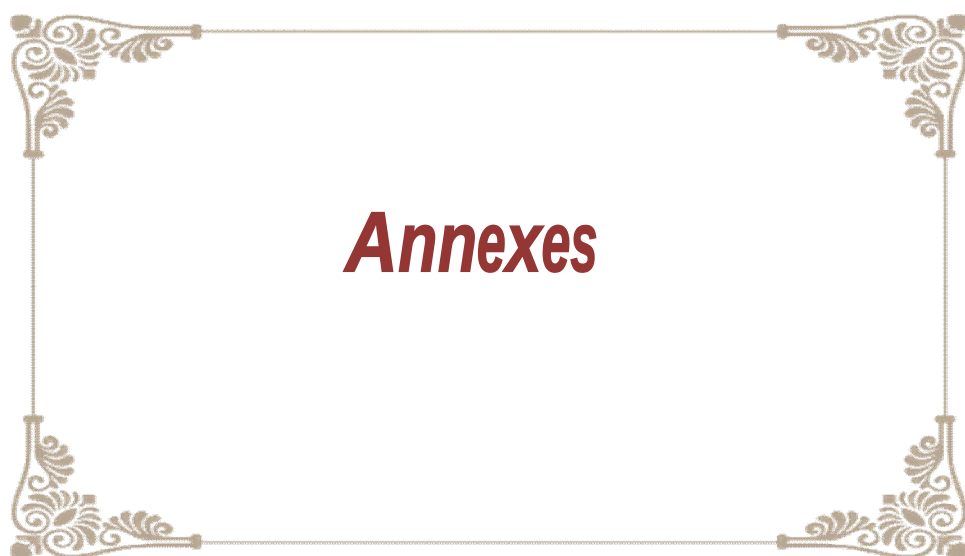
الطرق المنهجية: قمنا بإجراء بحث في منطقة للطبقة العاملة في الدار البيضاء، على مدى 6 أشهر من خلال استبيان مجهول.

النتائج والمناقشة:

يستهلك الرجال مسكنات الألم أكثر من النساء بنسبة 55.3 في المائة والفئة العمرية بين 20 و60 سنة هي الأكثر استهلاكاً من المسكنات بنسبة 70%. النوع الأكثر استخداماً هو المستوى الأول، وتتجاوز نسبته 75 %، في حين أن الجزء الأكثر استهلاكاً هو الباراسيتامول بنسبة 60%.

يعد الألم بمختلف أنواعه هو المؤشر الرئيسي لاستخدام مسكنات الألم. واستخدم ثلثا السكان مسكنات الألم دون وصفة طبية. المصدر الرئيسي للتداوي الذاتي هو استشارة الصيدلي. ولم يتجاوز الإدمان على مسكنات الألم 14.7 %، ولم يتجاوز انتشار الآثار الجانبية 8.7%.

الخلاصة: استهلاك مسكنات الألم يتطلب متابعة علاجية جيدة من قبل الصيدلي. ودوره مهم لضمان الاستخدام السليم لهذه الأدوية وتقليل حدوث آثار جانبية.



ANNEXE 1 :

Questionnaire :

Profil de la consommation des antalgiques

- Ce questionnaire est anonyme, les participants sont libres d'adhérer ou de ne pas adhérer à l'étude.

Fiche N° :

1- Sexe :

☐ Femme ☐ Homme

2- Age :

- ☐ < 20
- ☐ 20-40
- ☐ 40-60
- ☐ 60-80
- ☐ 80

3-Statut matrimonial :

- ☐ Célibataire
- ☐ Marié(e)
- ☐ Divorcé(e)
- ☐ Veuf(ve)

4- Quel est votre niveau de scolarité ?

- ☐ Analphabète
- ☐ Primaire
- ☐ Secondaire
- ☐ Supérieur

5- Etes-vous sous un traitement d'une maladie chronique ?

☐ Oui ☐ Non

Si oui, quel médicament ?.....

6- Quel type d'antalgique ?

- ☐ Palier 1
- ☐ Palier 2

- ☐ Palier 3

7- Sous quelle molécule ?

8- Quelle forme ?

- ☐ Comprimé
- ☐ Sirop
- ☐ Autre :

9- Pour quelle indication ?

10-Comment vous jugez l'efficacité contre la douleur :

- ☐ Très efficace :
- ☐ Efficace :
- ☐ Moyennement efficace :
- ☐ Non efficace :

11 -Sous prescription ?

- ☐ Oui Non

Si oui ?

- ☐ Généraliste
- ☐ Spécialiste (quelle spécialité)

Dépassez-vous les posologies prescrites pour soulager votre douleur ?

- ☐ Oui Non

Si non, par qui :

- ☐ Conseillé par un Pharmacien :
- ☐ Un proche :
- ☐ Média :
- ☐ Autre :

12- Quelle est la fréquence de consommation de votre antalgique ?

- ☐ Toujours
- ☐ Souvent
- ☐ Fréquent
- ☐ Rarement

Vous vous considérez devenu dépendant des antalgiques ?

- ☐ Oui Non

13- Pour les prescriptions d'antalgiques niveau 3, rencontrez-vous des difficultés pour la satisfaction de votre ordonnance

14- Avez-vous déjà remarqué l'apparition d'un effet indésirable suite à l'utilisation correcte ou mésusage d'antalgique ?

☐ Oui ☐ Non

Si oui, lequel ?

15- Avez-vous déclaré cet effet indésirable ?

☐ Oui Si oui, à qui :
☐ Non

Si suite à un mésusage, quel type de mésusage ?

ANNEXE 2 :

Etude analytique

SPSS 1

Corrélations

[Jeu_de_données1]

Corrélations

		Age	Sous prescription?
Age	Corrélation de Pearson	1	-,131
	Sig. (bilatérale)		,109
	N	150	150
Sous prescription?	Corrélation de Pearson	-,131	1
	Sig. (bilatérale)	,109	
	N	150	150

ANNEXE 3 :

Etude analytique

SPSS 2

➔ **Corrélations**

[Jeu_de_données2]

Corrélations

		Quel est votre niveau de scolarité	Sous prescription?
Quel est votre niveau de scolarité	Corrélation de Pearson	1	,148
	Sig. (bilatérale)		,079
	N	141	141
Sous prescription?	Corrélation de Pearson	,148	1
	Sig. (bilatérale)	,079	
	N	141	141

ANNEXE 4 :

Etude analytique

SPSS 3

→ **Corrélations**

[Jeu_de_données3]

Corrélations

		Sous quelle molécule	Sous prescription?
Sous quelle molécule	Corrélation de Pearson	1	-,077
	Sig. (bilatérale)		,349
	N	150	150
Sous prescription?	Corrélation de Pearson	-,077	1
	Sig. (bilatérale)	,349	
	N	150	150

ANNEXE 5 :

Etude analytique

SPSS 4

➔ **Corrélations**

[Jeu_de_données4]

Corrélations

		Age	Avez-vous déjà remarqué l'apparition d'un effet indésirable suite à l'utilisation correcte ou mésusage d'antalgique?
Age	Corrélation de Pearson	1	-,235**
	Sig. (bilatérale)		,004
	N	150	150
Avez-vous déjà remarqué l'apparition d'un effet indésirable suite à l'utilisation correcte ou mésusage d'antalgique?	Corrélation de Pearson	-,235**	1
	Sig. (bilatérale)	,004	
	N	150	150

** . La corrélation est significative au niveau 0.01 (bilatéral).



Références

- [1] SOL J.-C., CHAYNES P., LAZORTHES Y. Chapitre 2 - Douleurs : bases anatomique, physiologiques et psychologiques [En ligne]. Disponible sur : medecine.upstlse.fr/DCEM2/module6/arielle/chapitre02.pdf (consulté le 21 décembre 2013)
- [2] Gaillard, A. Douleur morale, douleur physique : mécanismes neurobiologiques et traitements. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. Mars 2014, Vol. 172, 2, pp. 104-107.
- [3] Côté P, Cassidy JD, Carroll LJ, Kristman V. The annual incidence and course of neck pain in the general population: a population-based cohort study. *Pain*. 2014;112(3):267–273.
- [4] Dieleman JP, Kerklaan J, Huygen FJ, Bouma PA, Sturkenboom MC. Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain*. 2018;137(3):681–688
- [5] GAUDY.J et ARRETO.CD., Manuel d'analgésie en odontostomatologie, 2è édition. Paris : Masson, 2005, 174 p.
- [6] BOUCHER.Y., PIONCHON.P., Douleurs oro-faciales : diagnostic et traitement, Paris : Editions CdP, 2006, 159 p.
- [7] Agence nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé. « Ventes de médicaments en France: le rapport d'analyse de l'année 2013 - Communiqué ». En ligne. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Sinformer/Communiques-Communiques-Points-presse/Ventes-demedicaments-en-France-le-rapport-d-analyse-de-l-annee-2013-Communique>.

- [8] Amar PJ, Schiff ER. Acetaminophen safety and hepatotoxicity--where do we go from here? Expert Opin Drug Saf 2007-07;6(4):341-355. [En ligne] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17688378>
- [9] Bateman DN, Dear J. Medicine, poison, and mystic potion: a personal perspective on paracetamol Louis Roche lecture, Stockholm, 2009. Clin Toxicol (Phila) 2010-02;48(2):97-103. [En ligne] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20199128>(le lien est externe)
- [10] Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: new vistas of an old drug. CNS Drug Rev 2006;12(3-4):250-75.
- [11] Burke A, E Smyth, GA Fitzgerald. Analgesic-Antipyretic and antiinflammatory agents; pharmacotherapy of gout. In: Laurence L Brunton, editor. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11 ed. United States of America: 2006. p. 671-716.
- [12] Anon. Pain relief: From coal tar to paracetamol. Education in Chemistry 2005 Jul;42
- [13] BRODIE BB, AXELROD J. The fate of acetophenetidin in man and methods for the estimation of acetophenetidin and its metabolites in biological material. J Pharmacol Exp Ther Sep;97(1):58-67.
- [14] McNeil Consumer Healthcare Company. History of Tylenol. Nancy West Communications 2010; [En ligne] <http://www.nancywest.net/pdfs/McNeilConsumerHealthcareCompany.pdf>

- [15] Lafont O. Mise au point sur les publications relatives à la synthèse de l'acide acétylsalicylique. *Rev Hist Pharm* ; 43 : 269-73.
- [16] Mueller RL, Scheidt S. History of drugs for thrombotic disease: discovery, development and directions for the future. *Circulation* : X9 : 432-49.
- [17] Dillemann G. Acide acétylsalicylique et aspirine. *Rev Hist Pharm* : 24 : 99.105.
- [18] Hla T, Neilson K. Human cyclo-oxygenase 2 c-DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 89 : 7384-8.
- [19] Vane JR. Towards a better aspirin. *Nature* 1994 ; 307 : 2 15-6.
- [20] <https://drugabuse.com/opioids/tramadol/history-statistics/> (Last updated on December 3, 2018)
- [21] <https://www.history.com/topics/crime/history-of-heroin-morphine-and-opiates> (last update on June 10, 2019)
- [22] Khademi H, Kamangar F, Brennan P, Malekzadeh R. Opioid therapy and its side effects: a review. *Arch Iran Med* 2016;19:870e6.
- [23] Berde B, Sethna NF. Analgesics for the treatment of pain in children. *N Engl J Med*. 2002;347:1094–1103. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [24] Thiele K, Kessler T, Arck P, Erhardt A, Tiegs G. Acetaminophen and pregnancy: short- and long-term consequences for mother and child. *J Reprod Immunol*. 2013;97(1):128–139. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- [25] Makris UE, Abrams RC, Gurland B, Reid MC. Management of persistent pain in the older patient: a clinical review. *JAMA*. 2014;312(8):825–836. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [26] Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther*. 2005;12(1):46–55. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [27] Toussaint K, Yang XC, Zielinski MA, Reigle KL, Sacavage SD, Nagar S, et al. What do we (not) know about how paracetamol (acetaminophen) works? *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(6):617–638. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [28] <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0291972.htm>_(consulté le 24/02/2017)
- [29] <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64207990&typedoc=R> (consulté le 17/07/2020)
- [30] Olive G . Traitement analgésique/antipyrétique: ibuprofène ou paracétamol ? Mise au point . *Thérapie* 2006 ; 61 (2) : 151 – 60
- [31] <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/paracetamol> (Consulté le 14/01/2020)
- [32] <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Paracetamol-page-7.html>
- [33] Ji P., Wang Y., Li Z., Doddapaneni S. et al.: *J. Pharm. Sci.* 101, 4383 (2018).

- [34] Graham G.G., Scott K.F., Day R.O.: Drug Safety 28, 227 (2020).
- [35] <https://www.drugs.com/paracetamol.html> (last update on sep 30, 2021)
- [36] <https://www.drugs.com/sfx/paracetamol-side-effects.html> (Last updated on Oct 10, 2021)
- [37] <https://www.webmd.com/drugs/2/drug-57595/paracetamol-oral/details/list-interaction-medication4> (Last updated on 2021)
- [38] Castro T. A., Heineck I. Interventions to improve anticoagulation with warfarin. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2012;34(2):209–216. doi: 10.1097/ftd.0b013e318248b0e6. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [39] Parra D., Beckey N. P., Stevens G. R. The effect of acetaminophen on the international normalized Ratio in patients stabilized on warfarin therapy. *Pharmacotherapy*. ;27(5):675–683. doi: 10.1592/phco.27.5.675. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [40] Zhang Q., Bal-dit-Sollier C., Drouet L., et al. Interaction between acetaminophen and warfarin in adults receiving long-term oral anticoagulants: a randomized controlled trial. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2011;67(3):309–314. doi: 10.1007/s00228-010-0975-2. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [41] Tanasescu S, Lévesque H, Thuillez C. Pharmacologie de l’aspirine. *Rev Med Interne* 2018;21(Suppl. 1):18–26.
- [42] Brillaut S, Fradet E. Les antalgiques du palier I. Le paracetamol, l’ibuprofene et l’aspirine. *Les Actualites pharmaceutiques* ; 373 : 35 ; 48.

- [43] Aspirine, douleurs et inflammation P. Vergne, P. Bertin, R. Treves Rev MC< Interne 2017; 21 Swppl 1 : 89-96.
- [44] Vegne P, Bertin P, Bonnet C, Rigaud M, T&es R. Anti-inflammatoires non stCro1diens et cycle-oxygCnases. ThCrapie 2016 ; 5 1 : 639-46.
- [45] Bases chimiques et pharmacologiques des AINS Chemical and pharmacological basics of NSAIDs P. Tréchet *, J.-Y. Jouzeau, Revue française d'allergologie 54 (2014) 212–217
- [46] Meade EA, Smith WL, Dewitt DL. Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cycle-oxygenase) isozymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Biol &em ; 268 : 66 1 O-4.
- [47] 47 : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0264634.htm> (Consulté le 09/09/2015)
- [48] <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/aspirine> (Consulté le 14/01/2022)
- [49] <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68799614&typedoc=R> (consulté le 21/04/2021)
- [50] Lemaire V. Rhum,dtisme articulaire aigu. In : Bardin T, Kuntz D, ed. Therapeutique rhumatologique. Paris : Flammarion Medecine Science ; 2015. p. 387-9.
- [51] Doughty R, Giesecke L, Athreya B. Salicylate therapy in juvenile rheumatoid arthritis. Dose, serum level and toxicity. Am J Dis Child ; 134 : 461-3. Hedner T, Ever& El. T

- [52] Viel E, Cuvillon P, Ripart J, Eledjam JJ. Pharmacologie et utilisation périopératoire des anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs et coxibs. Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Essentiels 2017;341–54
- [53] <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-inflammatoires-non-steroidiens> (Consulté le 14/01/2022)
- [54]
- [55] Vial T. Pharmacologie des anti-inflammatoires non stéroïdiens. In: Aspirine et AINS : intolérance et allergie. Montrouge, France: John Libbey Eurotext; : 55–60
- [56] Traitements anti-inflammatoires. Place des AINS classiques et des coxibs B. Bannwarth EMC-Médecine 2 (2015) 524–531
- [57] Terlain B, Jouzeau JY, Gillet P, Lecompte T, Netter P. Cyclooxygénase inductible. Du nouveau sur les relations entre anti-inflammatoires non stéroïdiens et inhibition de la synthèse des prostaglandines. Presse Med 2016 ;24:491–6
- [58] Cashman JN. The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia. Drugs : 52 Suppl5 : 13-23.
- [59] Laird JMA, Herrero JF, Garcia de la Rubia P, Cervero F. Analgesic activity of the novel COX-2 preferring NSAID, meloxicam, in monoarthritic rats: central and peripheral components. Inflamm Res ; 46 : 203.10.

- [60]** Crofford LJ. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens non spécifiques de la COX-2 ont-ils encore une place dans le traitement des maladies articulaires ? Rev Rhum ;69:4–7.
- [61]** Blain H, Jouzeau JY, Netter P, Jeandel C. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2. Intérêt et perspectives. Rev Med Interne 2019;21:978–88
- [62]** Jouzeau JY, Daouphars M, Benani A, Netter P. Pharmacologie et classification des inhibiteurs de la cyclooxygénase. Gastroenterol Clin Biol 2014;28:C7–17
- [63]** Crofford LJ. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens non spécifiques de la COX-2 ont-ils encore une place dans le traitement des maladies articulaires ? Rev Rhum 2020;69:4–7
- [64]** Bhalra N, Emberson J, Merhi A, “the Coxib and traditional NSAID trialists” (CNT) collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Lancet 2019;382:769–79
- [65]** Larousse C, Veyrac G. Les inhibiteurs de COX-1 et COX-2, données cliniques : quelles alertes possibles en pharmacovigilance ? Therapie 2018;55:21–8
- [66]** Brandstätter H, Samer CF, Ribl C, Piguet V. Réactions d’hypersensibilité immédiates aux anti-inflammatoires non stéroïdiens : allergie ou pseudoallergie ? Rev Med Suisse 2019;6:1345–50

- [67]** Trechot P, Gillet P, Gay G, Hanesse B, Netter P, Castot A, et al. Incidences of hepatitis induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). *Ann Rheum Dis* 2017;55:936
- [68]** Bannwarth B. Anti-inflammatoires non stéroïdiens. Principes et règles d'utilisation. *Rev Prat* 2020;5 :775–82.
- [69]** Bannwarth B. Inhibiteurs sélectifs de COX-2 : quelle toxicité gastro-duodénale? *Gastroenterol Clin Biol* 2014;28: C90–C95.
- [70]** Alsalameh S, Burian M, Mahr G, Woodcock BG, Geisslinger G. Review article: the pharmacological properties and clinical use of valdecoxib, a new cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;17:489–501.
- [71]** The Australian COX-2-Specific Inhibitors Prescribing Group. Considerations for the safe prescribing and use of COX-2-specific inhibitors. *Med J Aust* 2018;176:328–34
- [72]** Hawkey CJ, Langman MJS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: overall risks and management. Complementary roles for COX-2 inhibitors and proton pump inhibitors. *Gut* 20015;52:600–8.
- [73]** Clark DW, Layton D, Shakir SA. Do some inhibitors of COX-2 increase the risk of thromboembolic events? Linking pharmacology with pharmacoepidemiology. *Drug Saf* 2018; 27:427–56

- [74] Aveline C, Gautier JF, Vautier P, Cognet F, Hetet HL, Attali JY, Leconte V, Leborgne P and Bonnet F: Postoperative analgesia and early rehabilitation after total knee replacement: A comparison of continuous low-dose intravenous ketamine versus nefopam. *Eur J Pain*. 13:613–619. 2019
- [75] :Evans MS, Lysakowski C and Tramèr MR: Nefopam for the prevention of postoperative pain: Quantitative systematic review. *Br J Anaesth*. 101:610–617. 2018
- [76] Girard P, Verniers D, Coppé MC, Pansart Y and Gillardin JM: Nefopam and ketoprofen synergy in rodent models of antinociception. *Eur J Pharmacol*. 584:263–271. 2018.
- [77] Laboureyras E, Chateauraynaud J, Richebé P and Simonnet G: Long-term pain vulnerability after surgery in rats: Prevention by nefopam, an analgesic with antihyperalgesic properties. *Anesth Analg*. 109:623–631. 2019
- [78] Cho SY, Park AR, Yoon MH, Lee HG, Kim WM and Choi JI: Antinociceptive effect of intrathecal nefopam and interaction with morphine in formalin-induced pain of rats. *Korean J Pain*. 26:14–20. 2015. View Article : Google Scholar : PubMed/NCBI
- [79] Kim KH and Abdi S: Rediscovery of nefopam for the treatment of neuropathic pain. *Korean J Pain*. 27:103–111. 2018

- [80]** Acupan 20 mg/2 mL, Solution for Injection (DKSH Malaysia Sdn Bhd). National Pharmaceutical Regulatory Agency - Ministry of Health Malaysia. <https://www.npra.gov.my>. Accessed 03/05/2021.
- [81]** :Anon. Nefopam. Lexicomp Online. Hudson, Ohio. Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc. <https://online.lexi.com>. Accessed 03/05/2021.
- [82]** Buckingham R (ed). Nefopam Hydrochloride. Martindale: The Complete Drug Reference [online]. London. Pharmaceutical Press. <https://www.medicinescomplete.com>. Accessed 03/05/2021.
- [83]** :iNova Pharmaceuticals (New Zealand) Limited. Acupan 30 mg Tablets data sheet 10 July 2018. Medsafe. <http://www.medsafe.govt.nz>. Accessed 03/05/2021.
- [84]** Joint Formulary Committee. Nefopam Hydrochloride. British National Formulary [online]. London. BMJ Group and Pharmaceutical Press. <https://www.medicinescomplete.com>. Accessed 03/05/2021.
- [85]** Nefopam Hydrochloride 30 mg Film-Coated Tablets (Key Pharmaceuticals Ltd.). MHRA. <https://products.mhra.gov.uk>. Accessed 03/05/2021
- [86]** <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0167983.htm>
- [87]** Martyn-St James M, Cooper K, Kaltenthaler E, Dickinson K, Cantrell A, Wylie K, Frodsham L, Hood C. Tramadol for premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. BMC Urol. 2015 Jan 30;15:6.

- [88] <https://www.pediatriconcall.com/drugs/tramadol/1014>
- [89] <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0140757.htm>
- [90] <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68247092&typedoc=R> (consulté le 16/06/2021)
- [91] P. Dayer, J. Desmeules, L. Collart, Pharmacology of tramadol, *Drugs* 53 (2017)
- [92] L. Bravo, J.A. Mico, E. Berrocoso, Discovery and development of tramadol for the treatment of pain, *Expert Opin. Drug Discov.* 12 (2017) 1281–1291.
- [93] L.J. Scott, C.M. Perry, Tramadol: a review of its use in perioperative pain, *Drugs* 60 (1) (20) 139–176.
- [94] K. Minami, Y. Uezono, Y. Ueta, Pharmacological aspects of the effects of tramadol on G-protein coupled receptors, *J. Pharmacol. Sci.* 103 (2017) 253–260.
- [95] Dayer P, Desmeules J, Collart L. [Pharmacology of tramadol]. *Drugs*. 2017;53 Suppl 2:18-24.
- [96] Q. Shen, Y. Qian, X.J. Xu, W. Li, J.G. Liu, W. Fu, Design, synthesis and biological evaluation of N-phenylalkyl-substituted tramadol derivatives as novel μ opioid receptor ligands, *Acta Pharmacol. Sin.* 36 (2015) 887–894.
- [97] W.D. Paar, P. Frankus, H.J. Dengler, The metabolism of tramadol by human liver microsomes, *Clin. Investig.* 70 (2017) 708–710.

- [98] P.A. Black, S.K. Cox, M. Macek, A. Tieber, R.E. Junge, Pharmacokinetics of tramadol hydrochloride and its metabolite O-desmethyiltramadol in peafowl (*Pavocristatus*), *J. Zoo Wildl. Med.* 4 (2019) 671–676.
- [99] T. Matthiesen, T. Wohrmann, T.P. Coogan, H. Uragg, The experimental toxicology of tramadol: an overview, *Toxicol. Lett.* 95 (2018) 63–71.
- [100] : S. Grond, A. Sablotzki, Clinical pharmacology of tramadol, *Clin. Pharmacokinet.* 43 (2014) 879–923.
- [101] Khan AH, Rasaily D. Tramadol use in premature ejaculation: daily versus sporadic treatment. *Indian J Psychol Med.* 2017 Jul;35(3):256-9
- [102] B.L. Kidd, R.M. Langford, T. Wodehouse, Arthritis and pain. Current approaches in the treatment of arthritic pain, *Arthritis Res. Ther.* 9 (2017) 1–7.
- [103] H.H. Hennies, E. Friderichs, J. Schneider, Receptor binding, analgesic and antitussive potency of tramadol and other selected opioids, *Arzneim. Forsch. J. Drug Res.* 38 (2018) 877-880
- [104] <https://www.drugs.com/tramadol.html#warnings> (Last updated on Sep 7, 2021)
- [105] https://www.medindia.net/doctors/drug_information/tramadol.htm.
- [106] Langley PC, Patkar AD, Boswell KA, Benson CJ, Schein JR. Adverse event profile of tramadol in recent clinical studies of chronic osteoarthritis pain. *Curr Med Res Opin.* 20120 Jan;26(1):239-51.

- [107] Tramadol Side Effects. Available from:
[https://www.drugs.com/sfx/tramadol-% 20side-effects.html](https://www.drugs.com/sfx/tramadol-%20side-effects.html), Accessed on 30th May 2017.
- [108] C.E. Barsotti, M.B. Mycyk, J. Reyes, Withdrawal syndrome from tramadol hydrochloride, *Am. J. Emerg. Med.* 21 (2015) 87–88.
- [109] H. Wu, G. Wu, In response: the cause of fatal respiratory depression is combination of clindamycin and fentanyl, rather than tramadol, *Pain Phys.* 19 (2015) 359–36.
- [110] Baldo BA. Toxicities of opioid analgesics: respiratory depression, histamine release, hemodynamic changes, hypersensitivity, serotonin toxicity. *Arch Toxicol.* 2021 Aug;95(8):2627-2642.
- [111] R. Afshari, H. Ghooshkhanehee, Tramadol overdose induced seizure, dramatic rise of CPK and acute renal failure, *J. Pak. Med. Assoc.* 59-78 (2019) .
- [112] M.C. Karen, J.S. Lesley, Tramadol/Paracetamol, *Drugs* 63 (2015) 1079–1086.
- [113] Muna Subedi, Shalini Bajaj, Maushmi S. Kumar, Mayur YC An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective *Biomedicine & Pharmacotherapy* 111 (2019) 443-451
- [114] Sortedahl C, Krsnak J, Crook MM, Scotton L. Case Managers on the Front Lines of Opioid Epidemic Response: Advocacy, Education, and Empowerment for Users of Medical and Nonmedical Opioids. *Prof Case Manag.* 2018 Sep/Oct;23(5):256-263.

- [115] Arafa MH, Atteia HH. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) are associated with long term tramadol treatment-induced oxidative damage and hepatotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2018 May 01;346:37-44
- [116] Product Information. Ultram (tramadol).", McNeil Pharmaceutical, Raritan, NJ, 2018.
- [117] K. Minami, J. Ogata, T. Horishita, M. Shiraishi, T. Okamoto, T. Sata, A. Shigematsu, Intramuscular tramadol increases gastric Ph during anesthesia, *Can. J. Anesth*. 51 (2014) 545–548
- [118] : H.A. Shouip, Tramadol Synthesis and Mechanism of Action, Sinai university, 2015.
- [119] Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. *Pain Suppl*.2018;3:S1-226.
- [120] Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet*. 2018 Apr 19;371(9621):1364-74
- [121] Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. *Br J Pain*. 2019 Feb;6(1):11-6
- [122] <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0222053.htm> (consulté 24/04/2013)
- [123] <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61109911&typedoc=R> (consulté le 21/07/2021)

- [124] Daniell HW. DHEAS deficiency during consumption of sustained-action prescribed opioids: evidence for opioid-induced inhibition of adrenal androgen production. *J Pain*. 2016 Dec;7(12):901-7.
- [125] <https://www.drugs.com/codeine.html> (Last updated on Nov 29, 2021.)
- [126] : Walters AS, Winkelmann J, Trenkwalder C, Fry JM, Kataria V, Wagner M, Sharma R, Hening W, Li L. Long-term follow-up on restless legs syndrome patients treated with opioids. *Mov Disord*. 2021 Nov;16(6):1105-9
- [127] Matthys H, Bleicher B, Bleicher U. Dextromethorphan and codeine: objective assessment of antitussive activity in patients with chronic cough. *J Int Med Res*;11(2):92-100
- [128] Palmer KR, Corbett CL, Holdsworth CD. Double-blind cross-over study comparing loperamide, codeine and diphenoxylate in the treatment of chronic diarrhea. *Gastroenterology*. Dec;79(6):1272-5.
- [129] Portenoy RK, Bennett DS, Rauck R, Simon S, Taylor D, Brennan M, Shoemaker S. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in opioid-treated patients with chronic noncancer pain. *J Pain*. 2016 Aug;7(8):583-91.
- [130] Moore RA, McQuay HJ. Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: systematic review of randomised trials of oral opioids. *Arthritis Res Ther*. 2015;7(5):R1046-51

- [131] Broussard CS, Rasmussen SA, Reefhuis J, Friedman JM, Jann MW, Riehle-Colarusso T, Honein MA., National Birth Defects Prevention Study. Maternal treatment with opioid analgesics and risk for birth defects. *Am J Obstet Gynecol*. 21 Apr;204(4):314.e1-11
- [132] Hedberg K, Bui LT, Livingston C, Shields LM, Van Otterloo J. Integrating Public Health and Health Care Strategies to Address the Opioid Epidemic: The Oregon Health Authority's Opioid Initiative. *J Public Health Manag Pract*. 2019 May/Jun;25(3):214-220.
- [133] :Losby JL, Hyatt JD, Kanter MH, Baldwin G, Matsuoka D. Safer and more appropriate opioid prescribing: a large healthcare system's comprehensive approach. *J Eval Clin Pract*. 2017 Dec;23(6):1173-1179.
- [134] Passik SD, Kirsh KL. The need to identify predictors of aberrant drug-related behavior and addiction in patients being treated with opioids for pain. *Pain Med*. 2019 Jun;4(2):186-9
- [135] <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/opiaces-faibles>
- [136] <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/opiaces-forts>
- [137] Haghjooy-Javanmard S, Ghasemi A, Laher I, Zarrin B, Dana N, Vaseghi G. Influence of morphine on TLR4/ NF-kB signaling pathway of MCF-7 cells. *Bratisl Lek Listy*. 2018;119(4):229-233.

- [138] Leite Junior JB, de Mello Bastos JM, Samuels RI, Carey RJ, Carrera MP. Reversal of morphine conditioned behavior by an anti-dopaminergic post-trial drug treatment during re-consolidation. *Behav Brain Res*. 2019 Feb 01;359:771-782.
- [139] Hosseininejad SM, Mohammadian Amiri M, Bozorgi F, Montazar SH, Firouzian A, Moosazadeh M, Goli Khatir I, Shahbakhti N, Darvishi-Khezri H. Does co-treatment with ultra-low-dose naloxone and morphine provide better analgesia in renal colic patients? *Am J Emerg Med*. 2019 Jun;37(6):1025-1032.
- [140] :Barut GA, Tunç M, Şahin Ş, Ulus F, Sazak H. Effects of epidural morphine and period on thoracotomy pain and stress response. *Turk J Med Sci*. 2018 Aug 16;48(4):716-723.
- [141] :El Shora HA, El Beleehey AA, Abdelwahab AA, Ali GA, Omran TE, Hassan EA, Arafat AA. Bilateral Paravertebral Block versus Thoracic Epidural Analgesia for Pain Control Post-Cardiac Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Aug;68(5):410-416.
- [142] :Schauer SG, Naylor JF, Maddry JK, Hinojosa-Laborde C, April MD. Trends in Prehospital Analgesia Administration by US Forces From 2007 Through 2016. *Prehosp Emerg Care*. 2019 Mar-Apr;23(2):271-276.
- [143] <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0276448.htm> (Consulté le 19/02/2019)
- [144] <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0276448.htm> (consulté le 19/01/2016)

- [145] Gomtsian L, Bannister K, Eyde N, Robles D, Dickenson AH, Porreca F, Navratilova E. Morphine effects within the rodent anterior cingulate cortex and rostral ventromedial medulla reveal separable modulation of affective and sensory qualities of acute or chronic pain. *Pain*. 2018 Dec;159(12):2512-2521.
- [146] Han L, Su Y, Xiong H, Niu X, Dang S, Du K, Li Q, Liu J, Zhang P, Li S. Oxycodone versus sufentanil in adult patient-controlled intravenous analgesia after abdominal surgery: A prospective, randomized, double-blinded, multiple-center clinical trial. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Aug;97(31):e11552
- [147] Kim M, Custodio RJ, Botanas CJ, de la Peña JB, Sayson LV, Abiero A, Ryoo ZY, Cheong JH, Kim HJ. The circadian gene, *Per2*, influences methamphetamine sensitization and reward through the dopaminergic system in the striatum of mice. *Addict Biol*. 2019 Sep;24(5):946-957.
- [148] Davis MP, Pasternak G, Behm B. Treating Chronic Pain: An Overview of Clinical Studies Centered on the Buprenorphine Option. *Drugs*. 2021 Aug;78(12):1211-1228.
- [149] Comer SD, Cahill CM. Fentanyl: Receptor pharmacology, abuse potential, and implications for treatment. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019 Nov;106:49-57
- [150] Glick JL, Christensen T, Park JN, McKenzie M, Green TC, Sherman SG. Stakeholder perspectives on implementing fentanyl drug checking: Results from a multi-site study. *Drug Alcohol Depend*. 2019 Jan 01;194:527-532

- [151] Wakeman SE, Chang Y, Regan S, Yu L, Flood J, Metlay J, Rigotti N. Impact of Fentanyl Use on Buprenorphine Treatment Retention and Opioid Abstinence. *J Addict Med*. 2019 Jul/Aug;13(4):253-257.
- [152] Hagedorn H, Kenny M, Gordon AJ, Ackland PE, Noorbaloochi S, Yu W, Harris AHS. Advancing pharmacological treatments for opioid use disorder (ADaPT-OUD): protocol for testing a novel strategy to improve implementation of medication-assisted treatment for veterans with opioid use disorders in low-performing facilities. *Addict Sci Clin Pract*. 2018 Dec 13;13(1):25
- [153] <https://www.drugs.com/monograph/fentanyl.html> (consulté le 13 septembre 2021)
- [154] <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0164427.htm>
- [155] <https://m.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/rcp-66607848-10#!rcp-66607848-4>
- [156] Gallagher R. Opioid-Related Harms: Simplistic Solutions to the Crisis Ineffective and Cause Collateral Damage. *Health Serv Insights*. 2018
- [157] :Ochalek TA, Parker MA, Higgins ST, Sigmon SC. Fentanyl exposure among patients seeking opioid treatment. *J Subst Abuse Treat*. 2019 Jan;96:23-25.
- [158] :Mars SG, Rosenblum D, Ciccarone D. Illicit fentanyls in the opioid street market: desired or imposed? *Addiction*. 2019 May;114(5):774-780.
- [159] Bakovic M, Nestic M, Mayer D. Death by band-aid: fatal misuse of transdermal fentanyl patch. *Int J Legal Med*. 2015 Nov;129(6):1247-52.

- [160]** Manchikanti L, Sanapati J, Benyamin RM, Atluri S, Kaye AD, Hirsch JA. Reframing the Prevention Strategies of the Opioid Crisis: Focusing on Prescription Opioids, Fentanyl, and Heroin Epidemic. *Pain Physician*. 2018 Jul;21(4):309-326
- [161]** Article R5132-30 Code de la santé publique : Sous-section 3 : Régime particulier des stupéfiants Modifié par Décret n°2012-597 du 27 avril 2012 - art. 5
- [162]** :Alinéa ajouté par Dahir le 27 mai 1954 , Article 34 ,Dahir (12 rebia II 1341) portant règlement sur l'importation, le commerce, la détention et l'usage des substances vénéneuses.
- [163]** Article 17,Dahir (12 rebia II 1341) portant règlement sur l'importation, le commerce, la détention et l'usage des substances vénéneuses.
- [164]** Article 31 ,Dahir (12 rebia II 1341) portant règlement sur l'importation, le commerce, la détention et l'usage des substances vénéneuses.
- [165]** Article 3 ,Dahir (12 rebia II 1341) portant règlement sur l'importation, le commerce, la détention et l'usage des substances vénéneuses.
- [166]** Article 33 ,Dahir (12 rebia II 1341) portant règlement sur l'importation, le commerce, la détention et l'usage des substances vénéneuses.
- [167]** Article 30 ,Dahir (12 rebia II 1341) portant règlement sur l'importation, le commerce, la détention et l'usage des substances vénéneuses.
- [168]** 168 : Article R5121-152Code de la santé publique : Sous-section 1 : Dispositions générales[Modifié par Décret n°2013-923 du 16 octobre 2013 - art. 2](#)

- [169] :Chenaf C, Kaboré JL, Delorme J et al. Prescription opioid analgesic use in France: trends and impact on morbidity-mortality. Eur J Pain. 2019 ; 23 (1) : 124-34. 2 –
- [170] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. État des lieux de la consommation des antalgiques et leurs usages problématiques. Saint-Denis : ANSM ; 2019. [https:// ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/ Antalgiques-opioides-l-ANSM-publie-un-etat-des-lieux-de-la-consommation-en-France-Point-d-Information](https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Antalgiques-opioides-l-ANSM-publie-un-etat-des-lieux-de-la-consommation-en-France-Point-d-Information)
- [171] Pergolizzi JV Jr, Gharibo C, Passik S, et al. Dynamic risk factors in the misuse of opioid analgesics. J Psychosom Res. 2019 ; 72 (6) : 443-51. 13
- [172] Webster LR. Risk factors for opioid-use disorder and overdose. Anesth Analg. 2017 ; 125 (5) 1741-8
- [173] Lindley B, Cox N, Cochran G. Screening tools for detecting problematic opioid use and potential application to community pharmacy practice: a review. Integr Pharm Res Pract. 2019 ; 8 : 85-96.
- [174] Zhao S, Chen F, Feng A, Han W, Zhang Y. Risk factors and prevention strategies for postoperative opioid abuse. Pain Res Manag. 2019 ; Article ID 7490801
- [175] <https://fr.hespress.com/115953-oms-pour-la-premiere-fois-le-nombre-dhommes-fumeurs-diminue-dans-le-monde.html> (consulté en 2019)
- [176] <http://www.rhumato.info/cours-revues2/87-anti-inflammatoires-non-steroidiens/71-les-anti-inflammatoire-non-steroidiens-modalites-de-prescription> (24 Juin 2012)

- [177] <http://www.ofma.fr/evolution-ventes-dantalgiques-non-opioides-paracetamol-ibuprofene-france-de-2005-a-2016/> (consulté en 2016)
- [178] Claire GRÉZY CHABARDÈS, Paracétamol, aspirine et ibuprofène vendus sans ordonnance, état des lieux des connaissances des acheteurs : UNIVERSITÉ TOULOUSE III – Paul SABATIER – FACULTÉ DE MÉDECINE, juin 2014
- [179] Sophie GOSSELIN, Antalgiques, du bon usage à l’abus : UNIVERSITE DE LIMOGES Faculté de pharmacie, année 2014.
- [180] Gisèle ETAME LOE, Charles Christian NGOULE, Jean-Pierre NGENE et Marie-Catherine KIDIK POUKA, Evaluation de l’automédication par les antalgiques chez l’adulte : cas des clients des pharmacies d’officine de Douala, Cameroun : Département des Sciences Pharmaceutiques, Faculté de Médecine et des Sciences Pharmaceutiques, Marie-Catherine KIDIK POUKA, année 2017, disponible : <http://www.ifgdg.org>



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأنلا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 13

سنة : 2022

دراسة استهلاك مسكنات الألم داخل الصيدلية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2022

من طرف

السيدة مريم الباقي

المزودة في 06 يونيو 1997 بالدار البيضاء

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : مسكنات الألم؛ ردود الفعل السلبية؛ التطبيب الذاتي؛
الصيدلة؛ الصيدلي

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد مصطفى بوعطية
مشرف	أستاذ في الكيمياء التحليلية
عضو	السيد ياسر بوسليمان
عضو	أستاذ في علم السموم
عضو	السيد جواد الحارثي
عضو	أستاذ في الكيمياء العلاجية
عضو	السيدة ياسمين تدلاوي
عضو	أستاذة في الصيدلة السريرية