



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITÉ MOHAMMED V
DE RABAT
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2023

Thèse N°: 074

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens en officine : Entre Prescription et automédication

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Madame Hajar SAKIM

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie*

Mots Clés : AINS; Prescription; Automédication

Membres du Jury :

Madame Mina AIT EL CADI

Professeur de Toxicologie

Madame Samira SERRAGUI

Professeur de Pharmacologie

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Monsieur Mustapha BOUATIA

Professeur de Chimie Analytique

Président du jury

Directeur de thèse

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ
الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴾

[سُورَةُ الْبَقَرَةِ: ٣٢]

صِدْقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ



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
2013 _ 2022: Professeur Mohamed ADNAOUI

ORGANISATION DECANALE :

- *Doyen*
Professeur Brahim LEKEHAL
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines*
Professeur Amal THIMOU
- *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

SERVICES ADMINISTRATIFS :

- *Chef du Service des Affaires Administratives*
Mr. Abdellah KHALED
- *Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*
Mr. Azzeddine BOULAAJOU
- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*
Mr. Najib MOUNIR
- *Chef du service des Finances*
Mr. Rachid BENNIS
- *Chef du Service Informatique*
Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI

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
Janvier et Novembre 1990
Pr. KHARBACH Aïcha

Médecine Interne
Gynécologie -Obstétrique

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers Rabat
Pharmacologie Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat
Pharmacologie- Dir. Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

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. SENOUCI Karima

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – Directeur du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie pédiatrique
Chirurgie Générale
Dermatologie

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 Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI 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 Vasculaire Périphérique
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

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

Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V Rabat*

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 Fac. Méd. Abulcassis Rabat*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim* Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine Pédiatrie
Pr. EL KHADER Khalid Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham* Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna Néphrologie
Pr. BENELBARHDADI Imane Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed* Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane* Radiologie
Pr. CHAT Latifa Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik Chirurgie-Pédiatrique Directeur Hôp. d'Enfants Rabat
Pr. EL OUNANI Mohamed Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said Pédiatrie -
Pr. GAZZAZ Miloudi* Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat
Pr. KABIRI EL Hassane* Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar Traumatologie orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim Chirurgie Vasculaire Périphérique - Doyen de la FMPR
Pr. MEDARHRI Jalil Chirurgie Générale
Pr. MOHSINE Raouf Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine Urologie
Pr. SABBABH Farid Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH 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
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie *V-D chargé Aff Acad. Est.*
Chirurgie Générale *Directeur de l' ERPLM*

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. 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 *Directeur HM Avicenne-Marrakech*
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
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*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie

Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. ZERAIDI Najia

Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
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
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

Rhumatologie
Hématologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie - Pédiatrie
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine

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

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. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
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. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal

Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp. des Spécialités Rabat*
Anesthésie Réanimation *Directeur de la Clinique Royale*
Anatomie *Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid*
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
Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Mars 2010

Pr. FILALI Karim*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*
Médecine Aéronautique

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. DAMI Abdellah*
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

Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Biochimie- Chimie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
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

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie

Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie <i>Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV</i>
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

JUIN 2013

Pr. BENALI Bennaceur

Médecine du Travail

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Traumatologie- Orthopédie

Pr. BOUCHIKH

Mohammed Chirurgie Thoracique

Pr. EL KABBAJ Driss*

Néphrologie

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Biochimie-Chimie

Pr. HARDIZI Houyam

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pr. HASSANI Amale*

Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila

Pneumologie

Pr. JEAIDI Anass*

Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad*

Génécologie-Obstétrique

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE

Pr. SEKKACH Youssef*

Médecine Interne

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*

Pédiatrie

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Médecine Légale

Pr. BEKKALI Hicham*

Anesthésie-Réanimation

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Biochimie-Chimie

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Anatomie

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Radiothérapie

Pr. FEJJAL Nawfal

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Pr. JAHIDI Mohamed*

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Pr. LAKHAL Zouhair*

Cardiologie

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Anesthésie-Réanimation

Pr. RAMI Mohamed

Chirurgie pédiatrique

Pr. SABIR Maria

Psychiatrie

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Dermatologie

Pr. TAHIRI Latifa

Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Oto-Rhino-Laryngologie

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 Hygiène
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

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 Hygiène
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*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie Pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Oto-Rhino-Laryngologie
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM*

Radiothérapie

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

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 <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique (<i>mis en disponibilité</i>)
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

Le Doyen



DEDICACES

Au nom d'Allah

Le tout miséricordieux, le tout puissant,
Que la paix soit sur le sceau des prophètes Mohammad, sa noble famille, ses compagnons ainsi que tous ceux qui l'ont
suivi et le suivent encore jusqu'au jour du jugement dernier.

Louange à Dieu, Qui a toujours exaucé mes prières aux chaudes larmes, qui m'a donné la force pour survivre, l'audace
pour dépasser toutes les difficultés, et la patience d'aller jusqu'au bout du rêve.

الحمد لله أولا وأخرا، الحمد لله أداء وقضاء، الحمد لله صباحا مساء

الحمد لله الذي قر عيني وأهلي بتخرجي، والشكر لله الذي أعانني، وعلى طريق العلم صبرني

A mon très cher père El Hassan SAKIM,

Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, je tiens à honorer l'homme que tu es.
Grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je suis tellement fière d'être ta fille et d'avoir été
élevée par un homme aussi exceptionnel que toi. Tu as inculqué en moi des valeurs et des principes qui me guideront tout
au long de ma vie.

Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension... Ton soutien fut une lumière dans tout mon
parcours.

Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation et ma formation.
Je t'aime plus que tout et j'implore le tout puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une longue heureuse vie.

A ma très chère maman Bahija LAHLOU,

Quoi que je dise ou je fasse, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton 'Reda' me couvre, ta bienveillance me
guide et ta présence à mes côtés a été toujours source de réconfort pour moi.
Merci maman pour la personne si patiente que tu es ... Merci pour tout ce que tu as enduré pour nous élever et éduquer.
J'espère être la fille que tu as voulu que je sois, et je m'efforcerai d'être digne de ce que tu auras souhaité que je sois.
Que Dieu te garde et t'accorde sérénité d'esprit et une longue vie afin que je puisse à mon tour te combler.

Je t'aime Mamaty♡

A la mémoire de ma grand-mère paternelle Maryam SAKIM,

« Mi », le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur ensemble, et te dire que j'ai enfin terminé mes longues
études comme tu as tant espéré et attendu. Ta mémoire restera gravée dans nos cœurs pour toujours.

Puisse Dieu tout puissant t'accorder sa clémence et sa miséricorde, et t'accueillir dans son saint paradis.

A mon cher frère Oussama SAKIM,

Et voilà enfin « Hajoura » est devenue pharmacienne. Je me souviens encore du jour où tu m'as annoncé que j'avais réussi
le concours d'accès à la pharmacie. C'était l'un des moments les plus heureux de ma vie et tu as été le premier à partager
ma joie.

Tu as été un frère exemplaire, un ami fidèle et un partenaire de crime sans égal, et je ne peux que te remercier pour tout
cela.

Que ce travail soit l'expression de mon grand attachement et amour pour chaque aventure partagée ensemble, pour chaque
secret gardé ensemble, pour chaque rire, et chaque larme.

Je souhaite que Dieu te guide et illumine ton chemin, que ta vie soit remplie de bonheur, de réussite et de prospérité.

A mes chers petits frères Saad SAKIM et Ilyass SAKIM,

« Saaido » et « Alloussa Baby », Que cette dédicace soit le témoignage de mon amour éternel pour vous et de mon souhait
pour votre succès et votre bonheur. J'espère vous voir réaliser tous vos rêves et ambitions.

A ma tendre grand-mère maternelle Fatima SBAHI,

Cette dédicace est pour toi, ma très douce « Mi », pour honorer tout l'amour, la bonté et la gentillesse que tu as apportés
dans nos vies.

Tu es toujours là pour nous, avec un sourire chaleureux, un câlin doux et un mot de réconfort. Tu nous as appris à être
patients, tolérants et aimants, à travers ton propre exemple de vie.

Que dieu me te garde pour toujours, heureuse et en bonne santé.

A mes chers grands-pères Ahmed LAHLOU et Abdennebi SAKIM,

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 ma tante chérie Rokia SAKIM,

Merci tante mille fois pour ton aide si précieuse, ta générosité et ton soutien durant les moments difficiles. Tu étais et tu seras toujours source de courage et de confiance pour toute la famille.

Que ce travail soit le meilleur cadeau que je puisse t'offrir en gage de mes sentiments d'amour et de respect les plus profonds.

J'implore dieu qu'il t'apporte bonheur, et t'accorde une longue vie Incha'Allah.

A mon oncle Ibrahim SAKIM, et sa femme Fatiha,

Je ne trouve pas assez de mots pour exprimer mes sentiments d'estime, de respect envers vous. Cette dédicace est une humble reconnaissance de votre amour, votre encouragement et soutien tout au long de mon parcours.

Que Dieu vous procure santé et prospérité.

A ma chère tante Touria LAHLOU et son mari Saïd SAKIM,

Je te remercie « Khalti zewina » pour la personne aussi généreuse et douce que tu es, pour tous les bons moments de joie et de rires que nous avons partagés ensemble, ils resteront à jamais gravés dans ma mémoire et dans mon cœur.

Veillez percevoir à travers ce travail, l'expression de ma profonde affection et énorme respect.

Que dieu vous protège et vous assure une bonne santé.

**A ma cousine Dr Fadwa SAKIM, son mari Abdeljalil,
et leur chouchous NADINE et SAMI,**

Je suis heureuse de pouvoir partager ce moment de joie avec vous. Il me semble que c'était hier que j'ai assisté à ta soutenance de thèse chère cousine, et aujourd'hui c'est à moi le tour pour jouir ce bonheur ensemble.

Je tiens à travers cette dédicace de vous exprimer tout l'amour que je vous porte, et à vous souhaiter encore plus de bonheur et de réussite dans votre vie personnelle et professionnelle.

**A mon oncle Younes LAHLOU, sa femme Naima, et leur enfants KaWtar,
Fatima-ezzahra et Abderrahmane,**

En témoignage de ma gratitude, et de mon affection la plus sincère, je vous dédie ce travail.

Que dieu vous protège de tout préjudice et vous procure bonheur et prospérité.

A mon oncle Nabil LAHLOU,

Que cette dédicace soit l'expression de mon affection cher oncle. Que dieu te guide vers son chemin et t'accorde de merveilleuses choses dans l'avenir Incha'Allah.

A ma chère cousine Chaimae MERBAH,

A la plus belle cousine dans le monde que je dédie cette thèse, en hommage aux moments précieux qu'on garde ensemble depuis notre enfance. Pour moi, tu es bien plus qu'une simple cousine, tu es une confidente, une conseillère, même une sœur.

Je te remercie du fond du cœur pour toutes les conversations, les encouragements, les secrets et les sourires partagés.

Que notre relation continue de s'épanouir et de nous apporter de nombreux moments de bonheur et de complicité.

A ma chère amie Dr Hajar MARAJI,

En témoignage de l'amitié profonde et authentique qui nous unit depuis le collège, ainsi que de tous les souvenirs inoubliables que nous partageons, je tiens à te dédier ce travail et à te souhaiter un avenir florissant, et une vie pleine de santé et de bonheur, chère médecin.

**A mes chères amies Asmaa MASBAH, Yousra BRITEL, Nouhaila HAMDINA
et Siham MHANI,**

En souvenir des moments agréables qu'on a vécu ensemble. Je dédie ce travail à toutes nos préparations, nos nuits blanches, nos larmes, nos fous rires, nos déceptions, et nos éclats de joie.

Que Dieu préserve notre amitié et nous guide vers de nombreux autres chapitres remplis de complicité, et de bonheur.

A mes amies Hafsa BOULAICH, Oumnia BELHAQ, Nada TARAOUI, Siham BENKHAK, et Karima FERDAOUS,
Je vous souhaite un avenir plein de succès et du bonheur.

A tous mes oncles, et mes tantes

Mes cousins et cousines

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon amour et mon affection indéfectible.

A tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.

Je dédie ce travail à toute personne m'ayant consacré un moment pour m'aider, me conseiller, m'encourager ou simplement me sourire.





REMERCIEMENTS



À Notre maître et président du Jury du jury

Madame Pr. AIT EL CADI Mina

Professeur de toxicologie

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant aimablement la présidence de notre jury.

Vos qualités professionnelles nous ont beaucoup marqués mais encore plus votre gentillesse et votre sympathie. Votre enseignement restera pour nous un acquis de grande valeur.

Veillez accepter, cher maître, dans ce travail nos sincères remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons.

À notre maître et directeur de thèse

Madame Pr. SERRAGUI Samira

Professeur de pharmacologie

Nous vous remercions vivement de nous avoir fait l'insigne honneur de diriger ce travail, sans jamais épargner aucun effort pour nous guider dans le chemin sinueux de la recherche.

Sans votre clairvoyance, vos corrections méticuleuses, ce travail n'aurait pu être préparé et dirigé dans des conditions favorables. Nous n'oublierons jamais la gentillesse et la disponibilité dont vous avez fait preuve en nous accueillant en toutes circonstances.

Veillez chère professeur trouver dans ce travail l'expression de notre estime et nos sentiments les plus sincères.

À notre maître et juge de thèse

Monsieur Pr. EL HARTI Jaouad

Professeur de chimie thérapeutique

Nous sommes très honorés de vous avoir parmi ce jury de thèse.

Puisse ce travail témoigner de notre reconnaissance et de l'estime que nous portons à votre personne.

Veillez croire à nos sincères remerciements.





À notre maître et juge de thèse
Monsieur Pr. BOUATIA Mustapha
Professeur de chimie analytique

*C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse.
Votre modestie, votre sérieux et votre compétence professionnelle seront pour nous un exemple dans
l'exercice de notre profession.*

Veillez agréer, cher maître, nos dévouements et notre éternelle reconnaissance.

A toute l'équipe de la pharmacie CHAABIA ANASSI

Docteur Zoubeir ENNAKI ,

Mr Laarbi, Adnane, Touria, Hajja Rachida, Ahmed, Souad, Aatika, Abdelillah et Ikram,

*Je tiens à adresser mes plus sincères remerciements à la plus belle équipe d'officine dans le monde.
C'est grâce à votre collaboration que j'ai pu mener à bien mon étude.*

*Je vous remercie pour votre précieuse aide, votre soutien et votre amabilité, également pour tous les
moments de partage et de convivialité que nous avons eu ensemble durant mon stage.*

Puisse Dieu vous garde en bonne santé, et vous prêter longue vie pleine de bonheur et de succès.

A l'équipe de la pharmacie AL MANAR

Docteur Houda LAYOUSSIFI,

Souad, et Si Mohamed,

*Aucun mot aussi expressif qu'il soit, ne saurait exprimer à sa juste valeur l'ampleur de la gratitude
que j'ai pour vous. Vous étiez présents pour me soutenir, m'aider et me conseiller, et je vous serai
toujours reconnaissante.*

Je vous aime tous, et je vous dédie ce modeste travail.





***LISTE
DES ABREVIATIONS***

Abréviations

AA	: Acide arachidonique
AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMP	: Adénosine mono phosphate
ANSM	: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AR	: Arthrite rhumatoïde
ARA II	: Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
AVC	: Accident vasculaire cérébral
BDMARD	: Biologic Disease Modifying AntiRheumatic Drug
CHP	: Centre hospitalier provincial
CMIM	: Caisse mutualiste interprofessionnelle marocaine
CNOPS	: Caisse nationale des organismes de prévoyance sociale
CNSS	: Caisse nationale de sécurité sociale
COX	: Cyclo-oxygénase
COX-1	: Cyclo-oxygénase 1
COX-2	: Cyclo-oxygénase 2
COX-3	: Cyclo-oxygénase 3
CYP450	: Cytochrome P450
DCI	: Dénomination commune internationale
DMARD	: Disease Modifying AntiRheumatic Drug
FAR	: Forces armées royales
GC	: Glucocorticoïde
HTA	: Hypertension artérielle
IDM	: Infarctus de myocarde
IEC	: Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IgG	: Immunoglobuline G
IgE	: Immunoglobuline E

IL	: Interleukine
IL-1	: Interleukine-1
IL-2	: Interleukine-2
IL-6	: Interleukine-6
IL-17	: Interleukine-17
IPP	: Inhibiteur de pompe à protons
ISRS	: Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
LDA	: Low dose of aspirin
LES	: Lupus érythémateux systémique
NF	: Nuclear Factor
OCP	: Office chérifien des phosphates
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PG	: Prostaglandine
PGE2	: Prostaglandine E2
PGI2	: Prostacycline
PR	: Polyarthrite rhumatoïde
PRR	: Pattern Recognition Receptor
RLR	: Retinoic acid-inducible Gene-I-like Receptor
RMA	: Royale marocaine d'assurance
RP	: Rhumatisme psoriasique
SA	: Spondylarthrite ankylosante
SI	: Système immunitaire
SNC	: Système nerveux central
SOPK	: Syndrome des ovaires polykystiques
TLR	: Toll-like Receptor
TNF	: Tumor Necrosis Factor
TX	: Thromboxane
TXA2	: Thromboxane A2



***LISTE
DES ILLUSTRATIONS***

Liste des figures

Figure 1: Schématisation de la réaction inflammatoire	7
Figure 2: Voies de métabolisme de l'acide arachidonique conduisant aux différents médiateurs de l'inflammation	10
Figure 3: L'inflammation aiguë et chronique	13
Figure 4: Structure chimique des glucocorticoïdes naturels et synthétiques	15
Figure 5: Voies biochimiques du processus d'inflammation et points cibles des AINS	18
Figure 6: Inhibition thérapeutique du TNF	22
Figure 7: Cibles des biothérapies anti-inflammatoires	24
Figure 8: Répartition des patients en fonction des tranches d'âge.....	42
Figure 9: Répartition des patients en fonction du sexe.	43
Figure 10: Répartition des patients en fonction du lieu d'habitat.	44
Figure 11: Répartition des patients en fonction de régime d'assurance maladie.	45
Figure 12: Répartition des médecins prescripteurs en fonction de leurs spécialités.	46
Figure 13: Répartition des patients en fonction de type de pathologie faisant l'objet de consultation chez le médecin.	47
Figure 14: Répartition des pathologies en fonction de leurs dates de début.....	48
Figure 15: Répartition du traitement en fonction des différentes molécules d'AINS prescrites.	49
Figure 16: Répartition du traitement prescrit en fonction de la voie d'administration.	50
Figure 17: Répartition du traitement prescrit en fonction de la posologie.	51
Figure 18: Répartition du traitement prescrit en fonction de la durée.....	52
Figure 19: Répartition du traitement prescrit en fonction de la présence ou non d'IPP.....	53
Figure 20: Répartition des patients en fonction de leurs comorbidités.	54
Figure 21: Répartition des patients en fonction de la prise ou non d'un traitement médicamenteux associé.	55

Figure 22: Répartition des médicaments du système cardiovasculaire utilisés par les patients selon la classification ATC.....	57
Figure 23: Répartition des médicaments du système rénine angiotensine utilisés par les patients en fonction de leurs DCI.....	58
Figure 24: Répartition des patients en fonction des tranches d'âge.....	59
Figure 25: Répartition des patients en fonction du sexe.....	60
Figure 26: Répartition des patients en fonction du lieu d'habitat.....	61
Figure 27: Répartition des patients en fonction de régime d'assurance maladie.....	62
Figure 28: Répartition des patients en fonction de type de pathologie faisant l'objet de demande de l'AINS.....	63
Figure 29: Répartition des AINS dispensés en fonction de leur DCI.....	64
Figure 30: Répartition des AINS dispensés en fonction de leurs voies d'administration.....	65
Figure 31: Répartition des patients en fonction de la durée d'utilisation des AINS dispensés.....	66
Figure 32: Répartition des AINS dispensés en fonction de l'origine de l'automédication.....	67
Figure 33: Répartition des patients en fonction de leurs comorbidités.....	68
Figure 34: Répartition des patients en fonction de la prise ou non d'un traitement médicamenteux associé.....	69
Figure 35: Répartition des médicaments du système cardiovasculaire utilisés par les patients selon la classification ATC.....	71
Figure 36: Répartition des médicaments du système rénine angiotensine utilisés par les patients en fonction de leurs DCI.....	72

Liste des tableaux

Tableau 1: Principales formes d'AINS destinées à l'adulte commercialisées au Maroc	26
Tableau 2: AINS classés en fonction de leurs sélectivités COX	27
Tableau 3: Facteurs de risque de lésions gastro-intestinales associées aux AINS	35
Tableau 4: Médicaments utilisés par les patients pour traiter les comorbidités selon la classification ATC.	56
Tableau 5: Médicaments utilisés par les patients pour traiter les comorbidités selon la classification ATC.	70



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	3
I. PROCESSUS INFLAMMATOIRE	4
1. Généralités sur le mécanisme inflammatoire	4
2. Physiopathologie de l'inflammation	5
2.1. Phases de la réaction inflammatoire	5
2.1.1. Phase d'alarme	5
2.1.2. Phase de mobilisation	6
2.1.3. Phase de résolution	6
2.2. Médiateurs chimiques de l'inflammation	8
2.2.1. Peptides vasoactifs	8
2.2.2. Cytokines	8
2.2.3. Eicosanoïdes	8
2.2.4. Système de complément	11
3. Formes cliniques de l'inflammation	11
3.1. Inflammation aiguë	12
3.2. Inflammation subaigüe	12
3.3. Inflammation chronique	12
II. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE L'INFLAMMATION	14
1. Thérapie classique	14
1.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens	14
1.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens	17
1.3. Anti-inflammatoires d'action lente	19
1.3.1. Méthotrexate	20
1.3.2. Hydroxychloroquine	20
1.3.3. Sulfasalazine	20
2. Thérapie innovante : La biothérapie	21

2.1. Anti-TNF	21
2.2. Inhibiteurs de l'Interleukine-6	23
2.3. Inhibiteurs de l'Interleukine-1	23
2.4. Inhibiteurs de l'Interleukine-17	23
III. ANTI-INFLAMMATOIRES NON STERODIENS	25
1. Classification	25
1.1. Classification chimique	25
1.2. Classification selon la sélectivité d'inhibition de la COX	27
1.3. Classification selon la demi de vie	28
2. Voies d'administration	28
3. Pharmacocinétique	28
3.1. Absorption	28
3.2. Distribution	29
3.3. Métabolisme	30
3.4. Elimination	30
4. Pharmacodynamie	31
4.1. Action anti-inflammatoire	31
4.2. Action antalgique	31
4.3. Action antipyrétique	32
4.4. Action sur la coagulation	32
5. Indications et contre-indications	33
5.1. Indications	33
5.2. Contre-indications	33
5.3. Précautions d'emploi	34
6. Principaux effets indésirables	34
6.1. Effets indésirables digestifs	34
6.2. Complications rénales	36
6.3. Complications cardiovasculaires	36
6.4. Réactions d'hypersensibilité	36

6.5. Autres effets indésirables	37
PARTIE PRATIQUE	38
1. INTRODUCTION	39
2. OBJECTIF DE L'ETUDE	39
3. MATERIELS ET METHODES	39
3.1. Caractéristiques de l'étude	39
3.1.1. Type	39
3.1.2. Lieu et durée	40
3.2. Population étudiée	40
3.2.1. Critères d'inclusion	40
3.2.2. Critères de la non inclusion	40
3.3. Considérations éthiques	40
3.4. Déroulement de l'étude	40
4. RESULTATS	42
4.1. AINS dispensés sous prescription médicale	42
4.1.1. Patient	42
4.1.1.1. Age	42
4.1.1.2. Sexe	43
4.1.1.3. Lieu d'habitat	44
4.1.1.4. Régime d'assurance maladie	45
4.1.1.5. Médecin prescripteur	46
4.1.1.6. Pathologie faisant l'objet de prescription de l'AINS	47
4.1.1.7. Date de début de la pathologie	48
4.1.2. AINS prescrit	49
4.1.2.1. Molécule prescrite	49
4.1.2.2. Voie d'administration	50
4.1.2.3. Posologie	51
4.1.2.4. Durée de traitement	52
4.1.2.5. Prescription d'IPP	53

4.1.3. Comorbidités et traitement en cours	54
4.1.3.1. Comorbidités	54
4.1.3.2. Traitement en cours	55
4.2. AINS dispensés sans prescription médicale (Automédication)	59
4.2.1. Patients	59
4.2.1.1. Age	59
4.2.1.2. Sexe	60
4.2.1.3. Lieu d'habitat	61
4.2.1.4. Régime d'assurance maladie	62
4.2.1.5. Pathologie faisant l'objet d'utilisation d'AINS	63
4.2.2. AINS dispensé	64
4.2.2.1. Molécule délivrée	64
4.2.2.2. Voie d'administration	65
4.2.2.3. Durée d'utilisation	66
4.2.2.4. Origine de l'automédication	67
4.2.3. Comorbidités et traitement en cours	68
4.2.3.1. Comorbidités	68
4.2.3.2. Traitement en cours	69
5. DISCUSSION	73
5.1. Caractéristiques des patients	73
5.2. Caractéristiques de la prescription	74
5.3. Caractéristiques de l'automédication	77
5.4. Comorbidités et traitement en cours	79
CONCLUSION	81
RESUMES	84
ANNEXES	88
BIBLIOGRAPHIE	94



INTRODUCTION

Comme toute maladie, la douleur nécessite un traitement adapté à ses caractéristiques physiopathologiques et à son intensité [1]. En effet, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande l'utilisation de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pour le traitement des douleurs légères, modérées et graves [1].

Ces médicaments sont très utilisés à l'échelle internationale, qu'ils soient délivrés sur prescription médicale ou consommés en automédication. Plus de 300 millions de personnes à travers le monde utilisent les AINS, dont 30 millions en consomment quotidiennement et 40% des utilisateurs ont plus de 60 ans [2].


Au Maroc, ils se classent au septième rang parmi toutes les classes thérapeutiques en termes de nombre d'unités vendues, avec environ 16 millions d'unités vendues chaque année, ce qui représente environ 7% des ventes de médicaments dans notre pays [3].

Ils sont principalement utilisés pour soulager la douleur dans les maladies inflammatoires chroniques des articulations. Ils agissent en inhibant les enzymes cyclo-oxygénase 1 (COX-1) et cyclo-oxygénase 2 (COX-2) et empêchant ainsi la production de prostanoides actifs qui sont nécessaires à la voie inflammatoire innée [4].

L'efficacité analgésique de cette classe pharmacologique n'est plus remise en question. Cependant, malgré leur efficacité dans le traitement des affections inflammatoires, les AINS peuvent être pourvoyeurs d'effets indésirables graves, affectant principalement les systèmes gastro-intestinal, cardiovasculaire et rénal. Le risque des effets indésirables augmente avec des doses plus élevées et une utilisation à plus long terme [5].

Vu la fréquence de plus en plus élevée de la dispensation des AINS dans les officines, il nous a paru important de réaliser une étude sur l'utilisation de cette classe thérapeutique dans le cadre de prescription médicale et d'automédication.

Notre travail est divisé en deux parties. La première est bibliographique, et vise à mettre le point sur le processus inflammatoire, et sur les propriétés pharmacologiques des AINS. Cette partie sera suivie par une étude du terrain réalisée dans une officine à Casablanca auprès des patients. Son objectif principal était de décrire le phénomène de consommation des AINS délivrés sous et sans ordonnance médicale.



***PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE***

I. PROCESSUS INFLAMMATOIRE :

1. Généralités sur le mécanisme inflammatoire :

La description de l'inflammation remonte selon l'historique aux anciennes cultures égyptienne et grecque, bien que ces premières perceptions aient été largement basées sur l'intuition plutôt que sur une enquête scientifique organisée [6].

L'inflammation est définie comme la réponse immédiate et non spécifique aux organismes envahissants, corps étrangers, cellules nécrotiques, irritants, ou cellules néoplasiques. Cette réponse immunitaire innée implique une action coordonnée des cellules immunitaires, de la paroi des vaisseaux et des médiateurs humoristiques [7].

Les réponses vasculaires comprennent une augmentation de la perméabilité et changements dans les propriétés endothéliales qui favorisent l'adhérence et la diapédèse de diverses cellules immunitaires [7].

Le phénomène inflammatoire représente donc une stratégie défensive. C'est un mécanisme fondamental pour le nettoyage de l'agent infectieux et la réparation des tissus [8].

Une réponse inflammatoire typique comprend quatre composantes :

- Les inducteurs inflammatoires : selon le type d'infection (bactérienne, virale, fongique ou parasitaire).
- Les capteurs qui détectent les inducteurs inflammatoires : ces capteurs sont des récepteurs du système immunitaire inné, comme les Toll-like Receptor (TLR), les Retinoic acid-inducible Gene-I-like Receptor (RLR)...
- Des médiateurs inflammatoires induits par les capteurs comme les cytokines, les chimiokines et le système complémentaire.
- Des tissus cibles qui sont touchés par le médiateur inflammatoire [9].

Chaque composant se présente sous de multiples formes et leurs combinaisons fonctionnent dans des voies inflammatoires distinctes [9].

La réponse inflammatoire contrôlée est bénéfique, mais lorsqu'elle ne parvient pas à s'apaiser, l'émergence consécutive d'une inflammation non résolue conduit à la pathogenèse du cancer, de l'athérosclérose, de la polyarthrite rhumatoïde (PR), obésité, maladie pulmonaire obstructive chronique, diabète sucré, asthme, maladie inflammatoire de l'intestin, sclérose en plaques et les maladies neurodégénératives, y compris la maladie d'Alzheimer [10].

2. Physiopathologie de l'inflammation :

Le mécanisme de l'inflammation représente une chaîne de réponses organisées et dynamiques comprenant des événements cellulaires et vasculaires avec des sécrétions humorales spécifiques [11].

Ces voies impliquent un changement de localisation physique des globules blancs (monocytes, basophiles, et neutrophiles), du plasma et des liquides au site d'inflammation, ainsi un groupe de médiateurs sécrétés et d'autres molécules de signalisation tels que l'histamine, les prostaglandines (PG), les leucotriènes... sont libérés par les cellules de défense immunitaire [11].

2.1. Phases de la réaction inflammatoire :

L'inflammation est caractérisée par trois phases séquentielles :

- 1) La phase d'Alarme
- 2) La phase de Mobilisation
- 3) La phase de Résolution

2.1.1. Phase d'alarme :

Dans la phase d'alarme, qui se produit dans des minutes à des heures après l'exposition à des stimuli inflammatoires, des molécules libérées par les pathogènes envahissants (modèles moléculaires associés aux pathogènes) ou en raison de dommages tissulaires (modèles moléculaires associés aux dommages) se lient aux récepteurs transmembranaires et cytoplasmiques, connus sous le nom de récepteurs de reconnaissance de modèle (PRR) [12].

Les PRR stimulent les cellules inflammatoires, y compris les fibroblastes, les macrophages et les mastocytes [12].

Les cellules inflammatoires stimulées libèrent à leurs tours des médiateurs inflammatoires solubles, comme l'histamine, des PG comme la PGE2, les leucotriènes comme la leucotriène B4 et les cytokines inflammatoires comme interleukine (IL) : IL-1, IL-6 et facteur de nécrose tumorale (TNF) [12].

2.1.2. Phase de mobilisation :

Dans la phase de mobilisation, qui dure des heures à des jours, les médiateurs inflammatoires libérés par les cellules inflammatoires induisent l'expression de E-selectin, qui favorise l'attachement des leucocytes (neutrophiles et monocytes) aux cellules endothéliales des vaisseaux sanguins [12].

Cette adhésion à l'endothélium, est nécessaire aux leucocytes pour passer à travers la paroi des vaisseaux sanguins et migrer vers le site inflammatoire [12].

L'immunité innée va permettre par la suite l'élimination directe de pathogène, mais va également déclencher la réponse adaptative pour l'éradication du danger [13].

2.1.3. Phase de résolution :

C'est la phase responsable de la désactivation de l'inflammation. Elle est caractérisée par une séquence d'événements coordonnés par un ensemble complexe de médiateurs qui régulent les événements cellulaires nécessaires pour éliminer les cellules inflammatoires des sites d'infection ou de blessure afin de rétablir la fonction tissulaire [14]. La dérégulation de ce processus peut entraîner une inflammation chronique incontrôlée [15].

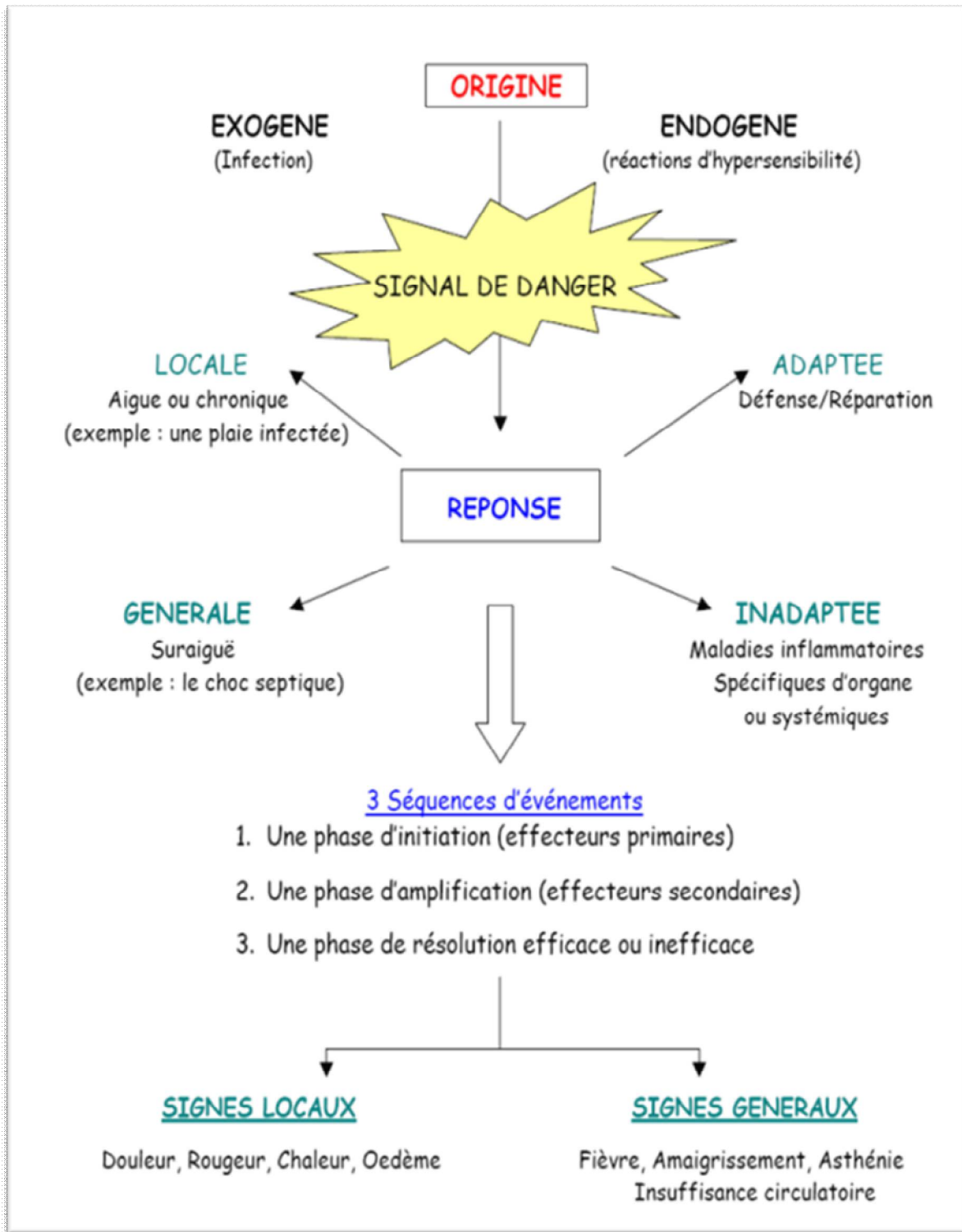


Figure 1: Schématisation de la réaction inflammatoire [16].

2.2. Médiateurs chimiques de l'inflammation :

L'inflammation est fortement régulée par une multitude de médiateurs et de régulateurs qui comprennent :

- Les peptides vasoactifs
- Les cytokines
- Les Eicosanoïdes
- Le système de complément
- Des facteurs de croissance [17].

2.2.1. Peptides vasoactifs :

L'histamine et la sérotonine sont libérées des mastocytes et des plaquettes et peuvent être identifiées tôt au cours de l'inflammation aiguë [18].

Ces deux amines provoquent une vasodilatation et une perméabilité accrue et sont probablement les principaux agents responsables de la phase immédiate de la réponse inflammatoire aiguë [18].

2.2.2. Cytokines :

Les cytokines sont des modulateurs inflammatoires clés, s'engageant dans une inflammation aiguë et chronique à travers un réseau d'interactions aux multiples facettes et souvent apparemment opposées. Ils agissent en se liant à leurs récepteurs et sont cruciales pour préserver l'équilibre du système immunitaire (SI) [17].

Ils sont présentés principalement par : Les IL , TNF, et les interférons [19].

2.2.3. Eicosanoïdes :

Les eicosanoïdes sont des molécules de signalisation bioactives amphipathiques dérivées de l'oxydation de l'acide arachidonique (AA) et d'autres acides gras polyinsaturés similaires [20].

Ils sont importants pour le maintien et l'amplification de la réponse inflammatoire, et aussi pour la résolution de l'inflammation [19].

Ils comprennent :

- Les PG et les thromboxanes (TX) sont synthétisés par la voie de la COX.
- Les leucotriènes, les lipoxines et les acides hydroxyeicosatétraénoïques sont synthétisés par la voie de la lipo-oxygénase.
- Les acides époxyeicosatriénoïques sont synthétisés par la voie cytochrome P450 (CYP450) [21].

Figure 2 / Structure des phospholipides membranaires et métabolisme de l'acide arachidonique conduisant aux multiples familles de médiateurs lipidiques de l'inflammation.

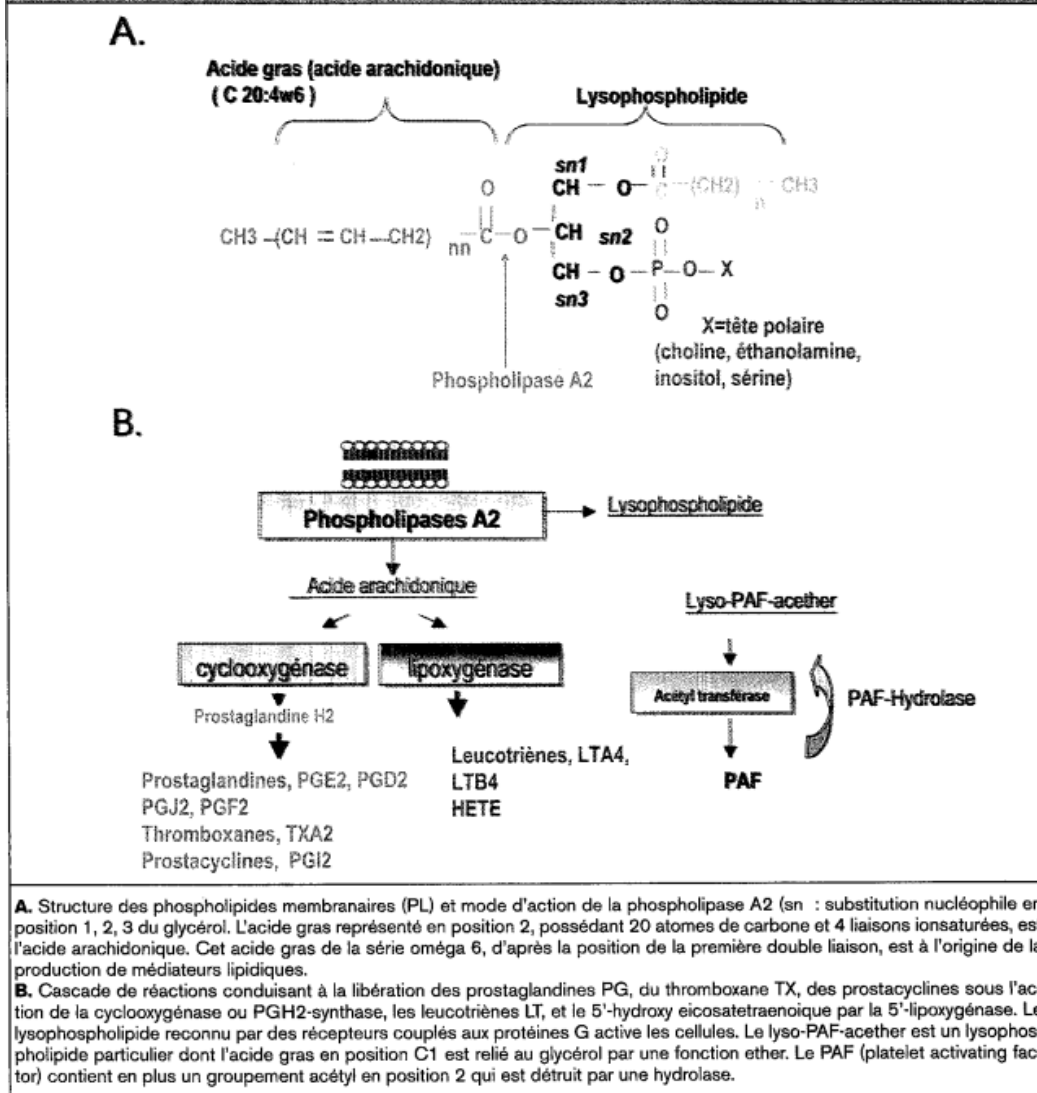


Figure 2: Voies de métabolisme de l'acide arachidonique conduisant aux différents médiateurs de l'inflammation [22].

L'AA est libéré des composants phospholipidiques de la membrane cellulaire par l'enzyme phospholipase A2, puis par l'enzyme COX pour produire de la PGE2, un médiateur majeur des processus inflammatoires [23].

L'enzyme COX est associée à deux isomères distincts, COX-1 et COX-2. Alors que la COX2 joue un rôle plus important dans le développement de la douleur et de l'inflammation médiée par les PG, la COX-1 a une fonction plus "ménagère" et protège de nombreux processus physiologiques, tels que la muqueuse gastrique, et la perfusion rénale [23].

Les AINS inhibent les isoenzymes COX-1 et COX-2 à des degrés divers, réduisant ainsi la concentration de médiateurs inflammatoires [23].

2.2.4. Système de complément :

Le système complémentaire a été considéré comme une réponse efficace du SI inné capable d'éliminer une grande diversité d'agents pathogènes, y compris les bactéries, les virus et les parasites [9].

Il est composé de protéines plasmatiques, qui sont présentes sous forme inactive. Après l'activation, les produits générés par le système de complément facilitent le recrutement des cellules du SI vers le site des dommages pour éliminer l'agent pathogène par opsonisation ou destruction directe [9].

3. Formes cliniques de l'inflammation :

L'inflammation peut être divisé en trois types en fonction de la durée du processus qui répond à la cause préjudiciable :

1. Inflammation aiguë qui se produit immédiatement après la blessure et dure quelques jours.
2. Inflammation subaiguë qui est une période de transformation de l'aiguë au chronique qui dure de 2 à 6 semaines.
3. Inflammation chronique qui peut durer des mois ou même des années, lorsque l'inflammation aiguë ne parvient pas à s'installer [24].

3.1. Inflammation aigue :

L'inflammation aiguë est une réponse adaptative immédiate avec une spécificité limitée causée par plusieurs stimuli nocifs, tels que l'infection et les dommages tissulaires (nécrose tissulaire) [24].

Elle est habituellement de courte durée, de quelques minutes à quelques jours selon la gravité de la blessure [24]. Un cours prolongé est probablement un signe d'infection [25].

La réponse inflammatoire contrôlée est généralement bénéfique. Cependant, elle peut devenir nuisible si elle n'est pas régulée, comme dans le choc septique [24].

3.2. Inflammation subaigüe :

Il est possible que la réponse immunitaire de l'organisme maintienne une inflammation persistante, même après que la menace initiale ait disparu, l'inflammation se développera donc de la forme aigue à la forme subaiguë [26]. Ce processus de transition peut durer entre 2 et 6 semaines avant que l'inflammation ne devienne chronique [24].

3.3. Inflammation chronique :

L'inflammation chronique est aussi appelée inflammation lente, ou inflammation à long terme qui dure pendant des périodes prolongées de plusieurs mois à plusieurs années. Elle peut résulter de plusieurs causes, y compris :

- Échec de l'élimination de l'agent causant une inflammation aiguë comme les organismes infectieux, qui peuvent résister aux défenses de l'hôte et rester dans les tissus pendant une période prolongée.
- Exposition à un faible niveau d'une substance irritante ou étrangère particulière qui ne peut être éliminée par une dégradation enzymatique ou une phagocytose dans l'organisme.
- Trouble auto-immun dans lequel le SI reconnaît la composante normale du corps comme un antigène étranger, et attaque les tissus sains donnant lieu à des maladies telles que l'arthrite rhumatoïde (AR), le lupus érythémateux systémique (LES).

- Défaut dans les cellules responsables de la médiation de l'inflammation conduisant à une inflammation persistante ou récurrente.
- Épisodes récurrents d'inflammation aiguë.
- Les inducteurs inflammatoires et biochimiques provoquent un stress oxydatif et un dysfonctionnement mitochondrial tels que la production accrue de molécules de radicaux libres [27].

En général, l'étendue et les effets de l'inflammation chronique varient selon la cause de la blessure et la capacité du corps à réparer et à surmonter les dommages [27].

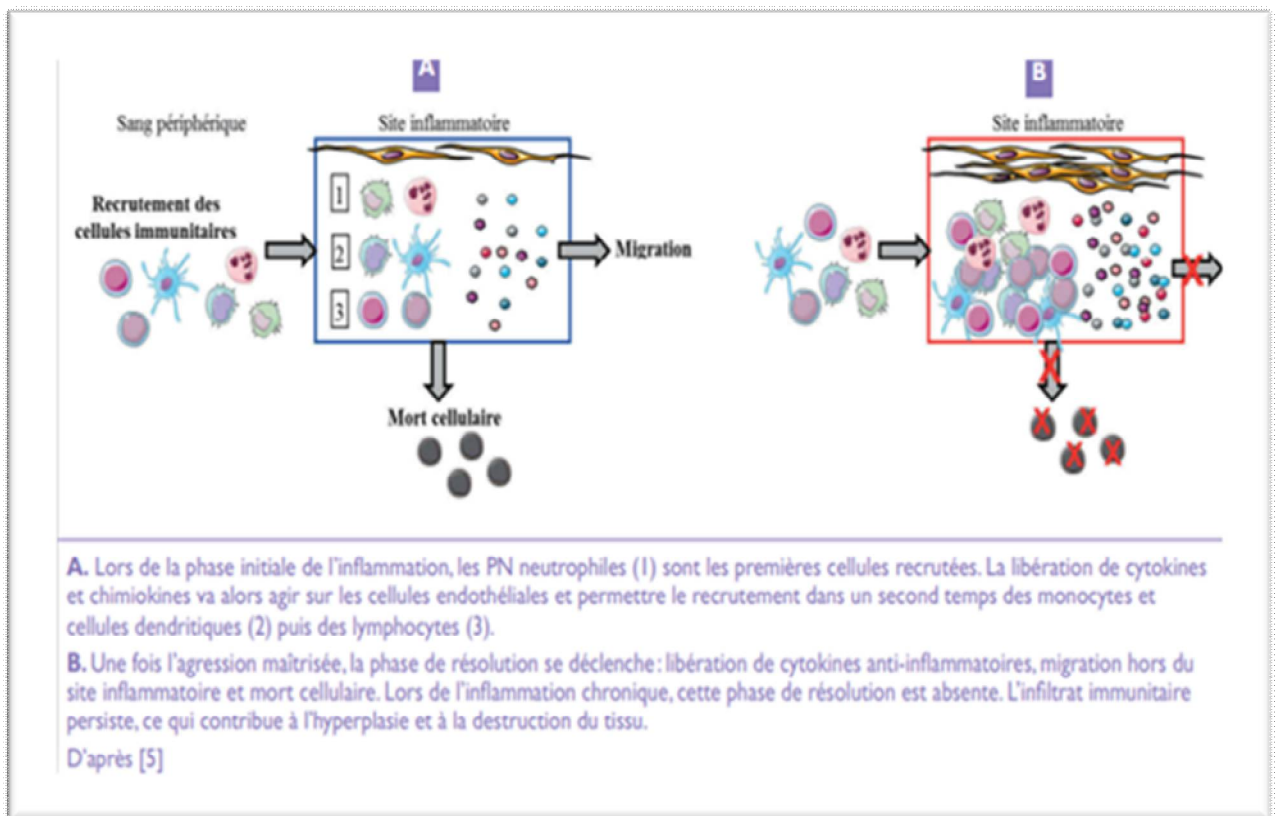


Figure 3: L'inflammation aiguë et chronique [13].

II. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE L'INFLAMMATION:

1. Thérapie classique :

1.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens :

Les glucocorticoïdes (GC) sont un groupe d'hormones dérivées du cholestérol sécrétées par les glandes surrénales. Ils sont impliqués dans la régulation de nombreux processus physiologiques, notamment l'utilisation de l'énergie, la réponse immunitaire, la tension artérielle, l'humeur, la mémoire et les réactions au stress [28,29]. Ils aident à maintenir le bon équilibre entre les médiateurs pro inflammatoires et anti-inflammatoires, qui peuvent être perturbés par des infections et des maladies graves [28].

Les corticoïdes peuvent être classés selon leur origine en corticoïdes naturels et synthétiques. Les GC dits naturels ou endogènes, sont les GC naturellement produits par le cortex surrénalien, comprennent le cortisol (le composé hormonal biologiquement actif) et le cortisone une forme biologiquement inactive de cortisol [30].

Or, les GC synthétiques constituent une classe importante d'agents pharmacologiques destinés à augmenter ou remplacer, en cas d'insuffisance surrénalienne, les propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives et les actions physiologiques des GC endogènes [28].

Ils peuvent également être classés en fonction du demi-de vie et donc de la durée d'action en corticoïdes d'action courte (prednisone, prednisolone, méthylprednisolone et deflazacort), d'action intermédiaire (paraméthasone et triamcinolone), et d'action longue (dexaméthasone et bétaméthasone)[31].

Les structures chimiques des GC sont semblables aux structures endogènes composés mais avec des modifications pour améliorer les propriétés thérapeutiques tout en minimisant les effets indésirables [28].

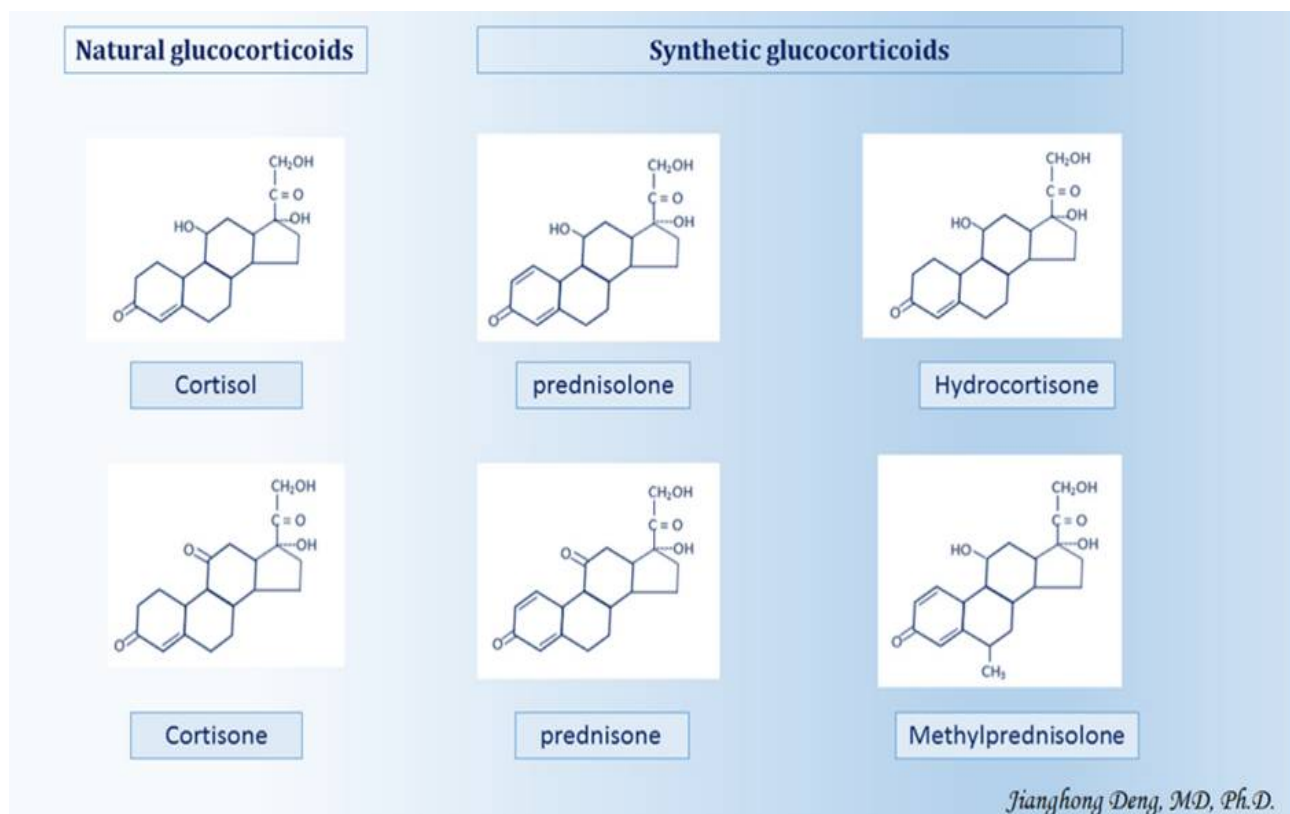


Figure 4: Structure chimique des glucocorticoïdes naturels et synthétiques [30].

Les corticostéroïdes produisent leur effet par de multiples voies à travers des mécanismes génomiques et non génomiques [32].

Le mécanisme d'action génomique est médié par le récepteur des GC, ce qui entraîne la plupart des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs [32]. Le récepteur des GC est situé à l'intérieur du cytoplasme et, lorsqu'il se lie, il se transpose rapidement dans le noyau, où il affecte la transcription des gènes et provoque l'inhibition de l'expression et de la traduction des gènes par les leucocytes inflammatoires et les cellules structurelles telles que l'épithélium. Cette action entraîne une réduction des cytokines pro-inflammatoires, des chimiokines, des molécules d'adhésion cellulaire et d'autres enzymes impliquées dans la réponse inflammatoire [32].

Le mécanisme non génomique d'autre part se produit plus rapidement et est médié par des interactions entre le récepteur intracellulaire des GC ou un récepteur des GC lié à la membrane. Quelques secondes à quelques minutes après l'activation du récepteur, une cascade d'effets est déclenchée, notamment l'inhibition de la phospholipase A2, qui est essentielle à la production de cytokines inflammatoires, l'altération de la libération d' AA et la régulation de l'apoptose dans les thymocytes [32].

Il est bien connu que les GC produisent un large éventail d'effets indésirables à de nombreux niveaux d'organes, et les enfants peuvent être plus vulnérables à ces effets que les adultes [30]. Certains effets indésirables comme la myopathie et l'hyperlipidémie se produisent avec de fortes doses de GC, tant que d'autres tels que l'inhibition de la croissance squelettique, l'ostéonécrose, la cataracte, de l'acné, des ecchymoses cutanées et un gain de poids, se produisent avec l'utilisation chronique de GC à faible dose [30].

Les mesures pour prévenir ou atténuer ces effets indésirables comprennent l'administration matinale de GC à action courte, des conseils diététiques, l'augmentation de l'activité physique, un suivi fréquent et l'adaptation des doses aux conditions cliniques du patient [31].

Les GC font partie d'un ensemble de traitements pour le processus inflammatoire, qui incluent également les AINS et d'autres médicaments antirhumatismaux.

1.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Les médiateurs de l'inflammation en général, et les PG surtout, provoquent l'inflammation, la douleur et la pyrexie dans l'organisme. La synthèse de ces médiateurs peut être efficacement bloquée par l'administration des AINS [33].

Les AINS constituent un groupe important et hétérogène de médicaments qui présentent un mécanisme d'action commun consistant à inhiber les enzymes responsables de la synthèse des prostanoïdes, les COX [34].

Les enzymes COX ont 3 isoformes différentes. La COX-1 est exprimée de manière constitutive dans la plupart des tissus sains, tandis que la COX-2 est une forme inductible exprimée dans les cellules inflammatoires en réponse à des stimuli pro-inflammatoires tels que des blessures, des endotoxines bactériennes, un agent promoteur de tumeur, etc. L'isoforme COX-3 récemment découverte, est une variante de la COX-1, qui est produite en particulier dans le cerveau [35].

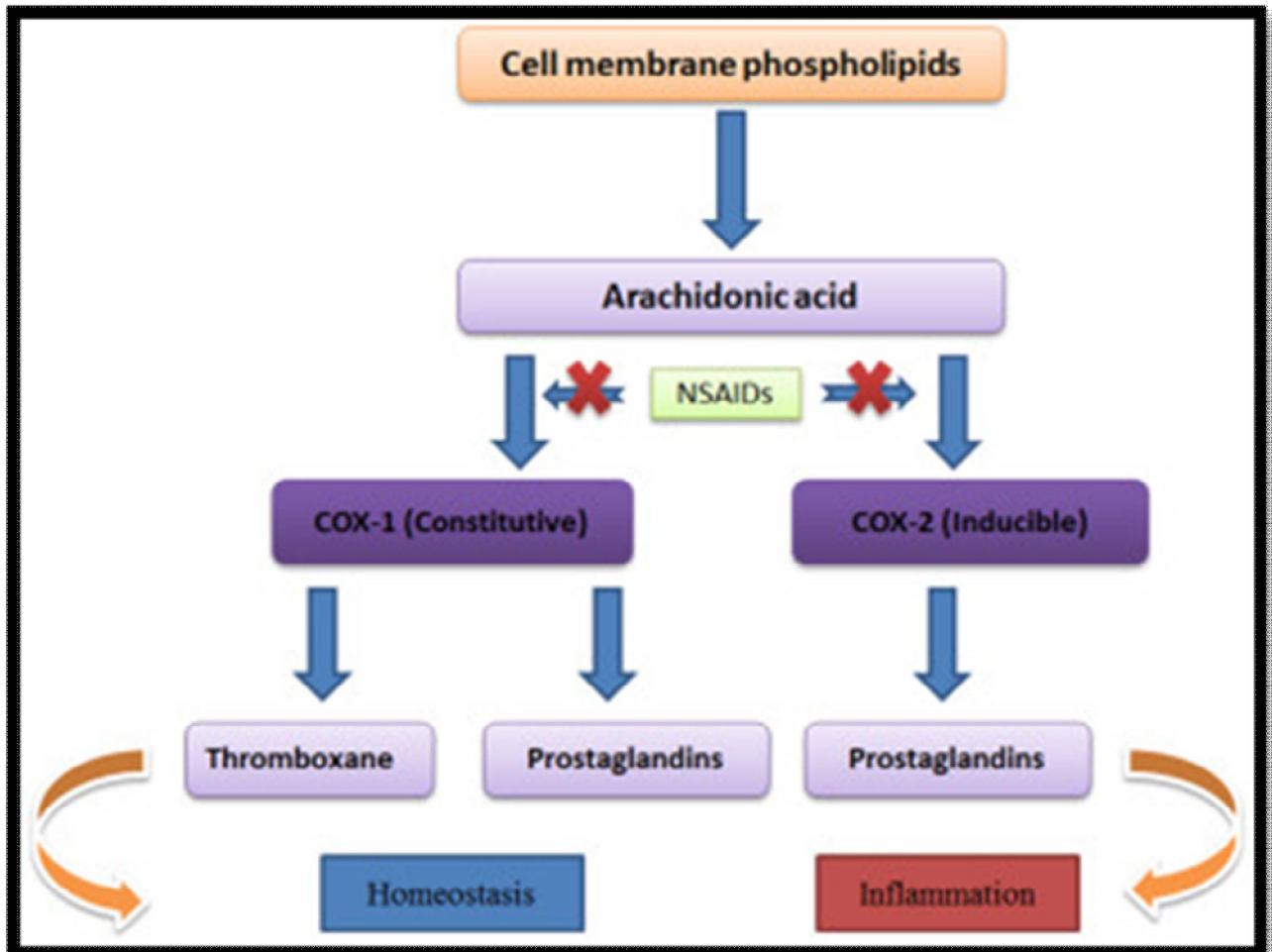


Figure 5: Voies biochimiques du processus d'inflammation et points cibles des AINS [36].

1.3. Anti-inflammatoires d'action lente :

L'expression "médicaments antirhumatismaux à action lente", ou les anti-inflammatoires d'action lente était une alternative, car contrairement aux médicaments symptomatiques, il fallait souvent plusieurs semaines, voire plusieurs mois, avant que l'efficacité de ces agents ne devienne reconnaissable, et encore plus longtemps pour atteindre les effets maximaux. Cependant, lorsqu'on utilise des produits biologiques qui ont un effet sur les changements structurels, et les réactifs de phase aiguë, on observe une amélioration clinique et sérologique rapide chez un nombre considérable de patients [37].

Le terme appropriée sera donc les médicaments modificateurs de la maladie, connu en anglais par "DMARDs" (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) [37].

Les antirhumatismaux modificateurs de la maladie (DMARD) sont une classe de médicaments indiqués dans le traitement des arthrites inflammatoires, notamment la PR, le rhumatisme psoriasique (RP) et la spondylarthrite ankylosante (SA). Ils peuvent également être utilisés dans le traitement d'autres troubles, notamment les maladies du tissu conjonctif telles que la sclérose systémique, LES, ainsi que dans le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin et de certains types de cancers [38].

Les DMARDs ne sont pas utilisés pour leur effet analgésique ou anti-inflammatoire immédiat, mais plutôt pour leurs effets bénéfiques à long terme en contrôlant l'activité de la maladie, ainsi pour la réduction de l'exposition à long terme à des médicaments tels que la prednisone, et les AINS [39].

Il existe deux types de DMARD : les biologiques et les non biologiques.

Les DMARD non biologiques ou conventionnels sont produits à partir de produits chimiques, tant que les DMARD biologiques sont des anticorps qui ressemblent à ceux fabriqués par l'organisme, mais ces anticorps sont créés en laboratoire [39].

Concernant les DMARDs conventionnels (ou non biologiques), il s'agit d'une classe hétérogène de médicaments comprenant le méthotrexate, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine et le léflunomide, qui sont plus fréquemment utilisés que d'autres agents présentant un profil d'efficacité et de sécurité moindre, tels que les sels d'or, l'azathioprine, la d-pénicillamine, la ciclosporine, la minocycline et le cyclophosphamide. Leurs mécanismes d'action entraînent une suppression non ciblée du SI hyperactif [40].

1.3.1. Méthotrexate :

Le méthotrexate est un antimétabolite utilisé à fortes doses comme chimio thérapeutique, et à faibles doses pour le traitement du psoriasis et de la PR [41].

Structurellement, le méthotrexate est un analogue de l'acide folique qui interfère avec l'activité de la dihydrofolate réductase, inhibant ainsi la synthèse des nucléotides et le métabolisme des purines. Par ces actions, il entraîne la libération d'adénosine, qui s'est avérée avoir des propriétés anti-inflammatoires directes [42].

Il convient de noter que de nombreux effets indésirables sont signalés de la prise de méthotrexate, tels que la perte de cheveux, la stomatite, les nausées et l'hépatotoxicité, qui peuvent être évités par la supplémentation prophylactique en folates (sous forme d'acide folique) [42].

1.3.2. Hydroxychloroquine :

La chloroquine et l'hydroxychloroquine, qui sont principalement utilisées comme médicaments antipaludiques, présentent également des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices qui rendent ces substances appropriées au traitement des cas légers de maladies arthritiques inflammatoires [42].

Par son mécanisme d'action, l'hydroxychloroquine semble inhiber le métabolisme des désoxyribonucléotides, altérer la présentation des antigènes et augmenter la stabilisation de la membrane lysosomale [43].

Les effets indésirables des désoxyribonucléotides sont principalement liés à l'appareil digestif comme la diarrhée et les nausées, et la rétinopathie [43].

1.3.3. Sulfasalazine :

La sulfasalazine est un DMARD généralement utilisé dans le traitement de la maladie du côlon irritable. Associé à des médicaments anti-inflammatoires, ce DMARD peut être utilisé pour traiter la PR [44].

C'est un promédicament qui est métabolisé in vivo par les bactéries intestinales en ses deux composants actifs -la sulfapyridine et l'acide 5-aminosalicylique- qui ont des propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices et antibiotiques [42].

Les effets secondaires typiques de la sulfasalazine comprennent la fatigue, les réactions du système nerveux central (SNC), les nausées, les douleurs abdominales (dyspepsie), la diarrhée, et les réactions d'hypersensibilité [42].

2. Thérapie innovante : La biothérapie :

Les médicaments biologiques antirhumatismaux modificateurs de la maladie (bDMARD) sont des substances thérapeutiques développées et fabriquées par des procédés biologiques à partir de sources humaines, animales ou micro organiques. Ils s'opposent aux médicaments synthétiques, qui sont fabriqués par des procédés chimiques [45].

Ces agents biologiques visent à modifier une étape spécifique de la pathogenèse de la réponse inflammatoire. Plus précisément, ils inhibent les cytokines pro-inflammatoires, telles que le TNF ou les molécules d'IL, entre autres mécanismes [46].

Les nouveaux DMARD biologiques sont considérés comme plus efficaces lorsque le traitement avec un DMARD conventionnel n'a pas réussi à contrôler la maladie soit en raison d'une résistance, soit à cause d'une marge de sécurité intolérable (niveau de toxicité). Ils ont un début d'action rapide par rapport aux DMARD classiques, en particulier les anti-TNF [47].

2.1. Anti-TNF :

Les inhibiteurs du TNF sont couramment utilisés comme traitement de première intention de la PR modérée à sévère, mais aussi pour d'autres maladies inflammatoires chroniques, telles que la maladie de Crohn, le psoriasis, le RP, la colite ulcéreuse, la SA et la PR juvénile [48,49].

Actuellement, il existe cinq anti-TNF autorisés : l'Infliximab, un anticorps monoclonal chimérique IgG anti-humain ; l'Etanercept, une protéine de fusion dimérique; l'Adalimumab, un anticorps monoclonal entièrement humain; le Golimumab ; et le Certolizumab [48].

Les agents anti-TNF sont généralement bien tolérés, les effets indésirables les plus courants étant mineurs et ne nécessitant pas l'arrêt du traitement. Cependant, des effets indésirables graves sont survenus, le plus fréquent étant celui d'infections sévères [50].

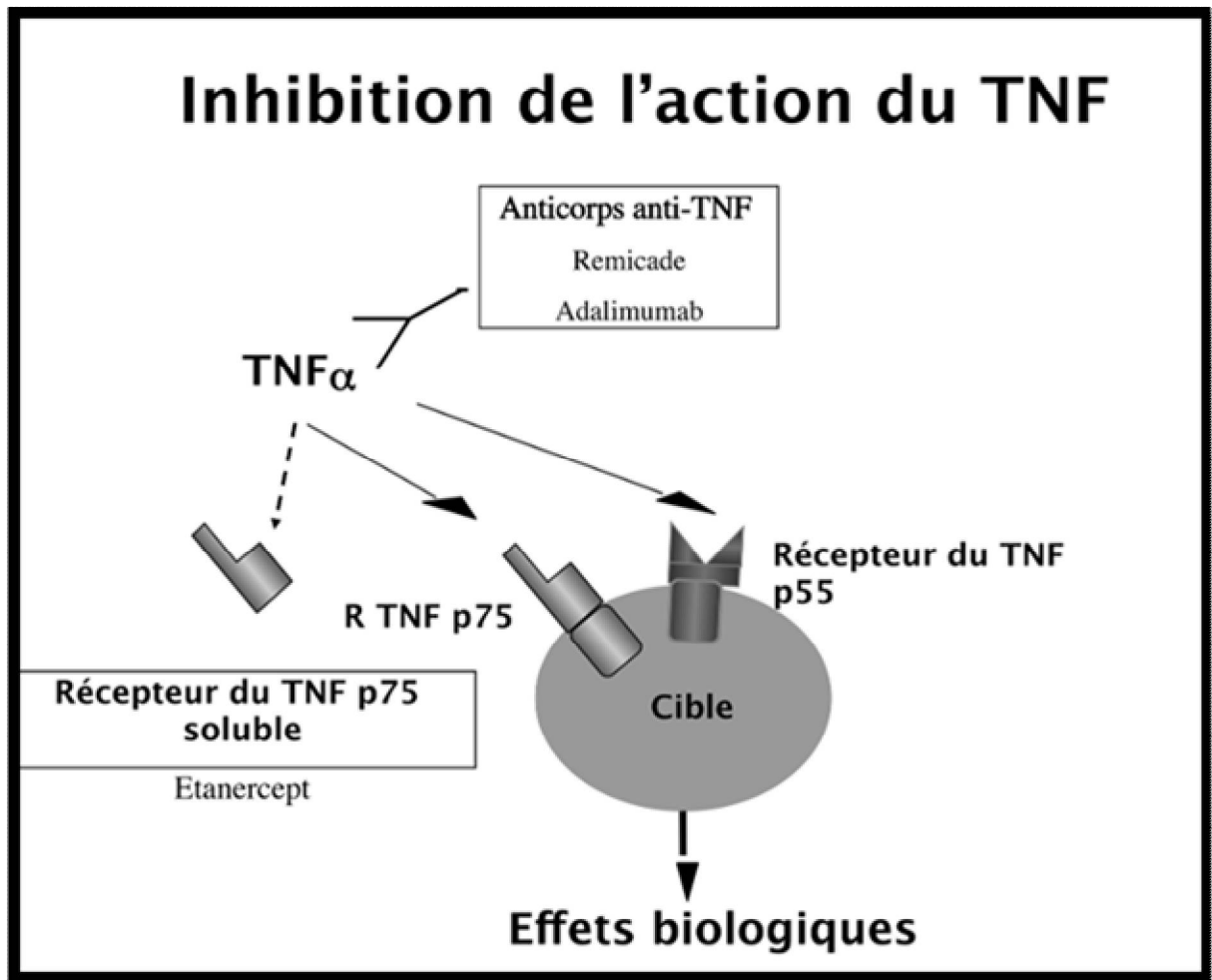


Figure 6: Inhibition thérapeutique du TNF [51].

2.2. Inhibiteurs de l'Interleukine-6 :

L'IL-6 est une cytokine prototypique du maintien de l'homéostasie. Cependant, la synthèse excessive et persistante de l'IL-6 a un effet pathologique sur, respectivement, le syndrome de réponse inflammatoire systémique aiguë et les maladies chroniques à médiation immunitaire [52].

L'inhibiteur de l'IL-6, le tocilizumab, un anticorps humanisé anti-récepteur de l'IL-6, est actuellement utilisé pour le traitement de la PR, de l'arthrite juvénile idiopathique et de la maladie de Castleman [52].

2.3. Inhibiteurs de l'Interleukine-1 :

Le membre de la famille de l'IL-1, l'IL-1 α , est une cytokine pro-inflammatoire ubiquitaire et essentielle. Cette IL joue un rôle central dans la pathogenèse de nombreuses affections caractérisées par une inflammation d'organe ou de tissu. Il s'agit notamment d'affections touchant les poumons et les voies respiratoires, de troubles cutanés inflammatoires, de coronaropathie, ainsi que d'affections multifactorielles complexes telles que le COVID-19, la maladie de Kawasaki, et le syndrome de Behçet [53].

Trois produits biologiques sont disponibles pour réduire les activités de l'IL-1 α : l'anticorps monoclonal Bermekimab, le récepteur soluble de l'IL-1 le Riloncept, et l'antagoniste du récepteur de l'IL-1, l'Anakinra [53].

2.4. Inhibiteurs de l'Interleukine-17 :

L'IL-17 est une cytokine pro-inflammatoire impliquée dans l'inflammation chronique survenant au cours de la pathogenèse de l'allergie, des tumeurs malignes et des maladies auto-immunes telles que la PR, la sclérose en plaques, LES et le psoriasis [54].

Les deux anticorps monoclonaux ciblant IL-17 sont le Sécukinumab et l'Ixékizumab [55].

Le profil d'innocuité de ces deux molécules est jugé comme acceptable, avec un seul effet indésirable observé dans la pratique : l'infection à Candida [55].

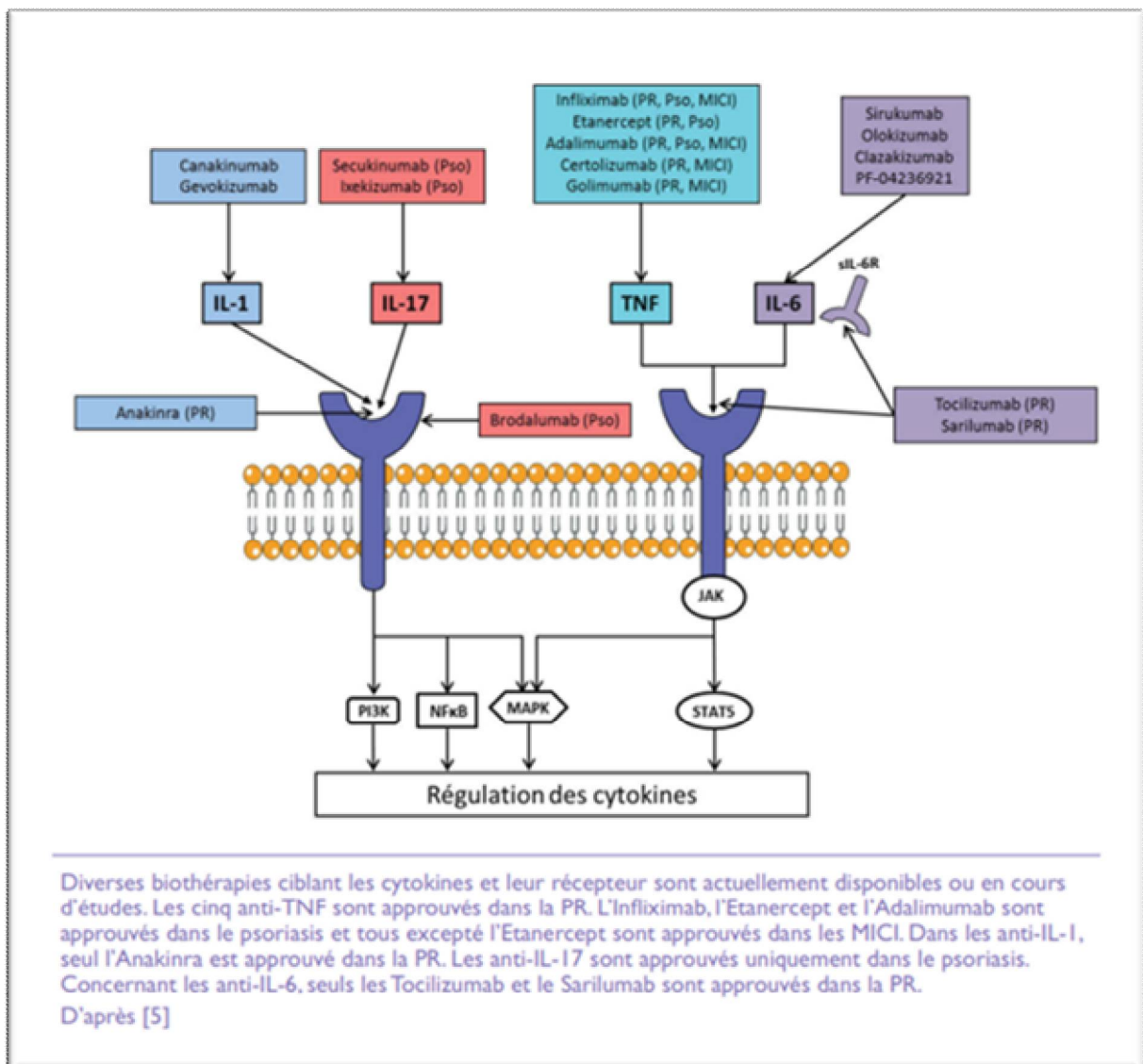


Figure 7: Cibles des biothérapies anti-inflammatoires [13].

Vu que notre thèse s'intéresse à étudier spécifiquement les AINS, on va détailler la classification, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et les effets indésirables de cette classe médicamenteuse.

III. ANTI-INFLAMMATOIRES NON STERODIENS :

1. Classification :

1.1. Classification chimique :

Les AINS peuvent être classés en plusieurs familles chimiques : salicylés, pyrazolés, indolés, acrylcarboxyliques, fénamates, oxicams, et coxibs.

Cette classification présente l'avantage de prévenir la prescription d'une molécule appartenant à la même famille que celle à laquelle un patient est allergique [3].

Famille chimique	Dénomination commune internationale	Spécialités*	Présentation en mg	
Salicylés	Acide acétylsalicylique	Aspirine Upsa	Cp eff 500-1000	
	Acétylsalicylate de lysine	Aspégic	Sachet 500-1000	
Pyrazolés	Phénylbutazone	Butazolidine	Cp 100 Suppo 250 IM 600	
Indolés	Indométacine	Indocid	Gel 25 Suppo 50-100	
	Sulindac	Arthrocin	Cp 200	
Aryl carboxyliques	Arylacétates	Diclofénac potassique	Cataflam	Cp 25-50
		Diclofénac sodique	Voltarène	Cp 25-50 Cp LP 100 Suppo 25-100 IM 75
		Aceclofénac	Airtal	Cp 50
	Arylpropioniques	Acide tiaprofénique	Surgam	Cp 100-200
		Kétoprofène	Profénid	Gel 50 Cp 100 Cp LP 200 Suppo 100 IM 100
			Bi-profénid	Cp 150
		Alminoprofène	Minalfène	Cp 300
		Fénoprofène	Nalgésic	Cp 300
		Ibuprofène	Algantil	Cp 200 Suppo 250
		Naproxène	Naprosyne	Cp 500-1000 Suppo 500
		Flurbiprofène	Cébutid	Gel 50-100 Suppo 100 Gel LP 200
		Fénamates	Acide méfénamique	Ponstyl
Acide niflumique	Nifluril		Gel 250	
Oxicams	Piroxicam	Feldène	Gel 10-20 Cp disp 20 Suppo 20 IM 20	
	Ténoxicam	Tilcotil	Cp 20 Suppo 20 IM 20	
	Méloxicam	Mobic	Cp 7,5-15	
Coxibs	Célécoxib	Celebrex	Cp 100-200	
	Rofécoxib	Vioux	Cp 12,5-25-50	

Tableau 1: Principales formes d'AINS destinées à l'adulte commercialisées au Maroc[3].

1.2. Classification selon la sélectivité d'inhibition de la COX :

En fonction de leur inhibition spécifique de l'isoenzyme COX et de leur structure chimique, les AINS sont classés en deux grandes classes : les AINS non sélectifs et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 [34].

Les AINS non sélectifs comprennent :

- L'aspirine et la sulfasalazine, qui sont des dérivés salicylés.
- Les dérivés indole-acétiques tels que l'indométacine et l'étodolac.
- Les dérivés de l'acide hétéroarylacétique tels que le diclofénac.
- L'ibuprofène et le naproxène font partie du groupe des acides arylpropioniques.
- Le piroxicam et le meloxicam sont des dérivés des acides énoliques [34].

Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ont constitué une percée en tentant d'obtenir une meilleure efficacité et une toxicité moindre. Malheureusement, leur effet cardiovasculaire délétère semble avoir stoppé leur progression. Ces inhibiteurs sélectifs de la COX-2 comprennent le rofécoxib, le célécoxib, le valdécoxib et l'étoricoxib, entre autres [34].

Même au sein de ces classifications, le degré et la durée de l'inhibition de la COX-1 par rapport à la COX-2 peuvent varier d'un formulaire à l'autre, ce qui entraîne une hétérogénéité observée dans les effets indésirables [56].

Inhibiteur non sélectif des COX-1 et inhibiteur de COX-2	Inhibiteurs préférentiels de <u>COX-2</u>	Inhibiteurs sélectifs de COX-2
Ibuprofène* Kétoprofène* Indométacine* Naproxène* Diclofenac†	Méloxicam Etodolac	Célecoxib Etoricoxib

* : plutôt sélectif de la COX-1.

† : plutôt sélectif de la COX-2.

Tableau 2: AINS classés en fonction de leurs sélectivités COX [56].

1.3. Classification selon la demi de vie :

Les AINS peuvent également être divisés en deux catégories selon leur demi de vie : ceux à courte durée d'action (demi-vie plasmatique inférieure à 6 heures) comme l'aspirine, le diclofénac et l'ibuprofène, et ceux à longue durée d'action (demi-vie approximativement supérieure à 10 heures) comme le naproxène et le célécoxib [57].

Les AINS dont la demi-vie est courte, comme l'ibuprofène, présentent un début d'action rapide et conviennent donc à la douleur aiguë. Alors que les AINS comme le naproxène ont une demi-vie plus longue et sont efficaces pour traiter les affections chroniques [57].

2. Voies d'administration :

La plupart du temps, les AINS sont pris par voie orale. Cependant, par cette voie d'administration, ils présentent non seulement des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques efficaces mais aussi des effets indésirables gastro-intestinaux [36].

En outre, les AINS peuvent être administrés par voie rectale, topique ou par injection intramusculaire. L'administration par voie cutanée des AINS permet de surmonter les inconvénients liés à l'administration orale en réduisant l'exposition systémique de la substance active [36].

3. Pharmacocinétique :

Bien qu'il existe de nombreuses différences dans la cinétique des AINS, ceux-ci ont certaines propriétés générales communes :

3.1. Absorption :

➤ Voie orale :

Les AINS sont généralement bien absorbés après administration orale et présentent une biodisponibilité élevée (80-100 %), bien qu'il y ait quelques exceptions (par exemple, diclofénac, célécoxib) [58].

Leur absorption est généralement rapide, et les concentrations plasmatiques maximales sont habituellement observées dans un délai de 2 à 3 heures, sauf pour certains dérivés de l'acide énolique (piroxicam, meloxicam, nabumétone) et certains composés hétérocycliques diaryliques (par ex, célécoxib, rofécoxib) [58].

La prise de nourriture peut retarder l'absorption, mais diminue rarement la biodisponibilité systémique [58].

De même pour les antiacides, couramment prescrits aux patients sous traitement AINS, retardent de façon variable mais réduisent rarement l'absorption [59].

➤ Voie rectale :

Les suppositoires sont absorbées de manière moins rapide et moins régulière que les formes orales [60].

➤ Voie intramusculaire :

C'est la voie adaptée à certaines situations cliniques où l'administration orale n'est pas possible, notamment chez les patients qui ne peuvent pas avaler, qui sont inconscients, qui ont des nausées ou qui présentent un iléus, ainsi en cas d'urgence en raison de sa rapidité d'action (par exemple, dans le traitement de la colique néphrétique) [61].

➤ Voie percutanée :

La pénétration des AINS dans les tissus et les articulations enflammés semble être minime, et les concentrations détectables dans le liquide synovial observées après certains traitements topiques semblent dépendre de l'absorption cutanée, du site d'application et de la circulation générale [58].

3.2. Distribution :

La plupart des AINS sont fortement liés aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine sérique à 95 %. Cette liaison peut être saturée par des interactions avec certains médicaments qui sont en compétition pour le même site de liaison [34].

La fraction non liée responsable de l'action pharmacologique des AINS varie en fonction de la concentration d'albumine dans le plasma, qui peut être influencée par une PR active, des facteurs génétiques, le sexe, l'âge grossesse, d'autres médicaments et des maladies, en particulier lorsque le rein et le foie sont impliqués [62].

Les AINS peuvent être classés comme acides ou non acides en fonction de leur structure chimique, et l'acidité du médicament peut avoir un effet sur sa distribution [59]. En effet, il a été démontré que les AINS ayant des groupes fonctionnels acides (par exemple, le diclofénac, l'ibuprofène, le kétoprofène) et donc un degré élevé de liaison aux protéines s'accumulent et persistent de manière sélective aux sites d'inflammation, alors que les AINS non acides (par exemple, l'acétaminophène, le célécoxib, le rofécoxib) ont tendance à être distribués de manière homogène dans l'organisme [59].

3.3. Métabolisme :

La plupart des AINS sont métabolisés dans le foie et excrétés dans l'urine, ce qui a des implications importantes pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale [34].

Le système d'enzymes microsomales contenant des oxydases à fonction mixte du CYP450 est responsable du métabolisme de la plupart des AINS. Le CYP2C9 étant l'oxydase la plus importante, principalement responsable du métabolisme d'une large gamme d'AINS, notamment le célécoxib, l'indométacine, le diclofénac, le flurbiprofène, l'ibuprofène, le naproxène et les acides énoliques comme le piroxicam et le ténoxycam [57].

La majorité des AINS subissent à différents degrés une excrétion biliaire et une circulation entéro-hépatique. Certains AINS comme l'aspirine ou le diclofénac ont un effet de premier passage hépatique important qui réduit leur biodisponibilité, tandis que d'autres AINS ont besoin de cet effet de premier passage pour se transformer en leur composé actif (sulindac, étoricoxib)[34].

3.4. Elimination :

La majorité des AINS sont éliminés du plasma par biotransformation hépatique suivie de l'excrétion rénale de leurs métabolites [58]. Ces derniers sont généralement inactifs et excrétés dans l'urine qui, en règle générale, contient très peu de médicament inchangé [62].

L'excrétion rénale des AINS inchangés est généralement inférieure à 5 % de la dose [63].

Les demi-vies d'élimination plasmatique des AINS varie considérablement, de 1 à 4 heures (ibuprofène, diclofénac) à plus de 12 heures (piroxicam, naproxène, et meloxicam) [59]. Les médicaments à demi-vie courte possèdent un début d'action rapide et une courte durée d'action. Les médicaments à demi-vie longue ou formulés pour une libération prolongée peuvent avoir une durée d'action plus longue, mais ils peuvent aussi être associés à des effets secondaires plus importants, tels que la perte de poids, et une gastropathie liée aux AINS [59].

4. Pharmacodynamie :

Les AINS sont couramment utilisés pour leurs effets anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques [64].

4.1. Action anti-inflammatoire :

L'action thérapeutique anti-inflammatoire des AINS est due à l'inhibition efficace de la synthèse des PG catalysée par l'isoenzyme COX-2. Cette isoenzyme est massivement régulée dans les états inflammatoires tels que la PR, de sorte que son inhibition réduit l'inflammation [41].

Les AINS affectent la synthèse et l'action des médiateurs inflammatoires, notamment les PG, les peptides dérivés de la cascade de coagulation, l'IL-2, l'IL-6 et le TNF [64].

Bien que l'inhibition des COX soit considérée comme le principal mécanisme de l'activité anti-inflammatoire des AINS, d'autres mécanismes, plus ou moins appelés mécanismes non COX, ont été rapportés dans la littérature. Il est établi que les AINS ont un effet suppressif sur le facteur nucléaire (NF)- κ B, un facteur de transcription des protéines pro-inflammatoires telles que les chimiokines, les molécules d'adhésion et les cytokines [65].

4.2. Action antalgique :

Les AINS sont un choix nécessaire dans le traitement de la douleur en raison du rôle intégré de la voie COX dans la génération de l'inflammation et dans la reconnaissance biochimique de la douleur [41].

La majorité des AINS soulagent la douleur lorsqu'ils sont utilisés à des doses nettement inférieures à celles nécessaires pour supprimer l'inflammation. Cette action analgésique des AINS est due à l'inhibition de la production de PG dans les tissus périphériques et dans le SNC [66].

Dans la périphérie, les PG n'induisent pas de douleur en soi, mais sensibilisent les nocicepteurs périphériques aux effets de médiateurs tels que la bradykinine ou l'histamine. Dans le SNC, où les AINS et l'acétaminophène exercent des effets analgésiques, les PG jouent également un rôle important dans la sensibilisation neuronale [66].

4.3. Action antipyrétique :

Les AINS, y compris les salicylates, sont également utilisés comme agents antipyrétiques pour réduire la fièvre causée par une infection ou une réaction inflammatoire [67].

Des cas tels qu'une infection, une lésion tissulaire, un rejet de greffe ou une tumeur maligne déclenchent la libération de PG et de cytokines. Les cytokines peuvent ensuite induire la synthèse de PGE₂, et ce niveau élevé de PGE₂ augmente l'AMP cyclique qui, à son tour, entraîne l'hypothalamus à augmenter la température corporelle [67].

Les AINS perturbent ce processus par l'inhibition de la COX et se sont donc révélés utiles pour limiter les effets néfastes des températures élevées et persistantes [65].

Il est important de noter qu'ils n'ont aucun effet sur la température normale du corps ou l'élévation atypique de la température comme l'hyperthermie maligne et le coup de chaleur. Dans ces cas, les mécanismes sont indépendants de la voie inflammatoire COX/PG [65].

4.4. Action sur la coagulation :

De nombreux AINS inactivent la COX et provoquent un dysfonctionnement des plaquettes en inhibant la formation de thromboxane A₂ (TXA₂) qui est le promoteur de l'agrégation plaquettaire, ce qui entraîne un effet anti agrégant plaquettaire [68].

L'aspirine mérite une mention spéciale car elle inhibe de manière irréversible les COX plaquettaires [69]. Et comme les plaquettes n'ont pas de noyau, elles sont donc privées de leur capacité de synthèse protéique, cette inhibition ne peut être surmontée par une nouvelle synthèse de COX-1 et dure pendant toute la durée de vie de la plaquette (7-10 jours) [70].

5. Indications et contre-indications :

5.1. Indications :

Grâce à leurs actions antalgique, antipyrétique, et anti-inflammatoire, les AINS sont indiqués dans le traitement de :

- Divers états douloureux principalement les douleurs physiopathologiques impliquant les nocicepteurs, tels que les céphalées, les maux de dents, douleur menstruelle et migraine, ainsi que les douleurs rhumatismales liés aux affections inflammatoires et les douleurs causées par les métastases osseuses.
- Anomalies du canal artériel de Botalli (court-circuit entre l'artère pulmonaire et l'aorte, non-fermeture après la naissance)
- Fièvre [71].

Plusieurs études cliniques, épidémiologiques et animales ont suggéré que les AINS peuvent réduire l'apparition ou la progression du cancer colorectal, des polypes et peut-être d'autres tumeurs gastro-intestinales [62].

D'autres rapports épidémiologiques ont montré que les AINS peuvent protéger contre le risque de maladie d'Alzheimer [62].

5.2. Contre-indications :

Selon la notice, les AINS sont contre-indiqués chez les patients :

- Présentant une hypersensibilité aux AINS ou aux salicylates, ainsi que chez les patients qui ont présenté une réaction allergique (urticaire, asthme, etc..) après avoir pris des AINS.

- Présentant un ulcère gastro-duodéal en évolution ou antécédents d'ulcère, la survenue d'au moins deux épisodes objectivés d'hémorragie digestive ou de perforation digestive suite à la prise d'AINS.
- Souffrant d'insuffisance hépatique, cardiaque ou rénale sévère.
- Qui ont subi un pontage aorto-coronarien.
- Pendant le troisième trimestre de la grossesse [72,73].

Il y a des contre-indications spécifiques pour certains AINS en raison de leur profil de risque particulier :

- Les coxibs et le diclofénac sont contre-indiqués en cas de :
 - Antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC).
 - Cardiopathie ischémique avérée.
 - Artériopathie périphérique.
- L'étoricoxib est contre-indiqué en cas d'hypertension artérielle (HTA) non contrôlée [73].

5.3. Précautions d'emploi :

Les patients souffrant d'asthme, de maladie rénale, de maladie hépatique, d'allergie/angioœdème, d'ulcère gastroduodéal, de risque cardiaque aigu et d'AVC et d'insuffisance cardiaque sont tous des groupes pour lesquels une prudence particulière est requise lors de l'utilisation d'analgésiques AINS [74].

6. Principaux effets indésirables :

Les AINS ont en commun non seulement des actions thérapeutiques mais aussi des effets indésirables [59].

6.1. Effets indésirables digestifs :

L'utilisation chronique d'AINS peut induire une toxicité dans le tractus gastro-intestinal inférieur et supérieur, entraînant des ulcères gastriques, de l'intestin grêle et du côlon.

On pense généralement que les complications gastro-intestinales sont dues à l'inhibition des enzymes COX et au blocage concomitant de la production de PG. Cependant, des preuves d'effets hors cible des AINS, notamment la génération d'espèces réactives de l'oxygène, la production d'oxyde nitrique et le découplage mitochondrial, sont apparues comme un médiateur de l'entéropathie induite par les AINS [75].

Pour minimiser ce risque, il faut utiliser efficacement un traitement gastro-protecteur pour garantir l'efficacité tout en minimisant l'atteinte digestive pour les patients. Les stratégies de gastro protection comprennent le choix d'un AINS plus sélectif de la COX-2 et/ou l'administration conjointe d'IPP, qui ont tous deux démontré leur capacité à réduire les ulcères gastriques et duodénaux [76].

Âge avancé	Surtout > 60 ans. Augmentation d'environ 4 % par an
Antécédents d'ulcère peptique gastroduodenal	À la fois compliqué et simple
Association d'AINS	Y compris coxibs et Aspirine à faible dose
Association avec d'autres médicaments	<u>Autres anti agrégants</u> <u>Anticoagulants</u> : il n'y a pas de preuve solide qu'ils augmentent le risque de développer des ulcères, mais ils augmentent le risque d'hémorragie, en particulier le dabigatran et le rivaroxaban. <u>Corticostéroïdes</u> : augmentation du risque d'ulcères et de complications <u>Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS)</u>
Dose élevée d'AINS	Relation dose-dépendante
Type spécifique d'AINS	Risque relative très variable, allant de < 2 avec le célécoxib ou l'ibuprofène à > 5 avec le piroxicam ou le kétorolac.
Comorbidité grave	Facteur de risque indépendant

Tableau 3: Facteurs de risque de lésions gastro-intestinales associées aux AINS [77].

6.2. Complications rénales :

Les AINS sont des médicaments d'usage courant associés à la néphrotoxicité, surtout lorsqu'ils sont utilisés de façon chronique. Des facteurs tels que l'âge avancé et les comorbidités, qui entraînent déjà une diminution du débit de filtration glomérulaire, augmentent le risque de néphrotoxicité liée aux AINS [78].

Le mécanisme proposé est une réduction de la production de PG (qui agissent comme des vasodilatateurs) exacerbant la réduction du flux sanguin rénal entraînant une atteinte rénale. L'utilisation à long terme des AINS peut entraîner une maladie rénale chronique [78].

Chez les patients sans maladie rénale, jeunes et sans comorbidités, les AINS ne sont pas très nocifs. Cependant, en raison de leur effet dose-dépendant, il convient d'être prudent en cas d'utilisation chronique, car ils augmentent le risque de développer une néphrotoxicité [78].

6.3. Complications cardiovasculaires :

Le risque d'effets cardiovasculaires indésirables associés à l'utilisation des AINS n'a pas été largement apprécié avant que les AINS sélectifs de la COX-2 ne soient introduits dans la pratique clinique [66].

On propose que la relation entre l'excès de risque cardiovasculaire pour les AINS, soit liée au degré d'inhibition de la COX-2 et à l'absence d'inhibition complète de la COX-1, qui est à l'origine d'un déséquilibre de l'homéostasie des PG entraînant une augmentation de l'agrégation plaquettaire [79].

Or, l'inhibition relative des isoformes de la COX n'est pas le seul mécanisme qui contribue au risque cardiovasculaire. D'autres actions des AINS - notamment les effets sur la pression artérielle, la fonction endothéliale, la production d'oxyde nitrique et d'autres effets rénaux - peuvent jouer un rôle dans le risque cardiovasculaire [66].

6.4. Réactions d'hypersensibilité :

L'hypersensibilité aux AINS peut se manifester par des symptômes cutanés, bronchiques ou multi organiques. Le spectre clinique des réactions cutanées aux AINS varie d'une éruption cutanée légère et localisée à des symptômes généralisés, voire à une

anaphylaxie potentiellement mortelle ou à des réactions cutanées indésirables graves. Des mécanismes immunologiques (médiés par les IgE ou les lymphocytes T) et non immunologiques (réactions croisées) peuvent être impliqués. L'identification du mécanisme sous-jacent est essentielle à la prise en charge efficace d'un patient hypersensible [80].

6.5. Autres effets indésirables :

Les effets indésirables hépatiques sont moins fréquents : le risque d'hépatotoxicité associé aux AINS (élévation des taux des transaminases) n'est pas très fréquent, et les hospitalisations liées au foie sont très rares. Parmi les différents AINS, le Diclofénac présente un taux plus élevé d'effets hépatotoxiques [72].

Des effets indésirables hématologiques sont possibles, en particulier avec les AINS non sélectifs en raison de leur activité antiplaquettaire. Cet effet antiplaquettaire ne pose généralement de problème que si le patient a des antécédents d'ulcères gastro-intestinaux, de maladies qui altèrent l'activité plaquettaire (hémophilie, thrombocytopénie, von Willebrand, etc.), et dans certains cas péri-opératoires [72].

Les AINS (doses non rapportées) ont été associés à une augmentation de 80 % du risque de fausse couche, avec des risques encore plus élevés lorsque les AINS étaient pris à proximité du moment de la conception ou pendant plus d'une semaine. Bien que les données soient limitées, on a émis l'hypothèse que la prise d'AINS pouvait réduire la fertilité et augmenter le risque de fausse couche. Il peut être prudent pour les femmes qui essaient de tomber enceintes d'éviter de prendre des AINS au moment de la conception. De plus, les PG jouent un rôle important dans le maintien de la perméabilité du canal artériel du fœtus au cours du troisième trimestre de la grossesse [41].



PARTIE PRATIQUE

1. INTRODUCTION :

Les AINS sont parmi les médicaments les plus utilisés pour traiter la douleur, l'inflammation et la fièvre, grâce à leur large spectre d'activité pharmacologique. Leur disponibilité en vente libre « sans ordonnance » dans les pharmacies les rend encore plus attractifs, ce qui entraîne une surconsommation et une banalisation de leur usage. Et bien que ces médicaments soient très efficaces, il restera important de les utiliser avec prudence, surtout chez la population âgée qui sont plus « fragiles ». Cela implique de prendre en compte les comorbidités et les traitements médicamenteux que prennent les patients, afin de minimiser l'iatrogénie et les risques de complications associées à une mauvaise utilisation.

Nous avons décidé à travers cette partie pratique d'étudier cette utilisation auprès des patients qui se sont sollicités à la pharmacie pour une demande des AINS soit dans le contexte de prescription médicale ou d'automédication.

2. OBJECTIF DE L'ETUDE :

L'objectif principal de notre travail est de décrire la consommation des AINS prescrits par les médecins ou délivrés dans le cadre d'automédication au sein d'une officine pour une période limitée.

3. MATERIELS ET METHODES :

3.1. Caractéristiques de l'étude :

3.1.1. Type :

Il s'agit d'une étude descriptive transversale qualitative et quantitative portant sur une série de patients qui se sont présentés à la pharmacie d'officine pour une demande des AINS sous ou sans prescription médicale.

3.1.2. Lieu et durée :

La collecte des données a eu lieu au niveau de la pharmacie « CHAABIA », située à Casablanca pour une période de quatre mois allant de 31/01/2022 à 31/05/2022.

3.2. Population étudiée :

3.2.1. Critères d'inclusion :

Les patients inclus dans l'étude étaient :

- ✓ Sans limite d'âge, de sexe, ou d'origine.
- ✓ Se présentant à la pharmacie pendant la période de 31/01/2022 à 31/05/2022 :
 - Avec une prescription médicale d'un AINS.
 - Pour réclamer un AINS précis dans le cadre d'automédication.
 - Pour une demande de conseil impliquant la délivrance d'un AINS.

3.2.2. Critères de la non inclusion :

Les critères de la non inclusion étaient :

- Les patients se présentant à l'officine avec une ordonnance sans aucun AINS prescrit.
- Les patients ayant réclamé autre médicament que les AINS.
- Les patients dont la demande de conseil n'était pas adaptée à la délivrance d'un AINS.

3.3. Considérations éthiques :

Le recueil et l'analyse des données ont été fait en respectant l'anonymat et la sécurité des informations personnelles des participants.

3.4. Déroulement de l'étude :

Durant notre étude, nous avons procédé à un entretien oral avec les patients, en leur expliquant que les informations collectées entrent dans le cadre de la préparation d'une mémoire de Doctorat en Pharmacie.

Pour ceci, deux questionnaires ont été préparés à l'avance (voir annexe) :

- Le premier était destiné aux patients avec des ordonnances contenant un AINS.
- Le deuxième était pour les patients qui ont soit réclamé un AINS précis dans le cadre d'automédication, ou ceux qui ont demandé un conseil à la pharmacie, et cela a impliqué la délivrance d'un AINS.

Les deux questionnaires comportent en commun trois rubriques :

- La première rubrique concernait le patient avec ses informations personnelles : L'âge, le sexe, le milieu d'habitat, et le régime d'assurance maladie.
- La deuxième rubrique était en rapport avec l'AINS dispensé, et inclue : sa dénomination commune internationale (DCI), sa forme galénique, et sa durée d'utilisation.
- La troisième rubrique était en rapport avec les comorbidités du patient, et le traitement médicamenteux en cours.

4. RESULTATS :

Les résultats des questionnaires ont été traités en utilisant le logiciel Microsoft Excel 2019, et ont été représentés sous formes de tableaux et de graphiques.

Nous avons choisi de présenter les résultats de chaque questionnaire à part pour pouvoir faire une comparaison par la suite.

4.1. AINS dispensés sous prescription médicale :

4.1.1. Patient :

Le nombre de patients inclus était de 215 patients.

4.1.1.1. Age :

La tranche d'âge la plus représentée était celle des patients ayant un âge supérieur ou égal à 60 ans. Elle représente 40.50% de la totalité des patients (Figure 8).

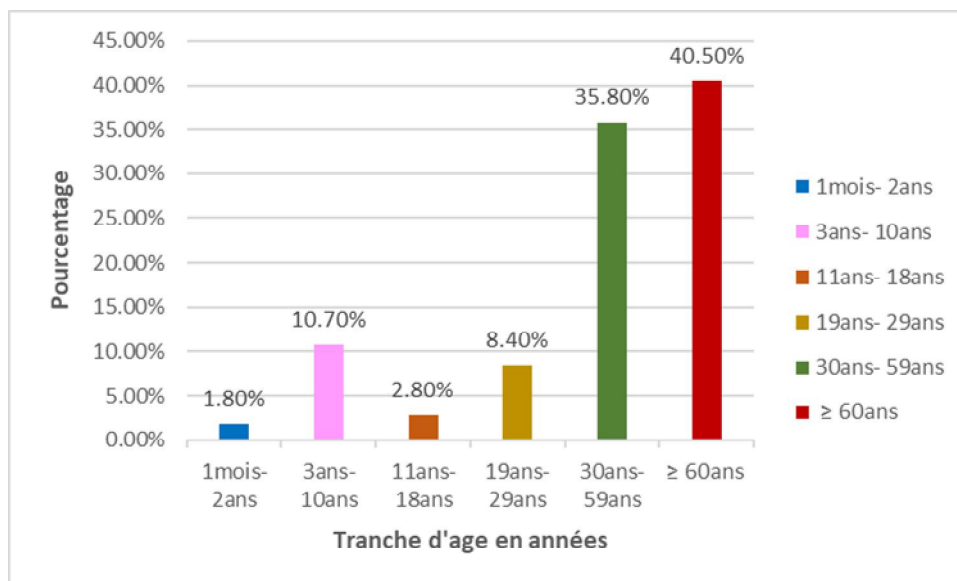


Figure 8: Répartition des patients en fonction des tranches d'âge.

4.1.1.2. Sexe :

Dans notre étude, le nombre de :

- Hommes était 76, soit 35% de l'ensemble des participants.
- Femmes était 139, soit 65% de l'ensemble des participants.

Le sexe ratio H/F est 0,54 (Figure 9).

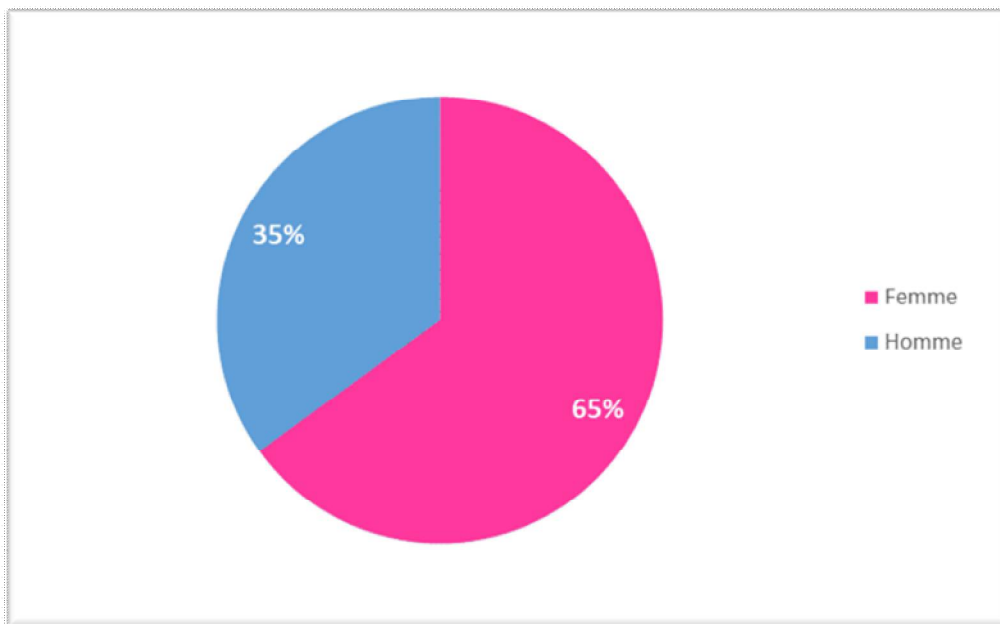


Figure 9: Répartition des patients en fonction du sexe.

4.1.1.3.Lieu d'habitat :

La plupart des patients participants à l'étude habitaient au milieu urbain, soit 97,70% (Figure 10).

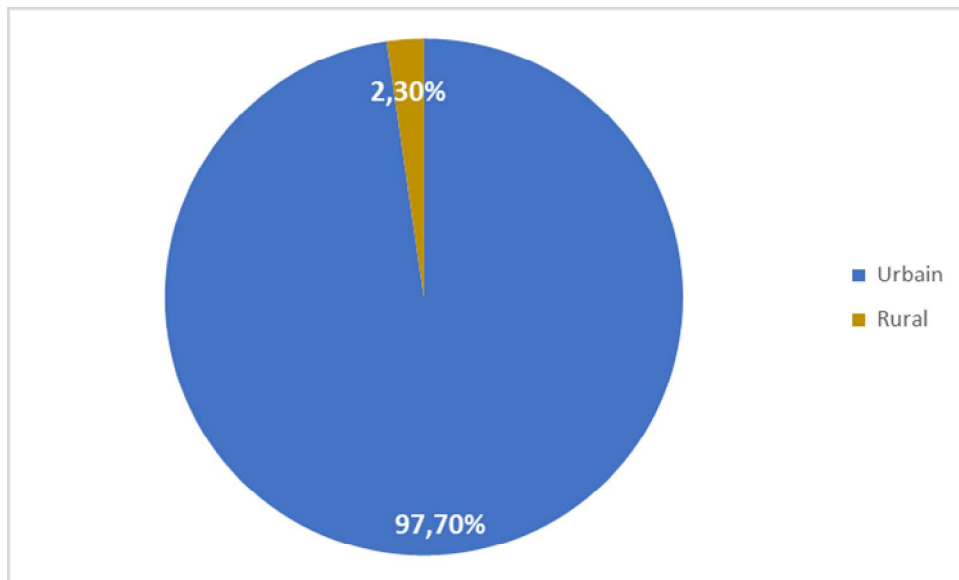


Figure 10: Répartition des patients en fonction du lieu d'habitat.

4.1.1.4. Régime d'assurance maladie :

Parmi les 215 patients inclus dans l'étude : 26,50% ne disposaient pas d'une couverture médicale, le reste bénéficiaient à des pourcentages variés de la caisse nationale de sécurité sociale (CNSS), de la caisse nationale des organismes de prévoyance sociale (CNOPS), de l'assurance AXA, du Royale Marocaine d'Assurance (RMA), de l'Office Chérifien des Phosphates (OCP), de la mutuelle des forces armées royales (FAR)... (Figure 11).

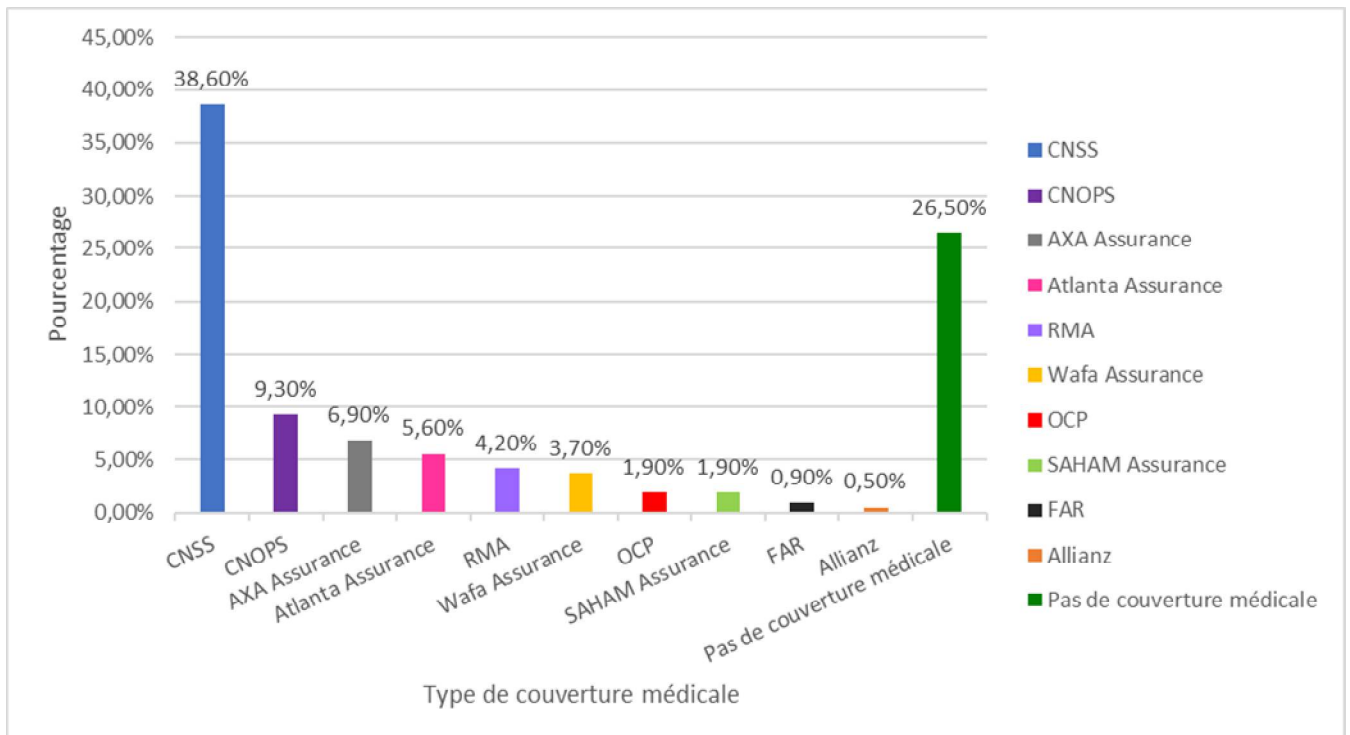


Figure 11: Répartition des patients en fonction de régime d'assurance maladie.

4.1.1.5.Médecin prescripteur :

La plupart des médecins prescripteurs étaient des généralistes avec un pourcentage de 32,10%, suivie des cardiologues à un pourcentage de 25,10 % (Figure 12).

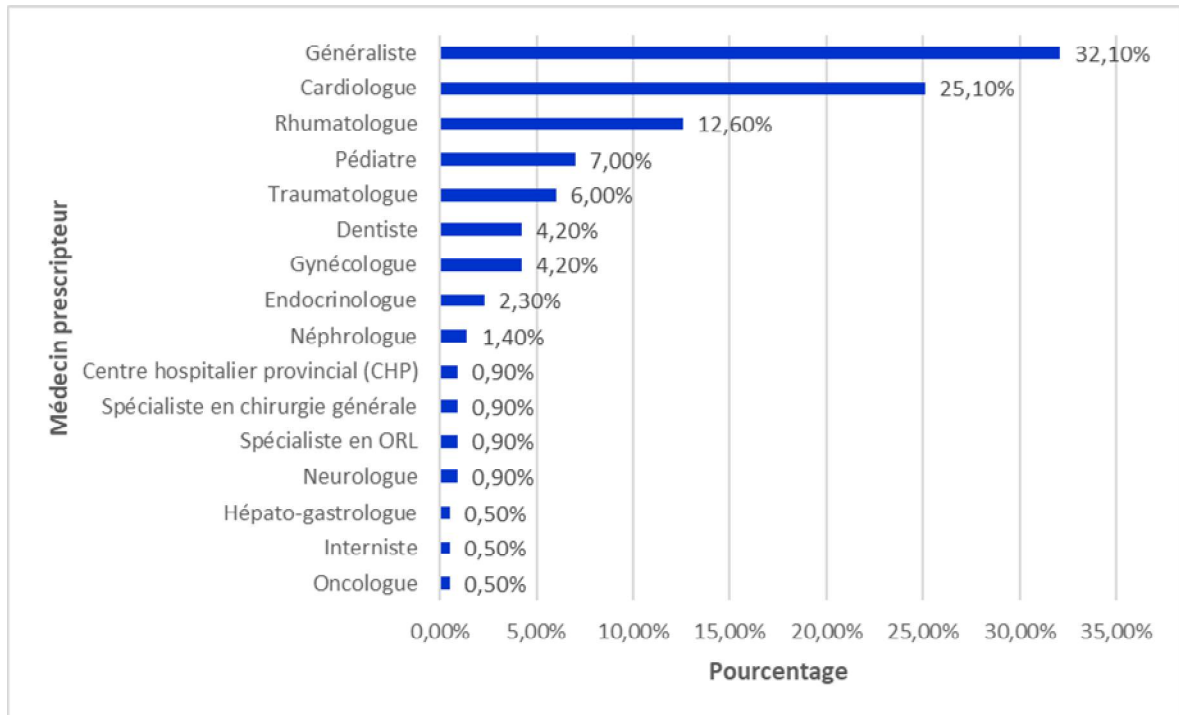


Figure 12: Répartition des médecins prescripteurs en fonction de leurs spécialités.

4.1.1.6. Pathologie faisant l'objet de prescription de l'AINS :

Les pathologies fréquentes qui ont fait l'objet de prescription de l'AINS par les médecins étaient :

- Prévention des accidents vasculaires (AVC, IDM..) avec un pourcentage de 31,20%.
- Arthralgie avec un pourcentage de 22,80%.
- Fièvre avec un pourcentage de 11% (Figure 13).

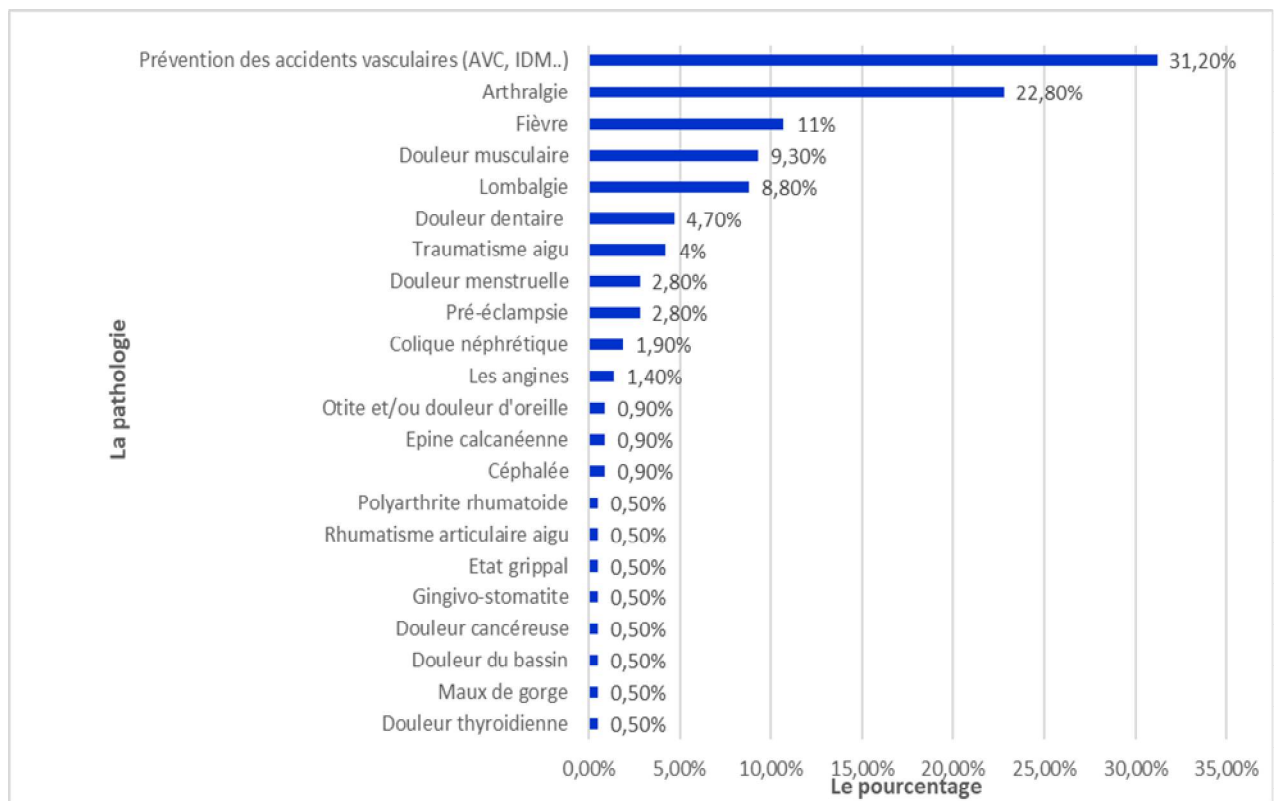


Figure 13: Répartition des patients en fonction de type de pathologie faisant l'objet de consultation chez le médecin.

4.1.1.7. Date de début de la pathologie :

Les pathologies chroniques étaient prédominantes avec un pourcentage de 58,60%, contre 41,40% pour les pathologies aiguës (Figure 14).

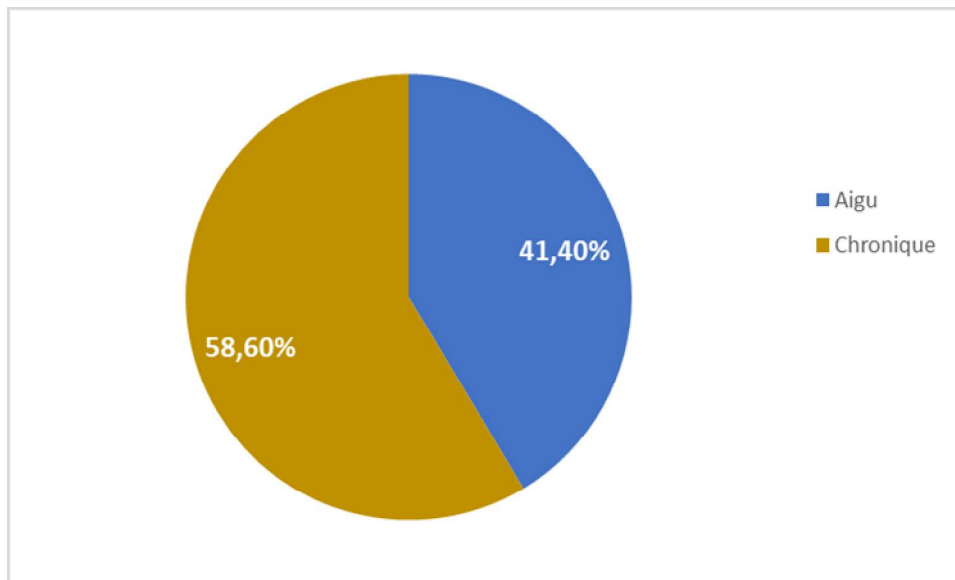


Figure 14: Répartition des pathologies en fonction de leurs dates de début.

4.1.2. AINS prescrit :

4.1.2.1. Molécule prescrite :

Les 215 ordonnances étudiées ont montré les pourcentages suivants :

- L'acide acétylsalicylique (Aspirine) était la molécule la plus prescrite avec un pourcentage de 34,40%.
- L'ibuprofène a été prescrit avec un pourcentage de 14%.
- Le méloxicam a été prescrit avec un pourcentage de 12,10%.

Les autres molécules ont été prescrites avec un pourcentage plus faible : le diclofenac (9,30%), le piroxicam (7%), Célecoxib (4,20%)... (Figure 15).

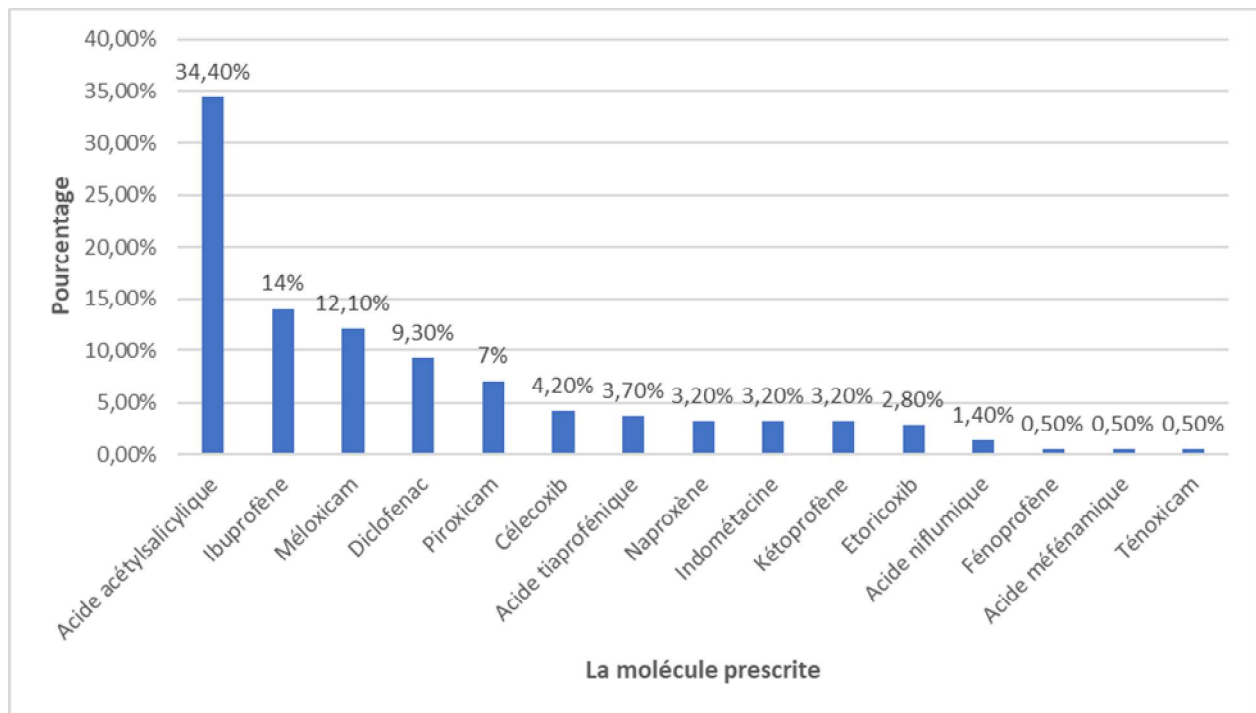


Figure 15: Répartition du traitement en fonction des différents molécules d'AINS prescrites.

4.1.2.2. Voie d'administration :

La plupart des AINS ont été prescrits sous la forme orale avec un pourcentage de 90,20% (Figure 16).

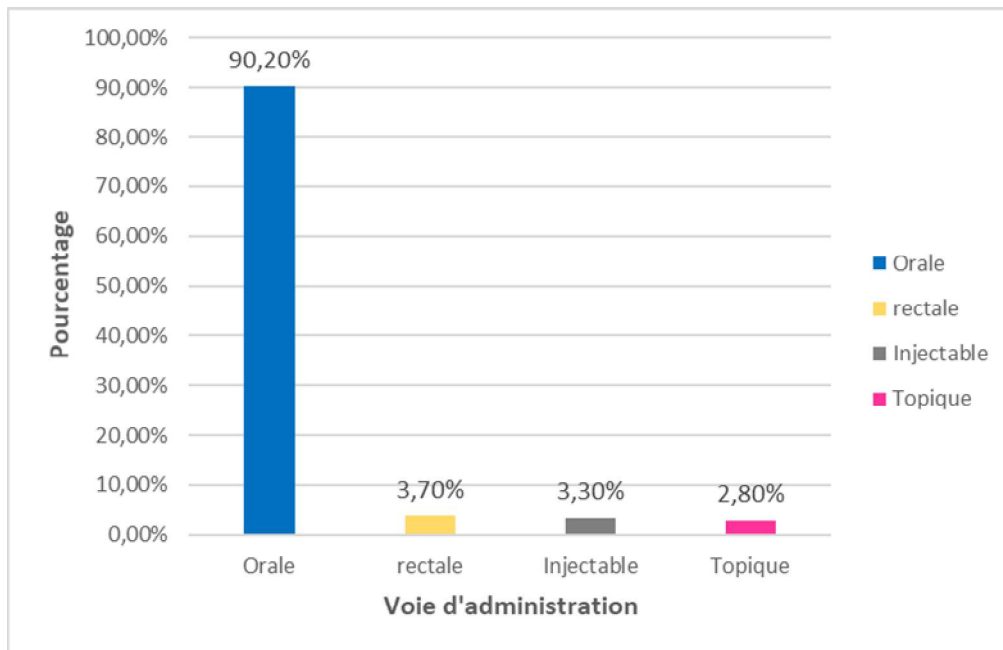


Figure 16: Répartition du traitement prescrit en fonction de la voie d'administration.

4.1.2.3.Posologie :

67,90% du traitement prescrit était à la posologie d'une seule fois par jour (Figure 17).

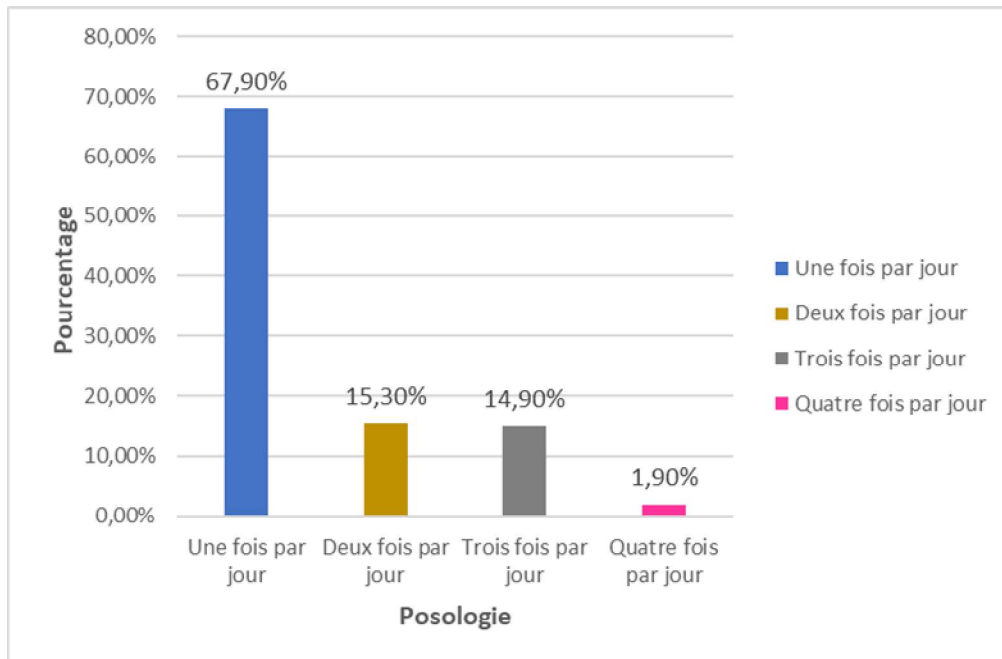


Figure 17: Répartition du traitement prescrit en fonction de la posologie.

4.1.2.4. Durée de traitement :

Dans 40% des ordonnances, la durée du traitement n'a pas été précisée (Figure 18).

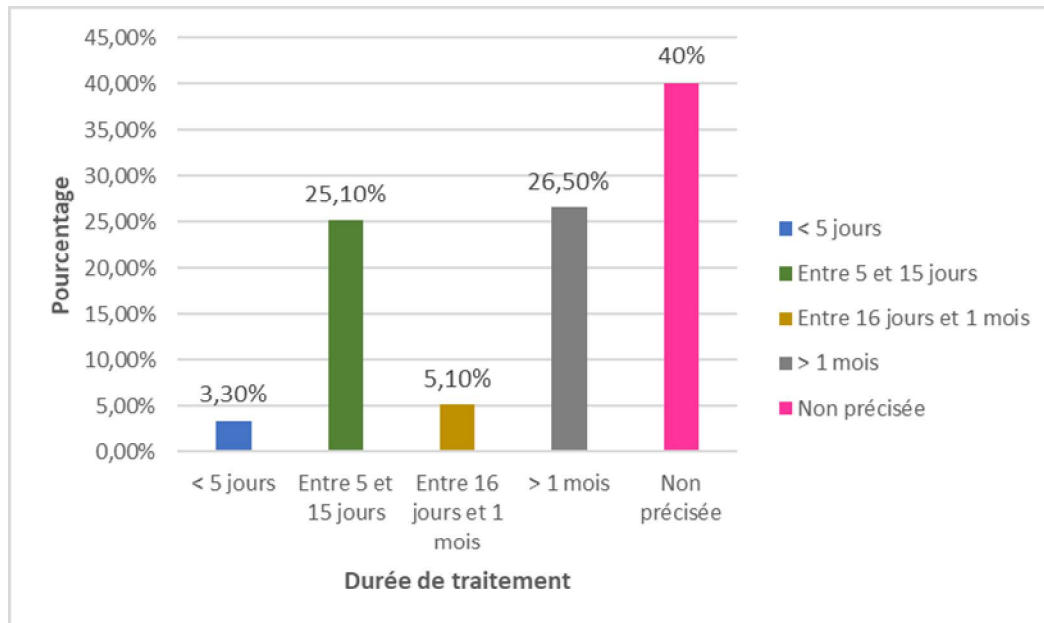


Figure 18: Répartition du traitement prescrit en fonction de la durée.

4.1.2.5. Prescription d'IPP :

Seulement 27,90% des prescriptions d'AINS était accompagnés d'inhibiteur de pompe à proton (IPP) de type oméprazole, ésoméprazole, ou lansoprazole (Figure 19).

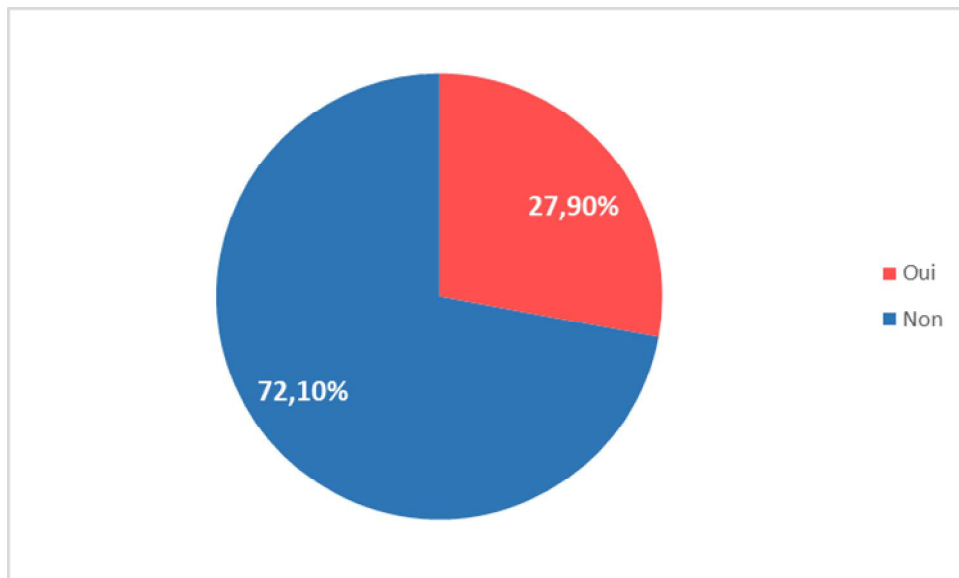


Figure 19: Répartition du traitement prescrit en fonction de la présence ou non d'IPP.

4.1.3. Comorbidités et traitement en cours :

4.1.3.1. Comorbidités :

La majorité des patients soit 44,70% présentaient une atteinte cardiovasculaire (HTA, angor, insuffisance cardiaque et/ou hypercholestérolémie), et 41,90% étaient sans comorbidités (Figure 20).

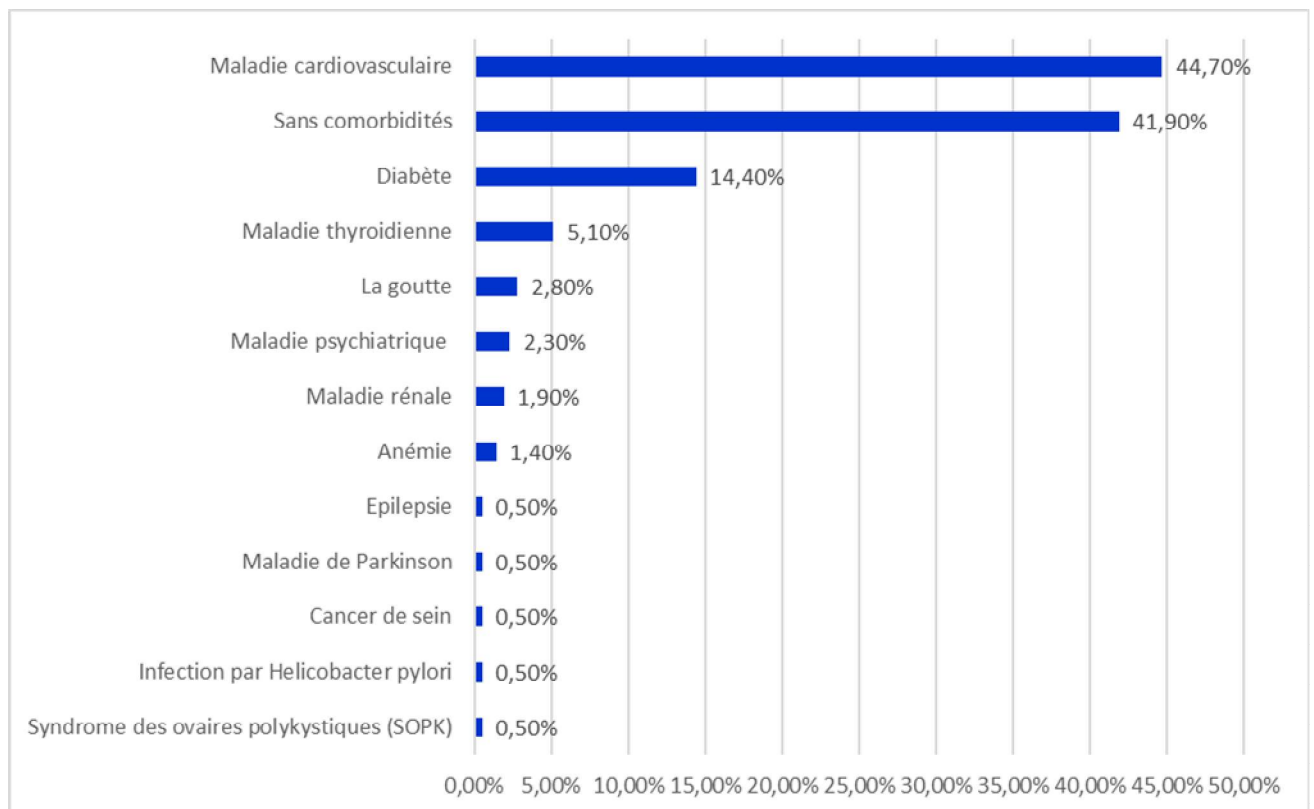


Figure 20: Répartition des patients en fonction de leurs comorbidités.

4.1.3.2. Traitement en cours :

130 patients soit 60,50% suivaient un traitement médicamenteux en parallèle avec les AINS (Figure 21).

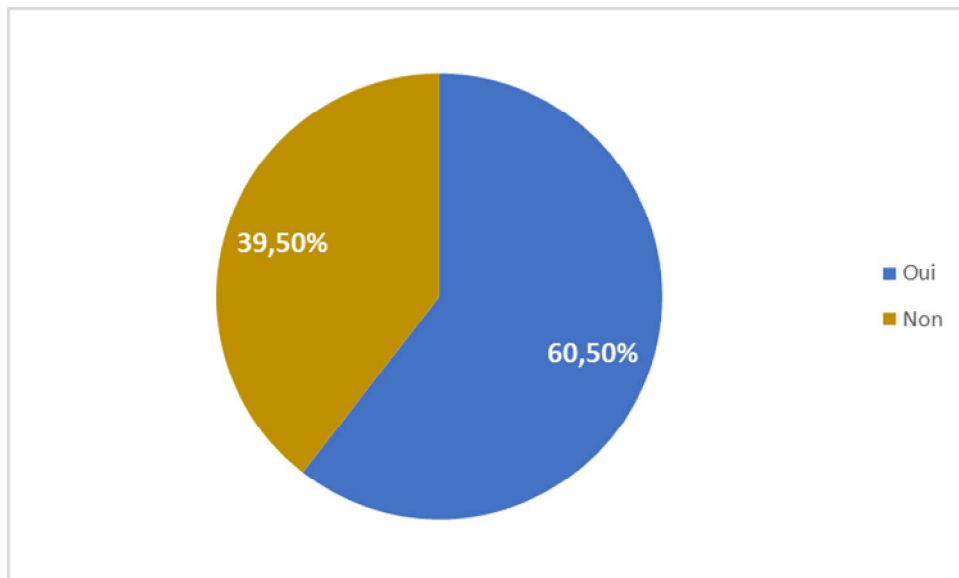


Figure 21: Répartition des patients en fonction de la prise ou non d'un traitement médicamenteux associé.

On a adopté la classification ATC pour classer les traitements médicamenteux des patients, comme le montre le tableau ci-dessous.

Classe des médicament	Nombre de patients
A : Médicaments du système digestif et métabolisme	29
B : Médicaments du sang et organes hématopoïétiques	15
C : Médicaments du système cardiovasculaire	94
G : Médicaments du système génito-urinaire et hormones sexuelles	2
H : Hormones systémiques, à l'exclusion des hormones sexuelles et insuline	14
J : Anti-infectieux à usage systémique	1
L : Antinéoplasiques et agents immunomodulants	3
M : Système musculosquelettique	6
N : Système nerveux	12

Tableau 4: Médicaments utilisés par les patients pour traiter les comorbidités selon la classification ATC.

Les médicaments du système cardiovasculaire étaient les plus utilisés, c'est pour cette raison que nous avons cherché à les répartir. En effet, les agents agissant sur le système rénine-angiotensine représentaient la sous-classe la plus utilisée par les patients à un pourcentage de 28,60% (Figure 22).

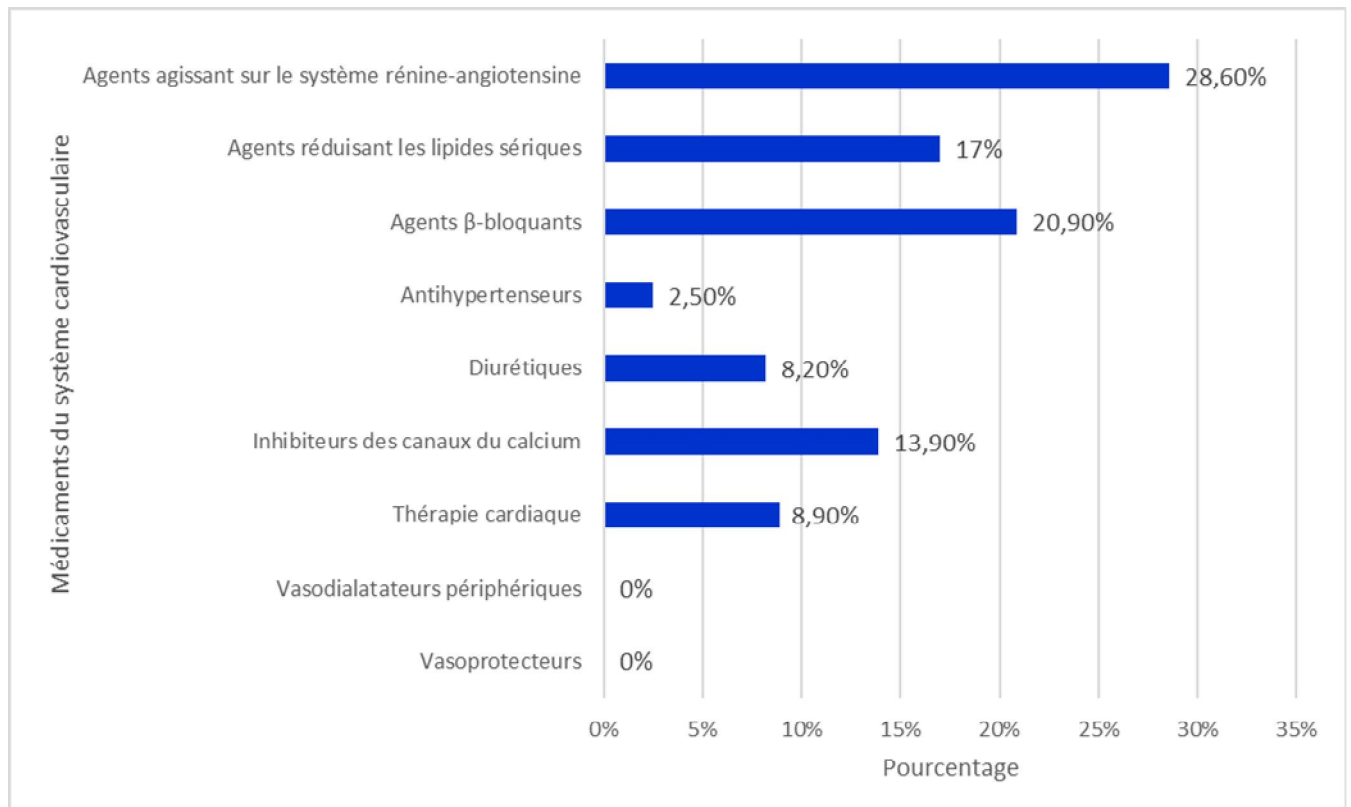


Figure 22: Répartition des médicaments du système cardiovasculaire utilisés par les patients selon la classification ATC.

Parmi les médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine, le Ramipril était en tête de liste avec une utilisation de 15,60% (Figure 23).

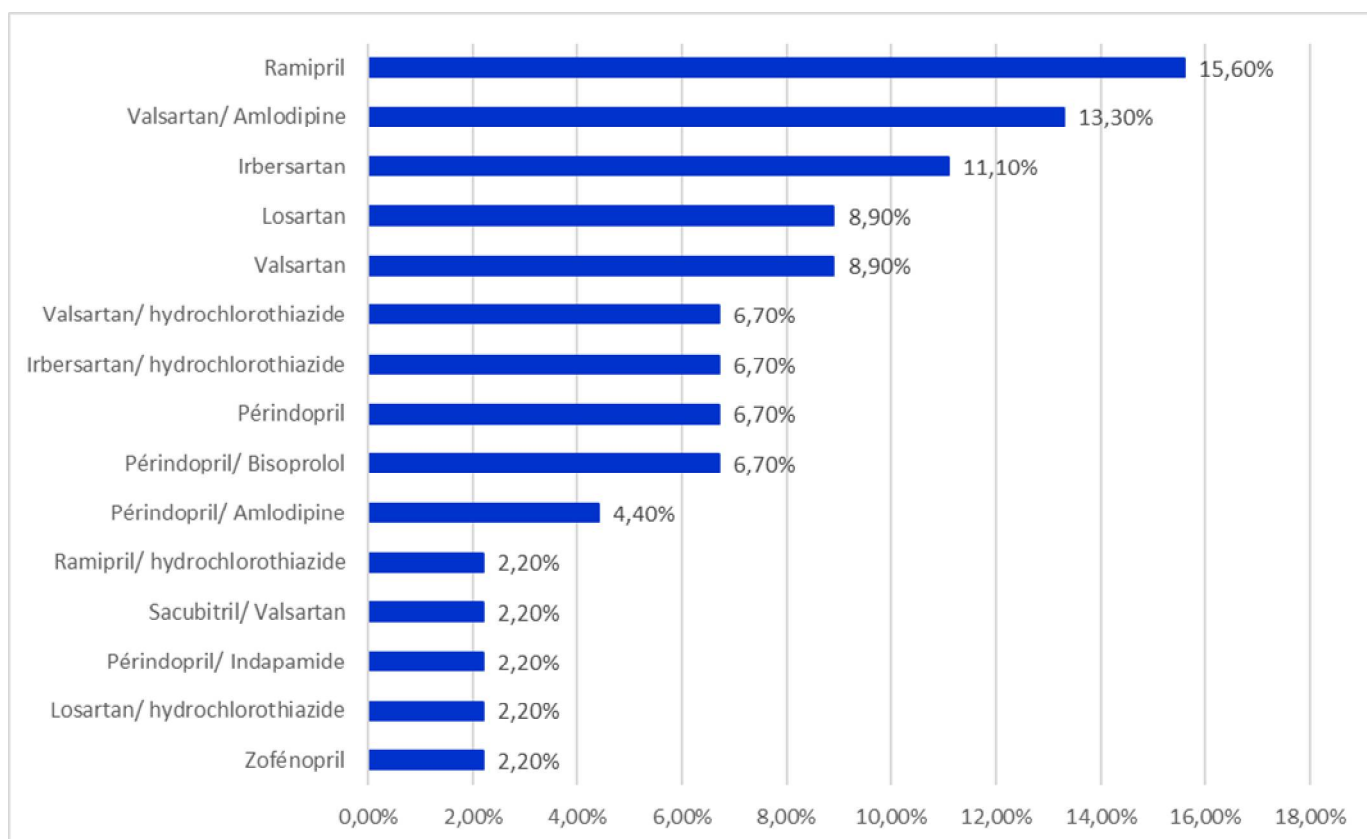


Figure 23: Répartition des médicaments du système rénine angiotensine utilisés par les patients en fonction de leurs DCI.

4.2. AINS dispensés sans prescription médicale (Automédication) :

4.2.1. Patients :

Le nombre de patients inclus était de 140 patients.

4.2.1.1. Age :

L'utilisation des AINS dans le cadre d'automédication était prévalente pour les patients dont la section d'âge :

- Supérieur ou égal à 60 ans avec un pourcentage de 30%.
- Entre 30 et 59 ans avec un pourcentage de 26,40%.
- Entre 3 et 10 ans avec un pourcentage de 24,30% (Figure 24).

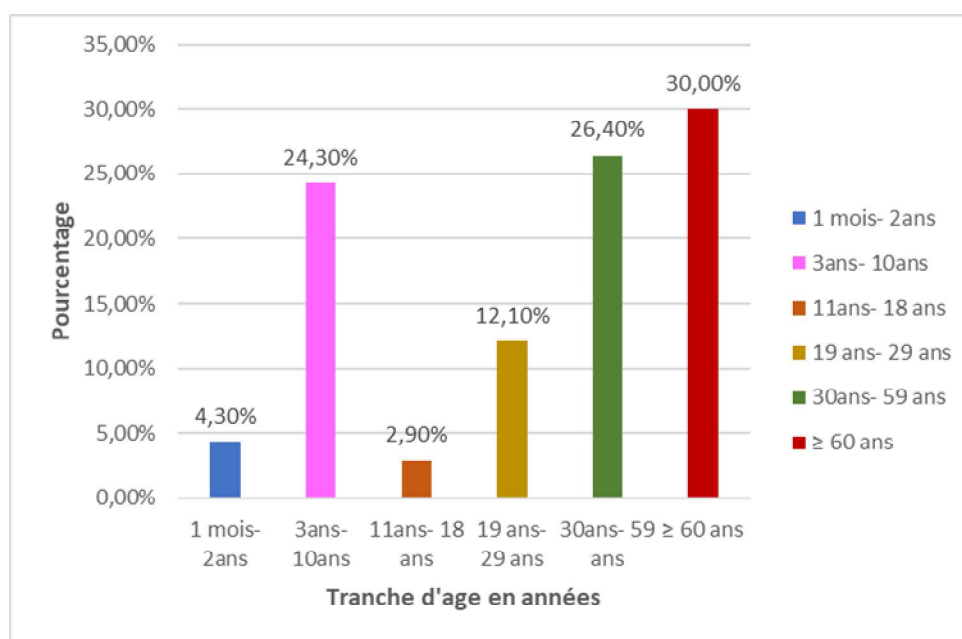


Figure 24: Répartition des patients en fonction des tranches d'âge.

4.2.1.2. Sexe :

Le sexe féminin était prédominant avec un pourcentage de 64,30% (90 cas), contre seulement 35,70% du sexe masculin (50 cas), avec un sexe ratio H/F de 0,55 (Figure 25).

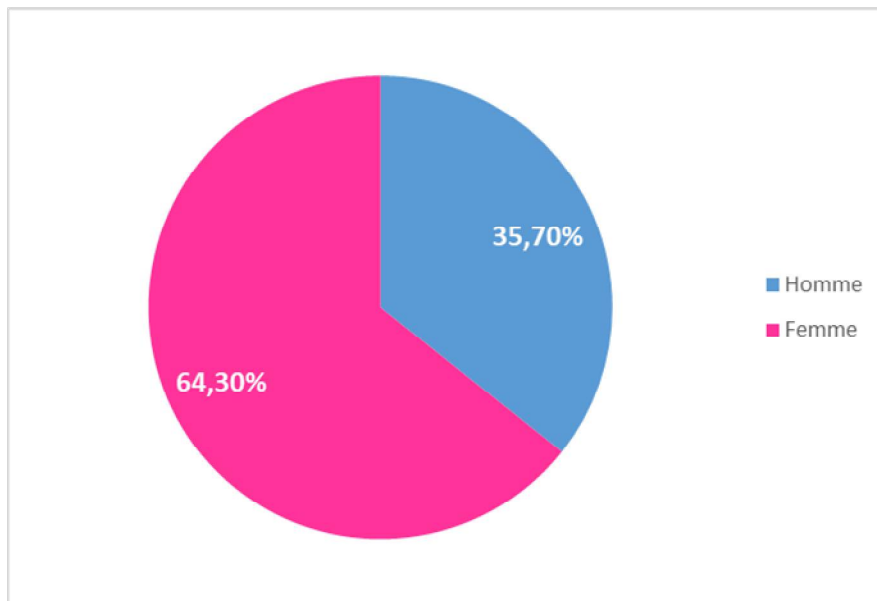


Figure 25: Répartition des patients en fonction du sexe.

4.2.1.3.Lieu d'habitat :

97,90% des patients habitaient en milieu urbain, alors que seulement 2,10% étaient d'origine rural (Figure 26).

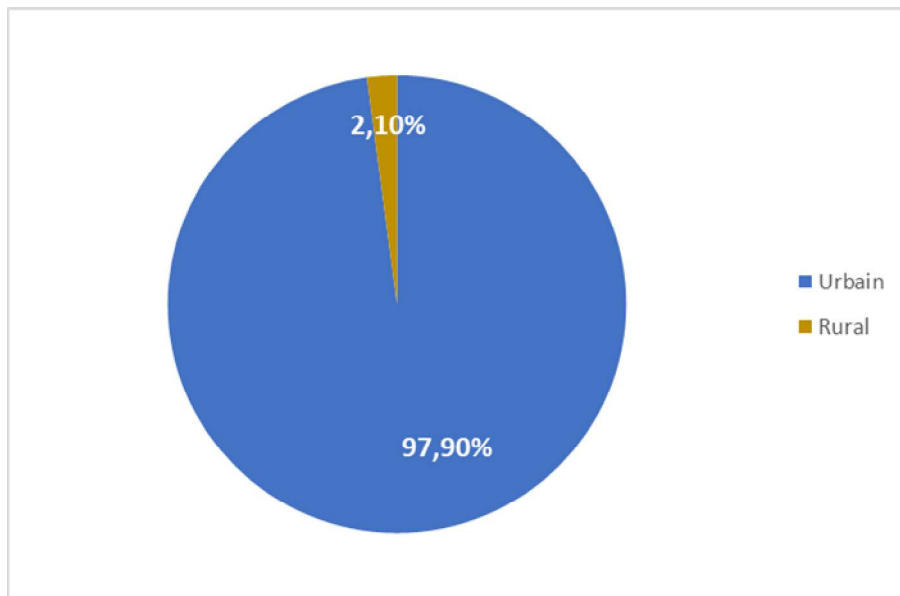


Figure 26: Répartition des patients en fonction du lieu d'habitat.

4.2.1.4. Régime d'assurance maladie :

Parmi les 140 patients inclus dans l'étude on trouve :

- 60,90% des patients ne possédaient aucune couverture médicale.
- 17,10% possédaient la CNSS comme couverture médicale.
- 12,10% bénéficiaient de la CNOPS comme régime d'assurance maladie.

Le reste des patients bénéficiaient du Wafa Assurance, Caisse mutualiste interprofessionnelle marocaine (CMIM), Atlanta Assurance, Axa Assurance, FAR, OCP, et SAHAM Assurance (Figure 27).

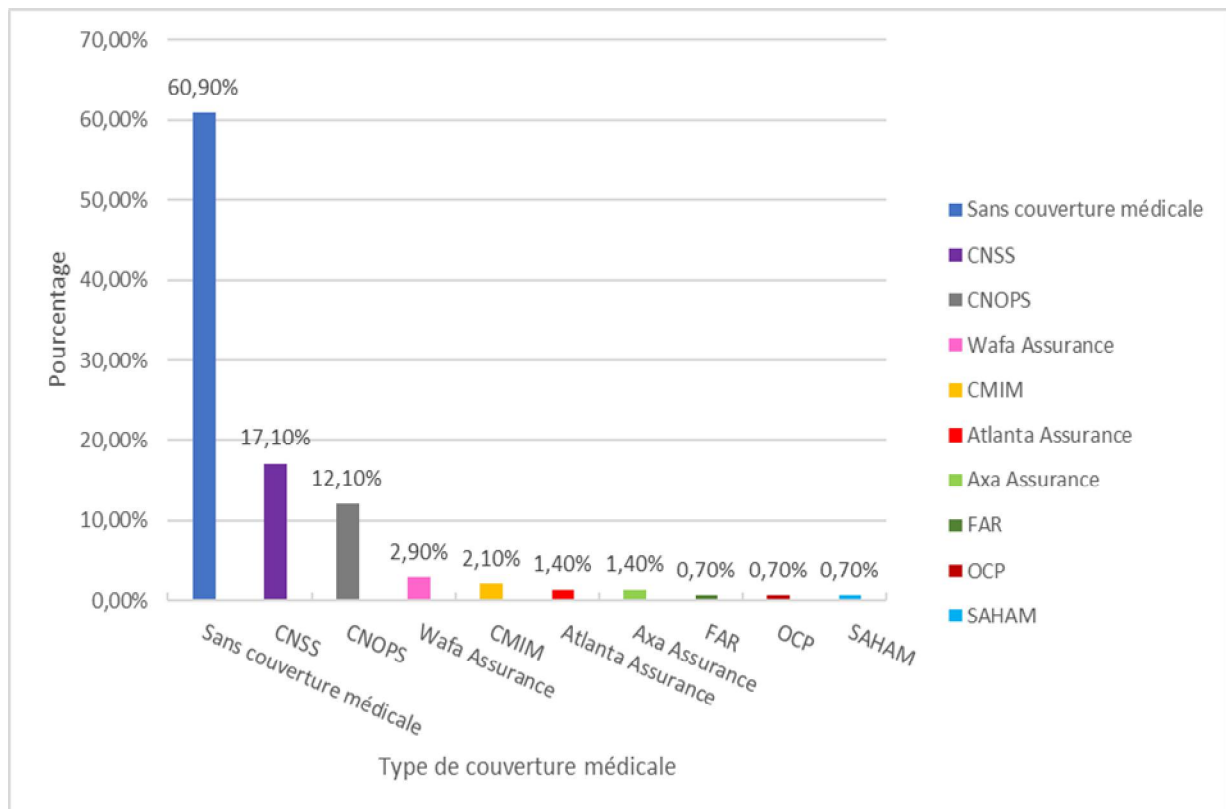


Figure 27: Répartition des patients en fonction de régime d'assurance maladie.

4.2.1.5. Pathologie faisant l'objet d'utilisation d'AINS :

Les affections courantes pour lesquelles les AINS sont demandés en automédication comprenaient les états fébriles, représentant 26,70% des cas (Figure 28).

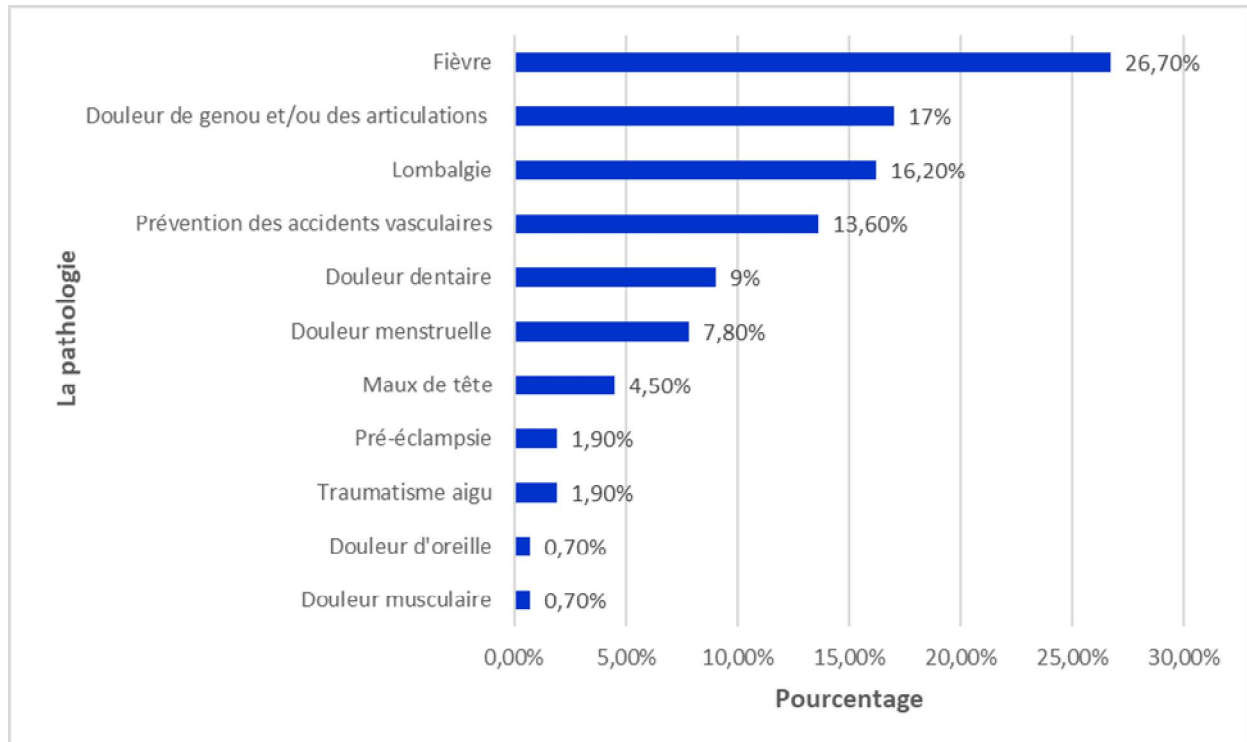


Figure 28: Répartition des patients en fonction de type de pathologie faisant l'objet de demande de l'AINS.

4.2.2. AINS dispensé :

4.2.2.1. Molécule délivrée :

D'après l'analyse statistique, l'ibuprofène était l'AINS le plus dispensé, avec un pourcentage de 32,10%, suivie du Diclofénac au pourcentage de 22,10% (Figure 29).

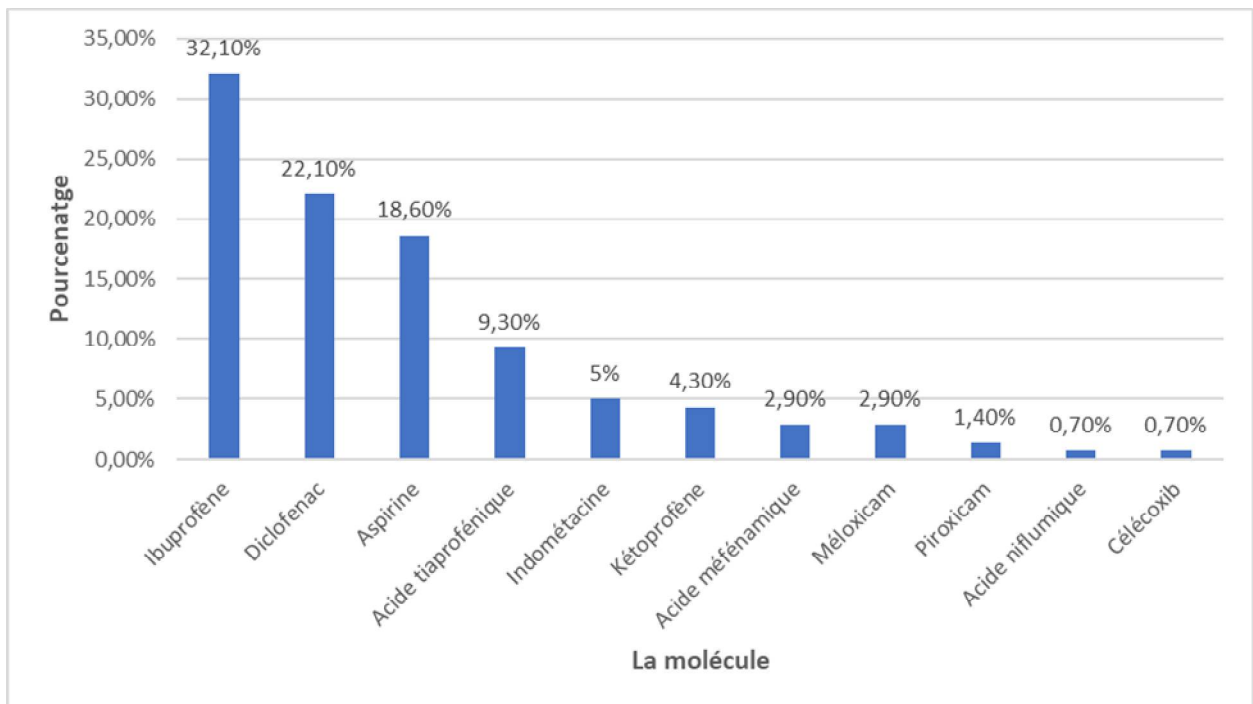


Figure 29: Répartition des AINS dispensés en fonction de leur DCI.

4.2.2.2. Voie d'administration :

La majorité des AINS délivrés en automédication étaient sous forme orale, représentant 80,70% des cas (Figure 30).

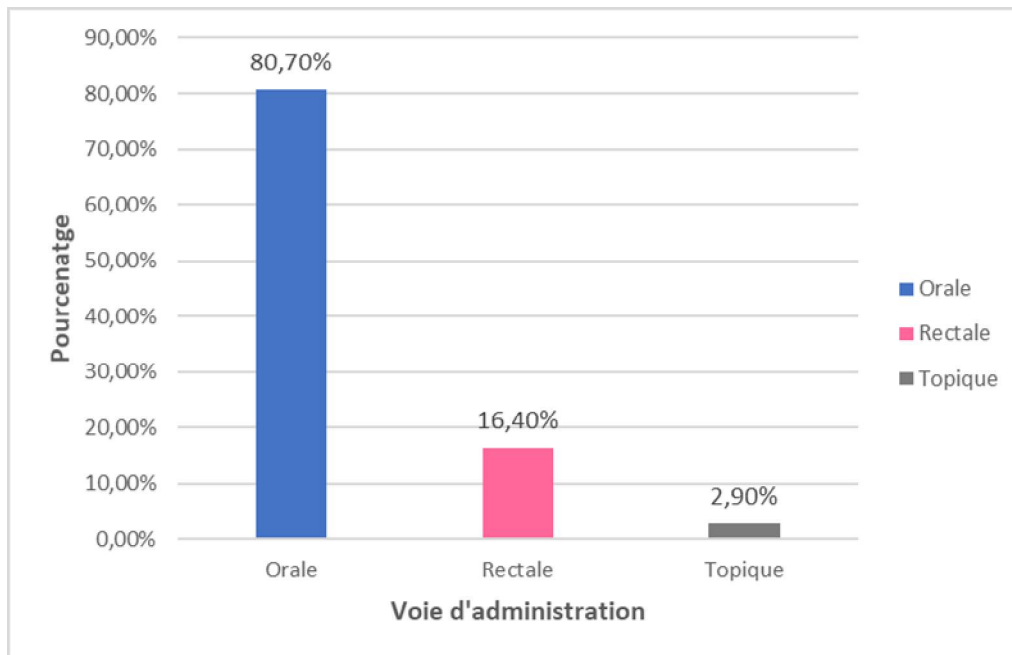


Figure 30: Répartition des AINS dispensés en fonction de leurs voies d'administration.

4.2.2.3. Durée d'utilisation :

40% des patients déclaraient que la prise de l'AINS se fait depuis longtemps, alors que 29,30% en prenaient pour la première fois (Figure 31).

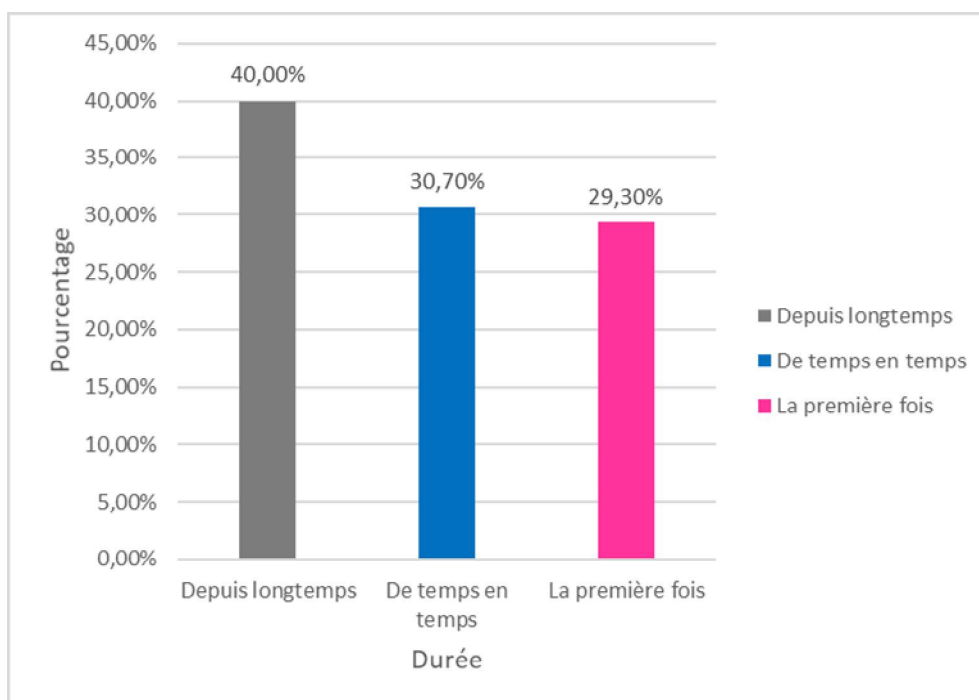


Figure 31: Répartition des patients en fonction de la durée d'utilisation des AINS dispensés.

4.2.2.4. Origine de l'automédication :

Selon l'analyse statistique, l'ancienne prescription médicale était l'origine d'automédication pour la plupart des patients, soit 33,70% (Figure 32).

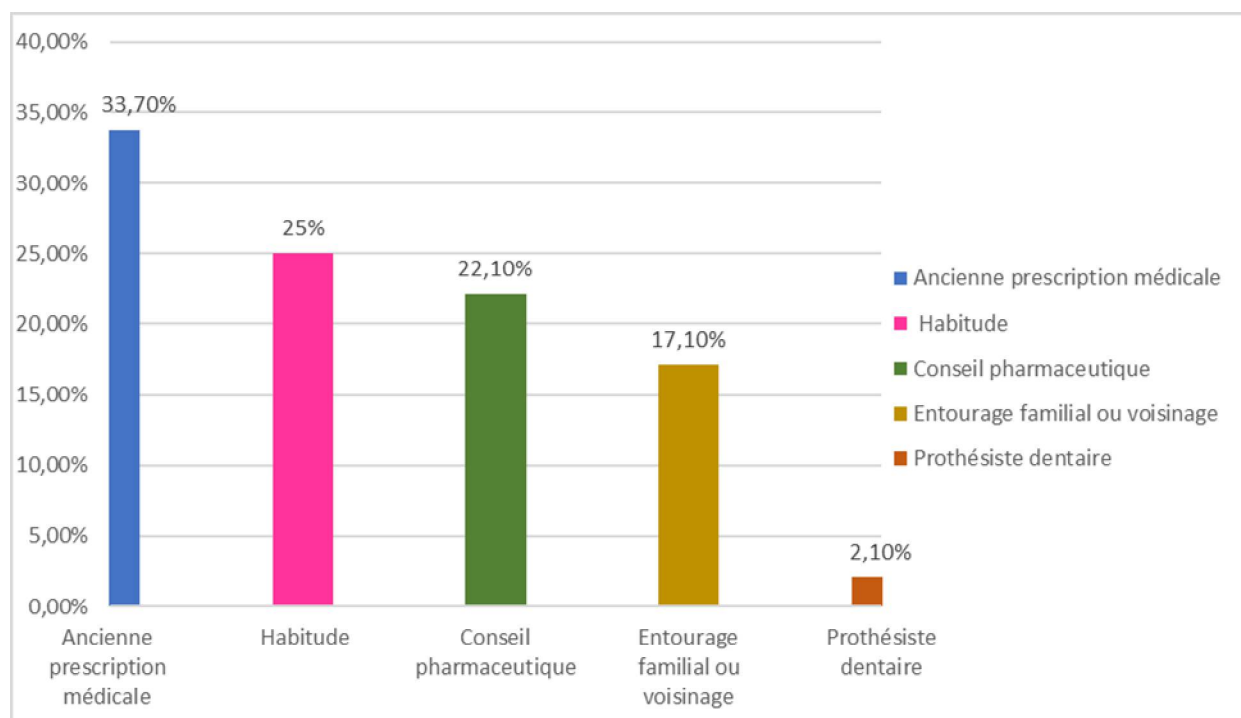


Figure 32: Répartition des AINS dispensés en fonction de l'origine de l'automédication.

4.2.3. Comorbidités et traitement en cours :

4.2.3.1. Comorbidités :

Presque la moitié de la population étudiée, soit 53% ne présentaient aucune comorbidité (Figure 33).

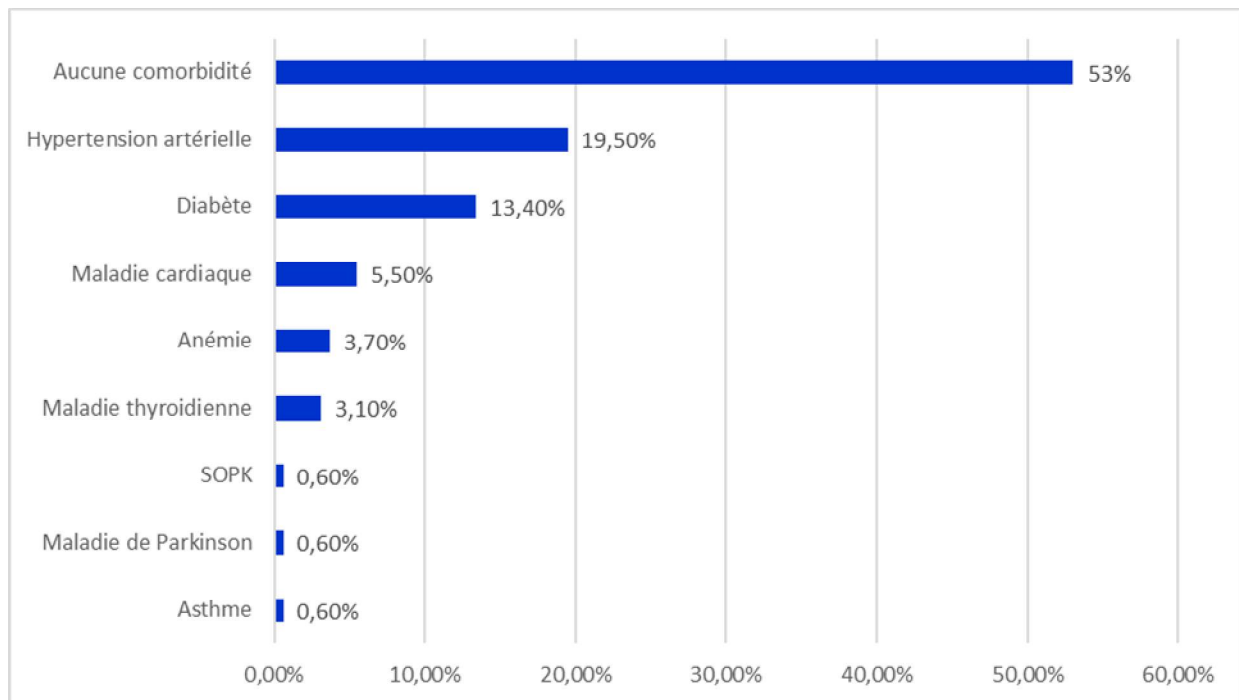


Figure 33: Répartition des patients en fonction de leurs comorbidités.

4.2.3.2. Traitement en cours :

Parmi les 140 patients inclus dans l'étude, 55 patients étaient sous un traitement médicamenteux, soit 39,30% (Figure 34).

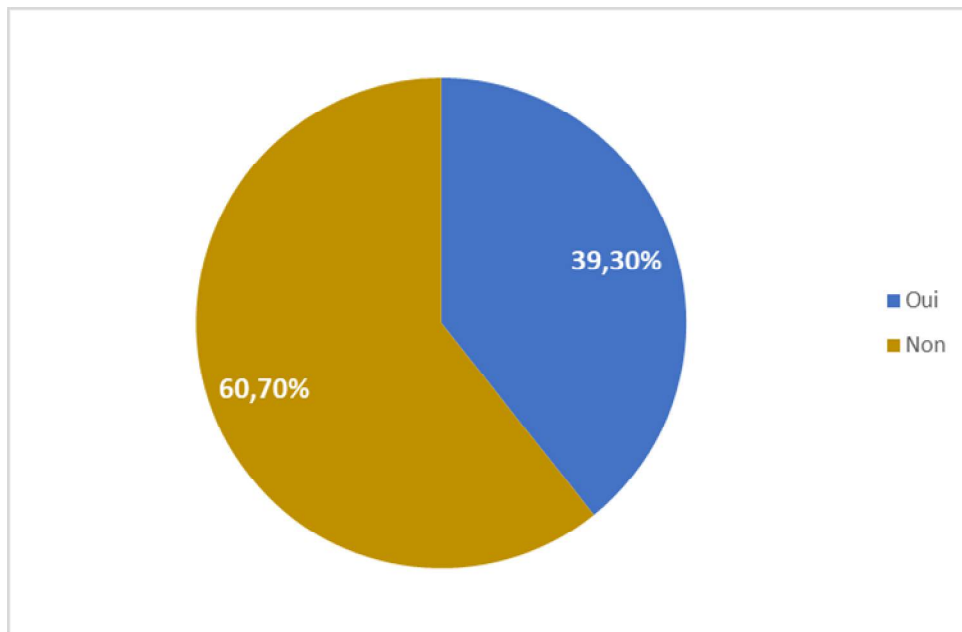


Figure 34: Répartition des patients en fonction de la prise ou non d'un traitement médicamenteux associé.

Classe des médicaments	Nombre de patients
A : Médicaments du système digestif et métabolisme	23
B : Médicaments du sang et organes hématopoïétiques	6
C : Médicaments du système cardiovasculaire	36
D : Dermatologie	1
G : Médicaments du système génito-urinaire et hormones sexuelles	2
H : Hormones systémiques à l'exclusion des hormones sexuelles et insuline	5
J : Anti-infectieux à usage systémique	1
N : Système nerveux	5

Tableau 5: Médicaments utilisés par les patients pour traiter les comorbidités selon la classification ATC.

Les médicaments du système cardiovasculaire étaient les plus utilisés, et les inhibiteurs du système rénine angiotensine sont en tête de liste avec un pourcentage de 37% (Figure 35).

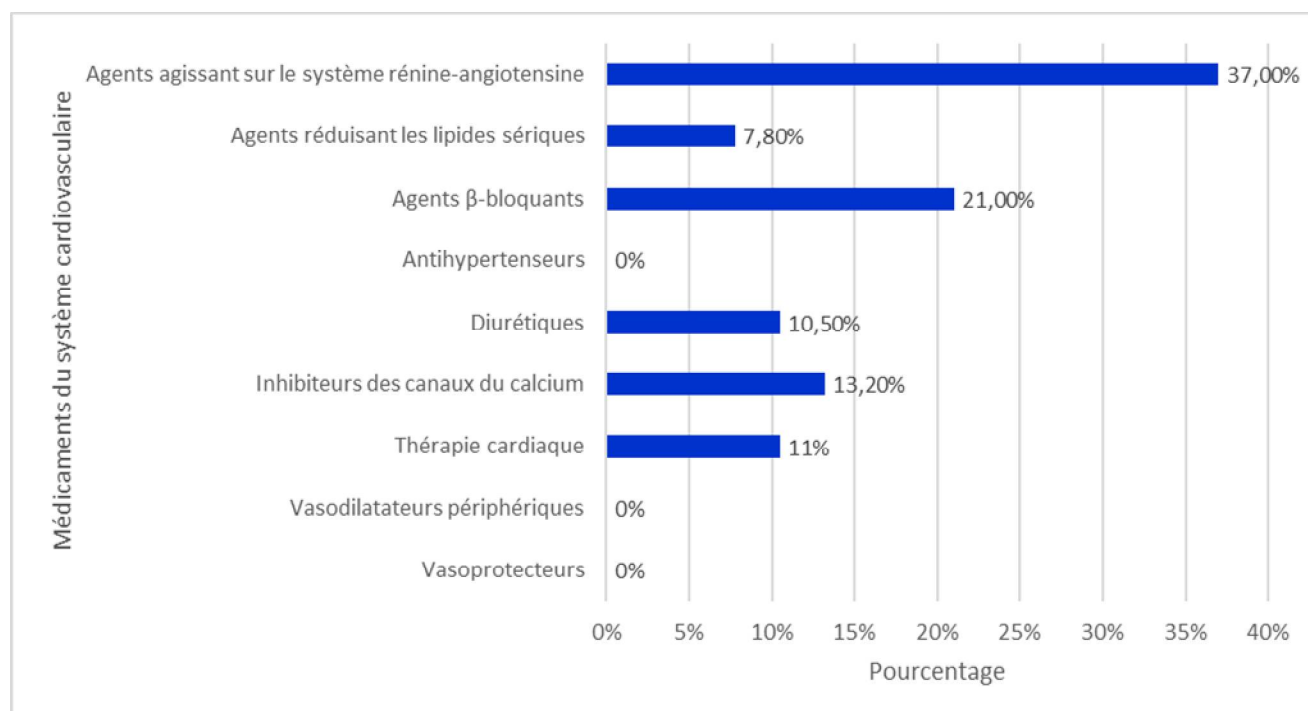


Figure 35: Répartition des médicaments du système cardiovasculaire utilisés par les patients selon la classification ATC.

L'Irbersartan et le losartan étaient les médicaments les plus utilisés par les patients, à un pourcentage de 35,90% et 21,50% respectivement (Figure 36).

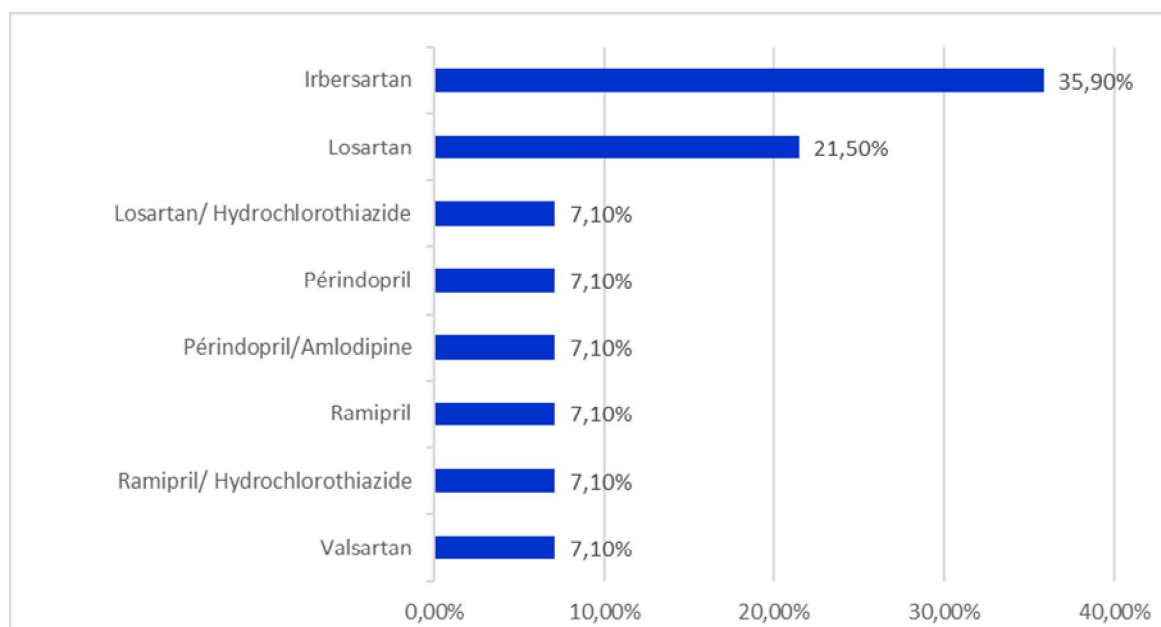


Figure 36: Répartition des médicaments du système rénine angiotensine utilisés par les patients en fonction de leurs DCI.

5. DISCUSSION :

La littérature englobe une variété d'études qui abordent l'utilisation des AINS, que ce soit sous prescription médicale ou en automédication. Notre étude adopte une approche descriptive de ces deux modes de consommation des AINS au sein d'une pharmacie d'officine, en incluant des patients de toutes les tranches d'âge.

5.1. Caractéristiques des patients :

La population étudiée est composée de 355 patients, dont 215 se sont présentés à l'officine avec une prescription médicale, et 140 ont demandé un AINS dans le cadre d'automédication.

Les résultats de notre étude ont montré que les AINS ont été dispensés à des patients de tous les groupes d'âge. La tranche d'âge la plus représentée était celle des patients ayant un âge supérieur ou égale à 60 ans, avec un pourcentage de 40,50% et ayant une prescription médicale. C'était des patients qui ont consulté leurs médecins, du fait de leurs comorbidités, et en réponse à des affections diverses (surtout rhumatologiques...). Cette section d'âge était également la plus représentée dans le cas d'automédication, avec un pourcentage de 30 %.

La prédominance était féminine, avec un pourcentage de 65% (sexe ratio H/F est 0,54). Ceci peut être expliquée par le fait que les femmes ont tendance à consommer plus de médicaments que les hommes [81].

Ces résultats correspondent à ceux d'une étude de cohorte réalisée en Espagne en 2014 sur l'analyse de consommation des AINS : Elle a montré que la prescription des AINS augmentait avec l'âge, les taux les plus élevés ont été observés chez les hommes plus de 59 ans, et chez les femmes plus de 55 ans [82].

Presque 98% de nos patients habitaient au milieu urbain, du fait que la pharmacie lieu de notre étude, est située en ville au Grand Casablanca.

Concernant le régime d'assurance maladie, seulement 26,50% des patients qui ont fait une consultation chez leur médecin ne disposaient d'aucune couverture médicale, contre plus de 60% des participants dans le cadre d'automédication. Le reste possédait la CNSS, CNOPS, Axa, Wafa, FAR, SAHAM... à des pourcentages différents.

5.2. Caractéristiques de la prescription :

La majorité des ordonnances reçues à la pharmacie provenaient des médecins généralistes avec un pourcentage de 32,10%, suivi des cardiologues. Ceci peut être expliqué par la proximité de la pharmacie à plusieurs cabinets de médecine générale. Une étude iranienne réalisée entre 2012 et 2013 a montré que les médecins généralistes ont tendance à prescrire les AINS plus fréquemment que les médecins spécialistes à un pourcentage de 67% et 33% respectivement [83]. De même pour une étude de cohorte française, les généralistes sont responsables de la majorité des prescriptions d'AINS avec une proportion de 85% [84].

La prévention des accidents vasculaires était l'indication la plus fréquente de la prescription des AINS. L'aspirine était la molécule la plus prescrite par les cardiologues, et les médecins généralistes chez les patients âgés avec au moins un facteur de risque. Notre résultat est confirmé par une étude rétrospective récente réalisée en Jordanie, dont l'objectif était d'évaluer les habitudes de prescription des AINS chez la population âgée. Leurs résultats montraient que l'aspirine était l'AINS le plus prescrit (70,4 %), suivie du diclofénac sodique sous toutes ses formes et de l'ibuprofène oral [85]. Une autre étude menée au Nigeria a montré que le médicament le plus prescrit était l'aspirine (62,2 %), suivi du diclofénac potassique, tandis que le ténoxicam et le piroxicam étaient les moins prescrits [86].

En effet, l'aspirine agit en affectant l'équilibre entre le TXA2 et la prostacycline (PGI2). À faible dose, elle diminue la synthèse de TXA2 sans réduire significativement la synthèse de PGI2, réduisant ainsi l'agrégation plaquettaire et favorisant la vasodilatation locale. Par ce mécanisme ou d'autres, l'aspirine à faible dose (LDA) peut améliorer les résultats des patients après un AVC ou un infarctus de myocarde (IDM), en prévenant d'autres épisodes [87]. L'Antiplatelet Trialists' Collaboration 1994 a constaté qu'un traitement antiplaquettaire à long terme administré aux personnes ayant subi des accidents ischémiques transitoires ou des accidents ischémiques légers réduisait le risque proportionnel d'AVC non fatal d'un tiers et d'AVC fatal d'un cinquième [87].

Dans notre étude, l'aspirine était également prescrite pour des femmes enceintes à un pourcentage de 2,80%. Ainsi, l'utilisation quotidienne d'aspirine pendant la grossesse chez les femmes présentant un risque accru de prééclampsie a entraîné des effets bénéfiques constants

sur la mortalité périnatale, les naissances prématurées, le retard de croissance fœtale et le diagnostic de prééclampsie dans un ensemble d'essais cliniquement hétérogènes [88]. A cet égard, l'American College of Obstetricians and Gynecologists, l'OMS et United States Preventive Service Task Force ont publié des directives axées sur l'utilisation de LDA pendant la grossesse. Depuis la publication de ces directives, plusieurs études de grande envergure ont réévalué l'utilisation des LDA en mettant l'accent sur l'initiation du traitement et la posologie. Les résultats combinés de ces études suggéraient une diminution du taux de prééclampsie à des doses d'aspirine >100 mg lorsque le traitement est initié avant 16 semaines de gestation [89].

En termes de durée d'apparition, les maladies chroniques étaient plus prédominantes dans notre étude, représentant 58,60% des cas. Elles incluaient des affections telles que les accidents vasculaires, les lombalgies et les arthralgies... dont la date de début remonte à plus de trois mois. En revanche, les maladies aiguës évoluent rapidement en quelques jours seulement. Elles comprennent principalement la fièvre, les douleurs menstruelles, les douleurs dentaires, les céphalées, les coliques néphrétiques et les traumatismes aigus.

Concernant la voie d'administration, nous avons constaté que les médecins privilégiaient la prescription d'AINS par voie orale, sous forme de sirop, de comprimés ou de gélules. Ce qui pourrait s'expliquer par le fait que la voie orale est pratique, facile à utiliser, sûre, acceptable et plus économique. De plus, 67,90% des traitements ont été dispensés à la posologie d'une fois par jour, vu que la plupart des patients recevaient le dosage maximale, ce qui favorisait leur observance.

Cependant, nous avons également constaté que la durée d'utilisation des AINS n'était pas mentionnée sur la majorité des ordonnances reçues à la pharmacie. En effet, 40% des prescriptions médicales étaient de durée non précisée, 26,50% du traitement était à la durée supérieure à 1 mois et 25,10% ont été prescrits des AINS pour une durée entre 5 et 15 jours. Ces résultats diffèrent de ceux d'une étude transversale menée dans un hôpital universitaire en Inde, qui a montré que la durée de traitement ne figurait pas en seulement 8,65% des prescriptions [90]. Une autre étude effectuée en 2019 a montré que 83% des patients ont été prescrits avec des AINS pendant une durée ≤ 5 jours et 17% des patients pendant une durée entre 6 et 10 jours [91].

En Chine, selon une étude, la durée de prescription d'AINS devrait être liée au type de maladie, avec des traitements plus courts pour les affections aiguës et plus longs pour les affections chroniques [92]. Malgré cela, la Food and Drug Administration américaine recommande une utilisation des AINS de 10 jours ou moins pour minimiser les risques d'effets indésirables. Les exceptions seraient pour les patients à risque de développer une maladie respiratoire exacerbée par les AINS, les patients ayant déjà subi un IDM et recevant un traitement antithrombotique, les patients asthmatiques et les patients ayant des antécédents de maladie rénale [93].

En ce qui concerne la co-prescription d'IPP, la majorité des traitements anti-inflammatoires prescrits n'étaient pas accompagnés d'IPP, ce qui correspond à une proportion de 72% d'après nos résultats. Ces résultats sont en accord avec une enquête menée en France, qui a montré que seulement 29,5 % des prescriptions d'AINS incluaient un gastro-protecteur, principalement de l'oméprazole [94]. De même, une autre étude indienne menée en 2017 dans un service ambulatoire orthopédique a montré que seuls 40 % des patients se voyaient prescrire des IPP (Rabéprazole, pantoprazole, oméprazole..) en même temps que les AINS [95].

En revanche, la Haute Autorité de Santé déclare selon ses dernières recommandations et devant l'usage massif des IPP, que cette co-prescription AINS-IPP à but préventif, se justifie dans des situations de risque clairement identifiées :

- ❖ Personnes âgées de 65 ans et plus.
- ❖ Ayant des antécédents d'ulcère gastrique ou duodéal, qu'il soit compliqué ou non (sous réserve que l'infection à *Helicobacter pylori* soit recherchée et traitée le cas échéant).
- ❖ Association à un anticoagulant et/ou un antiagrégant plaquettaire notamment l'aspirine à faible dose et le clopidogrel et/ou un corticoïde (bien que ces associations doivent de principe être évitées) [96].

Les IPP doivent être arrêtés en même temps que le traitement par AINS et utilisés à demi-dose, sauf pour l'oméprazole pour lequel aucun bénéfice supplémentaire n'a été démontrée en utilisant une dose complète [96,97].

Il est important de noter que l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) ne recommande pas l'association des IPP dans le cadre d'un traitement AINS de courte durée chez l'enfant [98].

5.3. Caractéristiques de l'automédication :

En plus des populations adulte et âgée, les enfants ayant un âge entre 3 et 10 ans consommaient les AINS en automédication à un pourcentage de 24,30% (contre seulement 10,70% en prescription médicale). Cette différence est due à la fréquence élevée des parents à réclamer directement le médicament auprès de la pharmacie.

Notre étude a révélé que les états fébriles sont les principaux symptômes motivant la prise d'AINS en automédication à un pourcentage de 26,70%, suivie d'arthralgie et lombalgie. Contrairement à ces résultats, selon une enquête française réalisée auprès des pharmaciens et des étudiants en pharmacie, les maux de tête et les douleurs de règles étaient les deux principales indications justifiant la délivrance d'AINS en automédication [99].

Cette distinction entre la littérature et les résultats de notre étude pourrait s'expliquer par le fait que la plupart des enquêtes réalisées incluaient les patients dont la tranche d'âge est supérieure à 18 ans, ce qui fait de la fièvre l'indication la moins fréquente pour l'utilisation des AINS chez cette population par rapport aux enfants.

En termes de molécules, l'ibuprofène était l'AINS le plus dispensé avec un pourcentage de 32%, suivie de diclofénac à un pourcentage de 22%. Ces résultats rejoignaient exactement les données d'une enquête menée à Haïti en 2019 sur la connaissance des AINS consommés en automédication, l'ibuprofène était la molécule la plus utilisée (75.36%) suivi du diclofénac (67.48%) [100]. Une autre étude descriptive menée auprès de 177 participants entre décembre 2019 et février 2020 en Arabie Saoudite sur la pratique de l'automédication avec des analgésiques (y compris les AINS) et des antibiotiques, a montré que l'ibuprofène était le plus préféré pour divers usages analgésiques, suivi du diclofénac et du méloxicam [101].

Cette forte consommation de l'ibuprofène est probablement en raison de l'illusion de sécurité et d'efficacité associée à cette molécule. En effet, les données probantes actuelles indiquent que l'ibuprofène est plus efficace pour les douleurs légères à modérées et la fièvre que le paracétamol. En plus, l'association de ces deux médicaments soulage d'avantage la douleur que chaque médicament seul [102]. De même pour la fièvre, il apparaît que le schéma d'alternance ibuprofène / paracétamol est plus efficace que la monothérapie antipyrétique, résultats qui pourraient s'expliquer par l'association de 2 mécanismes d'action différente [103]. Cependant, selon les dernières actualités en cas de fièvre ou de douleur d'intensité légère à modérée, en particulier chez les enfants, il est recommandé d'utiliser en premier lieu le paracétamol [104].

D'après notre étude, la majorité des AINS réclamés dans un cadre d'automédication étaient de voie orale. Cependant, aucun AINS n'a été délivré sous forme injectable, vu que cette forme est dispensée exclusivement sous ordonnance. 16,40% des patients préféraient la voie rectale, étant donné que les suppositoires sont moins irritatifs au niveau gastrique que les comprimés, et 2,90% seulement optaient pour la voie topique. En revanche, une étude réalisée au sein d'une pharmacie communautaire en Portugal, a montré que les patients qui s'automédiquent ont tendance à utiliser des AINS topiques [105]. Plusieurs sociétés médicales, telles que l'«American College of Rheumatology» recommande d'utiliser les AINS topiques comme un traitement de première ligne pour l'arthrose chez les patients de plus de 75 ans [106]. Toutefois, le débat réside surtout sur l'efficacité de cette voie locale par rapport à la voie générale.

En ce qui concerne la durée d'utilisation, 40% des patients déclaraient que la prise de l'AINS se fait depuis longtemps, 30,70% consommaient l'AINS seulement de temps en temps, et 29,30% réclamaient le médicament pour la première fois. En 2015, Ussai et al. ont réalisé une étude rétrospective sur 3 050 sujets souffrant de douleurs chroniques. Ils ont constaté que 97 % des sujets souffrant de douleurs chroniques avaient pris des AINS pendant plus de 21 jours consécutifs [107].

Selon l'analyse statistique, la plupart des patients se procuraient des AINS en se basant sur une prescription médicale antérieure, 25% en consommaient par habitude, 22% en

prenaient sous avis pharmaceutique, 17% ont recours à des expériences de la famille, et une petite partie restante réclamait l'AINS selon l'avis d'un prothésiste dentaire à la proximité de la pharmacie. Par contre ces résultats, une étude prospective réalisée entre 2016 et 2017 en France chez plus de 200 participants, a mis en évidence le conseil pharmaceutique comme principale source d'automédication par les AINS [108].

5.4. Comorbidités et traitement en cours :

La grande majorité des patients qui se sont présentés à l'officine avec une ordonnance médicale présentaient une maladie cardiovasculaire (44,70%), 14,40% étaient atteints du diabète, et 5% ont eu une hypothyroïdie, d'autres souffraient de la goutte, de maladie rénale, d'anémie, SOPK, maladie de Parkinson, épilepsie, maladie psychiatrique, infection par *Helicobacter Pylori*, et le cancer de sein.

D'autre part, 53% de nos patients qui se sont présentés à la pharmacie pour une automédication par les AINS étaient sans comorbidités, 19,50% ont été hypertendus, 13,40% se déclaraient diabétiques, 5,50% avaient une atteinte cardiaque, le reste souffraient d'hypothyroïdie, d'anémie, du SOPK, asthme, et de maladie du Parkinson.

Pour traiter leurs comorbidités, 60,50% des patients qui ont été munis de prescription suivaient un traitement en parallèle, contre 39,50% dans le cadre d'automédication.

D'après notre étude, l'utilisation de médicaments susceptibles d'interagir avec les AINS était prévalente pour les médicaments du système cardiovasculaire prescrits dans l'HTA et/ou les maladies cardiaques.

Selon la dernière version publiée par l'ANSM en Octobre 2020 concernant les interactions médicamenteuses (Thésaurus), l'utilisation d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), un diurétique, ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) avec les AINS risque de causer une insuffisance rénale aiguë chez le sujet âgé et/ou déshydraté avec une fonction rénale altérée par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse de prostaglandines rénales. Ces effets sont généralement réversibles. En plus de réduction de l'effet antihypertenseur [109].

La plupart des études comprenant des analyses de sous-groupes de différents régimes antihypertenseurs indiquent que l'augmentation de la pression artérielle (en particulier la pression systolique) après l'administration d'un AINS est plus prononcée chez les patients traités par un IEC ou un ARA II que par d'autres agents [92]. Notamment, dans une étude cas-témoins emboîtée portant sur 78 379 patients, l'augmentation absolue du risque de lésion rénale aiguë était plus élevée lorsque les AINS étaient utilisés avec des agents diurétiques et un IEC ou un ARA que lorsque les AINS étaient utilisés avec un IEC ou un ARA seul (et aucun agent diurétique) [110].

Dans notre étude, les AINS utilisés en concomitance avec d'autres médicaments spécifiques peuvent également modifier le risque d'ulcération et/ou de saignement gastro-intestinal. Ces médicaments comprennent les ISRS, les corticostéroïdes, les glycosides digitaliques, les bêtabloquants, les antagonistes du calcium, les IEC, ARA II, le clopidogrel, l'aspirine et d'autres anticoagulants [111].

L'ANSM a précisé en juillet 2013 que devant tout signe d'alerte cutanéomuqueux, digestif, ou rénal (tel que l'oligurie et une prise de poids rapide), le patient doit arrêter son traitement ou demander un avis médical [112].

Enfin, les prescripteurs doivent cependant prendre en compte de manière responsable l'historique des médicaments, éviter de prescrire des médicaments inutiles et les pharmaciens doivent conseiller aux personnes âgées de s'abstenir de s'automédicament. Lorsque la polymédication devient inévitable, une surveillance étroite et intensive, en utilisant une approche multidisciplinaire, est nécessaire pour prévenir les interactions médicamenteuses graves, les interactions médicament-maladie et les effets indésirables [113].



CONCLUSION

Les AINS sont largement utilisés dans la prise en charge de la douleur aiguë et chronique depuis plusieurs décennies, et beaucoup de ces médicaments sont aujourd'hui en vente libre en raison de leur profil relativement sûrs lorsqu'ils sont utilisés correctement.

La présente étude donne un aperçu sur le mode d'utilisation des AINS au sein d'une officine, dont les résultats peuvent être résumés comme suit :

- Les personnes âgées de plus de 60 ans sont celles qui ont le plus recours aux AINS, que ce soit sur prescription médicale ou en automédication.

- Le sexe féminin était prédominant à un pourcentage de 65% (sexe ratio H/F 0,54).

- Les médecins généralistes ont tendance à prescrire les AINS plus que les médecins spécialistes.

- Les états fébriles présentaient les symptômes majeurs motivant la prise d'AINS en automédication (26,70%), alors que la prévention des accidents vasculaires était la principale indication en prescription (31,20%).

- L'acide acétylsalicylique était le maître des AINS prescrits à un pourcentage de 34,40%, par contre l'ibuprofène était l'AINS le plus couramment utilisé en automédication à un pourcentage de 32,10%.

- La grande majorité des participants consommaient les AINS par voie orale en prescription et en automédication, respectivement à un pourcentage de 90,20% et 80,70%.

- 72,10% des traitements anti-inflammatoires prescrits n'étaient pas accompagnés d'IPP, contre seulement 27,90%.

- En automédication, 40% des patients déclarent que la prise de l'AINS se fait depuis longtemps, et la plupart soit 33,70% en se procurant en se basant sur une prescription médicale antérieure.

- 53% des patients dans le cadre d'automédication étaient sans comorbidités, contre 41,90% dans le régime de prescription.

- 69,50% des patients suivaient un traitement en parallèle avec les AINS prescrits, contre 39,30% en automédication.

D'après ces conclusions, nous tenons à recommander aux patients les points suivants :

- Demander conseil et avis du pharmacien d'officine avant toute automédication par les AINS, en lui signalant les traitements en cours.

- Utiliser l'AINS à la dose minimale efficace pour la durée la plus faible possible.

- Respecter les posologies préconisées. Si le traitement ne soulage pas les symptômes, il est conseillé de consulter le médecin traitant plutôt que d'augmenter soi-même la dose ou la durée du traitement.

- Privilégier le paracétamol pour traiter la fièvre et/ou la douleur en première intention chez l'enfant, en raison de sa bonne tolérance à doses thérapeutiques.

Nous recommandons aussi pour les professionnels de santé de :

- Faire un bon choix d'AINS surtout en prescription, en tenant compte des facteurs de risque individuels des patients et de profil de sécurité de la molécule.

- La polymédication et la présence de comorbidités doivent être soigneusement prises en compte par tous les professionnels de santé lorsqu'ils prescrivent ou conseillent des AINS.

- Prodiguer des informations claires et adaptées aux niveaux de connaissance des patients sur les interactions médicamenteuses et les effets indésirables potentiels, en particulier chez les sujets âgés.

- Une intervention appropriée pour réduire la surconsommation d'AINS, qui comprend une campagne d'éducation sanitaire et l'adoption de directives internationales standard.

- Et pour finir nous proposons la réalisation d'études plus approfondies afin de classer l'efficacité des AINS par paliers pour faciliter le choix de molécule en conseil et en prescription. De même, des études pharmaco économiques peuvent également être réalisés pour établir le rapport coût-efficacité du traitement par AINS.



RESUMES

Résumé

Titre : Les anti-inflammatoires non stéroïdiens en officine : Entre Prescription et Automédication

Auteur : SAKIM HAJAR

Directeur de thèse : Pr. SERRAGUI Samira

Mots clé : AINS- Prescription- Automédication

Introduction : Les anti-inflammatoires non stéroïdiens constituent un groupe thérapeutique largement utilisé dans le monde, et en particulier dans la population marocaine. La consommation est très importante aussi bien en prescription qu'en automédication. L'objectif de notre travail est de décrire cette utilisation en officine pour les AINS dispensés sur prescription et délivrés en automédication.

Patients et méthodes : Dans le cadre d'une étude transversale descriptive, les patients se présentant à la pharmacie pour une période de quatre mois ont été invités à répondre à un entretien en face à face au cours duquel plusieurs caractéristiques ont été évalués.

Résultats : La population étudiée comporte 215 patients dans le cadre de prescription et 140 patients dans l'automédication. La prédominance est féminine (sexe ratio : 0,54). Les patients âgés plus de 60 ans sont les plus représentés. La prescription des AINS était prévalente pour les médecins généralistes. La plupart des prescriptions d'AINS étaient liées à la prévention des accidents vasculaires (31,20%), avec l'aspirine étant l'AINS le plus souvent prescrit (34,40%). Parmi les patients, 44,70% avaient des antécédents de maladie cardiovasculaire, tandis que 60,50% prenaient d'autres médicaments en parallèle avec les AINS. En revanche, en automédication, les états fébriles étaient la principale raison de prise d'AINS, et l'ibuprofène étant le plus couramment dispensé (32,10%). Environ 40% des patients ont déclaré prendre des AINS depuis longtemps, tandis que seulement 29,30% en prenaient pour la première fois. La prescription médicale antérieure était l'origine majeur d'automédication pour 33,70% des cas. De plus, 53% des patients ne présentaient aucune comorbidité, tandis que 39,50% prenaient déjà un traitement médicamenteux.

Conclusion : Selon nos résultats, l'aspect d'utilisation des AINS diffère entre prescription et automédication. Les comorbidités et les traitements en cours des patients confirment la nécessité d'une utilisation plus rationnelle des AINS et une vigilance continue.

Abstract

Title : Non steroidal anti-inflammatory drugs in pharmacies between prescription and self-medication

Author : SAKIM HAJAR

Supervisor: Pr. SERRAGUI Samira

Keywords : NSAIDs- Prescription- Self-medication

Introduction : Non-steroidal anti-inflammatory drugs are a widely used therapeutic group in the world, and particularly in the Moroccan population. Consumption is very important both in prescription and self-medication. The objective of our study is to describe this use in pharmacies for NSAIDs dispensed on prescription and delivered in self-medication.

Patients and methods : In a descriptive cross-sectional study, patients presenting to the pharmacy for a period of four months were invited to respond to a face-to-face interview which several characteristics were assessed.

Results : The study population consisted of 215 prescription patients and 140 self-medication patients. The predominance was female (sex ratio: 0.54). Patients aged over 60 years were the most represented. The prescription of NSAIDs was prevalent for general practitioners. Most NSAID prescriptions were related to the prevention of vascular events (31.20%), with aspirin being the most commonly prescribed NSAID (34.40%). Among the patients, 44.70% had a history of cardiovascular disease, while 60.50% were taking other drugs at the same time with NSAIDs. In contrast, in self-medication, febrile states were the main reason for taking NSAIDs, with ibuprofen being the most commonly dispensed (32.10%). About 40% of patients reported taking NSAIDs for a long time, while only 29.30% were taking them for the first time. Previous medical prescription was the major source of self-medication for 33.70% of the cases. Furthermore, 53% of the patients had no comorbidities, while 39.50% were already taking medication.

Conclusion : According to our results, the aspect of NSAID use differs between prescription and self-medication. Patients' comorbidities and ongoing treatments confirm the need for more rational use of NSAIDs and continued vigilance.

ملخص

العنوان: مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية في الصيدلانية بين الوصفات الطبية والعلاج الذاتي

المؤلف: سقيم هجر

المشرف على الأطروحة: الأستاذة سراكي سميرة

الكلمات الأساسية: مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية - وصفة طبية - العلاج الذاتي

مقدمة: تشكل العقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهابات مجموعة علاجية تستخدم على نطاق واسع في العالم ، ولا سيما لدى سكان المغرب. الاستهلاك مهم للغاية سواء عن طريق الوصفات الطبية أو في العلاج الذاتي. الهدف من دراستنا هو وصف هذا الاستخدام في الصيدلانية لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية التي يتم صرفها بوصفة طبية و تقديمها في العلاج الذاتي.

المرضى و الأساليب: في إطار دراسة مقطعية وصفية ، تمت دعوة المرضى الذين يحضرون إلى الصيدلانية لمدة أربعة أشهر للرد على مقابلة وجهاً لوجه تم خلالها تقييم العديد من الخصائص.

النتائج: بلغ عدد المشاركين في الدراسة 215 مريضاً بالنسبة للوصفات الطبية و 140 مريضاً في إطار العلاج الذاتي. أغلبهم إناث (نسبة الجنس: 0.54). المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 60 عاماً هم الأكثر تمثيلاً. كان وصف مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية سائداً للممارسين العاميين. معظم وصفات مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية مرتبطة بالوقاية من السكتة الدماغية (31.20٪) ، و الأسبرين أكثر مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الموصوفة (34.40٪). من بين المرضى ، 44.70 ٪ يعانون من أمراض القلب والأوعية الدموية ، بينما كان 60.50 ٪ يتناولون أدوية أخرى بالتوازي مع مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية. من ناحية أخرى ، في العلاج الذاتي ، كانت حالات الحمى هي السبب الرئيسي لأخذ مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية ، وكان الإيبوبروفين هو الأكثر شيوعاً 32.10٪. أبلغ حوالي 40٪ من المرضى عن تناول مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية لفترة طويلة ، بينما تناولها 29.30٪ فقط للمرة الأولى الوصفة الطبية السابقة كانت المصدر الرئيسي للعلاج الذاتي في 33.70٪ من الحالات. بالإضافة إلى ذلك ، لم يكن لدى 53٪ من المرضى أي أمراض أخرى، بينما كان 39.50٪ يتلقون علاجاً دوائياً.

الخلاصة: وفقاً لنتائجنا ، يختلف جانب استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية بين الوصفة الطبية والتطبيق الذاتي تؤكد الأمراض المصاحبة للمرضى والعلاجات المستمرة الحاجة إلى استخدام أكثر. رشيداً لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية واليقظة المستمرة.



ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire sur les AINS dispensés sous prescription médicale

La partie 1 : Données personnelles des patients

1. **Age :**

- 1 mois -2 ans
- 3 ans -10 ans
- 11 ans- 18 ans
- 19 ans- 29 ans
- 30 ans- 59 ans
- Supérieur à 60 ans

2. **Sexe :**

- Femme
- Homme

3. **Milieu d'habitat :**

- Urbain
- Rural

4. **Couverture médicale :**

- CNOPS
- CNSS
- Pas de couverture
- Autre :

La partie 2 : Traitement AINS prescrit

5. **Médecin prescripteur :**

- Généraliste
- Dentiste
- Traumatologue
- Rhumatologue

Pédiatre

Autre :

6. Pathologie pour laquelle l'AINS est prescrit :

Céphalée

Douleur dentaire

Douleur des articulations (épaule, genou, cheville...)

Douleur de dos

Douleur menstruelle

Fièvre

Etat grippal

Douleur abdominale

Douleurs musculaire

Autre :

7. Date du début de la pathologie :

Aigu

Chronique

8. La molécule d'AINS prescrite :

9. La voie d'administration :

Orale

Rectale

Topique

Injectable

10. La posologie :

Une fois par jour

Deux fois par jour

Trois fois par jour

Quatre fois par jour

11. La durée du traitement :

- < 5 jours
- Entre 5 et 15 jours
- Entre 16 jours et 1 mois
- > 1 mois
- Non précisée (Non mentionnée sur ordonnance)

12. L'ordonnance contient-elle un IPP ?

- Oui
- Non

La partie 3 : Les comorbidités et les traitements en cours des patients

13. Les comorbidités du patient :

- Hypertension artérielle
 - Diabète
 - Maladie thyroïdienne
 - Maladie rénale
 - Sans comorbidité
- Autre :

14. Le patient prend-il d'autres médicaments ?

- Oui
- Non

Si Oui, Lesquelles ?

.....
.....

Annexe 2 : Questionnaire sur les AINS dispensés en automédication

La partie 1 : Données personnelles des patients

1. Age :

- 1 mois -2 ans
- 3 ans- 10 ans
- 11 ans -18 ans
- 19 ans- 29 ans
- 30 ans- 59 ans
- Supérieur à 60 ans

2. Sexe :

- Femme
- Homme

3. Milieu d'habitat :

- Urbain
- Rural

4. Couverture médicale :

- CNOPS
- CNSS
- Pas de couverture

Autre :

La partie 2 : Traitement AINS délivré

5. La pathologie faisant l'objet d'utilisation d'AINS :

- Maux de tête
- Douleur dentaire
- Douleur des articulations (épaule, genou, cheville...)
- Douleur de dos
- Douleur menstruelle
- Fièvre
- Traumatisme aigu

Douleurs musculaire

Autre :

6. La molécule AINS délivrée :

7. La voie d'administration :

Orale

Rectale

Topique

8. La durée d'utilisation :

Depuis longtemps

De temps en temps

La première fois

9. L'origine de l'automédication :

Une ancienne prescription médicale

Conseil pharmaceutique

Entourage familial ou voisinage

Seulement par habitude

Autre :

La partie 3 : Les comorbidités et les traitements en cours des patients

10. Les comorbidités du patient :

Hypertension artérielle

Diabète

Maladie thyroïdienne

Aucune pathologie

Autre :

11. Le patient prend-il d'autres médicaments ?

Oui

Non

Si Oui, lesquelles ?

.....
.....



BIBLIOGRAPHIE

- [1] Ribeiro H, Rodrigues I, Napoleão L, Lira L, Marques D, Veríssimo M, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), pain and aging: Adjusting prescription to patient features. *Biomed Pharmacother* 2022;150:112958. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112958>.
- [2] Faraj PA, Berbich PA, Lazrak PB, Chkili PT, Alaoui PMT, Belmahi PA. UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT. *Médecine Interne* n.d.:134.
- [3] Les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Modalités de prescription. n.d. <https://www.rhumato.info/cours-revues2/87-anti-inflammatoires-non-steroidiens/71-les-anti-inflammatoire-non-steroidiens-modalites-de-prescription> (accessed March 15, 2023).
- [4] Yap PR-Y, Goh K-L. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) Induced Dyspepsia. *Curr Pharm Des* 2015;21:5073–81. <https://doi.org/10.2174/1381612821666150915105738>.
- [5] Sisignano M, Geisslinger G. Rethinking the use of NSAIDs in early acute pain. *Trends Pharmacol Sci* 2023. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2023.01.001>.
- [6] Sinniah A, Yazid S, Flower RJ. From NSAIDs to Glucocorticoids and Beyond. *Cells* 2021;10:3524. <https://doi.org/10.3390/cells10123524>.
- [7] Xiao L, Harrison DG. Inflammation in Hypertension. *Can J Cardiol* 2020;36:635–47. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.01.013>.
- [8] Fioranelli M, Roccia MG, Flavin D, Cota L. Regulation of Inflammatory Reaction in Health and Disease. *Int J Mol Sci* 2021;22:5277. <https://doi.org/10.3390/ijms22105277>.
- [9] Carrillo JLM, García FPC, Coronado OG, García MAM, Cordero JFC. Physiology and Pathology of Innate Immune Response Against Pathogens. *IntechOpen*; 2017. <https://doi.org/10.5772/intechopen.70556>.

- [10] Kaur B, Singh P. Inflammation: Biochemistry, cellular targets, anti-inflammatory agents and challenges with special emphasis on cyclooxygenase-2. *Bioorganic Chem* 2022;121:105663. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.105663>.
- [11] Abdulkhaleq LA, Assi MA, Abdullah R, Zamri-Saad M, Taufiq-Yap YH, Hezmee MNM. The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. *Vet World* 2018;11:627–35. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2018.627-635>.
- [12] Glucocorticoids and natural killer cells: A suppressive relationship | Elsevier Enhanced Reader n.d. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.114930>.
- [13] Cytokines et inflammation : physiologie, physiopathologie et utilisation thérapeutique | Elsevier Enhanced Reader n.d. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(18\)30052-2](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(18)30052-2).
- [14] Kt F, Dw G. Is Resolution the End of Inflammation? *Trends Mol Med* 2019;25. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.01.006>.
- [15] Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget* 2017;9:7204–18. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>.
- [16] Zerbato M. Intérêt du dosage par microméthode de la Protéine C Réactive au cabinet de pédiatrie n.d.:84.
- [17] Megha Kb, Joseph X, Akhil V, Mohanan Pv. Cascade of immune mechanism and consequences of inflammatory disorders. *Phytomedicine* 2021;91:153712. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153712>.
- [18] Chapter 3. The Acute Inflammatory Response | Concise Pathology, 3e | AccessPhysiotherapy | McGraw Hill Medical n.d. <https://accessphysiotherapy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=333§ionid=40013175#183394> (accessed September 19, 2022).

- [19] Galvão I, Sugimoto MA, Vago JP, Machado MG, Sousa LP. Mediators of Inflammation. In: Riccardi C, Levi-Schaffer F, Tiligada E, editors. *Immunopharmacol. Inflamm.*, Cham: Springer International Publishing; 2018, p. 3–32. https://doi.org/10.1007/978-3-319-77658-3_1.
- [20] Biringer RG. The Role of Eicosanoids in Alzheimer’s Disease. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:2560. <https://doi.org/10.3390/ijerph16142560>.
- [21] Cui J, Shan K, Yang Q, Chen W, Feng N, Chen YQ. Eicosanoid production by macrophages during inflammation depends on the M1/M2 phenotype. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2022;160:106635. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2022.106635>.
- [22] Raymondjean M. Les mécanismes de l’inflammation périphérique. *Rev Francoph Lab* 2007;2007:21–8. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(07\)80058-X](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(07)80058-X).
- [23] Szamosi S. [Recommendation for the substantial choice between various nonsteroidal antiinflammatory drugs based on their safety profile]. *Orv Hetil* 2018;159:1783–8. <https://doi.org/10.1556/650.2018.31294>.
- [24] Hannoodee S, Nasuruddin DN. *Acute Inflammatory Response*. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- [25] Li JJ, Zreiqat H. Tissue Response to Biomaterials. In: Narayan R, editor. *Encycl. Biomed. Eng.*, Oxford: Elsevier; 2019, p. 270–7. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.99880-5>.
- [26] How acute inflammation turns chronic. *Harv Health* 2021. <https://www.health.harvard.edu/healthbeat/how-acute-inflammation-turns-chronic> (accessed April 5, 2023).
- [27] Pahwa R, Goyal A, Jialal I. *Chronic Inflammation*. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

- [28] Scherholz ML, Schlesinger N, Androulakis IP. Chronopharmacology of glucocorticoids. *Adv Drug Deliv Rev* 2019;151–152:245–61. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2019.02.004>.
- [29] MacLeod C, Hadoke PWF, Nixon M. Glucocorticoids: Fuelling the Fire of Atherosclerosis or Therapeutic Extinguishers? *Int J Mol Sci* 2021;22:7622. <https://doi.org/10.3390/ijms22147622>.
- [30] Deng J, Chalhoub NE, Sherwin CM, Li C, Brunner HI. Glucocorticoids pharmacology and their application in the treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2019;49:251–9. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.03.010>.
- [31] Ponticelli C, Locatelli F. Glucocorticoids in the Treatment of Glomerular Diseases. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 2018;13:815–22. <https://doi.org/10.2215/CJN.12991117>.
- [32] Hodgens A, Sharman T. Corticosteroids. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- [33] Peesa JP, Yalavarthi PR, Rasheed A, Mandava VBR. A perspective review on role of novel NSAID prodrugs in the management of acute inflammation. *J Acute Dis* 2016;5:364–81. <https://doi.org/10.1016/j.joad.2016.08.002>.
- [34] Lanas-Gimeno A, Lanas A. Aspirin and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)☆. In: Kuipers EJ, editor. *Encycl. Gastroenterol*. Second Ed., Oxford: Academic Press; 2020, p. 186–91. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.65620-9>.
- [35] Szabó-Révész P. Modifying the physicochemical properties of NSAIDs for nasal and pulmonary administration. *Drug Discov Today Technol* 2018;27:87–93. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2018.03.002>.

- [36] Badri W, Miladi K, Nazari QA, Greige-Gerges H, Fessi H, Elaissari A. Encapsulation of NSAIDs for inflammation management: Overview, progress, challenges and prospects. *Int J Pharm* 2016;515:757–73. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.11.002>.
- [37] Smolen JS, Heijde D van der, Machold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2014;73:3–5. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204317>.
- [38] Benjamin O, Goyal A, Lappin SL. *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARD)*. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- [39] Sarkar PK, Hossain N, Nahid M, Alam J. Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs (DMARDs). *Bangladesh J Child Health* 2018;42:79–85. <https://doi.org/10.3329/bjch.v42i2.37763>.
- [40] Radu A-F, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells* 2021;10:2857. <https://doi.org/10.3390/cells10112857>.
- [41] Jahnvi K, Reddy PP, Vasudha B, Narender B. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: an overview. *J Drug Deliv Ther* 2019;9:442–8. <https://doi.org/10.22270/jddt.v9i1-s.2287>.
- [42] Lin Y-J, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells* 2020;9:880. <https://doi.org/10.3390/cells9040880>.
- [43] Abbasi M, Mousavi MJ, Jamalzahi S, Alimohammadi R, Bezvan MH, Mohammadi H, et al. Strategies toward rheumatoid arthritis therapy; the old and the new. *J Cell Physiol* 2019;234:10018–31. <https://doi.org/10.1002/jcp.27860>.
- [44] Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, et al. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. *Med Princ Pract* 2019;27:501–7. <https://doi.org/10.1159/000493390>.

- [45] Tsoi M-F, Hyrich KL. Biologic and advanced therapy registers in rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)* 2022;50:173–7. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2021.12.007>.
- [46] Burke RA, White ND. Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs 2014:23.
- [47] Zago BA, Priyadharshini A, Vijayakumar TM. Safety and efficacy of newer biologics DMARDs in the management of rheumatoid arthritis: A systematic review. *Osteoarthr Cartil Open* 2020;2:100116. <https://doi.org/10.1016/j.ocarto.2020.100116>.
- [48] Monaco C, Nanchahal J, Taylor P, Feldmann M. Anti-TNF therapy: past, present and future. *Int Immunol* 2015;27:55–62. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxu102>.
- [49] Sullivan E, Kershaw J, Blackburn S, Mahajan P, Boklage SH. Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug Prescription Patterns Among Rheumatologists in Europe and Japan. *Rheumatol Ther* 2020;7:517–35. <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00211-w>.
- [50] Gerriets V, Goyal A, Khaddour K. Tumor Necrosis Factor Inhibitors. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- [51] Miossec P. Cibles des biothérapies au cours des maladies inflammatoires. *Bull Académie Natl Médecine* 2018;202:1917–26. [https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)30155-4](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)30155-4).
- [52] Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Interleukin (IL-6) Immunotherapy. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2018;10:a028456. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028456>.
- [53] Cavalli G, Colafrancesco S, Emmi G, Imazio M, Lopalco G, Maggio MC, et al. Interleukin 1 α : a comprehensive review on the role of IL-1 α in the pathogenesis and treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev* 2021;20:102763. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102763>.

- [54] Berry SPD-G, Dossou C, Kashif A, Sharifinejad N, Azizi G, Hamedifar H, et al. The role of IL-17 and anti-IL-17 agents in the immunopathogenesis and management of autoimmune and inflammatory diseases. *Int Immunopharmacol* 2022;102:108402. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108402>.
- [55] Boehncke W-H, Stalder Monney R, Brembilla NC. Les cytokines IL-17, une famille en expansion utilisée comme cible pour des thérapies anti-inflammatoires innovantes. *Rev Médicale Suisse* 2020;16:28.
- [56] Hatt KM, Vijapura A, Maitin IB, Cruz E. Safety Considerations in Prescription of NSAIDs for Musculoskeletal Pain: A Narrative Review. *PM&R* 2018;10:1404–11. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2018.06.011>.
- [57] Bindu S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage_ A current perspective. *Biochem Pharmacol* 2020:21.
- [58] Calatayud S, Esplugues JV. Chemistry, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of NSAIDs. In: Lanas A, editor. *NSAIDs Aspirin*, Cham: Springer International Publishing; 2016, p. 3–16. https://doi.org/10.1007/978-3-319-33889-7_1.
- [59] Williams BS. Chapter 51 - Nonopioid Analgesics: Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, Cyclooxygenase-2 Inhibitors, and Acetaminophen. In: Benzon HT, Raja SN, Liu SS, Fishman SM, Cohen SP, editors. *Essent. Pain Med. Fourth Ed.*, Elsevier; 2018, p. 457-468.e2. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-40196-8.00051-6>.
- [60] Mazières B. Chapitre 49 - Les anti-inflammatoires non stéroïdiens. In: Mazières B, Laroche M, Constantin A, Cantagrel A, editors. *Rhumatol. Pour Prat.*, Paris: Elsevier; 2018, p. 619–36. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-74832-5.00049-X>.
- [61] Tramér DrMR, Williams JE, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA, McQuay HJ. Comparing analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain: A qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:71–9. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1998.tb05083.x>.

- [62] Aronson JK, editor. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Meylers Side Eff. Drugs Sixt. Ed., Oxford: Elsevier; 2016, p. 236–72. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53717-1.01165-3>.
- [63] Mulkiewicz E, Wolecki D, Świacka K, Kumirska J, Stepnowski P, Caban M. Metabolism of non-steroidal anti-inflammatory drugs by non-target wild-living organisms. *Sci Total Environ* 2021;791:148251. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.148251>.
- [64] Gunaydin C, Bilge SS. Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs at the Molecular Level. *Eurasian J Med* 2018;50:116–21. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2018.0010>.
- [65] Al-Kaf A. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. BoD – Books on Demand; 2017.
- [66] Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther* 2013;15:S2. <https://doi.org/10.1186/ar4174>.
- [67] Shilpi JA, Uddin SJ. Chapter Fourteen - Analgesic and antipyretic natural products. In: Sarker SD, Nahar L, editors. *Annu. Rep. Med. Chem.*, vol. 55, Academic Press; 2020, p. 435–58. <https://doi.org/10.1016/bs.armc.2020.03.003>.
- [68] Abualhasan MN, Al- Masri MY, Manasara R, Yadak L, Abu-Hasan NS. Anti-Inflammatory and Anticoagulant Activities of Synthesized NSAID Prodrug Esters. *Scientifica* 2020;2020:9817502. <https://doi.org/10.1155/2020/9817502>.
- [69] Sylvester DJ. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs 2019:5.
- [70] Alegbeleye B, Akpoveso O-O, Mohammed R, Asare B. Pharmacology, Pharmaceutics and Clinical Use of Aspirin: A Narrative Review. *J Drug Deliv Ther* 2020;10:236–53. <https://doi.org/10.22270/jddt.v10i5-s.4351>.
- [71] Day RO, Graham GG. NSAIDs and their Indications. In: Schmidt RF, Willis WD, editors. *Encycl. Pain*, Berlin, Heidelberg: Springer; 2007, p. 1460–3. https://doi.org/10.1007/978-3-540-29805-2_2847.

- [72] Ghlichloo I, Gerriets V. *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs)*. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- [73] Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) – juillet 2013. *J Eur Urgences Réanimation* 2013;25:197–200. <https://doi.org/10.1016/j.jeurea.2013.09.002>.
- [74] Crighton A, McCann C, Todd E, Brown A. Caution with NSAIDs. *Br Dent J* 2020;228:568. <https://doi.org/10.1038/s41415-020-1543-5>.
- [75] Soto Ocaña J, Bayard NU, Zackular JP. Pain killers: the interplay between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and *Clostridioides difficile* infection. *Curr Opin Microbiol* 2022;65:167–74. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2021.11.011>.
- [76] Atkinson TJ, Fudin J. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs for Acute and Chronic Pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2020;31:219–31. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2020.01.002>.
- [77] Hijos-Mallada G, Sostres C, Gomollón F. NSAIDs, gastrointestinal toxicity and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol Engl Ed* 2022;45:215–22. <https://doi.org/10.1016/j.gastre.2021.06.002>.
- [78] Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EDF, da Silva GB. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bras Nefrol* 2019;41:124–30. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2018-0107>.
- [79] Braun J, Baraliakos X, Westhoff T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk – a matter of indication. *Semin Arthritis Rheum* 2020;50:285–8. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.07.012>.
- [80] Kowalski ML, Wardzynska A. Cutaneous Hypersensitivity Reactions to Analgesics and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. In: Bircher AJ, Maibach HI, Brockow K, Barbaud A, editors. *Cutan. Drug Hypersensitivity Clin. Featur. Mech. Diagn. Manag.*, Cham: Springer International Publishing; 2022, p. 197–205. https://doi.org/10.1007/978-3-030-82743-4_22.

- [81] Sivry P. Anti-Inflammatoires non stéroïdiens consommés en automédication: évaluation du niveau de connaissance de 334 patients de cabinets de médecine générale des Alpes-Maritimes n.d.
- [82] Lallana MJ, Feja C, Aguilar-Palacio I, Malo S, Rabanaque MJ. Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Associated Gastroprotection in a Cohort of Workers. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:1836. <https://doi.org/10.3390/ijerph15091836>.
- [83] Zeinali M, Tabeshpour J, Maziar SV, Taherzadeh Z, Zirak MR, Sent D, et al. Prescription Pattern Analysis of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in the Northeastern Iranian Population. *J Res Pharm Pract* 2017;6:206–10. https://doi.org/10.4103/jrpp.JRPP_17_45.
- [84] Fournier J-P, Lapeyre-Mestre M, Sommet A, Dupouy J, Poutrain J-C, Montastruc J-L. Laboratory monitoring of patients treated with antihypertensive drugs and newly exposed to non steroidal anti-inflammatory drugs: a cohort study. *PloS One* 2012;7:e34187. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034187>.
- [85] Al-Azayzih A, Al-Azzam SI, Alzoubi KH, Jarab AS, Kharaba Z, Al-Rifai RH, et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Utilization Patterns and Risk of Adverse Events due to Drug-Drug Interactions among Elderly Patients: A Study from Jordan. *Saudi Pharm J* 2020;28:504–8. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.03.001>.
- [86] Awodele O, Fadipe A, Adekoya M, Adeyemi O. Prescribing Pattern of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs at the Outpatient Pharmacy Department of a University Teaching Hospital in Nigeria. *Ghana Med J* 2015;49:25–9.
- [87] Il n'existe aucune preuve indiquant que l'aspirine améliore les symptômes de la démence vasculaire. n.d. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001296>.
- [88] Henderson JT, Vesco KK, Senger CA, Thomas RG, Redmond N. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2021.

- [89] Mather AR, Dom AM, Thorburg LL. Low-dose aspirin in pregnancy: who? when? how much? and why? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2021;33:65. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000694>.
- [90] R. Vaishnavi PR, Gaikwad N, Dhaneria SP. Assessment of nonsteroidal anti-inflammatory drug use pattern using World Health Organization indicators: A cross-sectional study in a tertiary care teaching hospital of Chhattisgarh. *Indian J Pharmacol* 2017;49:445–50. https://doi.org/10.4103/ijp.IJP_189_17.
- [91] Pillai MAB. MASTER OF PHARMACY IN BRANCH – VII- PHARMACY PRACTICE n.d.
- [92] Meng Q, Zhang Z, Li F, Li J, Wang N, Guo Z, et al. The prescription patterns and safety profiles of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs in China: an 8-year real-life analysis. *Ann Palliat Med* 2021;10:2224237–222237. <https://doi.org/10.21037/apm-20-2356>.
- [93] Aminoshariae A, Kulild JC, Donaldson M. Short-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and adverse effects: An updated systematic review. *J Am Dent Assoc* 1939 2016;147:98–110. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2015.07.020>.
- [94] Clinard F, Bardou M, Sgro C, Lefevre N, Raphael F, Paille F, et al. Non-steroidal anti-inflammatory and cytoprotective drug co-prescription in general practice. A general practitioner-based survey in France. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:737–43. <https://doi.org/10.1007/s00228-001-0378-5>.
- [95] K G, asamy, Almaghaslah D, Almanasef M, Vasudevan R, Alqahtani A, et al. A Study of Prescribing Patterns for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in a Tertiary Care Teaching Hospital. *Indian J Pharm Sci* 2021;83:287–92. <https://doi.org/10.36468/pharmaceutical-sciences.774>.
- [96] fiche_bum_-_bon_usage_des_inhibiteurs_de_la_pompe_a_protons_ipp.pdf n.d.
- [97] Doc'CISMeF - outil de recherche en santé - anti-inflammatoires non stéroïdiens n.d.<https://doccismef.chu-rouen.fr/dc/#env=basic&q=anti-inflammatoires%20non%20st%C3%A9ro%C3%AFdiens&p=4> (accessed January 31, 2023).

- [98] Truffert E, Fournier-Charrière E, Treluyer J-M, Blanchet C, Cohen R, Gardini B, et al. Recommandations de la Société française d'otorhinolaryngologie (SFORL) : anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et infections ORL pédiatriques. Version courte. *Ann Fr Oto-Rhino-Laryngol Pathol Cervico-Faciale* 2019;136:287–92. <https://doi.org/10.1016/j.aforl.2018.06.007>.
- [99] Odile MC. ANTI-INFLAMMATOIRES NON STERODIENS ET RISQUE INFECTIEUX : ENQUETE REGIONALE AUPRES DES PHARMACIENS D'OFFICINE ET ETUDIANTS EN PHARMACIE n.d.
- [100] Alténor G. Enquête sur la connaissance des anti-inflammatoires non stéroïdiens consommés en automédication menée auprès de 203 patients reçus au Service de consultation générale de l'Hôpital de l'Université d'État d'Haïti au cours du mois de septembre 2019 n.d.
- [101] Faqih AHMA, Sayed SF. Self-medication practice with analgesics (NSAIDs and acetaminophen), and antibiotics among nursing undergraduates in University College Farasan Campus, Jazan University, KSA. *Ann Pharm Fr* 2021;79:275–85. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2020.10.012>.
- [102] Maguire TA. Ibuprofen: a model medicine for self-care of common conditions. *Int J Clin Pract* 2013;67:43–6. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12052>.
- [103] Faisantieu N, Kowalski V, Soulié B. Bénéfices et risques de l'ibuprofène chez les enfants fébriles : revue systématique de la littérature en vue de la réalisation d'un outil écrit d'information à destination des patients. *Therapies* 2020;75:553–67. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.04.005>.
- [104] Malbos D. Ibuprofène et paracétamol, promouvoir le bon usage. *Actual Pharm* 2020;59:20–2. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2020.06.010>.
- [105] Nunes AP, Costa IM, Costa FA. Determinants of self-medication with NSAIDs in a Portuguese community pharmacy. *Pharm Pract* 2016;14:648–648. <https://doi.org/10.18549/PharmPract.2016.01.648>.
- [106] Freystätter G. Analgésiques topiques en cas de douleurs arthrosiques. 2019 193536 2019;19:574–8.

- [109] Thesaurus des interactions médicamenteuses 2020.
- [110] Dreischulte T, Morales DR, Bell S, Guthrie B. Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. *Kidney Int* 2015;88:396–403. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.101>.
- [111] Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging Dis* 2018;9:143–50. <https://doi.org/10.14336/AD.2017.0306>.
- [112] Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et chez l'enfant. Anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens n.d. <http://www.lecofer.org/item-cours-1-31-6.php> (accessed February 22, 2023).
- [113] Abdu N, Mosazghi A, Teweldemedhin S, Asfaha L, Teshale M, Kibreab M, et al. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Usage and co-prescription with other potentially interacting drugs in elderly: A cross-sectional study. *PLoS ONE* 2020;15:e0238868. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238868>.



Serment de Galien



Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
 - D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, 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 méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
تَقْسِمُ بِاللَّهِ الْكَبِيرِ



- أن أراقب الله في مهنتي
 - أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
 - أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا 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 إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
 - لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.
- وَاللَّهِ عَلَىٰ مَا أَقُولُ شَهِيدٌ





المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 074

سنة: 2023

مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية في الصيدلية بين الوصفات الطبية والعلاج الذاتي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2023

من طرف

السيدة هجر سقيم

لنيل دبلوم

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية؛ وصفة طبية؛ العلاج الذاتي

أعضاء لجنة المناقشة:

السيدة مينة آيت القاضي

أستاذة في علم السموم

السيدة سميرة السراكي

أستاذة في علم الصيدلة

السيد جواد الحارثي

أستاذ في الكيمياء العلاجية

السيد مصطفى بوعطية

أستاذ في الكيمياء التحليلية

رئيس اللجنة

مدير الأطروحة

عضو

عضو