

INDICATIONS, EFFICACITE ET TOLERANCE DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS : A PROPOS DE 602 PRESCRIPTIONS AU SERVICE DE RHUMATOLOGIE DU CHU COCODY D'ABIDJAN

M DIOMANDÉ¹, B OUALI¹, E ETI¹, ESCL KOUAKOU², KAF BROU¹, M GBANÉ-KONÉ¹, KJM DJAHA¹, B OUATTARA¹, MN KOUAKOU¹

RESUME

Objectif : Etudier les indications, l'efficacité et la tolérance des AINS chez les patients du service de rhumatologie du CHU Cocody d'Abidjan.

Patients et méthode : Etude rétrospective de type descriptif menée dans le service de rhumatologie du CHU de Cocody (Abidjan) durant six ans allant de Janvier 2000 à Décembre 2005. Six cent deux dossiers de patients hospitalisés pour une pathologie rhumatologique nécessitant un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien, ont été inclus. Nous nous sommes intéressés aux données démographiques, pharmacologiques, à l'efficacité et la tolérance des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Résultats : La prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens a été faite chez 24,02 % des patients. Les femmes prédominaient (55,9%) avec un âge moyen de 48,3 ans. La majorité des patients était hospitalisée pour des lombalgies ou lomboradiculalgies (80,1%). Les principales indications des anti-inflammatoires non stéroïdiens étaient les pathologies dégénératives rachidiennes (65,9%) et les spondylarthropathies (11,6%). Le kétoprofène appartenant à la famille des propioniques (80,6%) a été le plus prescrit (72%). Les principaux effets indésirables étaient les épigastralgies (4,8%), les vomissements (2,8%) et les nausées (1,3%). La durée moyenne de traitement était 13,4 jours. L'évolution était satisfaisante dans 78,1%.

Conclusion : Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont beaucoup utilisés en rhumatologie à Abidjan et le kétoprophène y est le plus prescrit. L'indication principale est la pathologie dégénérative rachidienne. La prescription reste limitée par les effets secondaires dont la lutte passe par la limitation de la durée de traitement et la prévention de la toxicité digestive.

Mots-clés : Anti-inflammatoires non stéroïdiens-effets indésirables-rhumatologie

1-Service de Rhumatologie du CHU de Cocody (Abidjan-Cote d'Ivoire)

2-Service de Rhumatologie du CHU de Bouaké (Cote d'Ivoire)

Auteur correspondant : Diomandé Mohamed,
Téléphone: (225) 07 52 31 97, Adresse: 08 bp 2183
Abidjan 08 (Cote d'Ivoire), Email: diomandemohamed48@yahoo.fr

ABSTRACT

INDICATIONS, EFFICACY AND SAFETY OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS: ABOUT 602 PRESCRIPTIONS IN THE DEPARTMENT OF RHEUMATOLOGY IN UNIVERSITY HOSPITAL OF COCODY IN ABIDJAN

Objective : Study the indications, efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients of rheumatology department in Abidjan.

Methodology : Retrospective descriptive study conducted in the Rheumatology department of University Hospital of Cocody (Abidjan) during six years from January 2000 to December 2005. Six hundred and two patients hospitalized for rheumatic disease requiring treatment a treatment by non-steroidal anti-inflammatory were included. We were interested to the demographical and pharmacological data and the efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory data.

Results : Prescription of non-steroidal anti-inflammatory was performed in 24.02% of patients. Women predominated (55.9%) with a mean age of 48.3 years. The majority of patients were hospitalized for low back pain or lumbar radiculopathy (80.1%). The main indications of non-steroidal anti-inflammatory drugs were degenerative spinal diseases (65.9%) and spondyloarthritis (11.6%). Ketoprofen was the most prescribed of the non-steroidal anti-inflammatory (72%) and belonged to the family of propionic acid (80.6%). The main side effects were epigastric pain (4.8%), vomiting (2.8%) and nausea (1.3%). The average duration of treatment was 13.4 days. The patients were satisfied in 78% of cases.

Conclusion : Non-steroidal anti-inflammatory drugs are commonly prescribed in rheumatology practice in Abidjan and ketoprofene is the most prescribed. The main indication is degenerative spinal disease. The prescription is limited by side effects. The struggle against them is done by limitation of the duration of treatment and prevention of gastrointestinal toxicity.

Keywords: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs - side effects - rheumatology

INTRODUCTION

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments symptomatiques capables d'inhiber le processus inflammatoire (anti-inflammatoires) ou de soulager ses symptômes, en particulier la douleur (antalgiques), la fièvre (antipyrétiques), structurellement et pharmacologiquement distincts des glucocorticoïdes (ou anti-inflammatoires stéroïdiens), ayant un mécanisme d'action commun : l'inhibition de la cyclo-oxygénase (COX) [1-3]. En raison de leurs propriétés, les AINS sont l'une des classes

médicamenteuses les plus prescrites dans le monde. On estime actuellement que plus de 30 millions d'individus utilisent chaque jour des AINS à travers le monde [4]. Leurs effets indésirables, multiples et variés sont individualisables en deux catégories : les réactions allergiques et pseudoallergiques liés à des phénomènes d'idiosyncrasie imprévisibles mais rares [5,6] et les effets secondaires conséquences de leur mécanisme pharmacologique commun: l'inhibition de la COX. Au sein de ces derniers, les complications digestives, notamment les hémorragies, perforations et sténoses apparaissent les plus graves [7]. Une étude épidémiologique conduite aux Etats-Unis a montré que le nombre de décès dus à la toxicité des AINS suivait immédiatement celui du VIH-SIDA [8]. Mais ces complications digestives des AINS sont en partie évitables pour peu qu'on applique quelques règles simples : prescription raisonnée, association éventuelle d'une gastroprotection (misoprostol, oméprazole) en particulier chez les sujets à risque ou le recours aux anti-COX2, notamment les coxibs qui sont moins gastrottoxiques que les AINS classiques [2,9]. En Cote d'Ivoire, les AINS occupent la 4ème place des prescriptions après respectivement les antibiotiques, les antipaludiques et les analgésiques [10]. Cette situation a motivé la présente étude dont l'objectif était d'étudier les indications, l'efficacité et la tolérance de l'utilisation des AINS dans le service de Rhumatologie du CHU de Cocody à Abidjan.

PATIENTS ET METHODE

Il s'est agi d'une étude rétrospective et descriptive réalisée dans le service de rhumatologie du CHU de Cocody d'Abidjan, entre Janvier 2000 et Décembre 2005, où nous avons colligé les observations de patients ayant bénéficié d'un traitement par AINS. Pour chaque observation, nous avons analysé les données démographiques des patients, les indications, les modalités de prescription, l'efficacité et la tolérance des AINS.

-Les modalités de prescription concernaient:

- les contre-indications : appréciées par le risque de complications liées aux AINS (risques liés au patient, au traitement et les associations déconseillées).
- la classe d'AINS prescrite
- les coprescriptions

-L'appréciation de l'efficacité a été faite par l'échelle visuelle analogique (EVA) et traduisait l'état de satisfaction des patients. Les patients avaient au moins une douleur moyenne ($4 \leq \text{EVA} \leq 6$) ou intense ($\text{EVA} \geq 7$). Etaient satisfaits ceux des patients dont la douleur a connu une baisse passant de la douleur intense ou moyenne à la douleur légère ($1 \leq \text{EVA} \leq 3$) ou absente ($\text{EVA}=0$). Etaient insatisfaits ceux dont la

douleur est restée stationnaire ou a augmenté (passant de la douleur moyenne à la douleur intense) ou a baissé (passant de la douleur intense à la douleur moyenne).

-La tolérance des AINS : nous avons identifié les effets indésirables et les causes d'arrêt du traitement par AINS.

RESULTATS

1-Données démographiques :

Ainsi, 602 observations ont été colligées durant la période d'étude (6 ans), parmi 2506 patients hospitalisés, soit 24,02% des cas. Il s'agissait de 265 hommes (44,1%) et 337 femmes (55,9%), d'âge moyen 48, 3 ans (extrêmes:12 ans et 85 ans).

2-Indications

La douleur était le principal motif d'hospitalisation. Les différents motifs d'hospitalisation sont résumés dans le tableau I. Les caractéristiques des affections douloureuses étaient les suivantes :

Tableau I: les différents motifs de consultation

Motif de consultation	Effectif	Pourcentage
Lombalgie ou lomboradiculalgie	482	80,1
Arthrites	97	16,1
Autres	23	03,8
Total	602	100

Autres: cervicalgies, cervicodorsalgies, scapulalgies, fessalgies, arthromyalgies, polyalgies etc

- Pathologies mécaniques ou dégénératives :N= 426
o Axiales :

- Hernie discale : n = 357
- Arthrose : n = 40
- Hyperostose vertébrale : n = 1

o Périphériques :

- Arthrose des membres : n = 23
- Algodystrophies : n = 05

- Pathologies inflammatoires : N = 111

o Maladies systémiques auto-immunes (connectivites : polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux systémique, etc...) : n = 28

o Maladies systémiques auto-inflammatoires :

- Spondylarthropathies : n = 70
- Microcristallines (goutte, chondrocalcino- se) : n = 06

o Pathologies inflammatoires diverses :

- Crises vaso-occlusives des hémoglobino- pathies : n = 01

o Ostéonécroses aseptiques : n = 06

- Syndrome fibromyalgique et affection apparentée (telles que les polyalgies): n = 02
- Pathologies non précisées : n = 63

3-Modalités de prescription des AINS

3-1-Appréciation des contre-indications

Elle visait à l'appréciation du risque de complications liées aux AINS.

- Risques liés au patient :

Aucun patient ne présentait en règle de contre-indications absolues notamment digestives (UGD évolutif, hémorragies digestives, perforations digestives). Aucun patient ne présentait d'allergies connues aux molécules utilisées. Des contre-indications relatives étaient notées chez certains malades. Il s'agissait d'antécédents de troubles digestifs dans 25,9% des cas (douleurs abdominales spasmodiques, vomissement, diarrhée) et d'asthme bronchique (1,2%).

- Risques liés au traitement :

Aucun patient ne prenait de fortes doses d'AINS (en particulier de surdosage en AINS), ni d'associations proscrites des AINS (associations de deux AINS, d'AINS et d'aspirine, d'AINS et corticoïdes ou anti-coagulants).

- Associations déconseillées :

Aucun patient n'avait d'intoxications alcooliques ou tabagiques.

3-2-La classe d'AINS prescrite

Le tableau II présente les différentes classes d'AINS prescrite.

Tableau II: les classes d'AINS prescrites

Classes AINS prescrites	Nombre	Pourcentage
Propioniques (Kétoprophène)	485	80,6
Acides phényl-acétiques (Diclofénac, Acéclofénac)	150	24,9
Anti-Cox 2 (Celecoxib)	29	4,8
Oxicams (Pyroxicam)	13	2,2
Indoliques (Indométacine)	08	1,3
Pyrazolés (Butazolodine)	01	0,2
Fénamates (Acide niflumique)	00	00
Total	602	100

3-3-Les co-prescriptions

- Avec les antalgiques (98,2%): paracétamol, codéine, tramadol, voire morphine
- Avec les inhibiteurs de la pompe à proton (93%)

4-Efficacité

Le tableau III représente l'état de satisfaction des patients à la sortie de l'hospitalisation. La durée moyen-

ne du traitement étant de 13,4 jours (extrêmes: 2 jours - 41 jours)

Tableau III : Etat de satisfaction des patients

Etat de satisfaction	Nombre	Pourcentage
Satisfait	470	78
Insatisfait	78	13
Non précisée	54	9
Total	602	100

5-Tolérance

Le seul effet indésirable majeur survenu était une hémorragie digestive (1 cas). Les effets mineurs étaient les troubles digestifs : épigastralgie (29 cas), vomissements (17 cas), nausée (08 cas), diarrhée (03 cas). Les autres effets étaient une infection, un rash cutané et une HTA respectivement dans trois, deux et un cas.

Les motifs d'arrêt du traitement étaient:

- o Volontaire ou décision thérapeutique: 15,7%
- o Echec thérapeutique: 15,7%
- o La survenue d'effets secondaires : 7,9%
- o les patients à risque (antécédent digestif connu, sujet âgé...) : 60,7%

DISCUSSION

La douleur est le premier motif de consultation en rhumatologie devant l'enraidissement et l'handicap moteur [11,12]. L'objectif du traitement de ce symptôme complexe et multifactoriel est de le supprimer, le contrôler, voire l'atténuer afin de permettre la réinsertion du patient. Pour atteindre cet objectif, les recommandations des sociétés savantes proposent d'associer des traitements non médicamenteux et médicamenteux. Pour les traitements pharmacologiques, l'OMS propose en première intention les antalgiques non opioïdes dits de palier I (principalement le paracétamol et les AINS) ; les antalgiques opioïdes proposés qu'en seconde intention même si cette stratégie est de plus en plus controversée, la plupart des patients qui souffraient d'après les études les plus récentes considèrent que le soulagement du symptôme « douleur » est la priorité [13,14]. La prise en charge thérapeutique de nos patients par l'instauration d'AINS rejoignait donc celle de la littérature. La fréquence d'utilisation des AINS dans notre étude était d'environ 1 malade sur 4 et apparaissait moindre par rapport à celle attendue quand on considère l'omniprésence de la douleur dans notre pratique. En effet dans une étude équivalente, menée dans un service de rhumatologie sur 401 patients, en France en 2001 par Goupille et al [15], la fréquence d'utilisation des AINS était de 93%.

La moindre prescription des AINS dans notre service

pourrait être liée à plusieurs facteurs dont :

- Un biais de sélection : en effet, notre service n'avait pas l'exclusivité de la prise en charge des patients atteints de rhumatismes, certains d'entre eux consultaient d'autres professionnels de la santé. Dans une enquête Française sur la douleur portant sur un échantillon de 1007 personnes, 86% avaient consulté un professionnel de santé : au premier rang, le médecin généraliste (65% des cas), puis par ordre de fréquence décroissant : le spécialiste libéral (35% des cas) principalement le rhumatologue, le spécialiste hospitalier (25% des cas), le médecin des urgences (14% des cas), les infirmiers (9% des cas), le médecin du centre anti-douleur et le psychologue respectivement dans 3% des cas [16].

- L'automédication comme l'illustre une étude récente menée dans un service rhumatologique en France qui montrait que 80 à 86 % des patients y auraient recours, souvent à l'insu du médecin [17].

- L'absence ou le retard à la consultation du patient atteint de rhumatismes. Outre l'automédication, les freins à la consultation pouvant être liés à l'insuffisance de couverture médicale (source d'inaccessibilité aux soins), le recours à la médecine parallèle, voire la résignation parfois liés à des facteurs ethnologiques [18].

Dans notre étude, comme dans celle de Courpied et al [19], le sexe féminin prédominait. Cela pourrait être lié entre autres au fait que la femme a un seuil de douleur plus bas par rapport à l'homme, expliquant qu'à douleur égale, la femme consulte plus que l'homme. Cette inégalité des sexes serait sous-tendue par des facteurs hormonaux : la testostérone réduirait les activités nociceptives excitatrices, tandis que l'œstrogène et la progestérone (hormones dominantes chez la femme), seraient pronociceptives par la réduction de la composante inhibitrice de la douleur [20,21]. Comme pour la douleur, l'hormonosensibilité du cartilage serait un autre facteur explicatif de la sur-représentation globale des rhumatismes chez la femme. Cette hormonosensibilité du cartilage le prédisposerait à une vulnérabilité plus grande notamment en péri-ménopause [21]. L'âge moyen dans notre étude était de 48,3 ans, soit un âge relativement jeune. Si l'âge n'interdit aucun médicament, il peut cependant en ce qui concerne les AINS, en modifier les objectifs thérapeutiques et le risque iatrogène [22-24].

Les études épidémiologiques montraient d'une façon constante une augmentation du risque avec l'âge des complications notamment digestives (ulcères symptomatiques, complications ulcéreuses : hémorragies, perforations, sténoses). Cette augmentation avec l'âge pourrait être liée à une moindre résistance de la muqueuse gastroduodénale à l'agression, des modifications pharmacocinétiques des AINS (le vieillissement physiologique modifierait la distribution, le métabolisme et l'élimination des AINS) et la polyopathie (source d'une éventuelle de polymé-

dication qui augmente le risque d'interactions médicamenteuses) [23].

Au regard de ces faits, le caractère restreint des complications iatrogènes chez nos malades sur lesquels nous reviendrons pourrait être explicable entre autres par leur âge relativement jeune.

Les douleurs en rhumatologie résultent de plusieurs mécanismes individualisables en 3 types pouvant être associés chez un même patient [25-28]:

- les douleurs par excès de nociception ou nociceptives, consécutives à une lésion des structures ostéoarticulaires. Elles se rencontrent aussi bien dans les affections rhumatologiques mécaniques (ou dégénératives) ou inflammatoires. Entraînent dans cette catégorie de douleurs, la majorité de nos malades avec cependant une prédominance des affections mécaniques et dégénératives sous forme d'arthrose ou de hernie discale (420 de nos patients : 397 cas de pathologies mécaniques dégénératives et 23 cas d'arthroses des membres). Quant aux affections inflammatoires chez nos malades, elles étaient relevées chez 104 patients sous forme de pathologies inflammatoires auto-inflammatoires (70 spondyloarthrites et 6 arthrites microcristallines) et auto-immunes (28 connectivites dont la PR) ;

- les douleurs neuropathiques, définies par l'IASP (Association Internationale de la douleur) comme une douleur due à une lésion ou une pathologie somato-sensorielle. Entraînent dans ce cadre, nos malades qui présentaient des sciatalgies, cruralgies et des névralgies intercostales et cervico-brachiales.

- les douleurs psychogènes qui relèvent d'un mécanisme central, se traduisant par une polyalgie et une tendance fibromyalgique, cas de 02 de nos patients. Ainsi les caractéristiques des pathologies rhumatologiques rencontrées chez nos malades montraient que ces types de douleurs y étaient intriqués, avec cependant une prédominance des douleurs par excès de nociception justifiant le recours aux AINS. En effet, les douleurs par excès de nociception sont par définition consécutives à un processus inflammatoire [26,27] qui est systémique dans les pathologies inflammatoires [26,28] telles que les connectivites et les affections auto-inflammatoires chez nos malades. Ce processus est plutôt local dans les affections mécaniques et dégénératives telles l'arthrose et les lombalgies communes chez nos malades également. En effet, dans l'arthrose comme dans les lombalgies communes par hernie discale, il existe un processus inflammatoire qui est attestée par la production par le chondrocyte de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNF) à l'origine de phénomène de chondrolyse et de vieillissement du cartilage [29,30]. Dans la lombalgie commune, le disque n'est ni vascularisé ni innervé lorsqu'il est indemne mais pathologique, il entraîne une réaction inflammatoire, une néovascularisation et une néo-innervation, deux processus déclencheurs de douleur à la fois nociceptive et neuropa-

thique [31-33]

Cette composante inflammatoire de la douleur neuropathique, justifierait le fait que 34 à 43% de patients présentant une douleur neuropathique dans la littérature soient traités par des AINS [34].

Comme dans l'étude de Goupille et al [15], la majorité de nos malades (78% des cas) avait été améliorée cliniquement par les AINS, ce qui confirmait en accord avec la littérature, l'efficacité de ces médicaments. Cette efficacité est la conséquence de leur mécanisme d'action commun : l'inhibition de la cyclo-oxygénase (COX) qui entraîne par la diminution tissulaire des prostaglandines (PG) et une inhibition de la composante vasculaire de la réaction inflammatoire responsable de la classique tétrade « œdème, douleur, rougeur et chaleur » [2]. Il existe 2 iso-enzymes: COX1, constitutionnelle et ubiquitaire qui catalyse notamment la synthèse des PG qui intervient dans la cytoprotection de la muqueuse gastrique, la préservation de la fonction rénale et l'agrégation plaquettaire ; COX2, est une enzyme d'adaptation, dont la sécrétion sous divers stimulus, libère des PG qui concourent à la réaction inflammatoire [2]. La dualité de la cyclo-oxygénase (COX) conduit à distinguer deux familles d'AINS : les premiers dits non sélectifs inhibiteurs de COX2 et peu ou prou de COX1, les seconds inhibiteurs sélectifs de COX2 (ce sont les coxibs et certains AINS classiques tels le méloxicam et le numésulide) [1-3].

Dans notre étude, les AINS classiques étaient les plus utilisés (95% des cas versus 5% de coxibs), avec une prédominance des propioniques (Kétoprophène), alors que dans l'étude de Goupille et al [15], l'acide niflumique et le diclofénac étaient les molécules les plus utilisées, respectivement dans 24 et 23% des cas. Le recours plus fréquent à cette molécule chez nos malades s'expliquait par sa formulation galénique : c'est le seul AINS disponible en perfusion intraveineuse donc propice à une hospitalisation.

Les problèmes de tolérance étaient relevés chez 64 de nos malades, soit 10,6% des cas, proportion bien moindre par rapport à celle de l'étude de Goupille et al [15] qui en colligeait chez 30% des cas [15]. Ceci pourrait s'expliquer entre autres par le fait que notre population d'étude était plus jeune (terrain moins susceptible aux complications iatrogènes par rapport au sujet âgé) et une durée de traitement plus courte chez nos malades. En effet, malgré le fait que les AINS soient aujourd'hui reconnus comme un traitement de fond dans certains rhumatismes inflammatoires chroniques tels que les spondyloarthrites [35], notre attitude avait été d'adopter la prudence, afin d'amoinrir les complications iatrogènes.

Les complications iatrogènes imputables aux AINS au regard des critères d'imputabilité communs à tout médicament (ils sont de trois ordres : chronologiques, cliniques et bibliographiques) [36,37] sont multiples et variées mais individualisables en deux

catégories :

-Les effets secondaires indépendants des propriétés pharmacologiques des AINS (immunoallergiques, pseudo-allergiques ou anaphylactoïdes), qui sont des réactions imprévisibles pouvant survenir quelque soit l'AINS [5,6]. Ils ont été observés chez seulement 2 de nos malades sous forme de manifestations cutanées.

-Les effets secondaires des AINS liés à leurs propriétés pharmacologiques par inhibition de la COX [38,39].

Ces types de complications iatrogènes prédominaient dans notre étude comme dans celles de la littérature. Elles étaient présentes chez nos malades à type de manifestations digestives (58 cas dont 1 cas grave à type d'hémorragie digestive) et cardiovasculaires (1 cas d'HTA). Il est utile de savoir, notamment pour les complications digestives qui peuvent par ailleurs concerner tout le tube digestif [40] mais prédominent au niveau gastro-duodéal, qu'il n'existe pas de corrélation entre les symptômes (épigastralgies, nausées, dyspepsies) et les lésions histologiques gastroduodénales : 40% des patients souffrant d'un ulcère sont asymptomatiques et 50% de patients symptomatiques ont une muqueuse normale [9,41]. Ces complications pharmacologiques sont en règle évitables puisque prévisibles.

CONCLUSION

Cette étude montre en accord avec les données de la littérature que les AINS occupent une place de choix dans la prise en charge thérapeutique des affections rhumatologiques aussi bien inflammatoires que dégénératives. Elle confirme aussi leur efficacité. Les effets indésirables sont rares mais potentiellement graves. Leur prévention passe entre autres par : une prescription raisonnée en l'absence d'alternative thérapeutique plus sûre, à la posologie minimale requise, en cure la plus courte possible, après une prise en compte des antécédents, du terrain physiopathologique et des médicaments en cours, en considérant de principe toute personne âgée comme un sujet à risque. Chez ce dernier, préférer les anti-COX2, en particuliers les coxibs.

REFERENCES

- 1-Bannwarth B. Anti-inflammatoires non stéroïdiens: principes et règles de prescription. Rev Praticien 1998 ; 48 : 1011-7.
- 2-Bannwarth B. Traitements anti-inflammatoires: place des AINS classiques et des coxibs. EMC-Médecine 2005 ; 2 : 524-31
- 3-Faure S. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens: actualités pharmaceutiques 2009 ; 489 : 53-8.
- 4-Larousse C, Veyrac G. Les inhibiteurs de Cox-1 et Cox-2, données cliniques: quelles alertes possibles en pharmacovigilance ? Thérapie 2000;55:21-8.

- 5-Ponvert C, Scheinmann P. Les réactions allergiques et pseudoallergiques aux antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Revue Française d'allergie et d'immunologie clinique* 2006 ; 46 : 576-83.
- 6-Pipet A, Colas H, Wessel F, Magnan A. Réactions d'hypersensibilité aux AINS chez l'enfant. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 2012 ; 25 : 249-54
- 7-Bérenbaum F. Prescription et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. *Rev Prat* 2005;54:781-9.
- 8-Singh G, Singh G, Rosen Ramey D. NSAID-induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective 1997: Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System. *J Rheumatol* 1998; 25 (Suppl 51):8-16.
- 9-Thiéfin G, Banwarth B. Prise en charge du risque digestif chez les patients traités par les AINS. *Synthèse et perspectives. Gastroentérol Clin Biol* 2004 ; 28 : C96-C102.
- 10-Marcos HY. Consommation des médicaments à la mutuelle générale des fonctionnaires de Côte d'Ivoire: étude des caractéristiques de la prescription des médicaments à partir d'un sondage aléatoire de 9604 ordonnances. Thèse med: Abidjan, 2003.
- 11-Perrot S. Prise en charge des poussées douloureuses d'arthrose par les médecins généralistes : les recommandations nationales sont-elles appliquées ? Résultats d'une enquête chez 4720 médecins généralistes. *Douleurs* 2006 ; 7 (3) : 117-21.
- 12-Perrot S. Physiopathologie de la douleur articulaire. *Rev Rhumatisme* 2009 ; 79 : 494-99.
- 13-Vuillet-Ciles H, Buxeraud J, Nouaille Y. Les médicaments de la douleur : les antalgiques de palier I. *Actualités Pharmaceutiques* 2013 ; 527 : 21-6.
- 14-Poitras S, Rossignol M, Avouac J, Avouac B et al. Recommandations pour le traitement de l'arthrose du genou : sont-elles applicables ? *Kinesither Rev* 2012 ; 122 : 28-39.
- 15-Goupille P, Logeart I, Combe B. Enquête naturaliste sur l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les patients souffrant de douleurs rhumatologiques. *Rev Rhum* 2003 ; 70 : 416-423.
- 16-Serrie A, COEGD (Comité d'Organisation des Etats Généraux de la Douleur). Les français et la douleur : enquête auprès du grand public sur la perception de la prise en charge de la douleur. *Douleurs* 2006 ; 7 : 85-92.
- 17-Hesbert A, Louis V, Curis E, Briot K, Gossec L, Poireau S et al.. L'automédication en rhumatologie. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien* 2012 ; 47 : S11-S95.
- 18-Cathébras P. Diversité culturelle et expression de la douleur en rhumatologie. *Rev Rhum* 2009 ; 76 : 517-21.
- 19-Courpied JP, Caton J, Bouée S, Charpak Y, Thomine JM. Pathologie ostéoarticulaire de l'adulte en France. Enquête auprès d'un échantillon de 2000 personnes. *Rev Chir Orthop* 2001;87(5):424-36
- 20-Gaumond I, Marchand S. L'inégalité des sexes dans la douleur : un mythe devenu réalité. *Douleurs Evaluation-Diagnostic-Traitement* 2009 ; 10 : 230-6.
- 21-Javier RM, Perrot S. Les hommes et les femmes sont-ils différents face à la douleur ? Quel impact pour la pratique du rhumatologue ? *Revue Rhumatisme* 2010 ; 77 : 227-9.
- 22-Legrain S, Lacaille S. Prescription médicamenteuse du sujet âgé. *EMC-Médecine* 2005 ; 2 : 127-136).
- 23-Bannwarth B. Les antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdien chez le sujet âgé. *Rev Rhumatisme* 2004 ; 71 : 534-8.
- 24-Verlhac B. Anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les sujets âgés et accidents iatrogéniques : les points les plus importants. *Rev Rhumatisme* 2004 ; 71 : S179-S182.
- 25-Guy-Coichard C, Rostaing-Rigattieri S, Doubrère JF, Boureau F. Conduite à tenir vis-à-vis d'une douleur chronique. *EMC-Anesthésie Réanimation* 2005 ; 2 : 1-22.
- 26-Guillot X, Semerano L, Decker P, Falgarone G, Boissier MC. Douleur et immunité. *Rev Rhum* 2001 ; 78 : 503-11.
- 27-Vergne-Salle P, Grilo RM, Bertin P, Bonnet C, Coyral D, Perrot S, Trèves R. Douleurs en rhumatologie, aspects physiopathologiques, moyens d'évaluation, moyens thérapeutiques. *EMC-Rhumatologie Orthopédie* 2004 ; 1 : 266-94.
- 28-Mejjad O. Les douleurs des rhumatismes inflammatoires. *Rev Rhum* 2009 ; 76 : 562-5.
- 29-Thurel C. Le médecin généraliste face aux douleurs de l'arthrose. *Douleurs : Evaluation-Diagnostic-Traitement* 2008 ; 9 : 311-4.
- 30-Chevalier X. Les mécanismes du vieillissement normal et pathologique de l'articulation. *Rev Rhum* 2004 ; 71 : 455-61.
- 31-Sichère P, Zeitoun F. La lombalgie (commune) en évolution. *Douleurs Evaluation-Diagnostic-Traitement* 2013 ; 14 : 234-244).
- 32-Chast F. Bases pharmacologiques de l'antalgie « multimodale ». *Douleurs* 2005 ; 6 (4) : 4S3-4S7.
- 33-Marret E, Beloeil H, Lejus C. Quels bénéfices et risques liés à l'utilisation des analgésiques non morphiniques en association aux morphiniques ? *Douleurs- Evaluation-Diagnostic-Traitement* 2011 ; 12 : 279-98.
- 34-Vo T, Rice ASC, Dworkin RH. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain : how do we explain continued widespread use ? *Pain* 2009 ; 143 : 169-70.
- 35-Wendling D. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont-ils un traitement de fond des spondyloarthrites ? *Rev Rhum* 2013 ; 80 : 541-3.
- 36-Bannwarth B. Critères d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Rev Rhum Monographies* 2010 ; 77 : 173-5
- 37-Haramburu F, Miremont-Salamé G, Macquin K. Effets secondaires des médicaments : définition et imputabilité. *Rev Rhum* 2002 ; 69 : 346-8.
- 38-Lamarque D. Physiopathologie des lésions gastro-duodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Gastroenterol Clin Biol* 2004 ; 28 : C18-C26.
- 39-Sibilia J, Deray G, Montalescot G. Que connaît-on de la toxicité cardiovasculaire des AINS ? *Presse Méd* 2006 ; 35 : 1511-23
- 40-Beaugerie L, Thiéfin G. Complications intestinales liées aux AINS. *Gastroenterol Clin Biol* 2004 ; 28 : C62-C72
- 41-Merle V, Thiéfin G, Czernichow P. Epidémiologie des complications gastro-duodénales associées aux anti-inflammatoires non stéroïdiens *Gastroenterol Clin Biol* 2004 ; 28 : C27-C36.