



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie



N° de thèse :

THESE

Présentée
à l'UFR Sciences de Santé
de Dijon

pour l'obtention du Diplôme d'Etat
de Docteur en Pharmacie

soutenue publiquement le 19 novembre 2020

par

BENOIT Ambre

Née le 24/04/1996 à Mâcon

**ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS ET
RISQUE INFECTIEUX :
ENQUETE REGIONALE AUPRES DES
PHARMACIENS D'OFFICINE ET ETUDIANTS EN
PHARMACIE**

JURY : Madame CHAMBIN Odile (Président)

Madame GRANDVUILLEMIN Aurélie (Directeur)

Madame BERNADAC Anne-Sophie (Membre invité)

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourt une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie



N° de thèse :

THESE

Présentée
à l'UFR Sciences de Santé
de Dijon

pour l'obtention du Diplôme d'Etat
de Docteur en Pharmacie

soutenue publiquement le 19 novembre 2020

par

BENOIT Ambre

Née le 24/04/1996 à Mâcon

**ANTI-INFLAMMATOIRES NON STERODIENS ET
RISQUE INFECTIEUX :
ENQUETE REGIONALE AUPRES DES
PHARMACIENS D'OFFICINE ET ETUDIANTS EN
PHARMACIE**

JURY : Madame CHAMBIN Odile (Président)

Madame GRANDVUILLEMIN Aurélie (Directeur)

Madame BERNADAC Anne-Sophie (Membre invité)

Vice – Doyen : Mme Christine MARIE

Professeurs

CHAMBIN Odile
GROS Claude
HEYDEL Jean-Marie
LESNIEWSKA Eric
MARIE Christine
OFFER Anne-Claire
TESSIER Anne
VERGELY-VANDRIESSE Catherine

Pharmacotechnie
Chimie organique
Biochimie, biologie moléculaire
Biophysique
Physiologie
Pharmacognosie
Physiologie
Physiopathologie, génétique

PU-PH

BOULIN Mathieu
KOHLI Evelyne
GIRODON François

Pharmacie clinique
Immunologie, Virologie
Hématologie

Professeurs Emérites

ROCHETTE Luc
BELON Jean-Paul
LACAILLE-DUBOIS Marie-Aleth

Physiologie
Pharmacologie
Pharmacognosie

Maîtres de Conférences

ANDRES Cyrille
ASSIFAOUI Ali
BASSET Christelle
BERARD Véronique
BOUYER Florence
BOUYER Frédéric
CACHIA Claire
COLLIN Bertrand
DESBOIS Nicolas
FAURE Philippe
GUELDRY Serge
GUERRIAUD Matthieu
LEMAITRE Jean-Paul
NEIERS Fabrice
ROCHELET Murielle
SEGUY Nathalie
VIENNEY Fabienne
WENDREMAIRE Maëva

Pharmacotechnie
Pharmacotechnie
Immunologie, hématologie
Pharmacotechnie
Pharmacologie
Chimie physique, Chimie générale
Biomathématiques
Pharmaco-imagerie, radiopharmacie
Chimie organique
Biochimie générale et clinique
Biologie cellulaire
Droit pharmaceutique
Bactériologie
Biochimie, biologie moléculaire, enzymologie
Chimie analytique
Mycologie médicale, botanique
Biophysique
Toxicologie

MCU-PH

FAGNONI Philippe
SAUTOUR Marc
SCHMITT Antonin

Pharmacie clinique
Biodiversité végétale et fongique
Pharmacologie, Pharmacie clinique

PAST

BERNARD Dominique-Alain
CADOT Rachel
CRANSAC Amélie

ATER

BARBIER Elodie
BRUGUIERE Antoine

Chimie analytique
Pharmacognosie



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie



NOTE

L'UFR des Sciences de Santé – Circonscription Pharmacie de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

REMERCIEMENTS

A Madame GRANDVUILLEMIN Aurélie,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger mes travaux, pour sa patience et son aide tout au long de la rédaction de ma thèse ainsi que pour ses réponses à toutes mes questions lors de ce travail. Ses connaissances et ses compétences dans le métier qu'elle exerce ont été un réel apport. Merci à elle d'avoir trouvé du temps pour relire, discuter et corriger ma thèse, malgré la charge de travail importante qu'elle avait en tant que Docteur en Pharmacie au Centre Régional de Pharmacovigilance de Dijon en cette période majoritairement consacrée à la COVID-19.

A Madame CHAMBIN Odile,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse, et pour avoir répondu à toutes mes interrogations au cours de sa réalisation. Constamment à l'écoute de chaque étudiant et répondant à toutes nos questions ou inquiétudes, elle nous aide toujours à trouver une solution. Merci aussi d'avoir pris le temps de prendre régulièrement de nos nouvelles l'année dernière lorsque nous étions en stage et que la pandémie de COVID-19 dominait notre quotidien à l'officine.

A Madame BERNADAC Anne-Sophie,

Pour avoir accepté de me prendre comme stagiaire de 6^{ème} année au sein de sa pharmacie d'officine. Ce stage qui a été très intéressant et enrichissant m'a donné encore plus envie de faire ce métier qui pour moi est une vocation. Merci aussi pour m'avoir proposé un poste de pharmacien adjoint à la suite de mon stage, et pour m'avoir laissé du temps afin que je puisse travailler ma thèse en parallèle.

A mes parents, Sylvie et Laurent, mon frère Amaury, ma sœur Jade, Myriam, Guillaume, à toute ma famille mais aussi tous mes amis sans oublier mes collègues,

Pour leur soutien inconditionnel et leurs encouragements tout au long de mes années d'études et de la réalisation de ce travail. La présence et la bienveillance de chacun m'auront été d'une grande aide, et je les en remercie infiniment.

SERMENT

En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

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, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Table des matières

I. Les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)	12
1. Historique	12
2. Propriétés pharmacodynamiques	12
3. Classifications des AINS	17
3.1. Pharmacologique	17
3.2. Chimique	18
3.2.1. Acide acétylsalicylique.....	18
3.2.2. Dérivés arylcarboxyliques (ou arylpropioniques)	19
3.2.3. Dérivés indoliques (ou arylacétiques)	20
3.2.4. Dérivés anthraniliques (ou Fénamates)	21
3.2.5. Oxicams.....	22
3.2.6. Inhibiteurs sélectifs de la COX2 : « Coxibs »	22
3.3. Générationnelle	23
4. Propriétés pharmacocinétiques	24
5. Indications	25
6. Effets indésirables	33
6.1. Au niveau digestif	33
6.2. Au niveau rénal	34
6.3. Au niveau cardiovasculaire	35
6.4. « Allergie » aux AINS.....	36
6.5. Au niveau hématologique.....	37
6.6. Autres effets indésirables	37
7. Contre-indications	38
7.1. Ulcère gastroduodéal.....	38
7.2. Insuffisance rénale et hépatique	39
7.3. Hypersensibilité aux AINS.....	39
7.4. Contre-indications spécifiques des « Coxibs ».....	39
7.5. Grossesse	39
8. Précautions d'emploi	41
8.1. Grossesse / Allaitement	41
8.1.1. Grossesse	41
8.1.2. Allaitement	41

8.2. Interactions médicamenteuses	42
8.2.1. Associations déconseillées	42
8.2.1.1. Association d'AINS.....	42
8.2.1.2. Association aux anticoagulants et antiagrégants plaquettaires	42
8.2.1.3. Association au Méthotrexate et Pémétrexed	43
8.2.1.4. Association au Lithium	44
8.2.2. Associations à surveiller.....	44
8.2.2.1. Association aux antihypertenseurs : IEC et ARA2	44
8.2.2.2. Association aux diurétiques	46
8.2.2.3. Associations aux hyperkaliémiants	46
8.2.2.4. Association aux AIS.....	47
8.2.2.5. Association aux ISRS	47
8.2.2.6. Association aux topiques gastro-intestinaux	47
8.2.3. Interactions médicamenteuses spécifiques des inhibiteurs de COX2 (« Coxibs »).....	48
9. Consommation des AINS.....	48
II. Le rôle des AINS comme facteur de risque d'aggravation des infections.....	50
1. Mécanisme de l'aggravation de l'infection : données in vitro et in vivo.....	50
2. Types d'infections sévères sous AINS et fréquence d'apparition	53
2.1. Infections de la peau et tissus mous.....	53
2.1.1. Cellulite cervico-faciale.....	53
2.1.2. Dermohypodermite nécrosante et fasciite nécrosante	54
2.2. Infections ORL compliquées.....	58
2.2.1. Phlegmons péri-amygdaliens.....	58
2.2.2. Médiastinite	59
2.3. Infections pleuropulmonaires	61
2.3.1. Pneumonie Aigue Communautaire compliquée	61
2.4. Infections neurologiques	66
2.4.1. Empyèmes intracrâniens.....	67
2.4.2. Abscès cérébraux	68
2.4.3. Méningites bactériennes	69
2.5. Pyélonéphrite.....	70
2.6. Sepsis.....	72
2.7. Aggravation des infections à <i>Streptococcus</i> β -hémolytique du groupe A (<i>Streptococcus pyogenes</i>).....	73
2.8. Infection à COVID 19	75
3. Actions de pharmacovigilance concernant le risque infectieux lié aux AINS.....	77

III. Travail personnel	80
1. Contexte	80
2. Objectif	80
3. Matériel et méthode	80
3.1. Le questionnaire	80
3.2. Sélection des participants	83
3.3. Analyse.....	84
4. Résultats	84
4.1. Caractéristiques et identification des répondeurs	84
4.2. Question 1 : « A quelle fréquence en moyenne estimez-vous délivrer un AINS (automédication et prescription médicale) ? ».....	86
4.3. Question 2 : « Automédication : en règle générale, les AINS sont-ils plutôt une demande spontanée du patient ou un conseil de votre part ? ».....	87
4.4. Question 3 : « Dans quelles indications délivrez-vous des AINS en automédication ? » .	87
4.5. Question 4 : « Essayez-vous systématiquement de connaître l'indication de l'AINS que vous délivrez (automédication et prescription) ? ».....	89
4.6. Question 5 : « Quelles questions posez-vous au patient afin de détecter d'éventuelles situations à risque/contre-indications par rapport aux AINS ? ».....	89
4.7. Question 6 : « Avez-vous déjà refusé la délivrance d'un AINS à un patient ? Si oui, pour quelle(s) raison(s) ? »	91
4.8. Question 7 : « Avez-vous connaissance du fait que les AINS peuvent être un facteur de risque d'aggravation d'infection bactérienne ? »	93
4.9. Question 8.....	93
4.10. Question 9 : « Au comptoir, quelles situations banales peuvent être à risque d'infection grave sous AINS ? ».....	95
4.11. Question 10 : « VRAI/FAUX : Pour qu'il y ait un risque infectieux avéré, l'AINS doit être pris de manière systématique pendant au moins 7 jours »	97
4.12. Question 11 : « Dans la situation pandémique actuelle, quelle est votre attitude face à la demande ou la prescription d'un AINS ? »	97
5. Discussion	100
6. Forces et limites	106
6.1. Forces	106
6.2. Limites.....	107

Liste des Annexes

Questionnaire de l'enquête.....	121
---------------------------------	-----

Table des tableaux

Tableau 1: Classification pharmacologique des AINS selon TRECHOT et al (2014) (1)	18
Tableau 2: Acide acétylsalicylique et noms commerciaux	19
Tableau 3: Dérivés arylcarboxyliques et noms commerciaux	20
Tableau 4 : Dérivés indoliques et noms commerciaux.....	20
Tableau 5: Dérivés anthraniliques et noms commerciaux.....	21
Tableau 6 : Oxicams et noms commerciaux	22
Tableau 7: "Coxibs" et noms commerciaux	22
Tableau 8 : Classification générationnelle des AINS selon TRECHOT et al. (2014) (1).....	24
Tableau 9: Principales indications des AINS selon leurs voies d'administration.....	31
Tableau 10 : Répartition des pharmacies d'officine	85
Tableau 11 : Répartition des étudiants en pharmacie.....	85

Table des figures

Figure 1 : Métabolisme de l'Acide arachidonique par la voie des Cyclooxygénases	13
Figure 2: Métabolisme de l'Acide arachidonique par la voie des Cyclooxygénases et Lipoxygénases	14
Figure 3 : Formule chimique de l'Acide Salicylique.....	18
Figure 4 : Formule chimique de l'Acide Acétylsalicylique.....	19
Figure 5 : Formule chimique de l'Ibuprofène	20
Figure 6 : Formule chimique de l'Indométacine	21
Figure 7 : Formule chimique de l'Acide anthranilique.....	21
Figure 8: Formule chimique du Piroxicam	22
Figure 9 : Formule chimique du Célécoxib.....	23
Figure 10 : Effet des AINS sur la cascade inflammatoire d'après VOIRIOT et al (58)	52
Figure 11: Répartition par classes d'âge des réponders (pharmaciens d'officine) (n=102)...	86
Figure 12 : Résultats Question 1 : Fréquence de délivrance d'AINS pour les pharmaciens (vente libre et prescription)	86
Figure 13 : Résultats Question 1 : Fréquence de délivrance d'AINS pour les étudiants (vente libre et prescription)	87
Figure 14: Résultats Question 3 : Indications justifiant la délivrance d'AINS en automédication selon les pharmaciens	88
Figure 15: Résultats Question 3 : Indications justifiant la délivrance d'AINS en automédication selon les étudiants.....	88
Figure 16: Résultats Question 5 : Questions posées par les pharmaciens au comptoir afin de détecter d'éventuelles situations à risque/contre-indications par rapport aux AINS	89
Figure 17: Résultats Question 5 : Questions posées par les étudiants au comptoir afin de détecter d'éventuelles situations à risque / contre-indications par rapport aux AINS	90
Figure 18: Résultats Question 6 : Motifs de refus de délivrance d'AINS pour les pharmaciens	92
Figure 19: Résultats Question 6 : Motifs de refus de délivrance d'AINS pour les étudiants..	92
Figure 20: Résultats Question 8b : Sources de connaissance de l'information de l'ANSM du 18 avril 2019 pour les pharmaciens.....	94
Figure 21 : Résultats Question 8b : Sources de connaissance de l'information de l'ANSM du 18 avril 2019 pour les étudiants	95
Figure 22: Résultats Question 9 : Situations banales pouvant présenter un risque de complication infectieuse grave lors de la prise d'AINS selon les pharmaciens	96
Figure 23: Résultats Question 9 : Situations banales pouvant présenter un risque de complication infectieuse grave lors de la prise d'AINS selon les étudiants	96
Figure 24: Résultats Question 11 : Attitude des pharmaciens lors de la demande ou prescription d'un AINS.....	98
Figure 25: Résultats Question 11 : Attitude des étudiants lors de la demande ou prescription d'un AINS.....	99

Liste des sigles et abréviations

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens	IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
AIS : Anti-Inflammatoires Stéroïdiens	INR : International Normalized Ratio
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché	INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé	IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
AOD : Anticoagulants Oraux Directs	ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
ARA2 : Antagonistes des Récepteurs à l'Angiotensine II	IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons
AVC : Accident Vasculaire Cérébral	LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
AVK : Anti-Vitamine K	NHS : National Health Service
BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive	OMS : Organisation Mondiale de la Santé
CCF : Cellulite Cervico-Faciale	ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire	PAC : Pneumonie Aiguë Communautaire
COX : Cyclo-Oxygénase	PGD2 : Prostaglandine D2
CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes	PGE2 : Prostaglandine E2
CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance	PGF2 : Prostaglandine F2
DCI : Dénomination Commune Internationale	PGG2 : Prostaglandine G2
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire	PGH2 : Prostaglandine H2
DGS : Direction Générale de la Santé	PGI2 : Prostaglandine I2 ou Prostacycline
DHBN : Dermo-Hypodermite Bactérienne Nécosante	PMF : Prescription Médicale Facultative
DHBNN : Dermo-Hypodermite Bactérienne Non Nécosante	PMO : Prescription Médicale Obligatoire
DP : Dossier Pharmaceutique	PNN : Polynucléaires Neutrophiles
ECBU : Examen CytoBactériologique des Urines	PPA : Phlegmon Péri-Amygdalien
FDA : Food and Drugs Administration	RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
FN : Fasciite Nécosante	SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
HAS : Haute Autorité de Santé	SFETD : Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur
IDM : Infarctus du Myocarde	SNC : Système Nerveux Central
	TDM : Tomodensitométrie
	TXA2 : Thromboxane A2

I. Les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)

1. Historique

Les AINS, ou Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens, sont définis ainsi par opposition aux anti-inflammatoires glucocorticoïdes, qui dérivent de certaines hormones physiologiques, dont la cortisone, découverts avant les AINS. L'action des glucocorticoïdes est plus puissante et plus spécifique. Ainsi, les autres anti-inflammatoires apparus ensuite et qui ne possédaient pas de structure stéroïdienne, à l'inverse des glucocorticoïdes, étaient alors dénommés Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS). Il s'agit d'une classe thérapeutique très hétérogène, cependant, la classe des AINS est une des classes de médicaments la plus utilisée dans le monde, tant sur prescription médicale que par automédication. (1)

Cette classe thérapeutique est née suite à la découverte de l'Acide acétylsalicylique, ou ASPIRINE®. Cette molécule est utilisée depuis très longtemps, puisqu'elle est contenue dans les feuilles de saules qui étaient déjà utilisées en décoction dans le but de combattre la douleur et la fièvre, donc d'apporter un effet anti-inflammatoire, au temps d'Hippocrate. C'est un pharmacien français, P-J LEROUX, qui parvint à extraire pour la première fois le principe actif de l'écorce de saule, en 1829, qu'il nomma salicine. C'est à partir de la salicine que fut isolé plus tard l'acide salicylique, molécule qui fut obtenue par synthèse chimique en 1874 par H. KOLB. Enfin, en 1897, c'est l'acide acétylsalicylique qui a été obtenu par synthèse chimique par F. HOFMANN, qui avait repris le protocole de GERHARD. (1)

L'acide acétylsalicylique fut commercialisé pour la première fois en 1899 par la firme BAYER sous le nom ASPIRIN®. BAYER fut le distributeur exclusif de ce médicament jusqu'en 1917, avant que ce nom devienne une marque tombée dans le domaine public. L'activité pharmacologique de l'ASPIRINE® a longtemps été étudiée, et c'est en 1971 que des scientifiques ont pu prouver que les différents effets pharmacologiques de l'ASPIRINE® étaient liés à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. (1)

2. Propriétés pharmacodynamiques

Les AINS présentent trois grandes propriétés thérapeutiques communes : ils ont un effet analgésique, antipyrétique, et anti-inflammatoire. Beaucoup d'entre eux possèdent également une action anti-agrégante plaquettaire, hormis les « Coxibs », comme nous le verrons un peu après.

Malgré leurs structures chimiques hétérogènes, le mécanisme d'action des AINS est sensiblement le même pour toutes les molécules ; elles inhibent une enzyme, la cyclo-

oxygénase (COX), impliquée dans la cascade de la réponse inflammatoire. En effet, cette enzyme, qui possède deux isoformes communément appelées COX-1 et COX-2, intervient dans le métabolisme de l'acide arachidonique qui va permettre la production de molécules impliquées dans la genèse de la réaction inflammatoire, mais aussi dans d'autres processus physiologiques et pathologiques, qui vont alors permettre d'expliquer les différents effets indésirables liés à l'inhibition de cette enzyme par les AINS. (2) (3)

Tout d'abord, il existe deux isoformes de la COX : la COX1 et la COX2. La COX1 est constitutive dans la majorité des tissus physiologiques (estomac, rein, vaisseaux, etc...), ce qui la rend principalement responsable des effets indésirables des AINS. La COX1 permet notamment la synthèse de thromboxane A2, de prostacycline (PGI2) et de prostaglandine E2 (PGE2) dans l'organisme. En revanche, la COX2 est inducible notamment par des agents pro-inflammatoires comme les cytokines ou les endotoxines entre autres, et intervient donc uniquement au niveau de l'inflammation, permettant une synthèse locale de prostaglandines au niveau du site inflammatoire. En effet, « à la suite d'un stimulus inflammatoire, les cytokines libérées induisent la synthèse de COX-2 dans les macrophages ou autres cellules participant au processus inflammatoire et la libération de prostaglandines » (2). La COX2 n'intervient donc pas sur les tissus sains lors d'une inflammation, contrairement à la COX1 qui est ubiquitaire, comme le synthétise le schéma ci-dessous :

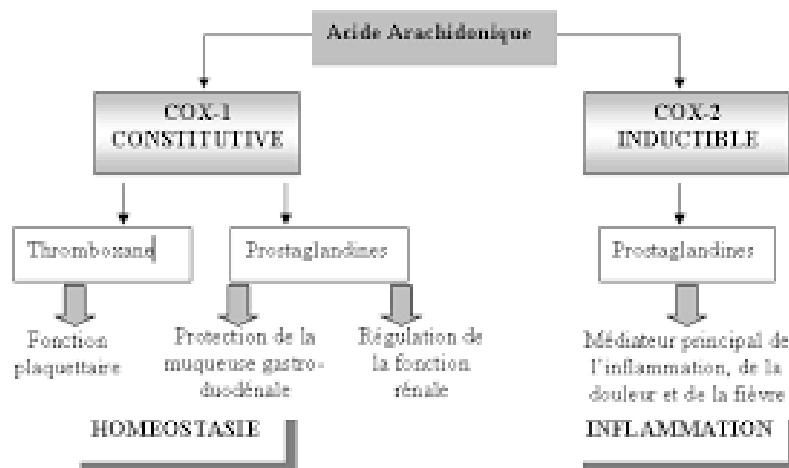


Figure 1 : Métabolisme de l'Acide arachidonique par la voie des Cyclooxygénases (4)

Concernant la cascade de la réaction inflammatoire, l'acide arachidonique est obtenu par transformation des phospholipides membranaires grâce à la phospholipase A2. L'acide arachidonique est alors métabolisé par deux voies distinctes ; d'une part, la voie de la 5-Lipoxygénase, qui va permettre la synthèse de leucotriènes. D'autre part, la voie des cyclooxygénases (COX) 1 et 2, aboutissant à la formation de Prostaglandine G2 (PGG2) puis de Prostaglandine H2 (PGH2). La PGH2 va alors permettre à son tour la synthèse de différents médiateurs par transformations enzymatiques spécifiques ; les prostaglandines (notamment PGD2, PGE2, et PGF2), les prostacyclines (PGI2) ou encore le Thromboxane A2 (TXA2). Ces médiateurs, ou seconds messagers, vont donc être impliqués dans différents processus

physiologiques et pathologiques, selon leur site d'action (2) (3). Les prostaglandines, prostacyclines et thromboxanes constituent les prostanoides, et avec les leucotriènes, ils sont regroupés sous le terme d'eicosanoïdes (Cf figure 2) (5).

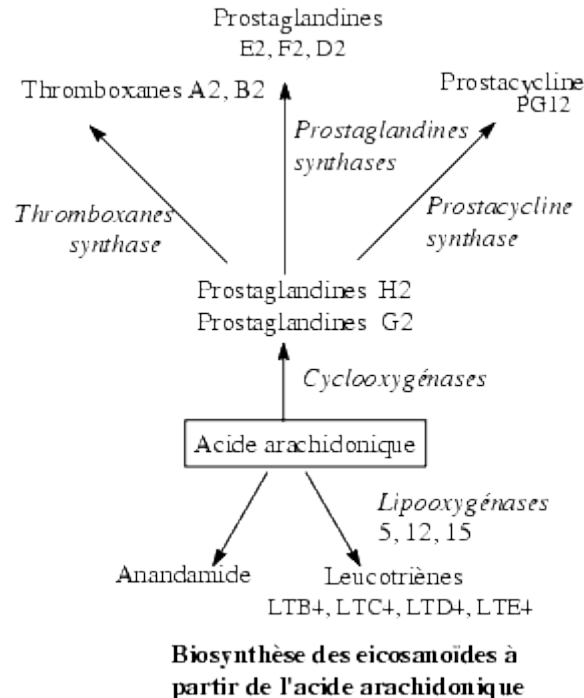


Figure 2: Métabolisme de l'Acide arachidonique par la voie des Cyclooxygénases et Lipoxygénases
(6)

Pour comprendre les différents effets pharmacologiques des AINS, à savoir une action anti-inflammatoire, antipyrétique, analgésique et aussi antiagrégante plaquettaire particulièrement pour l'ASPIRINE®, il faut d'abord comprendre le rôle des principaux prostanoides et leur implication dans certains mécanismes physiologiques et pathologiques. En effet, comme le précise l'article de TRECHOT et al., la PGI2 est une molécule principalement présente au niveau de l'endothélium, du cerveau et des plaquettes ; elle aura donc probablement un rôle au niveau de l'agrégation plaquettaire, mais aussi au niveau du contrôle de la douleur et de la fièvre (thermorégulation). La PGE2, principalement localisée au niveau cérébral, aura donc aussi un rôle dans ces domaines. Enfin, le thromboxane A2 est quant à lui principalement localisé au niveau des plaquettes ; il présentera donc probablement une action majeure au niveau de l'agrégation plaquettaire. La diminution de ces principaux médiateurs par les AINS peut donc expliquer en partie certains effets thérapeutiques de cette classe pharmacologique, mais aussi certains effets indésirables. (1)

La fièvre est causée entre autres par une altération du contrôle physiologique de la thermorégulation par l'hypothalamus, qui est liée à une augmentation de la concentration de PGE2, responsable de cette altération. Concernant l'effet antipyrétique des AINS, celui-ci

repose donc sur une inhibition de la synthèse de PGE₂, qui va alors permettre de rétablir le contrôle physiologique des neurones hypothalamiques impliqués dans la thermorégulation. (3)

L'effet analgésique des AINS est lui aussi lié aux prostanoïdes. En effet, cela concerne notamment la PGE₂ et la PGI₂, qui sont toutes deux impliquées dans les mécanismes nociceptifs centraux et périphériques, responsables de la douleur ; la diminution de leur synthèse est donc également à l'origine de l'effet analgésique des AINS. (3)

L'action anti-inflammatoire des AINS s'explique d'une part par les deux mécanismes cités plus haut : le mécanisme antipyrétique et le mécanisme analgésique. En effet, la réaction inflammatoire se manifeste par quatre signes caractéristiques, qui sont la chaleur (donc la fièvre), la douleur, le gonflement ou œdème et la rougeur. La prise d'AINS agit donc d'une part sur la douleur et la fièvre selon les mécanismes ci-dessus. De plus, la PGE₂ et la PGI₂, en plus d'être impliquées dans la douleur, sont aussi impliquées dans l'apparition de l'œdème ; en effet, ces deux médiateurs possédant une action vasodilatatrice, la diminution de leurs concentrations par la prise d'AINS permet donc la réduction de l'œdème, un des quatre principaux signes de l'inflammation. La réduction de l'œdème permet donc une diminution de la perméabilité vasculaire et donc une diminution de la présence des cellules du système immunitaire au niveau du site inflammatoire. (3)

Enfin, l'effet antiagrégant plaquettaire à l'origine d'une indication thérapeutique majeure de l'ASPIRINE® implique également les COX, et notamment la COX1. Effectivement, les plaquettes sont dépourvues de COX2 mais contiennent de la COX1. Au niveau plaquettaire, la COX1 permet la synthèse de thromboxane A₂, ce médiateur étant un vasoconstricteur local, expliquant alors son effet pro-agrégant plaquettaire. L'inhibition de la COX1 par les AINS entraîne alors une diminution du thromboxane A₂ qui ne peut plus exercer son rôle pro agrégant physiologique ; il en découle alors un effet antiagrégant plaquettaire. De plus, la prostacycline PGI₂, également présente au niveau plaquettaire, possède elle une action antiagrégante plaquettaire, à l'inverse du thromboxane A₂ ; seulement, sa synthèse est réalisée au niveau plaquettaire mais aussi au niveau endothélial, et de plus par la COX1 et la COX2. De ce fait, la prise unique quotidienne d'ASPIRINE® ne bloque pas sa synthèse, car l'ASPIRINE® possède d'une part une affinité beaucoup plus importante pour la COX1 que la COX2, et d'autre part, contrairement aux plaquettes qui sont dépourvues de noyau et qui ne peuvent ainsi pas régénérer la COX1 suite à son inhibition (ce qui explique que le blocage de la COX1 s'exerce alors durant toute la durée de vie plaquettaire, soit 7 jours), la cellule endothéliale possède un noyau et peut donc produire à nouveau de la COX1 durant l'intervalle entre deux prises d'ASPIRINE® et permettre ainsi la synthèse de PGI₂, qui possède donc une activité antiagrégante plaquettaire. Les autres AINS présentent également un effet antiagrégant plaquettaire, mais ce sont des inhibiteurs réversibles de la COX1 plaquettaire, contrairement à l'ASPIRINE® ; il faut donc une concentration sanguine suffisante pour que cet effet s'exerce. En revanche, il est à noter que les « Coxibs » étant des AINS sélectifs de la COX2, ils n'inhibent pas la synthèse de thromboxane, permettant donc son effet pro agrégant physiologique, mais ils vont altérer la synthèse de PGI₂ et bloquer son action antiagrégante plaquettaire ; l'équilibre entre l'effet pro agrégant du thromboxane A₂ et l'effet antiagrégant de la PGI₂ est alors altéré en faveur de

l'effet thrombotique du thromboxane, et les « Coxibs » présentent donc un risque cardiovasculaire non négligeable. (1) (2)

L'inhibition de la synthèse des différents prostanoïdes permet donc d'expliquer les multiples effets pharmacologiques des AINS, mais également certains effets indésirables de cette classe thérapeutique. L'un des principaux effets indésirables est la toxicité digestive avec un risque ulcérogène ; cette toxicité est liée à la diminution de synthèse de la PGE2 au niveau de l'estomac, cette prostaglandine permettant la protection naturelle physiologique de la muqueuse de l'estomac par production de mucus gastrique. Ce risque serait majoritairement lié à la COX1, ce qui rendrait donc les « Coxibs » moins responsables de toxicité digestive. Sans protection, la muqueuse gastrique est alors exposée à l'acidité due à l'acide chlorhydrique, et peut alors être détériorée et aboutir à un ulcère gastroduodéal, ou encore à une hémorragie digestive.

De même, la toxicité rénale est aussi un risque non négligeable avec les AINS ; cela est dû à l'inhibition des prostaglandines rénales, qui permettent physiologiquement le maintien du flux sanguin rénal au niveau notamment de l'artériole afférente au glomérule. Les AINS peuvent donc entraîner une diminution importante du débit de filtration glomérulaire, pouvant conduire dans les cas les plus graves à une insuffisance rénale. Enfin, il existe également un risque cardiovasculaire important notamment pour les AINS sélectifs de la COX2, qui peut être expliqué, comme vu ci-dessus, par une altération de la balance PGI2/TXA2, favorisant alors le rôle pro agrégant plaquettaire du TXA2.

Il est aussi à noter que des réactions d'intolérance à l'ASPIRINE® et aux AINS en général sont relativement fréquentes, notamment chez les sujets asthmatiques ; celles-ci entraînent des manifestations principalement pulmonaires, qui là encore peuvent s'expliquer par le mécanisme d'action des AINS ; en effet, en bloquant la voie des COX, le métabolisme de l'acide arachidonique va alors privilégier la voie de la 5-Lipoxygénase, aboutissant alors à une surproduction de leucotriènes. Or, les leucotriènes entraînent notamment une bronchoconstriction, et favorisent la réaction inflammatoire au niveau pulmonaire en augmentant la perméabilité vasculaire, expliquant alors en partie le mécanisme des réactions d'intolérance aux AINS. Il est aussi important de souligner le rôle antiagrégant des AINS qui peut, comme ci-dessus, se révéler être un effet thérapeutique pour l'ASPIRINE®, utilisé dans la prévention des accidents ischémiques comme l'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) ou encore l'Infarctus du Myocarde (IDM), mais qui peut aussi se révéler comme effet indésirable lors de l'utilisation des AINS pour leur effet antalgique, antipyrétique ou anti-inflammatoire. (5) (2)

Ainsi, les AINS qui vont inhiber majoritairement la COX1 seraient plus à risque d'engendrer certains effets indésirables (puisque la COX1 est présente dans la plupart des tissus de l'organisme) dont la fréquence et la sévérité varient d'un organe à l'autre. Cependant, les AINS qui agissent spécifiquement sur la COX2 (les « Coxibs »), commercialisés justement dans le but de garantir un effet anti-inflammatoire similaire aux AINS tout en diminuant le risque d'effets indésirables, devraient donc provoquer moins d'effets indésirables car ils agiraient directement et seulement sur les prostaglandines au niveau de l'inflammation locale et non sur les prostaglandines présentes dans les tissus sains. (2) (7)

Toutefois, les « Coxibs », même s'ils sont sélectifs de la COX2, ne présentent pas forcément une sélectivité parfaite pour cette dernière, comme le montre la publication de RIENDEAU (2001) étudiant et comparant le profil préclinique de l'Etoricoxib aux autres « Coxibs » : le ratio de sélectivité pour l'inhibition de la COX2 par l'Etoricoxib était de 106 μM , comparativement à des valeurs de 35 μM pour le Rofecoxib, 7,6 μM pour le Célécoxib ou encore moins de 1 μM pour l'Ibuprofène ou l'Indométacine. Cela prouve donc que les « Coxibs » ne présentent pas une sélectivité à 100%. Ainsi, les « Coxibs » peuvent donc présenter certains effets indésirables liés à la COX1, comme les effets indésirables digestifs, pulmonaires ou vasculaires, certes probablement dans une moindre mesure que les autres AINS, mais ce risque est tout de même à prendre en compte afin d'éviter des complications. (8)

En résumé, les AINS n'ont pas tous exactement le même mécanisme d'action : en effet, ils peuvent :

- Soit être inhibiteur spécifique de la COX2 : c'est le cas des « Coxibs », récemment mis sur le marché.
- Soit être inhibiteur spécifique de COX1 : c'est le cas de l'ASPIRINE® à faible dose, tandis qu'à doses plus élevées, c'est un inhibiteur préférentiel de COX1. (1)
- Soit être inhibiteur concomitant des COX1 et COX2 : il s'agit donc des autres AINS. En revanche, certains agissent principalement sur une isoenzyme par rapport à l'autre : en effet, l'Indométacine et le Piroxicam sont 20 à 50 fois plus actifs sur COX1 que sur COX2, tandis que le Diclofénac, le Naproxène, le Méclofénamate, l'Ibuprofène ont une activité voisine sur les deux isoformes. (2)

3. Classifications des AINS

Plusieurs classifications des AINS sont aujourd'hui possibles, les principales étant les classifications pharmacologique, chimique et générationnelle, détaillées ci-après.

3.1. Pharmacologique

La classification pharmacologique des AINS repose sur leur spécificité pour l'une des deux isoformes de COX. Cela permet d'établir la classification suivante :

Mécanisme d'action	AINS concernés
Inhibition sélective de la COX1	ASPIRINE® à faible posologie
Inhibition non sélective des COX1 et 2	Majorité des « AINS classiques »
Inhibition sélective de la COX2	« Coxibs »
Inhibition préférentielle de la COX2	Méloxicam, Nimésulide, Nabumétone

Tableau 1: Classification pharmacologique des AINS selon TRECHOT et al (2014) (1)

Cette classification a été établie suite à la mise sur le marché des nouveaux AINS qui sont des inhibiteurs sélectifs de COX2, les « Coxibs ». (1)

3.2. Chimique

La classification chimique des AINS repose sur l'hétérogénéité des formules chimiques des différentes molécules de cette classe médicamenteuse. En effet, on distingue, selon cette classification chimique, plusieurs sous-classes : l'acide acétylsalicylique, les dérivés arylcarboxyliques (ou arylpropioniques), les dérivés anthraniliques (ou fénamates), les dérivés indoliques (ou arylacétiques), les dérivés oxicams et les dérivés inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (ou « Coxibs »). (9)

3.2.1. Acide acétylsalicylique

L'Acide acétylsalicylique (Figure 4) [11], plus connu sous son nom commercial initial ASPIRINE®, est le plus ancien des AINS. C'est une molécule obtenue par acétylation de l'acide salicylique (Figure 3) [10], ce dernier ayant été découvert et obtenu pour la première fois dans l'écorce de Saule. L'ASPIRINE® a été synthétisé pour la première fois en 1853 et commercialisé en 1899. (5)

Une fois administré, l'Acide acétylsalicylique est rapidement dégradé en Acide salicylique au niveau hépatique, ces deux molécules étant à l'origine de l'effet anti-inflammatoire de l'ASPIRINE®. (5)

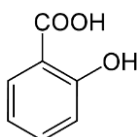


Figure 3 : Formule chimique de l'Acide Salicylique (10)

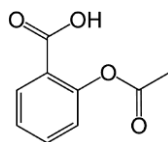


Figure 4 : Formule chimique de l'Acide Acétylsalicylique (11)

L'Acide acétylsalicylique est aujourd'hui commercialisé sous différents noms commerciaux (9) :

Molécules	Noms commerciaux
Acide Acétylsalicylique, acétylsalicylate de lysine	ALKA SELTZER®, ASPEGIC®, ASPIRINE DU RHONE®, ASPIRINE PH8®, ASPIRINE UPSA®, ASPRO®, ASPROFLASH®, KARDEGIC®, etc...

Tableau 2: Acide acétylsalicylique et noms commerciaux

Selon la posologie quotidienne, l'Acide acétylsalicylique est utilisé dans diverses indications (12) (13):

- Comme antiagrégant plaquettaire, à une posologie de 75 à 300 mg par jour
- Comme antipyrétique ou antalgique, à partir de 500 mg par prise et avec une posologie maximale de 3g par jour (soit 1g toutes les huit heures)
- Comme anti-inflammatoire, à partir de 500 mg par prise et avec une posologie de 3 à 6g par jour maximum (soit 1g toutes les quatre heures)

3.2.2. Dérivés arylcarboxyliques (ou arylpropioniques)

Les dérivés arylcarboxyliques comprennent comme molécules associées à leurs noms commerciaux (hors génériques) (9) :

Molécules	Noms commerciaux
Acéclofenac	CARTREX®
Acide Tiaprofénique	FLANID®, SURGAM®
Alminoprofène	MINALFENE®
Diclofenac	VOLTARENE®, FLECTOR®
Etodolac	LODINE®

Flurbiprofène	ANTADYS®, CEBUTID®
Ibuprofène	ADVIL®, ANTARENE®, BRUFEN®, NUREFLEX®, SPIFEN®, NUROFEN®, etc...
Kétoprofène	BI-PROFENID®, PROFENID®, KETUM®, PROFEMIGR®
Nabumétone	NABUCOX®
Naproxène	APRANAX®, ANTALNOX®, NAPROSYNE®
Dexkétoprofène	KETESSE®, ENANTYUM®
Fénoprofène	NALGESIC®

Tableau 3: Dérivés arylcarboxyliques et noms commerciaux

Cette sous-classe thérapeutique possède une structure chimique similaire à celle des dérivés indoliques (ou arylacétiques). En effet, tandis que les dérivés indoliques possèdent un groupement -CH₂ entre l'acide carboxylique et le cycle, les dérivés arylcarboxyliques possèdent cette même caractéristique avec une fonction méthyle ajoutée sur ce groupement -CH₂. (5)

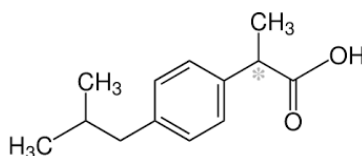


Figure 5 : Formule chimique de l'Ibuprofène (14)

Comparativement aux dérivés indoliques, les effets indésirables digestifs des dérivés arylcarboxyliques sont moins prononcés, et de ce fait ces derniers sont mieux tolérés. (5)

3.2.3. Dérivés indoliques (ou arylacétiques)

Les dérivés indoliques comprennent comme molécules associées à leurs noms commerciaux (hors génériques) (9):

Molécules	Noms commerciaux
Indométacine	INDOCID®, CHRONO-INDOCID®
Sulindac	ARTHROCINE®

Tableau 4 : Dérivés indoliques et noms commerciaux

Cette sous-classe d'AINS possède comme caractéristique physico-chimique un groupement -CH₂ se situant entre l'acide carboxylique et la structure cyclique. Cette propriété s'applique également pour le Diclofénac et l'Etodolac, deux molécules étant classiquement regroupées dans la sous-classe des acides arylcarboxyliques. (5)

L'Indométacine (Figure 6) [15] est le chef de file de cette sous-classe thérapeutique, mais il est de moins en moins utilisé en raison de l'importance de ses effets indésirables, notamment digestifs, et de sa demi-vie brève, nécessitant plusieurs prises quotidiennes. (5)

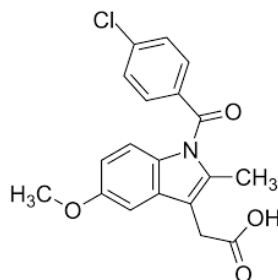


Figure 6 : Formule chimique de l'Indométacine (15)

3.2.4. Dérivés anthraniliques (ou Fénamates)

Les dérivés anthraniliques comprennent comme molécules associées à leurs noms commerciaux (hors génériques) (9):

Molécules	Noms commerciaux
Acide niflumique	NIFLURIL®
Acide méfénamique	PONSTYL®

Tableau 5: Dérivés anthraniliques et noms commerciaux

Ce sont des dérivés de l'Acide anthranilique (Figure 7) [16], qui possède une structure très proche de celle de l'Acide salicylique. En effet, tandis que l'Acide salicylique comporte un cycle substitué par un groupe -OH, l'Acide anthranilique possède lui un cycle substitué d'un groupement -NH₂. Cette différence de structure chimique fait de l'Acide anthranilique un acide plus faible que l'Acide salicylique, contribuant à une meilleure tolérance des dérivés anthraniliques comparativement à l'Acide acétylsalicylique. (5)

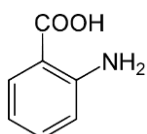


Figure 7 : Formule chimique de l'Acide anthranilique (16)

3.2.5. Oxicams

Cette famille inclut les molécules suivantes, associées à leurs noms commerciaux (hors génériques) (9) :

Molécules	Noms commerciaux
Meloxicam	MOBIC®
Piroxicam	FELDENE®, BREXIN®, INFLACED®, ZOFORA®, CYCLADOL®
Ténoxiam	TILCOTIL®

Tableau 6 : Oxicams et noms commerciaux

Cette sous-classe d'AINS se distingue des autres sur le plan chimique. En effet, elle ne possède pas de groupement carboxylique, qui confère le statut d'acide faible aux autres AINS. Cependant, les Oxicams ont quand même un caractère acide, conféré par la présence d'un motif énolique substituant le cycle. Les Oxicams possèdent une demi-vie longue. (5)

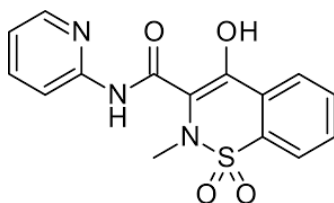


Figure 8: Formule chimique du Piroxicam (17)

3.2.6. Inhibiteurs sélectifs de la COX2 : « Coxibs »

Cette famille inclut les molécules suivantes associées à leurs noms commerciaux (hors génériques) (9):

Molécules	Noms commerciaux
Célécoxib	CELEBREX®
Etoricoxib	ARCOXIA®
Parécoxib	DYNASTAT®

Tableau 7: "Coxibs" et noms commerciaux

Comme nous l'avons déjà vu, les « Coxibs » constituent une sous-classe thérapeutique des AINS assez différente des autres. En effet, les « Coxibs » sont définis comme agissant spécifiquement sur la COX2, contrairement aux autres AINS qui ont une action inhibitrice sur

les COX1 et 2 (Cf 2. Propriétés pharmacodynamiques). Ainsi, cette sélectivité d'action nécessite des spécificités structurales, différentes des autres AINS. (5)

Comme les Oxicams, les « Coxibs » ne possèdent pas de groupement acide carboxylique. En revanche, pour être spécifiques de la COX2, ils doivent posséder (5) :

- un motif cyclique central
- deux noyaux benzéniques
- un groupement SO₂ (sulfone)

La présence du motif cyclique et des deux noyaux benzéniques entraîne un volume moléculaire conséquent, ce qui permet l'accès au site actif de la COX2 mais pas à celui de la COX1. (5)

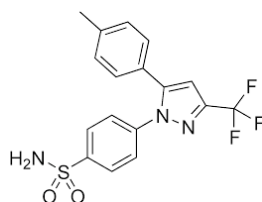


Figure 9 : Formule chimique du Célécoxib (18)

3.3. Générationnelle

Enfin, la classification générationnelle des AINS permet de préciser la mise à disposition des AINS commercialisés en fonction des époques. Ainsi, on distingue 4 générations d'AINS, regroupées dans le tableau suivant, tel que publié par TRECHOT et al. (2014) (1):

Générations	Molécules (DCI)	Nom de spécialité principal
1^e génération (1950-1960)	Acide acétylsalicylique	ASPIRINE®
	Phénylbutazone	BUTAZOLIDINE®
	Indométacine	INDOCID®
	Acide niflumique	NIFLURIL®
2^e génération (1970-1980)	Ibuprofène	BRUFEN®
	Diclofénac	VOLTARENE®
	Piroxicam	FELDENE®
3^e génération (1990-2000)	Niméculide	NEXEN®
	Méloxicam	MOBIC®
	Nabumétone	NABUCOX®

4^e génération (2000-2010)	Rofécoxib	VIOXX®
	Célécoxib	CELEBREX®
	Parécoxib	DYNASTA®
	Etoricoxib	ARCOXIA®

Tableau 8 : Classification générationnelle des AINS selon TRECHOT et al. (2014) (1)

Cette classification générationnelle et la classification chimique se complètent et permettent donc une vue d'ensemble des AINS. (1)

4. Propriétés pharmacocinétiques

Comme nous venons de le voir, la classe pharmacologique des AINS regroupe de nombreuses molécules, différentes sur le plan chimique et parfois sur le plan pharmacologique. Ainsi, les propriétés pharmacocinétiques des AINS semblent d'une manière générale similaires dans ce groupe mais peuvent varier d'une molécule à l'autre. La plupart sont complètement absorbés, sans effet de premier passage hépatique notable, et se lient fortement aux protéines plasmatiques. Ils sont également tous métabolisés au niveau hépatique, mais les cytochromes impliqués dans ces réactions métaboliques peuvent différer d'une molécule à l'autre. Enfin, la demi-vie plasmatique est un paramètre qui varie aussi selon la molécule, mais dans l'ensemble, on peut séparer les AINS en deux groupes : ceux possédant une courte durée d'action (moins de six heures) et ceux possédant une longue durée d'action (plus de six heures). (3)

Concernant tout d'abord l'absorption intestinale et le passage dans la circulation sanguine, les AINS sont rapidement et presque totalement résorbés après administration, et la majeure partie de la dose administrée passe dans la circulation sanguine : en effet, les AINS ont une biodisponibilité de 70 à 80%. Il y a peu d'effet de premier passage hépatique, excepté pour l'ASPIRINE®, ce qui entraîne alors une biodisponibilité plus faible pour cette molécule. (19)

Une fois la circulation systémique atteinte, les AINS diffusent dans les différents tissus de l'organisme et en particulier au niveau du site inflammatoire, cible de ces médicaments. (19) La caractéristique pharmacocinétique majeure des AINS est leur forte fixation aux protéines plasmatiques, et notamment à l'albumine ; en effet, leur liaison varie de 60 à 99% selon les molécules (19): par exemple, l'Ibuprofène, chef de file de cette classe, se lie à 99% aux protéines plasmatiques (20). Cette propriété fait des AINS une classe responsable de nombreuses interactions médicamenteuses pharmacocinétiques en déplaçant d'autres médicaments de leur liaison protéique.

Le pic plasmatique des AINS est en général atteint au bout de 2 à 3 heures après administration. La demi-vie plasmatique varie selon la molécule concernée, distinguant ainsi les AINS de courte et de longue durée d'action. Ceux présentant une courte demi-vie peuvent exister sous une forme à libération prolongée, permettant ainsi une modification de l'absorption de la molécule et par conséquent un effet thérapeutique prolongé (exemple : BI-PROFENID® LP

100 mg). La demi-vie plasmatique des AINS est donc un paramètre conditionnant leur rythme d'administration, différent d'une molécule à l'autre, afin d'obtenir un effet thérapeutique stable et efficace. Il est à noter que l'acide acétylsalicylique (ASPIRINE®), une fois administré, est rapidement hydrolysé en acide salicylique, ces molécules étant toutes deux à l'origine de l'effet thérapeutique de l'ASPIRINE®. L'acide acétylsalicylique possède donc une demi-vie plasmatique de 20 minutes avant d'être biotransformé, tandis que son métabolite, l'acide salicylique, possède une demi-vie plasmatique de 2 à 4h, responsable de la durée de l'effet thérapeutique de l'ASPIRINE® et conditionnant ainsi son administration possiblement renouvelée toutes les 4 à 6h lors d'un traitement à visée antalgique, antipyrétique ou anti-inflammatoire. (12) (19)

Au niveau de l'élimination, les AINS subissent d'abord un important métabolisme hépatique, notamment par des mécanismes d'oxydation et de glucuroconjugaison. Leur métabolisme oxydatif implique majoritairement le cytochrome P450 2C9. Les métabolites inactifs formés sont par la suite principalement éliminés au niveau rénal. Une vigilance s'impose chez les patients présentant une fonction hépatique diminuée, avec également une possible hypoalbuminémie associée ; en effet, l'altération de cette fonction rend alors plus difficile l'élimination des AINS. Concernant l'élimination rénale des AINS, la plupart sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. Une altération de cette fonction peut également réduire l'élimination des AINS et être à l'origine d'un surdosage. (19)

5. Indications

Les AINS sont indiqués et utilisés dans le traitement de nombreuses pathologies. Cette classe pharmacologique fait partie des antalgiques de palier I selon la classification de l'OMS, palier qui inclut également le Paracétamol et le Néfopam. Le tableau ci-dessous regroupe toutes les molécules par sous-classes thérapeutiques selon la classification chimique des AINS avec leurs principales indications. Il précise également toutes les voies d'administration ayant des formes galéniques commercialisées pour chaque molécule, ainsi que l'appartenance ou non des molécules à la liste I ou II des substances vénéneuses. Ce tableau a été réalisé à l'aide du Guide Pratique des Médicaments DOROSZ (édition 2016) (21) et de l'article de NUHRICH et al. (2015) (5).

Sous-classe d'AINS	Molécules	Forme galénique	Indications	Liste
Acide acétylsalicylique, acétylsalicylate de lysine	Acide acétylsalicylique, acétylsalicylate de lysine	Voie orale	- Affections douloureuses et/ou fébriles (deuxième intention) - Affections rhumatologiques douloureuses - Prévention primaire et secondaire des accidents ischémiques cardiaques (post-Infarctus du	Non listé

			Myocarde (IDM)) et des Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC)	
		Voie injectable	- Affections douloureuses et/ou fébriles (deuxième intention) - Affections rhumatologiques douloureuses - Prévention primaire et secondaire des accidents ischémiques cardiaques (post-Infarctus du Myocarde (IDM)) et des Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC)	Non listé
Dérivés arylcarboxyliques	Acéclofénac	Voie orale	- Affections douloureuses et/ou fébriles - Crise migraineuse - Dysménorrhées - Affections rhumatologiques douloureuses (traitement de fond et des poussées) - Traumatologie	Liste II
	Acide Tiaprofénique	Voie orale	- Affections douloureuses et/ou fébriles - Crise migraineuse - Dysménorrhées - Affections rhumatologiques douloureuses (traitement de fond et des poussées) - Traumatologie	Liste II
	Alminoprofène	Voie orale	- Affections douloureuses et/ou fébriles - Crise migraineuse - Dysménorrhées - Affections rhumatologiques douloureuses (traitement de fond et des poussées) - Traumatologie	Liste II
	Diclofénac	Voie orale (sel sodique)	- Affections douloureuses et/ou fébriles - Crise migraineuse - Dysménorrhées - Affections rhumatologiques douloureuses (traitement de fond et des poussées) - Douleurs post-opératoires - Douleurs d'origine néoplasique - Traumatologie	Liste II
	Diclofénac	Voie cutanée (Sel de diéthylamine)	- Affections rhumatologiques douloureuses (traitement de fond et des poussées) - Traumatologie (entorse, contusion, œdème, courbatures, douleur post-traumatique, élongation musculaire)	Non listé

		Voie rectale	<ul style="list-style-type: none"> - Affections douloureuses et/ou fébriles - Crise migraineuse - Dysménorrhées - Affections rhumatologiques douloureuses (traitement de fond et des poussées) - Douleurs post-opératoires - Douleurs d'origine néoplasique - Traumatologie 	Liste I
		Voie injectable	<ul style="list-style-type: none"> - Affections douloureuses et/ou fébriles - Douleurs post-opératoires - Douleurs d'origine néoplasique 	Liste I
		Voie oculaire	<ul style="list-style-type: none"> - Prévention des manifestations inflammatoires après chirurgie de la cataracte - Inhibition du myosis per-opératoire - Manifestations douloureuses oculaires postopératoires 	Liste II
	Etodolac	Voie orale	<ul style="list-style-type: none"> - Affections douloureuses et/ou fébriles - Crise migraineuse - Dysménorrhées - Affections rhumatologiques douloureuses (traitement de fond et des poussées) - Douleurs post-opératoires - Traumatologie 	Liste II
	Flurbiprofène	Voie orale	<ul style="list-style-type: none"> - Affections douloureuses et/ou fébriles - Dysménorrhées - Prévention secondaire en post-IDM (<i>A faible posologie, en cas de contre-indication à l'ASPIRINE®</i>) - Affections rhumatologiques douloureuses (traitement de fond et des poussées) 	Liste II
		Voie sublinguale	<ul style="list-style-type: none"> - Maux de gorge aigus 	Liste II
		Voie oculaire	<ul style="list-style-type: none"> - Prévention des manifestations inflammatoires après chirurgie de la cataracte - Inhibition du myosis per-opératoire - Manifestations douloureuses oculaires postopératoires 	Liste II

Ibuprofène	Voie orale	<ul style="list-style-type: none"> - Affections douloureuses et/ou fébriles - Crise migraineuse - Dysménorrhée - Affections rhumatologiques douloureuses (traitement de fond et des poussées) - Traumatologie 	Non listé / Liste II
	Voie cutanée	<ul style="list-style-type: none"> - Affections rhumatologiques douloureuses (traitement de fond et des poussées) - Traumatologie (entorse, contusion, œdème, courbatures, douleur post-traumatique, élongation musculaire) 	Hors liste
	Voie intraveineuse	- Néonatalogie : induction de la fermeture du canal artériel chez les prématurés	Liste II
Kétoprofène	Voie orale	<ul style="list-style-type: none"> - Affections douloureuses et/ou fébriles - Crise migraineuse - Dysménorrhées - Crise de goutte - Affections rhumatologiques douloureuses (traitement de fond et des poussées) - Traumatologie 	Non listé / Liste II
	Voie cutanée	<ul style="list-style-type: none"> - Affections rhumatologiques douloureuses (traitement de fond et des poussées) - Traumatologie (entorse, contusion, œdème, courbatures, douleur post-traumatique, élongation musculaire) 	Liste II
	Voie rectale	<ul style="list-style-type: none"> - Crise de goutte - Affections rhumatologiques douloureuses (traitement de fond et des poussées) - Traumatologie 	Liste II
	Voie injectable	<ul style="list-style-type: none"> - Douleurs aiguës - Coliques néphrétiques 	Liste II
Nabumétone	Voie orale	<ul style="list-style-type: none"> - Affections douloureuses et/ou fébriles - Crise migraineuse 	Liste I

			<ul style="list-style-type: none"> - Dysménorrhées - Affections rhumatologiques douloureuses (traitement de fond et des poussées) - Traumatologie 	
	Naproxène	Voie orale	<ul style="list-style-type: none"> - Affections douloureuses et/ou fébriles - Crise migraineuse - Dysménorrhées - Affections rhumatologiques douloureuses (traitement de fond et des poussées) - Traumatologie 	Liste II
		Voie rectale	<ul style="list-style-type: none"> - Affections douloureuses et/ou fébriles - Crise migraineuse - Dysménorrhées - Affections rhumatologiques douloureuses (traitement de fond et des poussées) - Traumatologie 	Liste II
	Dexkétoprofène	Voie orale	<ul style="list-style-type: none"> - Affections douloureuses et/ou fébriles - Crise migraineuse - Dysménorrhées - Affections rhumatologiques douloureuses (traitement de fond et des poussées) - Traumatologie 	Liste II
		Voie intraveineuse	<ul style="list-style-type: none"> - Affections douloureuses et/ou fébriles - Affections rhumatologiques douloureuses (traitement de fond et des poussées) - Douleurs post-opératoires - Douleurs d'origine néoplasique - Traumatologie 	Liste II
	Fénoprofène	Voie orale	<ul style="list-style-type: none"> - Maux de gorge aigus 	Liste II
Dérivés indoliques	Indométacine	Voie orale	<ul style="list-style-type: none"> - Affections rhumatologiques douloureuses (traitement de fond et des poussées) - Crise de goutte 	Liste I
		Voie rectale	<ul style="list-style-type: none"> - Affections rhumatologiques douloureuses (traitement de fond et des poussées) - Crise de goutte 	Liste I
		Voie oculaire	<ul style="list-style-type: none"> - Prévention des manifestations inflammatoires après chirurgie de la cataracte - Inhibition du myosis per-opératoire 	Liste II

			- Manifestations douloureuses oculaires postopératoires	
	Sulindac	Voie orale	- Affections rhumatologiques douloureuses (traitement de fond et des poussées)	Liste I
Dérivés anthraniliques	Acide niflumique	Voie orale	- Douleurs ORL (angine, sinusite, otite aiguë) - Douleurs en stomatologie - Affections rhumatologiques douloureuses (traitement de fond et des poussées)	Liste II
		Voie cutanée	- Affections rhumatologiques douloureuses (traitement de fond et des poussées) - Traumatologie (entorse, contusion, œdème, courbatures, douleur post-traumatique, élongation musculaire)	Liste II
		Voie rectale	- Douleurs ORL (angine, sinusite, otite aiguë) - Douleurs en stomatologie - Affections rhumatologiques douloureuses (traitement de fond et des poussées)	Liste II
	Acide méfénamique	Voie orale	- Affections douloureuses et/ou fébriles - Dysménorrhées	Liste II
Oxicams	Méloxicam	Voie orale	- Affections rhumatologiques douloureuses (traitement de fond et des poussées)	Liste I
		Voie injectable	- Affections rhumatologiques douloureuses (traitement de fond et des poussées)	Liste I
	Piroxicam	Voie orale	- Affections rhumatologiques douloureuses (traitement de fond et des poussées)	Liste I
		Voie cutanée	- Affections rhumatologiques douloureuses (traitement de fond et des poussées) - Traumatologie (entorse, contusion, œdème, courbatures, douleur post-traumatique, élongation musculaire)	
		Voie rectale	- Affections rhumatologiques douloureuses (traitement de fond et des poussées)	Liste I
		Voie injectable	- Affections rhumatologiques douloureuses (traitement de fond et des poussées)	Liste I
	Ténoxycam	Voie orale	- Affections rhumatologiques douloureuses (traitement de fond et des poussées)	Liste I

« Coxibs »	Célécoxib	Voie orale	-Rhumatologie : arthrose, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante	Liste I
	Etoricoxib	Voie orale	-Rhumatologie : arthrose, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante	Liste I
	Parécoxib	Voie injectable	-Traitement à court terme des douleurs post-opératoires chez les adultes	Liste I

Tableau 9: Principales indications des AINS selon leurs voies d'administration

Selon leur niveau de risque, les AINS diffèrent sur le plan de la législation. En effet, on distingue les listes I ou II des substances vénéneuses, permettant de classer les molécules selon leurs risques. Il existe aussi les médicaments non listés, n'appartenant donc à aucune de ces deux listes, et qui sont alors disponibles sans ordonnance ; toutefois, cela peut dépendre du dosage du médicament : pour un médicament à dose plus faible, celui-ci peut ne pas nécessiter d'ordonnance, tandis que si la dose est plus élevée et que le risque estimé est alors important, le médicament peut passer du statut « non listé » au statut « liste I » ou « liste II » ; c'est le cas de l'Ibuprofène par exemple, ainsi que de certaines formes d'ASPIRINE®. Les formes cutanées d'AINS sont aussi disponibles pour la plupart sans ordonnance. D'autres molécules, dont le risque est jugé plus élevé mais cependant acceptable, sont inscrites sur Liste II ; c'est le cas par exemple du Flurbiprofène (ANTADYS®), utilisé de façon ponctuelle dans le traitement des dysménorrhées, ou encore du Kétoprofène, utilisé aussi en traitement de courte durée dans la crise migraineuse, par exemple. La plupart des AINS appartiennent à cette liste. Enfin, d'autres AINS, présentant un risque plus important, sont classés sur Liste I ; il s'agit d'AINS possédant des indications plus spécifiques ou plus limitées, et où un AINS hors liste ou de liste II n'a pas suffi à traiter le symptôme. Ce sont également des molécules possédant une demi-vie longue, et donc exposant à un risque de surdosage ou d'effets indésirables prolongés. Sur Liste I, on peut citer par exemple l'Indométacine, ou encore la sous-classe des Oxicams (Piroxicam par exemple). Ces deux types d'AINS sont principalement utilisés dans des pathologies articulaires (polyarthrite rhumatoïde, arthrose), mais en raison de leur profil de tolérance limité, on privilégiera effectivement les autres AINS en première intention. (21)

Une forme galénique particulière de Flurbiprofène (STREFEN®), sous forme de pastilles à sucer, était également une spécialité disponible sans ordonnance, avec comme indication les maux de gorge aigus. Cependant, cette spécialité est depuis peu listée (passage sur liste II des substances vénéneuses), et ce quel que soit le dosage, et donc nécessite obligatoirement une prescription médicale pour être délivrée. Ce changement de législation date du 23 mai 2019, et fait suite à de nombreux signalements de pharmacovigilance ; en effet, le Flurbiprofène, comme tous les AINS, peut être à l'origine de complications infectieuses graves, et n'est donc pas une molécule dénuée de danger. Son indication dans les maux de gorge peut effectivement être discutée, puisque l'angine est justement une cause de complication infectieuse liée à la prise d'AINS, comme nous le verrons dans la prochaine partie. Ainsi, le rapport bénéfice/risque de cette spécialité a été révisé, et le retrait de STREFEN® en libre accès ou sur conseil du pharmacien pourra permettre d'éviter au maximum ce risque infectieux, non sans gravité. En effet, beaucoup de personnes, professionnels de santé comme patients, ont parfois tendance à

sous-estimer ce risque avec les AINS et tout particulièrement cette forme pharmaceutique qui banalise son utilisation et minimise ses risques. (22)

Concernant certaines indications, l'Ibuprofène se démarque du reste de sa classe pharmacologique. En effet, l'Ibuprofène est un des seuls AINS par voie orale disponible sans ordonnance. Il est donc fréquemment utilisé en automédication, sur conseil des pharmaciens ou encore sur prescription médicale dans certaines affections douloureuses banales (crise migraineuse, rhinite, dysménorrhée) et/ou fébriles, lorsque le Paracétamol seul se révèle inefficace ou insuffisant, ou de manière concomitante avec ce dernier (21). En effet, « il ne semble pas exister de différence d'efficacité antipyrétique entre AINS et Paracétamol » (7). Le Paracétamol reste le médicament de première ligne dans le cadre des douleurs et états fébriles, et l'Ibuprofène est réservé en seconde intention, si le Paracétamol se révèle inefficace. En effet, l'Ibuprofène présente un risque d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses plus important que le Paracétamol.

Concernant plus spécifiquement les dysménorrhées, sur prescription médicale, dans cette indication, le Flurbiprofène (ANTADYS®) est largement prescrit. En effet, dans le rapport de la Commission de la Transparence concernant le Flurbiprofène, « ANTADYS a fait l'objet de 500 540 prescriptions, majoritairement dans les dysménorrhées (64 %) » (23).

Dans les affections rhumatologiques douloureuses (polyarthrite rhumatoïde, arthrose, etc...), bon nombre d'AINS sont indiqués. C'est le cas des Oxicams qui sont utilisés dans cette indication en traitement aigu, ces derniers n'ayant en revanche pas leur place en première intention lorsqu'un traitement AINS est préconisé, du fait d'une tolérance limitée et d'une longue demi-vie. C'est également le cas des « Coxibs », qui ont quant à eux une indication assez restreinte ; en effet, ils sont prescrits uniquement dans le traitement symptomatique des douleurs de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde. Leur mise sur le marché relativement récente et le risque d'effets indésirables cardiaques graves nécessitent une vigilance accrue et des précautions particulières. (21)

La crise migraineuse constitue également une indication fréquente des AINS, en automédication comme sur prescription médicale. En effet, dans cette pathologie, le traitement de première intention comprend l'Ibuprofène, le Kétoprofène et le Naproxène, primant sur les Triptans et les dérivés de l'Ergot de Seigle, ces derniers étant de moins en moins prescrits et certaines molécules ayant été retirées du marché. (24) (21)

On retrouve aussi comme indication moins courante, les coliques néphrétiques où le Kétoprofène demeure un AINS de choix fréquemment utilisé par voie injectable en première intention dans cette indication. En effet, en ville, cet AINS par voie injectable s'avère être le seul médicament possédant une indication établie pour les coliques néphrétiques (25).

6. Effets indésirables

6.1. Au niveau digestif

Au niveau digestif, la prostacycline PGE₂, synthétisée par la COX 1, joue un rôle important et indispensable : en effet, cette molécule, en partie libérée par la muqueuse gastrique, a pour rôle de conserver l'intégrité de la muqueuse gastrique et de protéger les cellules de l'estomac d'un excès d'acidité provoqué par l'acide chlorhydrique en activant notamment la synthèse de mucus gastrique. (26) (5) (3)

En inhibant la COX1, les AINS diminuent donc la synthèse de mucus au niveau de la muqueuse gastrique ; les mécanismes de défense de la muqueuse ne sont donc plus assez efficaces et les cellules ne sont plus protégées de l'acidité ; cette acidité peut alors agir sur la muqueuse en la détériorant, entraînant de ce fait une perte de substance de la muqueuse au niveau de l'estomac ou du duodénum, ce qui provoque un ulcère gastro-duodéal. En effet, un ulcère gastroduodéal se définit par la perte de substance au niveau de la paroi interne de l'estomac ou dans le duodénum. L'ulcère peut, dans des cas rares mais graves, entraîner une hémorragie digestive, majorée par l'effet anti-agrégant plaquettaire des AINS. Cette complication est une urgence absolue car elle peut entraîner la mort sans prise en charge précoce, en particulier chez les personnes âgées, présentant souvent des pathologies sous-jacentes ou des traitements concomitants par anticoagulants, corticoïdes, antiagrégants plaquettaires, etc..., majorant ainsi le risque hémorragique. Les patients sous traitement chronique par AINS doivent donc être sensibilisés aux signes d'hémorragie et notamment digestive ; certains signes doivent alerter les patients, tels qu'une pâleur inhabituelle, une asthénie, une hématomèse (vomissement de sang), un méléna (émission de sang noir, c'est-à-dire digéré, par l'anus) des douleurs abdominales importantes et inhabituelles, etc... (3) (26) (27)

Cet effet indésirable est un des plus fréquents avec les AINS. Ainsi, chez les personnes à risque (antécédent d'ulcère gastroduodéal, personne âgée de plus de 65 ans, alcool-tabagique, pathologie gastrique, etc...) prenant un traitement AINS de façon chronique, une prévention de l'ulcère gastroduodéal par la prise concomitante d'IPP ou d'anti-H₂ est fortement conseillée. L'ASPIRINE® utilisé à faible dose dans un but antiagrégant plaquettaire présente un risque ulcérogène moindre mais cependant présent, d'autant plus qu'il s'agit d'un traitement au long cours. La prévention par inhibiteur de la pompe à protons (IPP) ou anti-H₂ est donc discutée dans cette indication. En dehors de la présence de ces facteurs de risque, la prévention n'est pas forcément nécessaire. (26)

Il est important de signaler que les lésions digestives induites par les AINS, notamment chez les sujets âgés, restent le plus souvent asymptomatiques dans les premiers temps et ne vont se manifester cliniquement qu'à un stade déjà avancé, sous forme d'hémorragie digestive extériorisée, ou d'anémie par carence martiale. Il faudra être particulièrement vigilant lors de l'instauration du traitement par AINS ; en effet, « le risque de lésions gastriques liées aux AINS est majeur au cours des trois premiers mois de traitement » (26).

Au niveau de la sphère digestive, on retrouve également avec les AINS d'autres effets indésirables plus communs et moins graves, tels que des nausées, vomissements et diarrhées. (20) (5)

6.2. Au niveau rénal

Les prostaglandines agissent physiologiquement au niveau rénal en provoquant une vasodilatation de l'artériole afférente au glomérule ; cela permet donc de maintenir le débit de perfusion du rein. Les AINS utilisés de façon chronique, en diminuant la synthèse de prostaglandines, vont donc bloquer cet effet physiologique. La vasoconstriction de l'artériole afférente engendrée peut donc être à l'origine d'une diminution du débit sanguin rénal et donc du DFG. Cette diminution de la filtration glomérulaire est alors le principal facteur favorisant l'apparition d'une insuffisance rénale. (28) (26)

Il est important de souligner que la COX2, majoritairement inductible dans l'organisme, semble cependant normalement présente de façon constitutive au niveau rénal, tout comme la COX1. Cependant, les deux isoformes ne semblent pas impliquées dans les mêmes mécanismes à ce niveau. En effet, selon BACCHI et al. (2012), l'inhibition de la COX1 serait plutôt responsable d'une diminution du DFG, tandis que l'inhibition de la COX2 engendrerait plutôt une rétention hydrosodée et donc l'apparition d'œdèmes, ainsi qu'une augmentation de la kaliémie. En effet, le mécanisme responsable de l'hyperkaliémie serait lié à l'inhibition de la PGI2, médiateur synthétisé de manière presque exclusive par la COX2 et qui permet la sécrétion de potassium au niveau du tubule distal. Les « Coxibs », en inhibant sélectivement la COX2, seraient donc plus à risque d'engendrer une hyperkaliémie. En revanche, les autres AINS n'ayant pas de sélectivité d'inhibition sur la COX1 et la COX2 peuvent engendrer d'une part une hyperkaliémie et d'autre part une diminution du DFG pouvant aboutir à une insuffisance rénale. Cependant, les « Coxibs » n'ayant pas tous le même niveau de spécificité concernant l'inhibition de la COX2, le risque de diminution du DFG est également à prendre en considération. (3)

Là encore, certains sujets sont à risques : les personnes âgées, de par la présence d'autres pathologies, telles que l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, ou encore l'insuffisance rénale chronique, sont à plus haut risque de néphrotoxicité induite par les AINS. C'est aussi majoritairement dans cette population que l'on va retrouver des traitements au long cours par AINS pour soulager des douleurs diverses, tels que l'arthrose ou le rhumatisme par exemple. De plus, la prise de certains médicaments va là aussi favoriser ce risque d'insuffisance rénale (cf 7.2. *Interactions médicamenteuses*). On note aussi que les deux facteurs de risque majeurs favorisant l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë avec un traitement AINS sont la déshydratation et l'altération pré-existante de la fonction rénale, deux causes fréquemment présentes chez les personnes âgées. (26)

En conclusion, chez la personne âgée et la personne traitée par antihypertenseur, la prise chronique d'un AINS, quand elle est inévitable, impose la surveillance régulière de la fonction rénale (clairance à la créatinine) et de la kaliémie (ionogramme sanguin). (26)

6.3. Au niveau cardiovasculaire

Du fait de l'action délétère des AINS sur la fonction rénale comme expliqué ci-dessus, des effets cardiovasculaires peuvent en découler ; par exemple, la diminution du DFG et l'apparition d'une insuffisance rénale peuvent entraîner secondairement une hypertension artérielle ; de même, l'hyperkaliémie d'origine rénale peut être à l'origine de troubles du rythme cardiaque. (3) (28)

En revanche, certains AINS, notamment les « Coxibs », présentent des effets indésirables cardiovasculaires spécifiques, ne découlant pas forcément de l'altération de la fonction rénale. En effet, les prostaglandines et notamment la PGE₂, produite en partie par la COX₂, exercent un effet cardioprotecteur physiologique. De ce fait, l'inhibition de la COX₂ par les AINS entraîne une diminution de la synthèse de PGE₂, d'où la disparition de cet effet cardioprotecteur. En outre, en situation pathologique affectant le système vasculaire (comme une lésion endothéliale), il existe un équilibre physiologique entre la synthèse de thromboxane A₂ par la COX₁ au niveau plaquettaire, exerçant un effet pro-agrégant plaquettaire, et la synthèse de prostacycline PGI₂ par la COX₂ dans les cellules endothéliales, exerçant un effet anti-agrégant plaquettaire. Or, l'inhibition sélective de la COX₂, réalisée par les « Coxibs », n'affecte que la synthèse de PGI₂ et non celle du thromboxane A₂ (synthétisé uniquement par la COX₁) ; de ce fait, l'effet pro-agrégant du thromboxane l'emporte, majorant ainsi le risque thrombotique. Ainsi, les inhibiteurs spécifiques de COX₂ présenteraient un risque thromboembolique non négligeable ; il est également à noter que les « Coxibs » sont fréquemment utilisés dans les douleurs arthrosiques et notamment dans la polyarthrite rhumatoïde, or, cette pathologie est reconnue comme un facteur de risque athéromateux (29), participant donc également à l'émergence d'effets cardiovasculaires ischémiques liés à la prise de « Coxibs ». D'autres AINS, qui inhiberaient préférentiellement la COX₂, semblent aussi impliqués dans ce risque cardiovasculaire non négligeable, et particulièrement le Diclofénac. (3) Cependant, ces effets semblent se manifester surtout chez des personnes présentant déjà des facteurs de risques cardiovasculaires, comme une hypertension artérielle, un âge avancé, une consommation importante d'alcool et de tabac, la sédentarité, l'obésité, des antécédents cardiovasculaires, etc... Ce sont donc des effets indésirables rares mais graves. (3) (29)

A noter qu'une molécule de cette classe, le Rofécoxib (VIOXX®), suspecté d'être à l'origine d'un risque d'infarctus du myocarde augmenté et non négligeable, avait été retiré du marché en France en 2004. (30)

Concernant les autres AINS, certains d'entre eux présentent également un risque d'insuffisance cardiaque ; en effet, plusieurs études auraient démontré un lien entre la prise d'AINS et l'augmentation du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Cela concerne plus spécifiquement certains AINS, parmi lesquels on peut citer le Diclofénac, l'Indométacine et le Piroxicam ainsi que les inhibiteurs de la COX₂. Le risque d'insuffisance cardiaque semble corrélé à la posologie de l'AINS utilisé, ce risque doublant avec les AINS cité ci-dessus lorsqu'ils sont utilisés à très fortes doses. Les AINS sont donc globalement à éviter en cas

d'insuffisance cardiaque préexistante, et nécessitent une surveillance particulière si un traitement par cette classe thérapeutique est indispensable. (31)

6.4. « Allergie » aux AINS

Les AINS peuvent comme tous les médicaments être responsables de manifestations « allergiques ». Toutefois, il convient de distinguer, avec cette classe pharmacologique, les différents mécanismes à l'origine des manifestations « allergiques » observées.

Il est en effet décrit comme avec tout médicament, des réactions d'hypersensibilité Ig-E médiées, responsables des réactions à type d'urticaire, angioedème et anaphylaxie. Il est également décrit des réactions retardées, médiées par les cellules T, se manifestant par des exanthèmes, vascularites, éruptions bulleuses (incluant des syndromes de Stevens-Johnson et syndromes de Lyell). Ces réactions surviennent avec une molécule en particulier, ou des molécules d'une même classe chimique, avec des patients tolérant des AINS ayant une structure chimique différente. (32)

En revanche, la particularité des AINS est la survenue possible de manifestations « allergiques » en lien avec leur action pharmacologique. On parle alors de phénomène d'« intolérance » aux AINS. Le mécanisme impliqué serait lié à une augmentation des leucotriènes. En effet, l'inhibition de la COX1 engendrée par l'AINS empêche la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines, ces dernières ayant un rôle anti-inflammatoire mais aussi un rôle bronchoprotecteur (notamment la PGE2) au niveau pulmonaire. Cette voie des COX étant bloquée par l'AINS, le métabolisme de l'acide arachidonique va donc s'orienter vers une autre voie métabolique disponible : la voie de la 5-lipooxygénase. Cette voie est d'autant plus favorisée par le fait que certaines prostaglandines, en situation physiologique, exercent un blocage de la 5-Lipooxygénase, empêchant alors la formation de leucotriènes ; la prise d'AINS inhibant la formation de ces prostaglandines, la voie de la 5-Lipooxygénase n'est alors plus bloquée et peut être utilisée. Cette voie permet la transformation de l'acide arachidonique en leucotriènes, ces médiateurs étant à l'origine d'une inflammation et d'une hyperréactivité bronchique, ainsi que d'une bronchoconstriction. C'est donc l'augmentation du taux de leucotriènes dans le sang qui entraîne ces troubles respiratoires, qui peuvent se manifester par une crise d'asthme notamment. Ces manifestations sont plus fréquentes chez les patients atteints de maladies respiratoires chroniques, comme l'asthme ou la BPCO, et présentant donc déjà un terrain pulmonaire fragile. L'augmentation des leucotriènes liée à l'inhibition de la COX1 pourrait aussi être à l'origine des symptômes cutanés. La diminution de la PGE2, anti-inflammatoire, peut également être responsable de ces symptômes. Cela se manifeste plutôt classiquement sous la forme d'une urticaire, d'un prurit, d'une éruption cutanée, d'œdèmes. Ces symptômes surviennent dans les heures suivant la prise du médicament. (33)

Dans tous les cas, lorsque la prise d'un AINS est associée à ces symptômes, l'arrêt immédiat du médicament en cause s'impose, ainsi que sa contre-indication à vie. (33)

Dans le cas d'une réaction médiée par les Ig-E ou les cellules T, le risque de réaction croisée avec d'autres AINS, notamment de classe chimique différente, n'est pas systématique, contrairement aux réactions pharmacologiques qui orientent vers la contre-indication de tous les AINS inhibiteurs de COX-1. Cela concerne également toutes les voies d'administration (orale, injectable, cutanée, etc...). (33)

Les « Coxibs » sont effectivement moins responsables de réactions allergiques aux AINS, puisque c'est la COX1 qui est impliquée et non la COX2, cependant, il est à noter que le Célécoxib possède un radical sulfamidé, pouvant donc entraîner un risque chez les patients allergiques aux sulfamides. (5)

En pratique, en cas de manifestation « allergique » à un AINS, un interrogatoire rigoureux et un avis auprès d'un allergologue sont nécessaires. Il convient en effet de répertorier les manifestations cliniques présentées, la chronologie de survenue, les antécédents de réactions éventuelles avec d'autres AINS, y compris l'ASPIRINE®, et le cas échéant de discuter la pertinence de tests cutanés allergologiques voire des tests de réintroduction. Des tests de désensibilisation sont possibles avec l'ASPIRINE®.

6.5. Au niveau hématologique

Les AINS, comme bon nombre de médicaments, peuvent engendrer des perturbations au niveau de la formule sanguine. On peut effectivement voir, dans des cas rares, l'apparition d'une thrombopénie, majorant alors le risque hémorragique dû au mécanisme d'action de l'AINS en lui-même. Les AINS peuvent aussi provoquer une leucopénie, voire même une agranulocytose, se définissant par une diminution importante des PNN (Polynucléaires Neutrophiles) circulants, avec une concentration inférieure à 0,5 G/L. Cette forte baisse des PNN entraîne un risque infectieux majeur pour le patient et doit donc être prise en charge en urgence. (34)

Ce risque est rare mais potentiellement grave, entraînant alors l'arrêt immédiat du traitement par AINS et la contre-indication de cette molécule pour le patient. (35)

6.6. Autres effets indésirables

Enfin, les AINS peuvent aussi être à l'origine d'effets indésirables communs à beaucoup de classes médicamenteuses.

Au niveau hépatique, les AINS peuvent être responsables d'atteintes rares pouvant aller d'une élévation modérée des enzymes hépatiques, plus particulièrement des transaminases, notamment lors de traitements chroniques, jusqu'à des hépatites aiguës pouvant être sévères. Le plus souvent, l'atteinte hépatique apparaît dans les 3 premiers mois de traitement. Le profil est le plus souvent cytolytique, mais des atteintes cholestatiques et mixtes ont aussi été décrites. Les molécules les plus pourvoyeuses sont le Sulindac et le Diclofénac, mais tous les AINS peuvent être responsables d'atteintes hépatiques. Une origine immunologique est suspectée

dans de nombreux cas. Des réactions croisées sont rapportées entre molécules d'une même classe chimique. (36)

Il s'agit d'un risque non négligeable puisque les AINS seraient responsables d'environ 10% des cas d'hépatotoxicité médicamenteuse. (3) C'est d'ailleurs le motif de retrait du marché du Lumiracoxib, un AINS inhibiteur sélectif de la COX2 et appartenant aux « Coxibs », qui n'a jamais été commercialisé aux Etats-Unis et qui a été retiré du marché en Europe en 2007, à l'origine d'une toxicité hépatique importante. (3)

Au niveau neurologique, les AINS peuvent être à l'origine de différents symptômes, non graves mais pouvant gêner la conduite du traitement : vertiges, céphalées, somnolence, asthénie, insomnie. Si plusieurs médicaments sont pris par le patient, il n'est pas forcément facile de rattacher ces symptômes à l'AINS. S'ils ne sont pas trop invalidants, l'AINS peut être poursuivi. Cependant, chez la personne âgée, une vigilance accrue sera nécessaire, car ces symptômes, qui paraissent bénins, peuvent entraîner des conséquences plus graves dans cette population ; les vertiges et la somnolence peuvent, par exemple, être à l'origine de chutes. (20)

7. Contre-indications

Dans certaines situations physiopathologiques, les AINS sont strictement contre-indiqués, pouvant entraîner des complications très graves en lien avec certains effets indésirables détaillés ci-dessus.

7.1. Ulcère gastroduodéal

En cas d'ulcère gastroduodéal en évolution, les AINS ne peuvent absolument pas être utilisés. Ils sont également contre-indiqués en cas d'antécédent d'ulcère, d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.

Chez un patient présentant un antécédent d'ulcère gastroduodéal, les AINS devront dans ce cas être utilisés seulement en l'absence d'alternative thérapeutique et si leur utilisation est absolument nécessaire, avec un traitement protecteur de la muqueuse gastrique associé, comme les IPP en première intention ou les Anti-H2 en deuxième intention, afin de limiter au maximum le risque de récurrence de l'ulcère. Toutefois, en cas d'antécédent de 2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés, les AINS sont contre-indiqués. (35) (26) (27)

7.2. Insuffisance rénale et hépatique

Comme nous l'avons vu, une fois administrés, les AINS subissent un métabolisme hépatique important, afin d'être dégradé en métabolites inactifs puis éliminés de l'organisme par voie rénale.

Si l'une de ces deux fonctions physiologiques primordiales pour l'élimination des médicaments est altérée, alors les médicaments utilisant cette fonction pour être éliminés subiront des perturbations. En effet, en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, les AINS ne sont donc plus correctement biotransformés au niveau hépatique ou complètement éliminés au niveau rénal. Leur demi-vie plasmatique est donc augmentée, et l'effet thérapeutique ainsi que les effets indésirables sont prolongés, exposant le patient à un potentiel risque de surdosage. (26) (35)

Les AINS sont donc contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance hépatique sévère. Une surveillance renforcée est vivement conseillée en cas de tout autre type d'insuffisance rénale ou hépatique. (26) (35)

7.3. Hypersensibilité aux AINS

Les antécédents d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des composants de la spécialité sont une contre-indication. En ce qui concerne les antécédents d'hypersensibilité à un autre AINS, la conduite à tenir dépend du mécanisme évoqué (*cf 6. Effets indésirables*).

7.4. Contre-indications spécifiques des « Coxibs »

Compte tenu de leur profil de risque cardio-vasculaire particulier, les « Coxibs » sont contre-indiqués en cas d'insuffisance cardiaque congestive, cardiopathie ischémique avérée, artériopathie périphérique et/ou antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire).

7.5. Grossesse

Les AINS sont classiquement contre-indiqués à partir du sixième mois de grossesse et jusqu'au terme. Les « Coxibs » sont eux formellement contre-indiqués durant toute la grossesse.

En effet, les AINS sont une classe pharmacologique pouvant entraîner de graves conséquences pour le fœtus, potentiellement irréversibles, et avec un risque léthal. Il est important de souligner que ce risque n'apparaît pas uniquement en cas de traitement prolongé ou de posologie anormalement élevée d'AINS lors d'une grossesse, mais également lors d'une prise unique, à posologie recommandée. Cette contre-indication s'applique également quelle que soit la voie d'administration de l'AINS (orale, injectable, cutanée, etc...), et que l'AINS soit en vente libre

ou sur ordonnance. Par mesure de précaution, l'éviction totale des AINS pendant toute la durée de la grossesse est donc nécessaire. (26) (35) (37)

En effet, lors d'une grossesse, les prostaglandines exercent deux actions physiologiques : d'une part, elles jouent un rôle dans le déclenchement des contractions à l'approche du terme, et d'autre part, elles permettent de maintenir le canal artériel ouvert. Les AINS, au cours d'une grossesse, peuvent donc entraîner une diminution de la force des contractions voire même un retard de ces dernières, pouvant entraîner un retard à l'accouchement. Ils peuvent également provoquer la fermeture in utero du canal artériel, principalement lors du troisième trimestre. La constriction du canal artériel peut provoquer des conséquences graves voire létales, notamment au niveau cardiovasculaire et rénal. En effet, au niveau cardiovasculaire, une constriction partielle du canal artériel peut aboutir à une insuffisance cardiaque droite ainsi qu'une hypertension pulmonaire chez le fœtus, pouvant entraîner la mort in utero. De plus, au niveau rénal, on peut observer une diminution du liquide amniotique (oligoamnios) voire une absence totale de ce dernier (anamnios), créant un environnement non viable pour le fœtus, ainsi qu'une potentielle insuffisance rénale chez le nouveau-né. Enfin, la constriction totale du canal artériel aboutit inévitablement à la mort in utero. Il est également à noter que les AINS peuvent entraîner, de par leur mécanisme d'action au niveau plaquettaire, une augmentation du temps de saignement chez la mère et l'enfant au cours de l'accouchement. (26) (35) (37)

Ces conséquences, liées à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines provoquée par tous les AINS (y compris l'acide acétylsalicylique), peuvent donc perturber la fin de grossesse et l'accouchement, faisant des AINS une classe pharmacologique à prohiber surtout à ce stade, mais aussi pendant toute la durée de la grossesse pour éviter tout risque. Cependant, beaucoup de femmes enceintes sous-estiment ce risque et consomment des AINS pendant leur grossesse, y compris au-delà du sixième mois. L'Ibuprofène, principal AINS consommé et disponible en automédication, et tous les autres AINS, doivent donc faire l'objet d'une surveillance renforcée. (37) Le rôle du pharmacien d'officine dans cette situation est incontestable, car il est en première ligne lors de la demande d'un AINS sans prescription médicale, et il doit donc s'assurer de rappeler les contre-indications, notamment celle-ci, au patient qui consomme des AINS, après avoir vérifié que la délivrance est possible compte-tenu de la situation physiopathologique du patient.

Concernant le cas particulier des « Coxibs », ils sont contre-indiqués pendant toute la durée de la grossesse (il s'agit d'une classe récemment commercialisée et les risques encourus en cas de grossesse associée à la prise d'un traitement par « Coxib » ne sont pas encore suffisamment évalués). On sait qu'ils présentent les mêmes risques que les autres AINS au cours des 2^e et 3^e trimestres (fermeture prématurée du canal artériel, diminution de la force et de la fréquence des contractions utérines, oligoamnios voire anamnios, etc...) puisque ces risques sont liés à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, mais il n'est pas exclu que les « Coxibs » présentent encore d'autres risques supplémentaires, d'où leur exclusion totale lors d'une grossesse en cours. (38)

8. Précautions d'emploi

8.1. Grossesse / Allaitement

8.1.1. Grossesse

Les AINS (autres que les « Coxibs ») sont fortement déconseillés lors du premier trimestre de la grossesse. En effet, les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse couche, de malformation cardiaque et de gastroschisis après l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu d'avoir une malformation cardiaque était augmenté de moins de 1 %, jusqu'à approximativement 1,5 %. Le risque est censé augmenter avec la dose et la durée du traitement. Chez l'animal, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines a montré que cela entraînait une augmentation de la perte pré- et post-implantation et de la létalité embryofœtale. En outre, des incidences augmentées de malformations variées, incluant des malformations cardiovasculaires, ont été rapportées chez l'animal ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines durant l'organogénèse. Pendant les 1er et 2ème trimestres de la grossesse, l'Ibuprofène ne doit pas être donné à moins que clairement nécessaire. Si l'Ibuprofène est utilisé chez la femme souhaitant concevoir un enfant, ou pendant le 1er et le 2ème trimestre de la grossesse, la dose devrait être gardée aussi faible et la durée de traitement aussi courte que possible. (20)

8.1.2. Allaitement

Si l'on se réfère aux RCP des AINS, ceux-ci déconseillent l'utilisation de ces médicaments lors de l'allaitement, du fait du passage dans le lait maternel. (20) Cependant, d'après le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) (39), base de données spécifique des médicaments chez la femme enceinte et allaitante, un certain nombre d'AINS est potentiellement utilisable lors de l'allaitement, indépendamment de la voie d'administration, mais avec précautions selon l'indication. Il est mentionné l'utilisation possible de l'Ibuprofène ou encore du Kétoprofène, du Diclofénac, et du Célécoxib, aucun évènement n'ayant été rapporté et l'excrétion du médicament dans le lait maternel étant minime. L'ASPIRINE® peut être utilisé mais doit rester ponctuel. On note aussi l'éviction de l'Indométacine (hormis par voie oculaire) pendant l'allaitement. Là encore, le pharmacien d'officine aura un rôle indispensable à jouer, afin de confirmer ou non l'utilisation possible d'un AINS pendant l'allaitement, et de rassurer la femme allaitante quant au rapport bénéfice/risque favorable de la poursuite de l'allaitement, et le risque minime de complications avec le médicament en question. (39)

La décision doit être prise au cas par cas et une demande d'avis auprès du Centre Régional de Pharmacovigilance de sa région peut être considérée pour aider le pharmacien, ou le médecin, à sa prise de décision.

8.2. Interactions médicamenteuses

Les AINS ne présentent pas de contre-indications absolues avec d'autres classes pharmacologiques. En revanche, certaines associations médicamenteuses sont déconseillées avec les AINS, qu'il s'agisse d'un point de vue pharmacodynamique (l'association d'un médicament avec les AINS entraîne une modification de l'effet thérapeutique du médicament en question, mais aussi de ses effets indésirables) mais aussi pharmacocinétique (l'association d'un médicament avec les AINS entraîne une modification de ses caractéristiques pharmacocinétiques, comme une perturbation de l'absorption intestinale du médicament, de la liaison aux protéines plasmatiques ou encore de l'élimination rénale ou hépatique du médicament).

8.2.1. Associations déconseillées

8.2.1.1. Association d'AINS

L'association de deux ou plusieurs AINS y compris l'ASPIRINE® est fortement déconseillée, du fait de l'addition des effets indésirables qui peuvent être importants, notamment au niveau digestif (risque d'ulcère gastro-duodéal), vasculaire (risque hémorragique) et rénal (risque d'insuffisance rénale aiguë). De plus, l'association de deux AINS n'entraîne pas d'augmentation de l'effet thérapeutique, et n'apporte donc aucun bénéfice clinique. Une vigilance accrue est d'autant plus nécessaire lorsqu'un traitement chronique par ASPIRINE® est entrepris dans l'indication d'antiagrégant plaquettaire. (21) (40)

8.2.1.2. Association aux anticoagulants et antiagrégants plaquettaires

La prise d'AINS est fortement déconseillée si le patient est sous traitement antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant (Antivitamine K (AVK), Anticoagulant Oral Direct (AOD) et Héparine). D'une part, d'un point de vue pharmacodynamique, de par leur pouvoir antiagrégant plaquettaire, ils entraînent une augmentation du risque hémorragique. Les anticoagulants, qu'il s'agisse des héparines, des AVK ou encore des AOD, et les antiagrégants plaquettaires, vont de par leur mécanisme d'action également présenter un risque hémorragique important. La prise concomitante d'AINS peut donc potentialiser ce risque et exposer les patients à des complications hémorragiques, qui peuvent se révéler banales mais qui doivent alerter, tels que

des épisodes d'épistaxis et de gingivorragies, mais aussi des hématomes spontanés, ou alors plus graves comme une hémorragie digestive, pouvant se traduire par des mélénas (hémorragie digestive basse) ou des hématomèses (hémorragie digestive haute), des hémorragies cérébrales voire des états de choc hémorragiques. De plus, les AINS associés notamment aux AVK présentent également une interaction médicamenteuse du point de vue pharmacocinétique. En effet, les AINS présentent la caractéristique pharmacocinétique de se lier fortement aux protéines plasmatiques une fois absorbés au niveau intestinal et présents dans l'organisme. La fraction liée aux protéines est donc la fraction non active, tandis que la fraction non liée ou libre est la fraction active du médicament. Les AVK possèdent cette même caractéristique pharmacocinétique. Or, si deux classes de médicaments possédant cette propriété de se lier fortement aux protéines plasmatiques sont administrées conjointement, il existe un phénomène de compétition ; ainsi, dans ce cas précis, si un traitement chronique par AVK est entrepris, le risque d'instaurer un AINS (de manière aiguë ou chronique) qui va se lier fortement aux protéines plasmatiques peut déséquilibrer la fraction libre et la fraction liée des AVK aux protéines par déplacement de la fraction liée, entraînant une diminution de cette dernière et donc une augmentation de la fraction libre ou active, se traduisant par un risque de surdosage, entraînant donc une augmentation de l'effet thérapeutique donc un risque hémorragique. De plus, les AVK et les AOD étant des médicaments à marge thérapeutique étroite, le risque de déséquilibre thérapeutique est donc plus fréquent et plus important si un AINS est associé au traitement. Cette association médicamenteuse est donc fortement déconseillée. Si elle est inévitable, une surveillance clinique à la recherche de signes d'hémorragie, et biologique (dosage de l'INR pour les AVK) renforcée sera absolument nécessaire. (21) (40)

8.2.1.3. Association au Méthotrexate et Pémétrexed

Les AINS sont également à éviter si le patient présente un traitement par Méthotrexate. Le Méthotrexate est un agent antinéoplasique et antimétabolite, régulièrement prescrit dans certaines formes de leucémie et dans certaines maladies auto-immunes (psoriasis, rhumatisme psoriasique, polyarthrite rhumatoïde). Il existe une interaction médicamenteuse entre les AINS et le Méthotrexate qui est liée au risque potentiel de diminution de la clairance rénale du Méthotrexate par les AINS, ce qui entraînerait par conséquent une diminution de l'élimination du Méthotrexate par voie rénale, et donc un surdosage. Ce surdosage va potentialiser la toxicité du Méthotrexate, notamment sur le plan hématologique (thrombopénie, leucopénie, neutropénie, anémie, agranulocytose voire pancytopenie). Cette association est fortement déconseillée si le Méthotrexate est prescrit à une dose supérieure à 20 mg par semaine. En dessous de cette dose, la prise d'AINS peut être envisagée si elle est absolument nécessaire mais avec de grandes précautions. Un suivi biologique renforcé (hémogramme hebdomadaire notamment) est indispensable si la prise d'AINS est inévitable, surtout lors des premières semaines de l'association. De plus, il est à noter que si l'AINS impliqué se révèle être du Kétoprofène, associé à de fortes doses de Méthotrexate (supérieures à 20 mg par semaine), alors un intervalle de 12 heures devra être respecté entre les prises des deux médicaments. De même, une vigilance accrue devra être instaurée lors de l'association d'un AINS et du Méthotrexate

chez les patients présentant un terrain fragile : fonction rénale altérée, personne âgée, etc... (40) (41)

Le Pémétrexed, qui est une molécule aux mêmes propriétés que le Méthotrexate (antinéoplasique antimétabolite), est également source d'interaction avec les AINS. De la même façon que pour le Méthotrexate, les AINS peuvent induire une diminution de sa clairance rénale, et de ce fait une augmentation de la toxicité de ce médicament. Dans ces deux cas, une surveillance accrue de la fonction rénale est indispensable pour éviter tout surdosage. Si la fonction rénale est déjà altérée, l'association est déconseillée. Si la fonction rénale est normale, l'association fait l'objet d'une précaution d'emploi, avec une surveillance biologique régulière de la fonction rénale indispensable. (40) (42)

8.2.1.4. Association au Lithium

Les AINS ne sont également pas recommandés en cas de traitement concomitant par le Lithium, médicament normothymique prescrit dans la prise en charge des troubles bipolaires. C'est un médicament à marge thérapeutique étroite, qui peut donc rapidement exposer à une toxicité importante en cas de surdosage, ou à une sous-efficacité thérapeutique en cas de sous-dosage. Sa tolérance et son efficacité sont donc contrôlées grâce à la mesure de la lithémie, qui consiste à doser le taux de médicament présent dans le sang du patient. Or, les AINS peuvent perturber les valeurs de la lithémie en diminuant l'élimination rénale du Lithium, comme pour le Méthotrexate, et ainsi exposer le patient à une lithémie élevée donc à un risque de surdosage en Lithium et provoquer des symptômes neurologiques tels qu'une somnolence, des tremblements, des convulsions, des troubles de la vigilance voire un coma dans les cas les plus graves. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance étroite de la lithémie et une adaptation de la posologie du Lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS seront nécessaires. (40) (43)

8.2.2. Associations à surveiller

D'autres associations avec les AINS sont possibles mais nécessitent tout de même une surveillance particulière au cours du traitement.

8.2.2.1. Association aux antihypertenseurs : IEC et ARA2

Les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) et les Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II (ARA2) sont deux classes d'antihypertenseurs qui possèdent sensiblement les mêmes propriétés thérapeutiques ; elles agissent par blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone, système physiologique qui permet l'augmentation de la pression artérielle sur le long terme.

L'association de ces médicaments aux AINS peut être délétère pour certains patients présentant des facteurs de risque : déshydratation, patient âgé, altération de la fonction rénale, pathologie sous-jacente... Il existe effectivement un risque accru d'insuffisance rénale en cas de traitement par IEC ou ARA2 s'il y a une sténose de l'artère rénale ; en effet, au niveau rénal, l'angiotensine II agit préférentiellement sur l'artériole efférente en provoquant une vasoconstriction, phénomène physiologique indispensable afin de maintenir la pression de filtration glomérulaire adéquate. Physiologiquement, s'il existe une sténose de l'artère rénale, la rénine, qui est sécrétée par les cellules juxtaglomérulaires en cas d'hypovolémie, va détecter, en aval de la sténose, la baisse de pression artérielle, et va de ce fait agir sur la pression artérielle en augmentant la synthèse d'angiotensine II, ce qui entraîne une vasoconstriction : le DFG est ainsi conservé. Si le patient est sous IEC ou ARA2, dans la même situation de sténose artérielle, la rénine augmentera donc la sécrétion d'angiotensine I, mais l'enzyme de conversion sera bloquée par l'IEC, incapable de former l'angiotensine II, ou les récepteurs de l'angiotensine II seront occupés par l'ARA2, et dans les deux cas l'angiotensine II ne pourra donc pas exercer ses effets physiologiques et ne pourra donc pas réagir à la baisse de la pression artérielle en aval de la sténose, ce qui aura pour conséquence la diminution du DFG, pouvant conduire à une insuffisance rénale. Les AINS, eux, inhibent la synthèse des prostaglandines, y compris au niveau rénal, qui ont un effet vasodilatateur au niveau de l'artériole afférente au glomérule, ce qui entraîne donc une vasoconstriction de l'artériole afférente, également à l'origine d'une diminution du DFG sur le long terme. L'association d'un IEC ou ARA2 avec un AINS est donc à l'origine d'une potentialisation de la diminution du DFG, pouvant provoquer une insuffisance rénale aiguë. Par conséquent, l'association d'un AINS de façon chronique avec un IEC ou ARA2 nécessite une bonne hydratation du patient et une surveillance de la fonction rénale, notamment en début de traitement mais également de façon régulière pendant l'association. (44) (40) (45) (46)

De plus, l'association des AINS avec les IEC est à éviter dans la mesure du possible ou du moins à surveiller, puisqu'elle peut entraîner un antagonisme d'action entre ces classes thérapeutiques et donc aboutir à une diminution de l'effet antihypertenseur des IEC. En effet, les IEC agissent sur le système rénine-angiotensine-aldostérone : la rénine transforme l'angiotensinogène en angiotensine I, qui donne à son tour l'angiotensine II par l'enzyme de conversion. L'angiotensine II possède plusieurs propriétés physiologiques obtenues par la fixation de la molécule sur son récepteur AT1 : elle entraîne une vasoconstriction, qui aboutit à une augmentation de la pression artérielle, et permet la sécrétion d'aldostérone, une hormone physiologique qui augmente la réabsorption de sodium et d'eau et l'excrétion de potassium, également à l'origine d'une augmentation de la pression artérielle. Les IEC vont agir en inhibant l'enzyme de conversion, ce qui empêche donc la formation d'angiotensine II et ses effets : on obtient alors une vasodilatation et une diminution de la synthèse d'aldostérone, ces deux effets aboutissant à une diminution de la pression artérielle. L'enzyme de conversion permet également la dégradation de la bradykinine. En cas de traitement par IEC, cette étape n'a donc pas lieu et il y a une accumulation de bradykinine, qui a pour rôle d'augmenter la synthèse des prostaglandines, à l'origine d'une vasodilatation et donc d'une diminution de la pression artérielle. Si un traitement concomitant par AINS est instauré, les AINS vont diminuer la synthèse des prostaglandines par inhibition des COX ; ainsi, cela va contrer l'effet de la

bradykinine et donc des IEC. Il y a donc un antagonisme d'action, les AINS diminuant l'effet des IEC. Il convient donc, en cas d'association de ces deux classes thérapeutiques, de limiter la durée du traitement par AINS si celui-ci est nécessaire, et d'être plus vigilant quant à la surveillance de la pression artérielle durant cette période si le traitement AINS associé à l'IEC s'avère être un traitement chronique. (40) (28) (46)

D'une manière générale, l'inhibition des prostaglandines vasodilatatrices au niveau vasculaire par les AINS pris de façon chronique entraîne une vasoconstriction et donc une augmentation de la pression artérielle, et peut donc diminuer l'effet des antihypertenseurs en général. Ce mécanisme semble d'autant plus prononcé pour l'Indométacine et le Naproxène, ainsi que chez les patients ayant déjà des facteurs de risque : âge avancé, fonction rénale altérée, etc... (19) (40)

8.2.2.2. Association aux diurétiques

L'association des AINS avec les diurétiques est également à surveiller. En effet, les diurétiques agissent, à différents niveaux du système rénal selon la classe pharmacologique, en inhibant la réabsorption d'eau et de sodium, entraînant une hypovolémie, pouvant être responsable d'une réduction du DFG. Ce paramètre peut être à l'origine d'une insuffisance rénale fonctionnelle chez le sujet à risque (déshydratation, patient âgé, etc...), aggravant la baisse de la fonction rénale si cette dernière est déjà altérée. Comme cité plus haut, les AINS, par inhibition de la production des prostaglandines vasodilatatrices au niveau de l'artériole afférente au glomérule, peuvent aussi aboutir à une insuffisance rénale. L'association de ces deux classes thérapeutiques peut donc présenter un risque accru de dégradation de la fonction rénale, et nécessite donc une bonne hydratation (la déshydratation étant le principal facteur de risque de l'insuffisance rénale) du patient ainsi qu'une surveillance régulière du DFG au cours du traitement. Une réduction de l'effet antihypertenseur en cas d'association avec les AINS peut aussi être observée, comme expliqué dans le paragraphe précédent. (40) (47)

8.2.2.3. Associations aux hyperkaliémiants

Les AINS peuvent être à l'origine d'une hyperkaliémie en lien avec l'inhibition de la COX2, comme cela a été indiqué précédemment, via l'inhibition de la PGI2 qui agit au niveau rénal et plus précisément au niveau du tubule distal en permettant l'excrétion urinaire de potassium (3). De ce fait, plusieurs classes thérapeutiques pouvant entraîner une hyperkaliémie doivent également faire l'objet d'une surveillance en cas d'association aux AINS de façon chronique. Cela concerne principalement les diurétiques hyperkaliémiants (ou épargneurs de potassium tels que les diurétiques anti-aldostérone (Spironolactone, Eplérénone) et les pseudo-anti-aldostérone), les IEC, les ARA2, et les immunosuppresseurs inhibiteurs de la Calcineurine (principalement la Ciclosporine et le Tacrolimus). Si un traitement chronique par AINS est associé à un de ces médicaments, le contrôle régulier de l'ionogramme sanguin sera donc nécessaire sur le long terme afin de surveiller la kaliémie, ainsi qu'un contrôle clinique du patient. En effet, une hyperkaliémie peut entraîner des troubles du rythme cardiaque,

notamment des torsades de pointe, pouvant aboutir au décès du patient dans les cas les plus graves. (48) (20)

8.2.2.4. Association aux AIS

L'association avec les Anti-inflammatoires Stéroïdiens (AIS), dérivés de la cortisone, n'est également pas recommandée ; d'une part, cela n'augmente pas l'effet anti-inflammatoire thérapeutique recherché, et d'autre part, le risque d'effets indésirables communs à ces deux classes est ainsi majoré, en particulier le risque d'ulcère gastro-duodéal et le risque hémorragique. (40) (49)

8.2.2.5. Association aux ISRS

L'association aux Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS), classe d'antidépresseurs utilisée en première intention dans le syndrome dépressif, peut augmenter la survenue du risque hémorragique, mais dans une moindre mesure comparativement aux anticoagulants et aux antiagrégants plaquettaires associés aux AINS. En effet, l'inhibition de la recapture de la sérotonine au niveau plaquettaire diminue la concentration de sérotonine intra plaquettaire, altérant le mécanisme d'agrégation plaquettaire et augmentant donc le risque hémorragique. Ce risque est mineur dans la majorité des cas, mais peut s'avérer plus grave chez des patients avec terrain fragile (fragilité capillaire, traitement par AVK, AOD, etc...). (40) (50) (51)

8.2.2.6. Association aux topiques gastro-intestinaux

Enfin, comme pour tous les médicaments pris par voie orale, la prise d'AINS doit respecter un intervalle de deux heures au minimum avec la prise de topiques gastro-intestinaux (par exemple : SMECTA®, BEDELIX®, GAVISCON®, médicaments à base de Charbon, etc...). En effet, ces derniers, de par leur mécanisme d'action, vont retarder l'absorption des médicaments pris au même moment, et donc réduire leur effet thérapeutique. C'est pourquoi un délai de deux heures entre les prises est nécessaire par précaution afin de garantir l'intégrité de l'effet thérapeutique attendu des AINS. (52) (19)

Par ailleurs, il semblerait également que les médicaments agissant sur la motilité gastrointestinale, comme le Dompéridone ou le Métoclopramide utilisés pour leur action antiémétique, pourraient également perturber le délai d'absorption des AINS et diminuer leur biodisponibilité, mais aucune étude à ce sujet n'a été publiée pour le moment. (19) De plus, les AINS peuvent également entraîner une altération de la muqueuse gastrique, et par conséquent, l'absorption d'autres médicaments administrés conjointement peut également se retrouver perturbée, qu'il s'agisse d'une absorption plus rapide pour certains médicaments ou retardée pour d'autres. (19)

8.2.3. Interactions médicamenteuses spécifiques des inhibiteurs de COX2 (« Coxibs »)

Concernant les « Coxibs », ils peuvent sensiblement interagir avec les mêmes classes thérapeutiques que les autres AINS. Même si avec cette classe, le risque hémorragique et le risque ulcéreux au niveau gastro-duodéal semblent plus faibles qu'avec les autres AINS, il est quand même préférable de surveiller attentivement l'association « Coxib » - anticoagulant et « Coxib » - antiagrégant plaquettaire. Il en est de même pour l'association avec les AIS (Anti-Inflammatoires Stéroïdiens) : leur association n'apporte aucun bénéfice, mais peut potentialiser le risque hémorragique et le risque d'ulcère gastro-duodéal. Les autres interactions médicamenteuses citées plus haut s'appliquent donc également aux « Coxibs » par mesure de précaution. (38)

Il est également important de noter que le Célécoxib, chef de file de cette classe pharmacologique, est un inhibiteur du CYP2D6, ce cytochrome étant impliqué dans le métabolisme hépatique d'un bon nombre de médicaments. Cette inhibition entraîne donc une augmentation de la concentration du médicament métabolisé par le CYP2D6, donc un risque de surdosage ; si le médicament concerné est une prodrogue et nécessite donc d'être métabolisé par le CYP2D6 pour donner la molécule active, dans ce cas, le risque est le sous-dosage thérapeutique. Les médicaments principalement métabolisés par le CYP2D6 sont les antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les neuroleptiques, et les antiarythmiques. En cas d'association au Célécoxib, la posologie du médicament concerné devra donc être adaptée, ainsi qu'à l'arrêt du Célécoxib (retour à un métabolisme normal du CYP2D6). (38)

9. Consommation des AINS

Les AINS constituent l'une des classes médicamenteuses les plus consommées en France.

De manière générale, lorsqu'on regarde le bilan des ventes de médicaments sur l'année 2013, publié par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) (53), parmi les substances actives les plus vendues en officine, incluant les médicaments de prescription médicale obligatoire (PMO) et les médicaments de prescription médicale facultative (PMF), les deux substances arrivant en tête (en volume de vente) sont le Paracétamol suivi de l'Ibuprofène. Il s'agit donc des deux spécialités les plus vendues, car elles couvrent un large domaine d'indications thérapeutiques, indications où le pharmacien peut délivrer ces spécialités sans l'obligation d'une prescription médicale. En revanche, l'Acide acétylsalicylique (ASPIRINE®), qui est aussi un médicament de prescription médicale facultative, n'arrive qu'en 7^e position. Le Diclofénac est en 12^e position. (53)

Dans une publication réalisée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) visant à comparer les ventes de boîtes d'antalgiques en France entre 2006 et 2015, il est retrouvé que l'utilisation des antalgiques non opioïdes a fortement augmentée, notamment en raison de l'augmentation de la consommation de Paracétamol, chez les adultes et les enfants, qui reste l'antalgique le plus consommé. En revanche, la consommation d'Ibuprofène, deuxième antalgique le plus consommé, reste stable dans l'ensemble, mais a diminué de 10% chez l'enfant. Les campagnes de sensibilisation sur le risque lié aux AINS administrés en particulier en cas de varicelle chez les enfants ont donc peut-être été bénéfiques et on peut supposer que la baisse de consommation d'Ibuprofène en pédiatrie est liée à ces différentes mises en garde des instances de santé à ce sujet. Concernant l'ASPIRINE®, on constate, chez les adultes et les enfants, que sa consommation dans un but antalgique a diminué de moitié. (54)

Il est aussi à noter qu'en 2015, la France était le troisième pays le plus consommateur de médicaments analgésiques, derrière le Royaume-Uni et l'Espagne. Concernant les molécules antalgiques non-opioïdes, la France est le deuxième pays le plus consommateur de cette catégorie de médicaments, tandis qu'elle apparaît premier pays consommateur de Paracétamol. Cependant, la consommation d'Ibuprofène semblait plus basse en France comparativement à d'autres pays européens, tandis que l'ASPIRINE® et les autres AINS étaient utilisés à des niveaux identiques à ces pays. (54)

II. Le rôle des AINS comme facteur de risque d'aggravation des infections

Les AINS sont à l'origine de nombreux effets indésirables, dont la plupart sont désormais bien identifiés et maîtrisés d'une manière générale. Cependant, le rôle des AINS dans le risque d'aggravation d'infection bactérienne semble encore sous-estimé dans la population générale et au sein des professions de santé. Ce risque, pouvant pourtant s'avérer dangereux et entraîner des complications graves voire létales, peut apparaître dans des situations infectieuses bénignes, comme par exemple lors d'un épisode d'angine bactérienne, ou encore lors de la varicelle chez le petit enfant.

Récemment, la pandémie mondiale due à la COVID-19 a remis à l'actualité ce sujet.

L'imputabilité des AINS dans l'aggravation des infections reste difficile à établir avec certitude compte tenu de la présence de nombreux facteurs potentiellement confondants, de la diversité des germes mis en cause et de la difficulté de prise en compte de l'évolution naturelle de la pathologie infectieuse. Un biais particulier en pharmacoépidémiologie, qui est à considérer tout particulièrement dans ce contexte, est le biais protopathique qui est envisagé lorsque l'exposition au médicament est une conséquence de la survenue de la maladie et non la cause (ex : prise d'un AINS pour une fièvre qui est la manifestation de l'infection). Néanmoins, des faisceaux d'arguments issus d'études *in vitro*, *in vivo* et pharmacoépidémiologiques ainsi que des analyses de cas de pharmacovigilance tendent à converger vers une augmentation du risque de certaines infections bactériennes sévères sous AINS.

1. Mécanisme de l'aggravation de l'infection : données *in vitro* et *in vivo*

Lors d'une infection bactérienne, les AINS semblent atténuer les premiers symptômes annonciateurs de l'infection (fièvre, douleurs, etc...) empêchant alors l'activité correcte du système immunitaire en réponse à ces signaux. De ce fait, la prise en charge efficace des symptômes est retardée, ainsi que la mise en place de l'antibiothérapie, entraînant alors une aggravation de l'infection, pouvant atteindre des stades très avancés, et limitant les chances de guérison rapide sans séquelles.

En effet, les AINS, de par leur mécanisme d'action et leur composante anti-inflammatoire, pourraient effectivement être à l'origine d'une aggravation d'infection. Ce mécanisme s'expliquerait en partie par 3 caractéristiques principales de ces médicaments, démontrées par des données *in vitro*, qui seraient l'inhibition de la phagocytose, mécanisme responsable de l'élimination du pathogène infectieux de l'organisme, l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires (parmi lesquelles on peut citer le TNF- α , l'IL-1 ou encore l'IL-6), et enfin, le troisième mécanisme serait lié à l'augmentation d'un médiateur, l'anandamide, par inhibition de l'enzyme responsable de sa dégradation ; il s'agit d'un endocannabinoïde impliqué dans

l'aggravation d'infection notamment bactérienne, et particulièrement le sepsis. (55) (56). Ces données in vitro semblent alors expliquer l'action biphasique des AINS sur la réaction inflammatoire, détaillée ci-après.

En effet, les AINS semblent agir sur deux phases de la réponse immunitaire ; dans un premier temps, cette classe thérapeutique agit en inhibant la synthèse de prostaglandines, notamment la PGE2 qui est un puissant médiateur de l'inflammation, et la PGI2 qui serait identifiée comme une prostaglandine « protectrice », régulant la perméabilité capillaire augmentée par le TNF- α et diminuant de ce fait la réaction inflammatoire, ces deux prostaglandines étant synthétisées essentiellement par la COX2. Cette inhibition de la synthèse de PGE2 et de PGI2 est à l'origine entre autres d'une diminution du recrutement des cellules immunitaires et notamment des Polynucléaires Neutrophiles (PNN), principaux leucocytes impliqués en cas d'infection. Les AINS vont donc agir sur ces cellules en inhibant les différentes étapes permettant l'action des PNN : adhérence, chimiotactisme, dégranulation, mais aussi phagocytose. Ainsi, les PNN ne peuvent plus exercer correctement leur effet anti-infectieux par neutralisation et destruction des bactéries pathogènes. (57) (58)

Dans un second temps, l'inhibition par les AINS de la COX2, qui est présente de façon inductible au niveau des tissus inflammatoires, va être responsable de l'empêchement de la libération des médiateurs impliqués dans la résolution de l'inflammation, telles que les lipoxines ou encore les protectines, médiateurs impliqués dans la stimulation de la phagocytose par les macrophages et monocytes, permettant alors la diffusion d'un signal local nécessaire à l'arrêt de la réaction inflammatoire. Là encore, cela aboutit à une réaction diminuée du système immunitaire qui est perturbé et ne peut pas éradiquer le pathogène, favorisant alors l'émergence et l'aggravation de l'infection. (57) (58)

Cette action biphasique spécifique des AINS et potentiellement impliquée dans le risque d'aggravation d'infection a été mise en évidence dans différentes études réalisées in vitro. Cela fait effectivement l'objet de l'étude de VOIRIOT et al. (2018) (58), mettant particulièrement en évidence le rôle complexe de la COX2 au cours des différentes étapes de l'inflammation, cette isoforme inductible étant effectivement nécessaire dans un premier temps à la phase aiguë de l'inflammation mais également dans un second temps à la phase de résolution de cette dernière, ce mécanisme étant également repris dans l'étude de SEHRAN (2014). (59)

A propos des données in vivo, nous pouvons citer l'étude de FUKUNAGA et al. (2005) (60) qui a permis, sur un modèle murin, de souligner le lien entre inhibition de la COX2 par les AINS et un recrutement diminué des PNN au niveau pulmonaire associé à une réaction inflammatoire fortement augmentée et prolongée. (60) Enfin, les effets de la COX2 dans ce processus font également l'objet d'autres études in vivo, telle que l'étude de GILROY et al. (1999) (61) qui a retrouvé une action anti-inflammatoire de l'Indométacine 2 heures après l'administration dans un modèle de pleurésie chez le rat, mais une augmentation de l'inflammation à 48 heures. L'étude de LEVY et al. (2001) a montré que les prostaglandines et les leucotriènes entraînaient un relai vers la synthèse de lipides anti-inflammatoires. Leur inhibition empêche donc la synthèse de ces composés. (62)

Ces différents effets des AINS entraînent donc par conséquent une diminution des signes caractéristiques de l'inflammation (fièvre, chaleur, œdème, douleur), à l'origine d'un retard de diagnostic et de prise en charge de l'infection, et par conséquent un retard à l'initiation d'une antibiothérapie adaptée, laissant alors libre cours au développement de l'infection et à sa potentielle aggravation. (56)

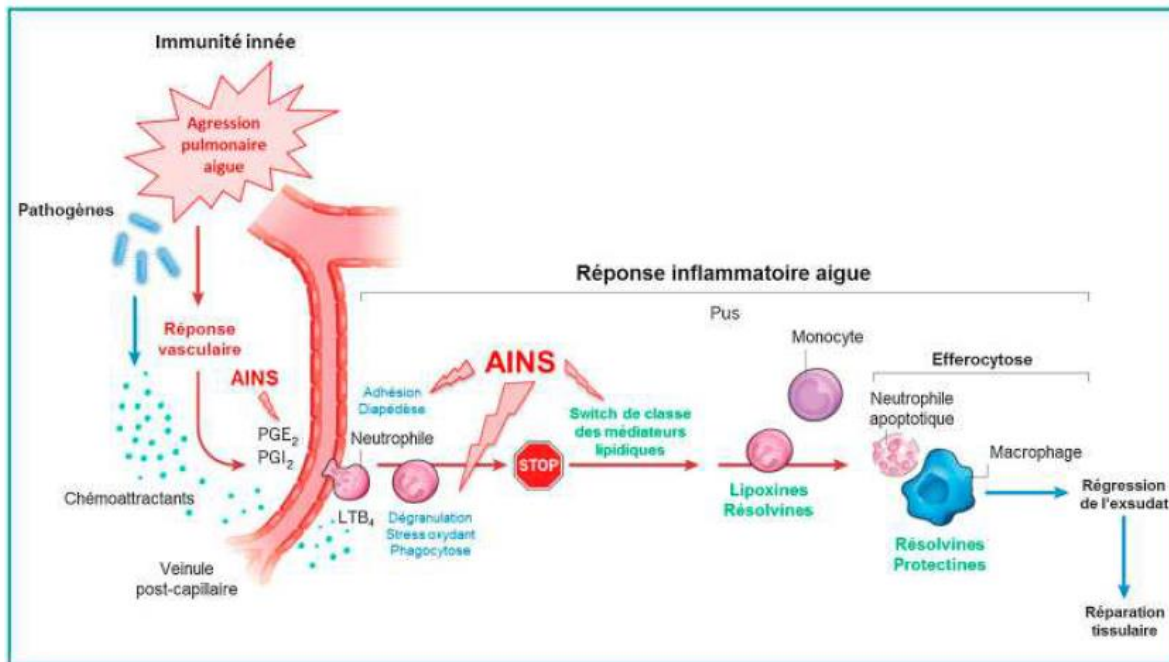


Figure 10 : Effet des AINS sur la cascade inflammatoire d'après VOIRIOT et al. (58)

Enfin, un effet direct des AINS semble aussi mis en évidence, notamment pour l'Ibuprofène. Cet effet favoriserait ainsi l'extension de l'infection en particulier lorsqu'elle est causée par un Streptocoque, et pourrait s'expliquer par l'augmentation de l'expression d'une protéine, la vimentine, impliquée dans l'adhésion des Streptocoques et favorisant ainsi la prolifération bactérienne. (56). En effet, on retrouve ce mécanisme dans des études menées in vivo, notamment dans l'étude de WENG et al. (2011) (63) et dans l'étude d'HAMILTON et al. (2014) (64), reprises et détaillées plus loin dans le paragraphe abordant plus particulièrement ce type d'infection.

D'une manière générale, avec ces différents effets des AINS mis en évidence, il en découle alors un risque d'aggravation de l'infection bactérienne par absence de réponse efficace du système immunitaire ; les symptômes classiques d'alerte de la progression de l'infection sont également absents, ce qui retarde le diagnostic, la prise en charge de l'infection et la mise en route de l'antibiothérapie. Cependant, il semblerait que l'aggravation de l'infection liée aux AINS puisse se développer même en présence d'une antibiothérapie. (65)

2. Types d'infections sévères sous AINS et fréquence d'apparition

Les différents types d'infections sévères que l'on peut retrouver avec la prise d'AINS dans un contexte d'infection bactérienne sous-jacente sont multiples et variés. On retrouve cependant des sphères de l'organisme plus fréquemment atteintes, parmi lesquelles la sphère cutanée, la sphère ORL, la sphère pulmonaire, mais aussi la sphère neurologique. On retrouvera également d'autres situations comme le sepsis ou encore la pyélonéphrite, plus controversés à ce jour.

2.1. Infections de la peau et tissus mous

2.1.1. Cellulite cervico-faciale

La cellulite cervico-faciale (CCF) se définit par une infection sévère et extensive des tissus cellulaires sous-cutanés de la face et du cou, suite à la présence d'une porte d'entrée infectieuse de l'organisme. Bien souvent, cette porte d'entrée est en fait une infection dentaire qui semble banale et qui n'est pas forcément prise en charge rapidement ou correctement. La cellulite cervico-faciale est donc une complication infectieuse redoutable de cette infection dentaire, qui peut s'étendre et toucher dans la majorité des cas la région jugale, et dans des cas plus rares mais plus sévères, la région médiastinale, pouvant être fatale. En effet, ce type d'infection n'est pas à prendre à la légère car il peut engager le pronostic vital ; il s'agit donc d'une urgence, tant sur le plan diagnostique où l'identification de la bactérie peut poser problème mais est nécessaire pour l'efficacité du traitement, que sur le plan thérapeutique. (66)

On distingue deux formes de CCF graves : la forme pseudo-phlegmoneuse ou phlegmon, qui associe un trismus et une dysphagie causée par des signes compressifs des voies aéro-digestives supérieures, et la forme gangréneuse, cette forme se manifestant par une crépitation neigeuse sous-cutanée, ainsi que des nécroses. De plus, cette seconde forme possède un caractère extensif rapide, et peut alors engager le pronostic vital, en cas d'atteinte médiastinale notamment. (66)

La prise en charge consiste en l'administration d'une antibiothérapie en urgence, dans le but premier d'éviter la dissémination de l'infection. Une prise en charge chirurgicale peut également être nécessaire. (66)

Concernant les facteurs de risque de la CCF, on note une prédominance chez l'adulte de sexe masculin. Dans une moindre mesure, on peut aussi évoquer la présence d'une immunodépression (traitements immunosuppresseurs, cancer, diabète, etc...), qui favoriserait l'apparition de l'infection et sa gravité, mais qui n'est pas un facteur indispensable puisque l'infection touche également des personnes immunocompétentes de façon importante. Enfin, une mauvaise hygiène bucco-dentaire peut également favoriser la colonisation de la sphère buccale par des agents pathogènes, et de ce fait augmenter le risque d'infection. (66)

Plusieurs études ont retrouvé un lien entre CCF et la prise d'AINS. Dans une étude publiée par LAKOUICHMI et al (2014) (66), sur 147 cas de cellulites cervico-faciales, 13 cas graves

avaient été identifiés, et sur ces cas graves, tous avaient pris des anti-inflammatoires. La moitié des cas graves étaient immunocompétents, et 9 cas sur 13 présentaient comme porte d'entrée infectieuse un foyer infectieux dentaire. (66)

Une autre étude, publiée par BENNANI-BAITI et al (2015) (67), avait retrouvé que sur 70 cas présentant une cellulite cervico-faciale nécessitant une hospitalisation, 80% des patients avaient consommé un AINS, que ce soit en automédication ou sur prescription médicale, les deux AINS les plus fréquemment impliqués étaient l'Acide Tiaprofénique et le Diclofénac. (67)

Cependant, le rôle des AINS dans l'apparition de la cellulite cervico-faciale reste encore controversé comme en témoignent deux études, l'une effectuée au CHU de Bordeaux sur 100 cas de CCF et détaillée dans une thèse de médecine générale (68), et l'autre au CHU de Rouen (NICOT et al 2014) (69) sur 267 patients. Ces 2 études n'ont pas retrouvé d'association significative entre la prise d'AINS et l'apparition ou l'aggravation de la cellulite cervico-faciale.

Il est important de revenir, dans cette partie, sur le fait que le point de départ de la CCF soit majoritairement lié à une infection dentaire, comme cité plus haut ; en effet, les infections dentaires d'aspect banales sont courantes, et bon nombre de patients qui en souffrent, en attendant une consultation chez le dentiste ou en sous-estimant le caractère possiblement sévère de l'infection et de ses conséquences, se rendent à la pharmacie afin d'obtenir un traitement antalgique soulageant leur douleur. Seulement, le pharmacien, après avoir conseillé un bain de bouche antiseptique, se retrouve limité en termes de solutions thérapeutiques antalgiques ; la première alternative est le Paracétamol, mais bien souvent, lorsque le patient vient à la pharmacie, il en a déjà pris, et celui-ci s'est révélé inefficace. Il reste alors effectivement l'Ibuprofène, autre antalgique et AINS en vente libre. La balance bénéfique/risque est alors compromise, et bien souvent, le pharmacien délivre l'Ibuprofène pour soulager l'infection dentaire, démunie d'autres alternatives thérapeutiques. L'orientation sur une solution plus naturelle comme l'huile essentielle de Clou de Girofle appliquée de façon locale est une possibilité, mais cela n'est pas possible pour certains patients selon leur état physiopathologique (troubles hépatiques contre-indiquant le Clou de Girofle, asthme, épilepsie, grossesse, population pédiatrique, etc...) ou s'il est réfractaire à ce type de traitement. Faute de mieux, bien souvent, l'Ibuprofène est délivré, avec la prise de risque soit d'un soulagement de la douleur efficace, soit d'un risque d'aggravation de l'infection dentaire.

2.1.2. Dermohypodermite nécrosante et fasciite nécrosante

La dermohypodermite bactérienne non nécrosante (DHBNN) est une infection aiguë non nécrosante d'origine bactérienne, limitée au derme et à l'hypoderme. La dermohypodermite bactérienne nécrosante (DHBN) est, comme son nom l'indique, une forme nécrosante d'une infection aiguë du derme et de l'hypoderme pouvant atteindre le muscle. Lorsque le fascia est atteint et nécrosé, on parle de fasciite nécrosante (FN). (70) (71)

Elles surviennent en majorité chez l'adulte. Elles sont principalement dues au streptocoque β -hémolytique du groupe A (SGA, *Streptococcus pyogenes*) dans 58 à 73 % des cas, du groupe G dans 14 à 25 % des cas, et accessoirement à d'autres groupes (C, B) dans moins de 10 % des cas. Leur principale complication est la récurrence, qui est fréquente. Les DHBNN peuvent aussi être dues à d'autres bactéries que les Streptocoques. Chez l'enfant, le principal facteur de risque est la varicelle. (70) (71)

Les DHBN et les FN s'accompagnent souvent de la production d'endo- et d'exotoxines. Leur évolution est souvent fulminante, mettant en jeu le pronostic vital (mortalité entre 20 % et 30 %). Il s'agit donc d'une urgence médico-chirurgicale. (70) (71)

La prise en charge est similaire à celle de la cellulite cervico-faciale, elle consiste en l'administration d'une antibiothérapie en urgence, dans le but premier d'éviter la dissémination de l'infection. Une prise en charge chirurgicale peut également être nécessaire. (70) (71)

La DHBN est une complication exceptionnelle, mais grave. En effet, selon la HAS, l'incidence annuelle en France est faible, de l'ordre de 2 à 4 cas pour 100 000 habitants. (70)

Concernant la symptomatologie, la DHBN présente des signes de gravité caractéristiques permettant le diagnostic : on retrouvera par exemple au niveau cutané des marbrures, une cyanose, des placards inflammatoires à bords irréguliers, des zones nécrotiques, un œdème important, ou encore des douleurs et une diminution de la sensibilité au niveau des zones concernées. Comme cité plus haut, l'extension rapide de l'infection et ce même lors de l'administration de l'antibiothérapie est aussi un signe clinique caractéristique et témoin de la gravité. Enfin, d'autres signes cliniques typiques de l'infection seront aussi présents ; on peut en effet relever une fièvre, des frissons, ou encore une adénopathie, cependant ces signes peuvent manquer, et il ne faut pas baser le diagnostic uniquement sur ces symptômes, sous peine de le manquer et ainsi de retarder la prise en charge, ce qui peut mettre en jeu le pronostic vital du patient. (71) Cette infection peut dégénérer et se généraliser, donnant alors un sepsis grave, avec des symptômes généraux (hypotension, polypnée, confusion, etc...), signant alors déjà l'engagement du pronostic vital ainsi que l'altération de la fonction du membre atteint. (71)

Les facteurs de risque de la DHBN sont sensiblement les mêmes que pour la cellulite cervico-faciale ainsi que pour la fasciite nécrosante ; en effet, on peut évoquer l'immunodépression, induite par bon nombre de pathologies (diabète, insuffisance rénale) et traitements (corticoïdes, chimiothérapie, etc...), mais aussi l'âge avancé (au-delà de 60 ans), et l'obésité. (70) Les AINS sont là aussi un facteur de risque majeur de l'apparition de la DHBN. En particulier chez l'enfant atteint de varicelle, cette dernière étant également un des principaux facteurs de risque de DHBN et de fasciite nécrosante, la prise d'AINS dans ce cadre peut faire évoluer rapidement et défavorablement l'infection. (72) (70)

Concernant les données de pharmacovigilance, une enquête française a été réalisée en 2019 sur les cas graves d'infections bactériennes rapportés avec l'Ibuprofène ou le Kétoprofène (56). L'analyse portait sur les cas déclarés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) jusqu'au 31/12/2018 (excluant les patients immunodéprimés). Au total, 844 cas ont été inclus (639 avec l'Ibuprofène et 205 avec le Kétoprofène). Il était retrouvé 158 cas d'infections graves

de la peau et des tissus mous (131 Ibuprofène et 27 Kétoprofène) dont 121 DHBN et 35 fasciites nécrosantes (FN) pour moitié chez des enfants (34% de nourrissons) et des adultes jeunes (âge médian 46 ans), après une courte durée de traitement (3 j). Le motif de traitement le plus fréquent chez l'enfant était la varicelle (>50% dont 8 après 2004) ou une réaction locale et chez l'adulte des douleurs dentaires ou une réaction locale. Une antibiothérapie était associée à l'AINS dans 16% des DHBN et aucun des cas de FN. Le germe en cause était le Streptocoque pyogenes (78%) en cas de FN (rarement connu en cas de DHBN). Le taux de décès était de 20%, et le taux de séquelles de 41% en cas de FN (6% de décès et 6% de séquelles pour les V), dont 1 décès et 5 séquelles en pédiatrie (dont 5 varicelles). (56)

Au niveau pharmacoépidémiologique, la fasciite nécrosante fait l'objet de nombreuses études, en particulier lorsqu'elle survient en complication d'une varicelle.

Une étude de faible effectif publiée en 1995 par BAKALI et al. (73) et menée au CHU de Rabat, au Maroc, portait sur 8 patients ayant développé une fasciite nécrosante principalement à la suite d'un érysipèle. Sur les 8 cas, 7 patients avaient pris des AINS à l'apparition des premiers symptômes, sur une durée moyenne de 6 jours. (73)

L'étude de CHOO et al (1997) (74) était une étude cas-témoins nichée dans une cohorte rétrospective de 7013 varicelles chez des enfants de moins de 12 ans. Les 89 cas (fasciites nécrosantes, cellulite ou impetigo dans les 30 jours suivant le diagnostic de varicelle), dont 4 exposés, ont été comparés à 7776 témoins (reste de la cohorte), dont 165 exposés. Les résultats principaux étaient une association non significative des complications avec l'exposition à l'Ibuprofène au cours du mois précédant (OR ajusté = 3,1 ; IC 95 % = 0,1 – 19,7) et une association non significative des complications traitées par des antibiotiques systémiques avec l'exposition à l'Ibuprofène au cours du mois précédant (OR ajusté = 5,1 ; IC 95 % = 0,1 – 32,5). Les forces de cette étude étaient : une validation des cas après revue des dossiers médicaux par deux investigateurs ; des données d'exposition enregistrées prospectivement et automatiquement (minimisation du biais de mémorisation). (74)

L'étude de ZERR et al (1999) (75) était un cas-témoins monocentrique chez des enfants. Les 19 cas (fasciites nécrosantes chez des enfants auparavant en bonne santé dans les trois semaines suivant une varicelle), dont 9 exposés, ont été comparés à 29 témoins (cellulite, infection cutanée locale et impétigo sévère dans les trois semaines suivant une varicelle), dont 9 exposés. Les résultats principaux étaient une association de l'exposition à l'Ibuprofène et fasciites nécrosantes (RC ajusté = 10,2 ; IC 95 % = 1,3 – 79,5), une association non significative des fasciites nécrosantes compliquées d'insuffisance rénale ou de syndrome de choc toxique streptococcique avec l'exposition à l'Ibuprofène (RC ajusté = 16,0 ; IC 95 % = 1,0 – 825,0) et une durée des symptômes secondaires avant l'hospitalisation plus longue pour les exposés que pour les non-exposés ($p < 0,01$). (75)

L'étude de LESKO et al (2001) (76) était un cas-témoins multicentrique chez des enfants de moins de 19 ans. Les 52 cas (infection nécrosante des tissus mous ou autre infection streptococcique du groupe A dans les 2 semaines suivant une varicelle primitive), dont 18 exposés, ont été comparés à 172 témoins (varicelle primitive sans complication avec

appariement sur la localisation, sur la pratique médicale et sur le temps), dont 36 exposés. Les résultats principaux étaient :

- une association des infections streptococciques du groupe A toutes confondues avec l'exposition à l'Ibuprofène (RC ajusté = 3,9 ; IC 95 % = 1,3 – 12), non retrouvée avec le Paracétamol (RC ajusté = 1,2 ; IC 95 % = 0,50 – 3,0),
- une association des infections non nécrosantes des tissus mous avec l'exposition à l'Ibuprofène (RC apparié = 4,7 ; IC 95 % = 1,5 – 14),
- une association non significative des infections nécrosantes des tissus mous avec l'exposition à l'Ibuprofène (RC apparié = 1,3 ; IC 95 % = 0,33 – 5,3),
- une association dose-réponse non significative et une association des infections streptococciques du groupe A toutes confondues avec l'exposition à l'Ibuprofène, seulement en association avec le Paracétamol. (76)

L'étude de DUBOS et al (2008) (77) était un cas-témoins niché dans une cohorte multicentrique chez des enfants de moins de 16 ans présentant une varicelle. Les 21 cas (cellulite, fasciite nécrosante, maladie médiée par la toxine staphylococcique ou streptococcique, abcès cutanés, ecthyma, varicelle gangreneuse), dont 13 exposés, ont été comparés à 138 témoins, dont 39 exposés. Le résultat principal était une association des complications cutanées bactériennes sévères avec l'exposition aux AINS (RC ajusté = 4,8 ; IC 95 % = 1,6 – 14,4). (77)

L'étude de MIKAELOFF et al (2008) (78) était un cas-témoins niché dans deux cohortes historiques, de varicelle primitive chez des enfants de 10,7 ans en moyenne pour l'une et de zona chez des adultes de 60,9 ans en moyenne pour l'autre. Respectivement dans la cohorte varicelle primitive et dans la cohorte zona, les 386 et 681 cas (cellulite, abcès, fasciite ou nécrose pendant les 2 mois de suivi), dont 12 et 57 exposés, ont été comparés à 2402 et 2142 témoins (appariement au sein de la même cohorte sur l'âge, et sur l'année d'inclusion, avec une durée de suivi au moins aussi longue), dont 14 et 113 exposés, avec l'Ibuprofène représentant 85 % et 92 % des expositions. L'exposition était définie comme une prescription d'AINS pendant les 3 à 30 jours précédant la complication. Dans la cohorte varicelle, il y a eu 386 cas de complications cutanées ou des tissus mous sévères (taux de 2,8 pour 1000) durant les 2 mois de suivi (moyenne d'âge de 10,7 ans). Le taux de complications associées à cette exposition aux AINS était augmenté (rate ratio ajusté = 4,9 ; IC 95 % = 2,1 – 11,4), mais pas avec le Paracétamol (rate ratio ajusté = 1,5 ; IC 95 % = 1,0 – 2,2). Dans la cohorte zona, il y a eu 681 cas de complications cutanées ou des tissus mous sévères (taux de 6,3 pour 1000) durant les 2 mois de suivi (moyenne d'âge de 60,9 ans). Le taux de complications associées à l'exposition aux AINS était de 1,6 (IC 95 % = 1,1 – 2,4), mais pas avec le Paracétamol (rate ratio ajusté = 0,8 ; IC 95 % = 0,6 – 1,0). (78)

Enfin, il est à noter que la société française d'ORL et de chirurgie cervico-faciale recommande de ne pas prescrire d'AINS chez les enfants présentant une varicelle, du fait du potentiel risque d'infections sévères à Streptocoque hémolytique du groupe A, et d'une manière générale chez les enfants présentant tout type d'infection bactérienne sévère, en particulier au niveau cutané. De plus, les AINS ne doivent pas être administrés en première intention dans ces infections en

cas de douleur, le Paracétamol devant être privilégié, et dans tous les cas, la durée de prescription et d'administration doit être la plus courte possible. (79)

Les précautions d'emploi des AINS en cas de varicelle figurent dans les RCP, notamment dans celui de l'Ibuprofène. (27)

2.2. Infections ORL compliquées

2.2.1. Phlegmons péri-amygdaliens

Le phlegmon péri-amygdalien (PPA) est la complication ORL infectieuse majeure de la face et du cou s'observant principalement au cours d'un épisode aigu d'angine ou de rhinopharyngite qui persiste depuis plusieurs jours. Le PPA est une forme de cellulite suppurative qui va se développer entre l'amygdale et la paroi pharyngée. C'est une infection principalement due au Streptocoque du groupe A ou *Streptococcus pyogenes*, bactérie fréquemment responsable d'angine bactérienne. Le PPA peut être difficile à diagnostiquer, et le retard de diagnostic peut mettre en jeu le pronostic vital. Le diagnostic est essentiellement clinique, et la ponction, réalisée dans tous les cas, peut permettre de confirmer le diagnostic en cas de forme incomplète. (80) (81)

La clinique du PPA peut présenter différents symptômes, variables selon le degré de sévérité ou encore les facteurs de risque présentés par le patient (âge, immunodépression, prise d'AINS, etc...). On retrouve fréquemment une fièvre, une douleur pharyngée généralement unilatérale pouvant se répercuter au niveau auriculaire et entraîner une otalgie, une odynophagie, un trismus compliquant alors la prise alimentaire, ainsi qu'une voix modifiée, une hypersalivation et des adénopathies cervicales. La principale complication du PPA est l'abcès péri-amygdalien. (80)

Le traitement est médico-chirurgical et consiste principalement en une antibiothérapie probabiliste orale ou intraveineuse à large spectre débutée aussi précocement que possible puis ajustée selon l'antibiogramme obtenu. Un drainage chirurgical est également nécessaire afin d'évacuer la collection suppurée. (82) (80) (81)

Plusieurs études pharmacoépidémiologiques ont été publiées. PINAUD et al (2009) ont analysé une cohorte de 34 patients hospitalisés au CHU de Nantes pour PPA. (83) Ils ont identifié, parmi ces 34 patients, 20 ayant pris un AINS, 21 ayant eu une antibiothérapie, et 12 ayant été exposés simultanément aux deux classes médicamenteuses. La moitié de ces patients ont bénéficié d'un Test de Diagnostic Rapide, et malgré un résultat négatif (donc une étiologie virale incriminée), ont reçu une antibiothérapie, qui n'était donc pas appropriée ni justifiée. De plus, concernant la prise d'AINS et d'antibiotiques, il est à noter que dans cette cohorte, la quasi-totalité des patients a été exposée à l'une de ces deux classes médicamenteuses, même quand cela n'était pas nécessaire ; ainsi les auteurs concluent que cette association médicamenteuse ne semble pas protéger les patients de la survenue d'un PPA. (83)

Concernant l'abcès amygdalien, principale complication du PPA, ce dernier semble également favorisé par la prise d'AINS. PIROULAS et al. (2018) ont publié une étude réalisée sur une base de données de médecine générale de 1995 à 2010, portant sur 105 802 cas de pharyngite et 48 cas d'abcès amygdalien faisant suite à une pharyngite. (84) Ces cas concernaient respectivement 67 765 et 47 patients. Dans l'analyse multivariée, le risque d'abcès amygdalien était associé positivement à la prescription d'AINS (OR = 2.9, 95% CI = 1.6–5.2). D'autres facteurs étaient associés à la survenue de l'abcès amygdalien : la prescription de corticoïdes (OR = 3.1, 95% CI = 1.3–7.6) et un âge compris entre 20 et 40 ans (OR = 5.7, 95% CI = 2.5–13.0). La prescription d'antibiotiques n'était pas significativement associée à la survenue de cette complication. Les auteurs concluent que la prescription d'un AINS dans la pharyngite pourrait augmenter le risque d'abcès amygdalien. (84)

Comme le montre l'article de DEMESLAY et al. (2014) (85), le PPA, et en règle générale les complications infectieuses des pharyngites, restent rares, mais sont cependant en augmentation ces dernières années, probablement en partie à cause d'une augmentation de la consommation d'AINS dans le cadre d'infections banales comme des angines et rhinopharyngites. En effet, cet article étudie l'implication des AINS dans les complications des pharyngites sur 163 cas ; les résultats de cette étude montrent que de 2005 à 2010, le nombre de cas de PPA par an a doublé, passant de 13 à 28 cas par an, de même que pour les abcès para-pharyngés, complication majeure du PPA, passant de 3 à 6 cas par an, avec toujours une proportion plus importante de patients ayant pris des AINS que ceux n'en ayant pas utilisé (13.3 ± 4.6 versus 7.8 ± 4.3 , $p < 0.01$). (85)

En pratique, en cas d'angine, il est fréquent que des médicaments soient pris sans justification thérapeutique ; c'est le cas notamment des AINS, pour soulager la douleur liée à l'infection, et des antibiotiques. Au vu des résultats de ces différentes études, leur éviction est donc préférable dans ce type de pathologie. Les antibiotiques peuvent également être prescrits de façon inappropriée ; en effet, en cas d'angine, la réalisation d'un Test de Dépistage Rapide permet d'orienter sur une étiologie bactérienne ou virale, seule l'étiologie bactérienne de l'angine justifiant alors l'antibiothérapie qui doit néanmoins être adaptée au germe afin de limiter toute résistance.

2.2.2. Médiastinite

La médiastinite se définit comme une inflammation des tissus du médiastin, espace situé au centre de la cavité thoracique. La médiastinite se révèle être la principale complication de la cellulite cervico-faciale lorsque celle-ci n'est pas prise en charge rapidement ou correctement, elle-même ayant comme point de départ un foyer infectieux le plus souvent dentaire non pris en charge, mais faisant aussi parfois suite à un épisode de pharyngite ou d'angine. C'est une complication rare mais très grave, pouvant engager le pronostic vital. Il existe différents types de médiastinite avec différentes caractéristiques notamment cliniques ; la médiastinite faisant suite à une cellulite cervico-faciale et plus communément appelée « médiastinite descendante », qui correspond à une infection nécrosante du médiastin avec point de départ ORL. Il s'agit

d'une infection le plus souvent polymicrobienne, qui implique souvent encore une fois le *Streptococcus pyogenes*. La symptomatologie clinique est sensiblement la même que pour la cellulite cervico-faciale. La médiastinite elle-même est à l'origine d'une mortalité élevée, située entre 11 et 40%. Comme pour les autres types d'infections évoqués précédemment, plusieurs facteurs de risque peuvent favoriser la survenue de l'infection ou aggraver son évolution, notamment le diabète, l'immunosuppression ou encore la malnutrition et l'alcoolisme. Un mauvais état bucco-dentaire est également mis en cause, constituant potentiellement un foyer infectieux dentaire permettant le développement de la cellulite cervico-faciale qui peut s'aggraver et s'étendre afin de donner une médiastinite. (82)

Cependant, la symptomatologie clinique de la médiastinite n'est pas systématiquement présente, et c'est alors uniquement le diagnostic par imagerie qui permet de mettre en évidence la présence de l'infection. Ce retard de diagnostic et par conséquent de prise en charge thérapeutique et/ou chirurgicale peut être responsable de l'aggravation de l'infection ou de son évolution en sepsis, le traitement n'étant pas démarré précocement et donc moins efficace. (82) C'est effectivement ce que révèle cette étude publiée par RIGHINI et al. (2007) (86) ; sur huit patients inclus dans l'étude pour cellulite cervicale avec extension médiastinale, quatre d'entre eux ne présentaient aucun signe clinique d'atteinte médiastinale, cette dernière ayant été révélée par scanner thoracique. Le diagnostic clinique de la médiastinite est donc difficile, et l'imagerie, si elle est systématique, permet alors toujours de déceler cette infection, contrairement à la clinique qui est parfois silencieuse ou incertaine. (86)

Quelques cas de pharmacovigilance inclus dans le rapport d'expertise des CRPV de Tours et Marseille (2019) (56) rapportent une médiastinite associée à une prise d'AINS. En effet, 3 cas ont été notifiés avec l'Ibuprofène, et un cas avec le Kétoprofène. Le motif de prise de l'AINS se révèle principalement être une otite ou une otalgie (27%) suivie d'une pharyngite ou rhinopharyngite (20%) puis de l'angine (13%) pour l'Ibuprofène. Pour le Kétoprofène, le motif était un problème dentaire, et la prise de Kétoprofène était associée à une antibiothérapie. Le principal germe incriminé est encore une fois le Streptocoque β -hémolytique du groupe A (42%) pour le groupe de l'Ibuprofène. Un cas notifié avec l'Ibuprofène a conduit au décès du patient, tandis que le cas notifié avec le Kétoprofène a eu une évolution favorable sans séquelle. (56)

Quelques études abordant le lien entre AINS et médiastinite ont été publiées. L'étude de BENNANI-BAÏTI et al (2015) (67), citée précédemment dans la partie traitant de la cellulite cervico-faciale, inclut 70 cas de CCF ayant nécessité une hospitalisation devant la gravité de la symptomatologie clinique. Sur ces 70 cas, 2 cas de médiastinite ont été déclarés, tous deux ayant entraîné une issue fatale. Les 2 patients avaient consommé des AINS. (67) Une seconde étude de NOUGUE et al. (2014) (87) concerne cette-fois ci 160 patients admis également pour CCF. Parmi ces 160 patients, une proportion de 24% a développé une médiastinite. Dans cette étude, la consommation de glucocorticoïdes (AIS) avant admission est impliquée dans les complications de la CCF mais l'impact des AINS utilisés en pré-hospitalisation n'est lui pas démontré dans l'incidence des complications. (87)

A noter la publication en 2019 des recommandations de pratique clinique dans les infections ORL pédiatriques (TRUFFERT et al. 2019) (Société française d'otorhinolaryngologie-

chirurgie de la face et du cou) (88). Les principales recommandations issues de ce travail sont que les AINS ont une indication à posologie antalgique (20 à 30 mg/kg/j chez l'enfant) dans les infections ORL pédiatriques non compliquées si la douleur est d'intensité moyenne et insuffisamment calmée par le Paracétamol ou si la douleur est modérée à intense. En cas d'association de Paracétamol et d'Ibuprofène, ils sont pris simultanément toutes les 6 heures. Enfin, il est précisé que les AINS n'ont pas leur place dans le traitement des infections ORL pédiatriques sévères ou compliquées, et un tableau clinique infectieux ne cédant pas ou s'aggravant avec la prise d'AINS doit faire stopper ce médicament. La prise d'AINS doit systématiquement, dans ce contexte, être la plus courte possible et pousser à reconsulter si aucune amélioration n'est observée. (88)

2.3. Infections pleuropulmonaires

2.3.2. Pneumonie Aiguë Communautaire compliquée

La Pneumonie Aiguë Communautaire (PAC) est une infection du parenchyme pulmonaire acquise en dehors de l'hôpital, d'où le terme « communautaire », par opposition à une infection nosocomiale, qui elle survient dans un établissement de santé. C'est une infection relativement fréquente (environ 500 000 cas / an en France), et aussi potentiellement grave voire létale, et ce même chez des sujets jeunes et sans comorbidité. Il s'agit de la première cause infectieuse de décès dans les pays occidentaux, et d'une cause fréquente d'hospitalisation, celle-ci se révélant souvent nécessaire aux vues de la gravité du tableau clinique. Le principal germe responsable des PAC est *Streptococcus pneumoniae* ou Pneumocoque. (89)

Cliniquement, la PAC provoque des symptômes respiratoires, avec principalement une toux, des expectorations purulentes, des douleurs thoraciques et une dyspnée. Des signes généraux témoignant de l'infection peuvent aussi se manifester, comme une fièvre ou encore une asthénie. Enfin, des signes caractéristiques seront aussi présents à l'auscultation, les principaux étant les crépitants localisés en foyer. (89) (90)

Le diagnostic de la PAC repose donc majoritairement sur l'examen clinique, et sur l'imagerie réalisée par la radiographie thoracique de face, examen systématique pour confirmer le diagnostic. Généralement, ces deux examens suffisent pour poser le diagnostic de PAC. De plus, la symptomatologie se rapprochant grandement de celle de la bronchite aiguë, cette dernière ne nécessitant pas d'antibiothérapie de par son étiologie généralement virale, la radiographie thoracique peut également permettre de faire ou de confirmer le diagnostic différentiel entre ces deux pathologies. (89) (90)

Le traitement de la PAC repose comme pour les autres types d'infections bactériennes sur une antibiothérapie à débiter le plus tôt possible, le choix de l'antibiotique étant basé sur l'épidémiologie des PAC, mais aussi sur le terrain du patient et la gravité de la PAC. La durée du traitement dépendra de l'antibiotique choisi et des critères cités précédemment, allant en moyenne de 7 à 14 jours voire 21 jours pour les formes de PAC les plus graves ou si le terrain

du patient est à risque (présence d'une immunodépression par exemple). Généralement, il s'agit en premier lieu d'une antibiothérapie probabiliste à large spectre, permettant de démarrer rapidement le traitement ; dans ce cas, le spectre de l'antibiotique sélectionné doit toujours couvrir le Pneumocoque, bactérie principalement responsable de PAC. Puis, une fois l'antibiogramme réalisé, l'antibiothérapie est réévaluée et adaptée au(x) germe(s) incriminé(s). En cas de Pneumocoque avéré, l'Amoxicilline reste l'antibiotique de référence et de première intention, associé ou non à l'Acide Clavulanique. Une réévaluation du traitement antibiotique est généralement effectuée après 48 à 72h de traitement, afin de contrôler l'efficacité et la tolérance du traitement. Enfin, la kinésithérapie respiratoire permettant un drainage bronchique est nécessaire. (89)

La PAC peut être à l'origine de complications graves, notamment en cas d'absence ou de retard de traitement, ou si ce dernier se révèle inefficace ou inadapté au germe en cause. De plus, certains facteurs de gravité peuvent également favoriser ce risque de complications infectieuses : on peut notamment citer l'âge avancé (plus de 65 ans), la présence de comorbidités (pathologies cardiaques, rénales, hépatiques, diabète, pathologies pulmonaires (asthme, BPCO), le tabagisme, l'alcoolisme, l'immunodépression (induite par différentes pathologies ou traitements), des facteurs sociaux (conditions socio-économiques défavorables, précarité sociale), ou encore un antécédent de pneumonie bactérienne. Là encore, il s'agit de facteurs aggravant le pronostic, mais le risque de complication infectieuse peut également survenir chez la personne jeune et immunocompétente. Si plusieurs de ces facteurs sont présents, l'hospitalisation sera donc fortement recommandée voire nécessaire pour la prise en charge de la PAC. De plus, comme le mentionne le Collège des Enseignants de Pneumologie, l'exposition pré-hospitalière aux AINS est également un potentiel facteur de gravité de la PAC. Ces complications infectieuses de la PAC sont principalement l'épanchement pleural, qui peut être purulent et alors également désigné par le terme de « pleurésie purulente » ou « empyème pleural », ou encore l'abcès pulmonaire, ces deux complications entraînant un risque important de morbi-mortalité. Enfin, comme toute infection non traitée efficacement, il existe également un risque de sepsis, entraînant alors un retentissement clinique sur d'autres organes, et pouvant causer le décès du patient. (89)

Certaines données expérimentales *in vitro* sur les complications pleuropulmonaires potentiellement favorisées par les AINS ont été publiées ; c'est le cas notamment de l'étude de KOTSIYOU et al. (2017) (91), de KOURITAS et al. (2012) (92) et enfin de PAYNE et al. (1994) (93), ces trois études abordant le possible rôle des AINS dans l'apparition de ces complications, et convergeant vers une implication des AINS dans l'altération du volume des exsudats, mais aussi dans la perturbation de la migration leucocytaire et de la perméabilité vasculaire de la plèvre, ce dernier effet s'expliquant par le blocage de la synthèse de certaines prostaglandines par les AINS, ces médiateurs étant impliqués dans le recyclage du fluide pleural. (91) (92) (93)

Concernant les données de pharmacovigilance impliquant des cas d'aggravation de PAC associés à la prise d'AINS, le rapport des CRPV de Tours et Marseille (56) a relevé 113 cas avec l'Ibuprofène (56% des cas concernant des enfants et 44% de cas concernant des adultes) et 11 cas avec le Kétoprofène (la totalité des cas étant des adultes). Pour l'Ibuprofène, le principal motif de prise d'AINS était une toux fébrile, une dyspnée ou une bronchite (33%)

suivi d'une fièvre (21%) et 35% des patients recevaient une antibiothérapie associée à l'AINS, tandis que pour le Kétoprofène, le motif de prise d'AINS était principalement une douleur thoracique non fébrile (63%) suivi d'une douleur thoracique fébrile (27%). Le principal germe incriminé était dans la plupart des cas le Pneumocoque, et l'évolution a été le décès dans 4% des cas (suite à un choc septique) et une guérison sans séquelle dans 95% des cas pour le groupe de l'Ibuprofène, tandis que pour le Kétoprofène, une guérison sans séquelle a été observée dans 90% des cas. (56)

D'un point de vue pharmacoépidémiologique, plusieurs études ont été publiées retrouvant une association significative entre complications pleuropulmonaires et prise d'AINS :

- BYINGTON et al (2002) (94) : étude de type cas-témoin monocentrique chez des sujets de moins de 19 ans. Les 153 cas (pneumonie communautaire avec empyème), dont 118 exposés, ont été comparés à 387 témoins (pneumonie communautaire sans empyème), dont 166 exposés. L'exposition était définie comme une utilisation d'Ibuprofène avant l'hospitalisation. Une association significative entre l'exposition à l'Ibuprofène et les empyèmes a été retrouvée avec un RC ajusté à 4 (IC 95 % = 2,5 – 6,5). (94)
- FRANÇOIS et al (2010) (95): étude cas-témoin multicentrique chez des enfants de 28 jours à 15 ans. Les 90 cas (pneumonie communautaire avec épanchement pleural, abcès pulmonaire ou cavitation pendant l'hospitalisation), dont 33 exposés, ont été comparés à 677 témoins (pneumonie communautaire sans épanchement pleural, sans abcès et sans cavitation pendant l'hospitalisation), dont 97 exposés. Les résultats principaux étaient une association des complications avec l'exposition à l'Ibuprofène (RC ajusté = 2,57 ; IC 95 % = 1,51 – 4,35), mais pas avec l'Aspirine, les corticoïdes, l'Acide niflumique, le Kétoprofène ou l'Acide tiaprofénique et une corrélation écologique entre les pneumonies avec complications et les ventes d'Ibuprofène pédiatrique transmis par l'ANSM ($r = 0,94$). (95)
- VOIRIOT et al (2011) (96): cohorte monocentrique chez des adultes de 52 ans en moyenne présentant une PAC puis un évènement d'intérêt (bactériémie, empyème, empyème pleural ou cavitation pulmonaire présent dans les 24 heures suivant l'hospitalisation ou survenant plus tard). Les 32 sujets exposés, dont 12 sujets avec un empyème pleural ou une cavitation pulmonaire ont été comparés aux 58 sujets non-exposés, dont 4 sujets avec un empyème pleural ou une cavitation pulmonaire et 3 décès. Les résultats principaux étaient une association des empyèmes pleuraux et des cavitations pulmonaires avec l'exposition à un AINS (RC ajusté = 8,1 ; IC 95 % = 2,3 – 28), une association des bactériémies et des empyèmes avec l'exposition à un AINS, seulement en l'absence d'antibiotiques avant l'hospitalisation (RC ajusté = 3,8 ; IC 95% = 1,2 – 11,9) et une durée des symptômes de pneumonie avant l'hospitalisation ou l'admission en unité de soin intensif plus longue pour les exposés que pour les non-exposés. (96)
- MESSIKA et al (2014) (97) : cohorte historique monocentrique chez des adultes de 57,5 ans en moyenne présentant une pneumonie à Pneumocoque puis un évènement d'intérêt

(complications pleuropulmonaires). Les 20 sujets exposés ont été comparés aux 86 sujets non-exposés. Les résultats principaux étaient une association significative entre complications pleuropulmonaires et l'exposition à un AINS (RC ajusté = 4,04 ; IC 95 % = 1,06 – 15,44) et un délai entre les premiers symptômes de pneumonie ou la première consultation et l'antibiothérapie plus long pour les exposés que pour les non-exposés ($p = 0,001$ et $p < 0,0001$). (97)

- ELEMRAID et al (2015) (98): étude cas-témoins nichée dans une cohorte multicentrique chez des enfants de moins de 16 ans présentant une PAC (31 % d'étiologie virale, 17,5 % d'étiologie bactérienne et 12,5 % d'étiologie mixte). Les 40 cas (pneumonie communautaire avec empyème), dont 32 exposés, ont été comparés à 120 témoins (pneumonie communautaire sans empyème), dont 55 exposés. Le résultat principal était, chez les enfants avec empyème, une prévalence plus importante d'exposition à l'Ibuprofène avant l'hospitalisation estimée à 82% versus 48.2% (OR ajusté, estimé par une modélisation bayésienne, ajusté = 1,94 avec un Intervalle crédible 97,5 % = 0,80 – 3,18, donc significatif). (98)
- LE BOURGEOIS et al. (2016) (99): étude cas-témoin multicentrique réalisée chez des enfants de 3 mois à 15 ans. Les 83 cas (empyème précédé d'un diagnostic d'infection virale aiguë dans les 15 jours avant la première ponction pleurale), dont 32 exposés à l'Ibuprofène, ont été comparés à 83 témoins (infection virale aiguë), dont 21 exposés à l'Ibuprofène et 1 au Kétoprofène. Les résultats principaux étaient une association des empyèmes avec l'exposition à l'Ibuprofène dans les 72 heures après l'infection virale et au moins 1 jour (RC ajusté = 2,79 ; IC 95 % = 1,40 – 5,58), mais pas avec le Paracétamol (RC conditionnel = 1,53 ; IC 95 % = 0,83 – 2,82), et une association inverse des empyèmes avec l'exposition aux antibiotiques dans les 72 heures après l'infection virale et au moins 6 jours (RC ajusté = 0,32 ; IC 95 % = 0,11 – 0,97). Les forces de cette étude étaient un design adapté pour minimiser le biais protopathique (une définition précise de l'exposition incluant les consommations d'AINS avant le diagnostic des complications, et critères temporels stricts ; des appariements précis pour minimiser des facteurs de confusion) et une confirmation microbiologique quasi systématique. (99)
- BASILLE et al (2017) (100): cohorte monocentrique chez des adultes de 64,8 ans en moyenne présentant une PAC (n=221) prise en charge à l'hôpital. Parmi ces 221 patients, 24 (soit 11%) avaient été exposés aux AINS. Ces patients étaient plus jeunes (50 ans versus 67 ans, $p=001$), avec moins de comorbidités et présentaient un retard à la prise en charge thérapeutique, défini par le délai entre les premiers symptômes et l'initiation d'une antibiothérapie adaptée (+3,3 jours en moyenne) et avaient une incidence plus élevée de complications pleuropulmonaires (33,3% versus 16,2%, $p=0,048$). Les 40 cas (pneumonie communautaire avec épanchement pleural ou abcès pulmonaire), dont 8 exposés aux AINS, ont été comparés à 181 témoins (pneumonie communautaire sans complication), dont 16 exposés. En analyses multivariées, 2 facteurs indépendants étaient associés au développement des complications pleuropulmonaires, dont l'exposition aux AINS avec un OR ajusté à 2,57 (IC 95 % =

1,02 – 6,64). Sur les 197 patients hospitalisés pour une pneumonie non compliquée, 16 patients ont développé une complication pleuropulmonaire, et l'exposition aux AINS constitue dans ce groupe un risque significatif (OR=4,69 ; IC95% = 1-45-15,18). (100)

- KOTSIOU et al (2017) (91) : étude prospective observationnelle, monocentrique visant à objectiver les effets sur la durée de l'hospitalisation de l'usage pré-hospitalisation d'AINS chez des adultes atteints d'infections pleuropulmonaires compliquées. Parmi les 57 patients de moyenne d'âge de 49 ans (15 parapneumonies et 25 empyèmes), 36 ont été exposés aux AINS (soit 63%) pendant une durée moyenne de 4.41 jours (+/- 2,99). Dans le groupe des immunodéprimés (11 sur les 57 patients), la fréquence des utilisateurs d'AINS était significativement plus faible (36,4% versus 69,6%). Dans l'analyse multivariée, la durée d'utilisation d'AINS de plus de 6 jours et la présence d'une immunosuppression étaient des facteurs indépendants d'une prolongation d'hospitalisation. L'usage d'AINS de plus de 6 jours était considéré comme un facteur de risque indépendant d'une hospitalisation prolongée de 10 jours alors que pour l'immunosuppression, il s'agissait d'une hospitalisation prolongée de 5 jours. (91)
- KRENKE et al (2018) (101): cohorte monocentrique chez des enfants de 2 mois à 17 ans hospitalisés pour une PAC. La prise d'Ibuprofène était retrouvée chez 57 des 62 pneumopathies compliquées (91,9%) contre 77,3% chez les pneumopathies non compliquées (109/141) (OR=3,35 (IC 95 % 1,24-9,06)). La dose médiane cumulative par kg chez les patients traités avec l'Ibuprofène était de 78.3 mg/kg (3,6 à 422 mg/kg). La dose totale cumulée (en mg/kg) d'Ibuprofène était significativement plus élevée dans les pneumopathies compliquées (108,5 mg/kg, 25-75eme percentiles : 30,3-166,6) versus non compliquées (46,2 mg/kg, 25-75eme percentiles : 4,8-93,3). Un traitement avec des doses plus élevées d'Ibuprofène que la médiane était associé à un risque de 2,54 (IC 95 % = 1,31-4,94) de complications. La prise d'Ibuprofène est indépendamment associée au risque de complications pleuropulmonaires dans les analyses multivariées : avec un ORa=5,06 (IC95% = 1,47-17,35) ou ORa=3,27 (IC95% = 1,11-9,6) selon les variables d'ajustement prises en compte dans l'analyse (Krenke et al, 2018). (101)
- SAMAIN et al. (2014) (102) a comparé deux groupes de patients hospitalisés pour PAC, un groupe incluant des patients ayant pris un AINS dans les 7 jours précédant l'hospitalisation, et un groupe n'ayant pas pris d'AINS (groupe contrôle). Les résultats montrent que le groupe AINS a subi significativement plus de complications (épanchement pleural et abcès pulmonaire) que le groupe contrôle (53% des cas ont présenté un épanchement pleural dans le groupe AINS contre 14% dans le groupe contrôle). Enfin, l'admission en réanimation était supérieure pour le groupe AINS (21% contre 4% dans le groupe contrôle) et la durée d'hospitalisation a été également plus longue pour le groupe AINS (11 +/- 7,9 j) que pour le groupe contrôle (6,7 +/- 4,3 j). En revanche, la mortalité hospitalière n'a pas été significativement impactée par la prise d'AINS. (102)

De nombreux arguments existent donc en faveur du risque d'aggravation de la PAC et de l'apparition de complications comme un abcès pulmonaire et un empyème. D'autres facteurs de risque peuvent également s'ajouter à celui-ci, certains étant non modifiables, comme l'âge, le sexe, certaines comorbidités, etc... Or, les AINS sont eux un facteur de risque de morbidité qui est cependant modifiable, de même que l'antibiothérapie inadaptée, jugée premier facteur de risque modifiable d'après une étude de VOIRIOT et al. (58) En effet, comme le cite cette étude, les AINS sont fréquemment utilisés par les patients dans les premiers symptômes de la PAC alors qu'aucune recommandation de traitement en leur faveur n'a été établie, et qu'aucun bénéfice n'a été démontré comparativement au Paracétamol, ce dernier étant l'antalgique de première intention. (58). La prise d'AINS dans le cadre d'une PAC, qu'il s'agisse d'une population pédiatrique ou adulte, entraîne donc un risque de complications infectieuses pleuro-parenchymateuses multiplié par 2 à 8, autrement dit un risque non négligeable. (103)

2.4. Infections neurologiques

Dans cette partie, trois types d'infections neurologiques sont abordés : l'empyème intracrânien, l'abcès cérébral et la méningite. Le diagnostic, le traitement et les possibles séquelles de l'empyème et de l'abcès cérébral présentant des similitudes en de nombreux points, ces éléments communs sont donc abordés dans cette partie. La méningite, différant des deux autres types d'infections, est abordée séparément.

A propos de l'empyème intracrânien et de l'abcès cérébral, concernant d'une part le diagnostic, celui-ci repose principalement dans les deux types d'infections sur l'imagerie cérébrale. En effet, la clinique étant peu spécifique et non systématiquement présente, le scanner est très souvent utilisé. Il a l'avantage de pouvoir être réalisé en urgence, ce qui est important lorsqu'on suspecte un empyème intracrânien ou un abcès cérébral, afin de débiter au plus vite le traitement. L'IRM occupe également depuis ces dernières années une place de choix dans ce domaine ; en effet, c'est l'examen désormais couramment utilisé pour le suivi de l'évolution de l'infection. L'IRM permet en effet dans certaines situations d'être plus efficace que le scanner, en revanche, elle n'est pas forcément utilisable en urgence, ce qui est un inconvénient et ce qui explique que le scanner occupe toujours une place importante dans le diagnostic de ces infections neurologiques. L'électroencéphalogramme est aussi un examen important, la présence d'anomalies étant fréquente. (104) (105) (106)

D'autre part, concernant le traitement de ces infections, il y a plusieurs années, l'acte chirurgical était incontournable. Mais les pratiques ont évolué, et ce n'est plus nécessairement le cas aujourd'hui. Ce geste invasif permet cependant d'identifier le germe en cause afin d'adapter l'antibiothérapie, et si cette dernière n'est pas suffisante, d'évacuer la collection suppurée. En effet, actuellement, la priorité thérapeutique est laissée au traitement médical, autrement dit à l'antibiothérapie. Comme pour tout type d'infection grave, une antibiothérapie probabiliste est débutée dès que possible, à fortes doses sur une durée de plusieurs semaines. Puis, dès les résultats de l'antibiogramme, le traitement est adapté selon le ou les germes impliqués. L'antibiothérapie doit posséder une bonne diffusion cérébrale, et la voie parentérale sera donc

privilegiée au moins dans les premiers temps. L'imagerie est effectuée très régulièrement jusqu'à obtention d'une amélioration, tout comme le traitement antibiotique, et les signes cliniques doivent alors disparaître, ainsi que les signes biologiques de l'inflammation et de l'infection. La porte d'entrée infectieuse doit bien évidemment aussi être traitée. (105)

Il est à noter que ces infections neurologiques peuvent entraîner des séquelles, se traduisant notamment par un déficit neurologique focal, une hydrocéphalie communicante ou encore des crises d'épilepsie. Ainsi, des traitements supplémentaires peuvent être administrés en fonction des symptômes, tels que des anticonvulsivants pour les crises d'épilepsie, des corticoïdes visant à réduire l'œdème cérébral, ou encore des héparines dans le but de lutter contre une éventuelle thrombose veineuse cérébrale. Il existe aussi un risque léthal important, qui s'explique en partie par la localisation de l'infection et le retard au diagnostic, et donc le retard de prise en charge. En effet, ces infections neurologiques restent des infections difficiles à détecter avec une clinique parfois pauvre. La prise en charge par l'antibiothérapie a cependant réussi à diminuer leur gravité, tout en évitant un geste chirurgical invasif, qui ne se révélait pas nécessairement plus efficace. L'imagerie joue également un rôle important dans le diagnostic et dans le suivi de l'infection. Dans les deux cas, la prise en charge précoce de l'infection est un facteur de bon pronostic. (104) (105) (106)

2.4.2. Empyèmes intracrâniens

Un empyème intracrânien se définit comme la présence d'une collection suppurée extra-cérébrale qui se développe dans l'espace sous-dural (entre la dure-mère et la face externe de l'arachnoïde) ou extra-dural (entre les os du crâne et la dure-mère) : on parle alors respectivement d'empyème sous-dural et extra-dural. Il s'agit d'une infection bactérienne rare, qui vient généralement compliquer une infection ORL d'origine (sinusite, otite, etc...). De par sa localisation, l'empyème intracrânien est une urgence thérapeutique et engage le pronostic vital du patient si une prise en charge adéquate n'est pas rapidement instaurée. (105)

Au niveau clinique, les empyèmes sous-duraux se développent progressivement, sur plusieurs jours. Des symptômes classiques et non spécifiques peuvent apparaître comme des céphalées, ainsi qu'une fièvre alors qu'un traitement antibiotique est souvent déjà mis en place suite à l'infection ORL de base (généralement une sinusite) à partir de laquelle se développe l'empyème. Ces symptômes non spécifiques peuvent être reliés à la sinusite, et le diagnostic d'empyème est alors difficile à établir. Ce n'est qu'après un délai de plusieurs jours à plusieurs semaines que des symptômes plus caractéristiques mais également plus sévères vont survenir ; en effet, des crises épileptiques (focales ou généralisées) ainsi qu'une hypertension intracrânienne et un syndrome infectieux (déjà présent dans la sinusite) vont apparaître. La manifestation de ces signes neurologiques est bien souvent causée par une thrombophlébite corticale. (105) L'empyème extra-dural, quant à lui, se manifeste très peu et évolue

insidieusement. Il y a en effet peu de symptômes, et aucune aggravation neurologique brutale comme on peut le voir dans l'empyème sous-dural. Cela entraîne donc une évolution défavorable de la pathologie, par retard voire absence de diagnostic et de prise en charge thérapeutique. La fièvre n'est pas forcément présente, et les céphalées à elles-seules ne suffisent pas forcément à alerter de la gravité de la situation. Dans les deux types d'empyèmes, on retrouve donc une porte d'entrée infectieuse (ORL le plus souvent), et parfois une fièvre et une altération de l'état général, mais non constantes car l'antibiothérapie concomitante peut masquer ces symptômes, et non alertes car ces symptômes peuvent être rattachés à l'infection ORL d'origine. (105)

Le rapport d'expertise de Pharmacovigilance des CRPV de Tours et Marseille (56) avait retrouvé, parmi les 844 cas de complications infectieuses bactériennes graves liés à l'Ibuprofène ou au Kétoprofène, 27 cas d'infections graves du SNC dont 15 cas d'empyèmes cérébraux (sous et extra-duraux), ces derniers étant survenus dans 75% des cas chez des enfants. La prise de l'AINS était motivée par la présence de céphalées, associées à une sinusite ou une otite moyenne aiguë la plupart du temps, à noter qu'une antibiothérapie était prescrite et prise de façon concomitante avec l'AINS dans 30% des cas. Comme pour la plupart des infections abordées précédemment, les germes en cause semblent être majoritairement des Streptocoques et en particulier *Streptococcus pneumoniae*. (56)

Au niveau pharmacoépidémiologique, une étude de NICOLLAS et al. (2020) (107) a analysé la relation entre la prise d'AINS et l'apparition d'une complication intracrânienne et/ou orbitaire en cas de sinusite fronto-ethmoïdale aiguë chez l'enfant. Cette étude a été réalisée dans 4 hôpitaux français pendant 2 ans, sur 120 enfants (30 exposés comparés à 90 non exposés). Il a été retrouvé que l'incidence des complications locorégionales était significativement plus élevée dans le groupe exposé à un AINS (A) que dans le groupe non exposé (B) (RR = 4,8 ; IC : 1,76–12,84). Le groupe A présente un risque accru de complications purement intracrâniennes (RR = 3,08 ; IC = 1,24–7,65), mais pas de complications purement intra-orbitaires (RR = 2,2 ; IC = 0,921–5,039). La conclusion de l'étude aboutit, par mesure de précaution, à l'éviction préférentielle des AINS en cas de suspicion ou de confirmation de sinusite aiguë chez l'enfant, afin d'éviter tout risque de complications. (107)

2.4.3. *Abcès cérébraux*

L'abcès cérébral est défini comme une suppuration intracrânienne qui va former une cavité, ce qui le différencie de l'empyème intracrânien, qui comme vu ci-dessus, se développe dans une cavité préexistante. (104)

L'abcès cérébral se rapproche en de nombreux points de l'empyème intracrânien. En effet, dans la moitié des cas, l'abcès se développe à partir d'un foyer infectieux ORL telles que la sinusite, l'otite ou encore une infection bucco-dentaire, non correctement prises en charge d'un point de vue thérapeutique, et qui vont donc se compliquer et se disséminer, pouvant alors aboutir à ce type d'infection du SNC. Les germes majoritairement responsables sont les Streptocoques (40% des cas), mais aussi les germes anaérobies. (104) D'un point de vue clinique, la

symptomatologie est variable mais proche de l'empyème intracrânien ; on retrouvera donc des céphalées, parfois accompagnées de nausées et vomissements, qui peuvent entraîner une erreur de diagnostic ou une sous-estimation de la gravité de la pathologie s'il s'agit du seul symptôme apparent, du fait de l'absence de spécificité. Des signes neurologiques peuvent aussi se manifester, telles que des crises épileptiques, ainsi qu'une fièvre, non systématiquement présente. Enfin, un œdème papillaire est retrouvé dans 25% des cas, grâce à l'examen du fond d'œil. La présence de céphalées, vomissements et convulsions peut être le témoin d'une hypertension intracrânienne. (104) (106)

Concernant les données de pharmacovigilance, le rapport d'expertise de 2019 (56) avait identifié 3 cas d'abcès cérébraux sur les 27 cas d'infections graves du SNC recensés avec l'Ibuprofène et le Kétoprofène. Les caractéristiques de ces cas rapportés sont sensiblement les mêmes que pour l'empyème intracrânien. Le contexte de prise de l'AINS était un abcès dentaire, une otite moyenne aiguë (avec antibiothérapie associée) et une sinusite. (56)

A nouveau, comme pour le cas de l'empyème intracrânien, la littérature ne recense que peu de données. Nous retrouvons l'étude citée plus haut de NICOLLAS et al. (2020) (107). Un cas a été publié par REVOL et al. en 2003. (108) Il s'agissait d'un patient de 26 ans, hospitalisé pour cellulite cervico-faciale dix jours après une extraction de dent de sagesse, suite à laquelle avait été prescrit un AINS. Le patient a ensuite présenté une amélioration clinique suivie d'un abcès pulmonaire et d'un abcès intracérébral. La cellulite cervico-faciale s'est donc dans ce cas compliquée au niveau cérébral, potentiellement favorisée par la prise concomitante d'AINS sur une porte d'entrée bucco-dentaire. (108)

2.4.4. Méningites bactériennes

Les AINS semblent impliqués dans différents mécanismes concernant l'apparition et/ou l'aggravation des méningites. En effet, on distingue d'une part l'aggravation d'une infection bactérienne souvent ORL en méningite bactérienne, et d'autre part, l'apparition d'une méningite aseptique se manifestant suite à la prise d'un AINS (en particulier l'Ibuprofène) sur terrain particulier (patient souffrant de Lupus Erythémateux Disséminé le plus souvent). (109) (110) Cet effet indésirable est mentionné dans le RCP.

Concernant l'aggravation infectieuse de la méningite bactérienne causée par la prise d'AINS, étant le sujet qui nous intéresse dans ce travail, la méningite bactérienne se définit comme la présence de bactéries dans le Liquide Céphalo-Rachidien (LCR), ce dernier étant normalement stérile. Il en découle alors un risque vital pour le patient, d'une part car la méningite expose à un risque de septicémie qui met donc en jeu le pronostic vital, et d'autre part car elle expose aussi à de graves complications pouvant toucher le SNC. En effet, c'est une pathologie fréquente et qui peut se révéler foudroyante. La méningite bactérienne peut être causée par plusieurs germes, les trois principaux étant *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* que l'on retrouve fréquemment dans les méningites bactériennes pédiatriques, et enfin *Neisseria meningitidis*. Mais la méningite bactérienne peut aussi se révéler être une complication d'une autre infection bactérienne sous-jacente ; en effet, on distingue également

les méningites par infection de voisinage, s'agissant principalement d'infections ORL, comme l'otite moyenne aiguë, la sinusite ou plus rarement un foyer dentaire, qui vont alors se disséminer et contaminer les méninges par voie veineuse. La pénétration des bactéries dans le LCR, la réaction inflammatoire engendrée par le système immunitaire et la formation d'un œdème cérébral par afflux d'eau vont aboutir à trois conséquences de la méningite ; l'apparition d'une hypertension intracrânienne, de troubles circulatoires (liés à la vascularite inflammatoire thrombogène et à la compression causée par l'œdème cérébral), et de lésions neuronales (causées entre autres par la réaction inflammatoire intense). La méningite bactérienne, qu'elle soit spontanée ou causée par une infection sous-jacente, présente les mêmes signes cliniques caractéristiques ; fièvre élevée précédant les autres symptômes, irritabilité, léthargie, nausées, vomissements, céphalées, photophobie, raideur méningée et troubles comportementaux. Chez les nourrissons, la présence de crises convulsives sans cause apparente, d'hypotonie, de somnolence ou encore d'un refus alimentaire peut également faire suspecter une méningite. Le tableau clinique apparaît en principe entre 36 à 48 heures, mais peut mettre plus de temps à s'installer, ou au contraire être brutal (quelques heures), ce qui relève alors d'une urgence vitale. Concernant le diagnostic, la ponction lombaire et l'analyse du LCR sont incontournables en cas de suspicion de méningite bactérienne. Le traitement de la méningite consiste en une antibiothérapie en urgence (voie intraveineuse) et à fortes doses, d'abord probabiliste puis adaptée aux germes identifiés. La précocité de l'administration de l'antibiothérapie conditionne entre autres le pronostic de la méningite. D'autres traitements complémentaires peuvent être administrés selon les symptômes ; parmi les corticoïdes, la dexaméthasone occupe une place de choix afin de lutter contre la sécrétion de médiateurs inflammatoires et contre l'œdème cérébral. Des anticonvulsivants peuvent aussi être prescrits en cas de crises convulsives. Enfin, des antipyrétiques peuvent être administrés, mais réservés à une fièvre très élevée et/ou mal tolérée, qui pourrait aggraver certains symptômes comme les convulsions. Le Paracétamol est à privilégier. (109)

Dans l'enquête de pharmacovigilance de 2019 (56) sont retrouvées, parmi 27 cas d'infections graves du SNC, 9 méningites ou méningo-encéphalites bactériennes (8 cas liés à l'Ibuprofène et 1 cas lié au Kétoprofène). Ces dernières apparaissent dans la plupart des cas chez les adultes et sont le plus souvent dues au Pneumocoque. La motivation de la consommation d'un AINS dans ces cas repose principalement sur des symptômes liés à une otite moyenne aiguë ou encore dans le cas de céphalées. Malgré la présence d'une antibiothérapie dans la moitié des cas, la méningite bactérienne aggravée par la prise d'AINS a abouti à la présence de séquelles ou au décès du patient. (56)

2.5. Pyélonéphrite

La pyélonéphrite est définie comme une infection bactérienne des voies urinaires hautes et notamment du parenchyme rénal. La pyélonéphrite est la principale complication d'une infection urinaire basse, ou cystite, non traitée correctement. En l'absence d'une antibiothérapie efficace, le pathogène responsable de la cystite peut alors migrer et coloniser les voies urinaires hautes. Concernant les pathogènes en cause, on retrouve principalement des entérobactéries et

notamment *Escherichia Coli*, principale bactérie responsable de cystites. La pyélonéphrite présente un tableau clinique assez caractéristique ; en effet, on retrouvera une fièvre associée à une douleur lombaire unilatérale la plupart du temps. La réalisation d'un Examen Cytobactériologique des Urines (ECBU) qui se révélera positif confirmera le diagnostic. Le traitement repose principalement sur une antibiothérapie dans un premier temps probabiliste puis adaptée secondairement aux résultats de l'antibiogramme. (111)

La pyélonéphrite est la principale complication de la cystite, mais peut également elle-même se compliquer si l'antibiothérapie n'est pas adaptée ou suffisamment efficace ; en effet, la pyélonéphrite peut donner lieu à différents types de complications, et notamment à une insuffisance rénale, un abcès rénal ou encore un sepsis sévère. Certains facteurs de risque sont à prendre en compte et nécessitent alors une hospitalisation urgente si une pyélonéphrite se manifeste sur ces terrains fragiles : rein unique, présence de comorbidités, etc... (111)

Dans la littérature, actuellement peu d'études sont retrouvées sur la prise d'AINS au cours d'une cystite pouvant alors favoriser la complication en pyélonéphrite, ou encore au cours de la pyélonéphrite en elle-même. Quelques études ont comparé, dans la prise en charge thérapeutique de la cystite non compliquée, l'administration classique d'une antibiothérapie adaptée comparativement à l'administration d'un AINS dans le but de trouver des alternatives à l'antibiothérapie afin de limiter son utilisation pour diminuer le risque de résistance bactérienne. Ainsi, une première étude publiée par GAGYOR et al. (2015) (112) a évalué l'utilisation de l'Ibuprofène dans le traitement des cystites non compliquées. Cette étude a été réalisée sur 248 femmes réparties en 2 groupes : traitement par une dose de Fosfomycine ou Ibuprofène 3x400 mg pendant 3 jours. Une antibiothérapie additionnelle pouvait être prescrite si nécessaire. Les résultats ont montré que le traitement initial par Ibuprofène réduisait le nombre global de cures d'antibiotiques chez les femmes ayant une infection urinaire initiale non compliquée de 67%, comparativement à une antibiothérapie immédiate par Fosfomycine mono dose. Toutefois, cette stratégie avait conduit à plus de cas de pyélonéphrite (5 cas vs 1, p=0.12). (112)

Un autre essai clinique randomisé a été publié en 2017 par KRONENBERG et al. (113) et a comparé l'administration chez des patientes atteintes de cystite non compliquée de Norfloxacin dans un premier groupe et de Diclofénac dans un second groupe. Il s'agissait d'un essai clinique randomisé, réalisé en double aveugle ayant inclus 253 femmes (133 dans le groupe Diclofénac et 120 dans le groupe Norfloxacin). Il en résulte que le délai moyen avant la disparition des symptômes de la cystite était plus long chez le groupe ayant reçu le Diclofénac (4 jours) comparativement au groupe avec la Norfloxacin (2 jours). De plus, un diagnostic de pyélonéphrite a été posé chez six patientes du groupe Diclofénac, tandis que le groupe Norfloxacin n'a eu aucun cas de pyélonéphrite (p=0.03). Les conclusions de cette étude étaient que le Diclofénac était moins efficace que la Norfloxacin pour soulager les douleurs liées à l'infection urinaire et qu'il semblait être associé à une augmentation du risque de survenue de pyélonéphrite. (113)

L'ensemble de ces données, bien que limitées, sont évocatrices d'une augmentation possible du risque de complication infectieuse de la cystite en pyélonéphrite par les AINS. D'autres études sont toutefois nécessaires pour explorer davantage cette hypothèse.

2.6. Sepsis

Le sepsis est une manifestation de l'organisme face à la généralisation d'une infection, caractérisée par une réaction inflammatoire systémique excessive. En effet, tous les types d'infections peuvent, dans leurs formes les plus graves, atteindre à un stade avancé la circulation générale, et ainsi coloniser entièrement l'organisme, ce dernier tentant alors de réagir pour éradiquer le pathogène en cause : c'est le sepsis. Le choc septique fait suite au sepsis. Le sepsis est donc une urgence absolue puisqu'il engage le pronostic vital : le traitement va alors reposer sur une antibiothérapie précoce et lourde, ainsi que sur des traitements permettant de maintenir les fonctions hémodynamiques et respiratoires. Le contrôle de l'origine de l'infection va également être un enjeu déterminant dans l'évolution du sepsis. Le sepsis, sans prise en charge efficace, peut alors aboutir à la défaillance d'un ou plusieurs organes (insuffisance rénale, insuffisance respiratoire, hypotension artérielle, etc...) causée par la diminution voire la chute de la perfusion tissulaire. Le choc septique est associé à un sepsis sévère accompagné d'une hypotension artérielle ne s'améliorant pas malgré les gestes de correction mis en place, ainsi que d'une augmentation importante de la concentration de lactates entraînant donc une acidose métabolique. (114) (115)

Des critères basiques peuvent permettre d'identifier les patients souffrant de sepsis : il s'agit du score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). Dans ce score SOFA, des critères simplifiés sont déterminés pour une utilisation en routine (on parle alors de score quick SOFA) : on notera comme cité plus haut une hypotension artérielle avec pression artérielle systolique inférieure ou égale à 100 mm Hg, une tachypnée avec fréquence respiratoire supérieure à 22/min et la présence d'une confusion. Lorsqu'au moins deux de ces critères se manifestent, cela signe un mauvais pronostic et nécessite donc une prise en charge urgente. Il faut bien sûr tenir compte, avec ces critères, de l'état basal du patient (tension artérielle habituelle, état de confusion déjà présent avant le sepsis, etc...). (114) (115)

Concernant le lien possible entre AINS et aggravation d'une infection jusqu'au stade de sepsis, on peut déjà noter que tous les types d'infections potentiellement aggravés par les AINS et abordés jusqu'ici, qu'il s'agisse d'infections au niveau de la sphère cutanée, ORL, ou encore neurologique, présentent le même risque d'entraîner un sepsis dans les cas les plus graves, si d'une part la réponse du système immunitaire est inefficace voire absente, et d'autre part si la prise en charge est tardive et/ou inadaptée (manque de symptômes spécifiques et alarmants, retard de diagnostic, retard de traitement, etc...).

Dans le rapport d'expertise de Pharmacovigilance (56), sur les 844 cas d'aggravation d'infection liés à la prise d'Ibuprofène ou de Kétoprofène, on retrouve 44 cas de sepsis sévères, majoritairement sous Ibuprofène. Le point de départ est une infection d'aspect bénin, comme la varicelle, une pathologie ORL, ou encore une douleur banale dans la plupart des cas, qui motive la prise d'AINS par le patient. On note aussi qu'une antibiothérapie est associée dans 15% des cas. Dans ces cas, le sepsis touchait surtout des enfants et adultes jeunes, et l'AINS était alors pris sur une durée très courte (en moyenne 2 jours de traitement). Là encore, dans

plus de la moitié des cas de sepsis, le même germe était incriminé, à savoir le Streptocoque β -hémolytique du groupe A. Le décès du patient est la conséquence du sepsis dans la plupart des cas, et en pédiatrie, un tiers des décès font suite à la prise d'AINS dans le cadre d'une varicelle. (56)

Au niveau pharmacoépidémiologique, une étude observationnelle sur 1425 patients publiée par LEE et al (2012) (116) a montré que chez les patients souffrant de sepsis, l'administration d'AINS ou de Paracétamol dans le cadre de la fièvre était associée à l'augmentation de la mortalité. Au contraire, dans le groupe des patients ne souffrant pas de sepsis, ces médicaments ne semblent pas associés à ce risque. Les auteurs ont cité plusieurs hypothèses : l'action antipyrétique en elle-même supprimant l'effet bénéfique de la fièvre sur les virus ou les bactéries, ou encore la toxicité propre des AINS ou du Paracétamol chez les patients septiques à type d'hypotension et de dysfonction rénale. (116)

Mais plusieurs études contradictoires montrent que l'administration d'AINS et en particulier de l'Ibuprofène (notamment par voie intraveineuse) peut toutefois être réalisée dans la prise en charge thérapeutique du sepsis. En effet, deux études, la première de HAUPT et al. (1991) (117) et la seconde de MORRIS et al. (2010) (118), abordent le sujet de l'utilisation de l'Ibuprofène comme traitement de la fièvre due au sepsis. Dans les deux articles, il est noté que l'Ibuprofène, en plus d'avoir une efficacité sur la fièvre, était bien toléré sans aggravation du pronostic du sepsis et sans augmentation de la mortalité. (117) (118)

L'utilisation des AINS en cas de sepsis semblent donc discutée, associant une potentielle efficacité dans le traitement de la fièvre, mais entraînant en contrepartie un risque potentiel d'aggravation de l'infection et d'effets indésirables graves (au niveau rénal notamment), le patient souffrant de sepsis présentant déjà un terrain très fragile.

2.7. Aggravation des infections à Streptococcus β -hémolytique du groupe A (*Streptococcus pyogenes*)

Dans les différents types d'infections détaillés précédemment, un germe semble ressortir tout particulièrement : le *Streptococcus pyogenes*.

Si l'on reprend le rapport de pharmacovigilance de 2019 (56), il peut être constaté que bon nombre de cas d'infections graves rapportés incriminent le *Streptococcus pyogenes*. En effet, c'est le germe principalement incriminé dans les cas de fasciite nécrosante (87%) mais aussi dans les cas de sepsis (59%) avec Ibuprofène, ces deux types d'infections témoignant d'une gravité importante et évoluant fréquemment et rapidement vers le décès. (56)

Ce germe est un pathogène strictement humain, pouvant présenter des signes cliniques très hétérogènes selon l'infection et l'individu (variant de l'état asymptomatique à l'état mettant en jeu le pronostic vital). (56)

Afin de tenter d'expliquer cet effet particulier des AINS sur ce germe, plusieurs études in vitro et in vivo ont été publiées. C'est le cas de l'étude de WENG et al. (2010) (63), qui a comparé sur des souris infectées par le *Streptococcus pyogenes* l'évolution de l'infection sur un groupe traité par Ibuprofène et un groupe non traité. Il a pu être observé que le taux de mortalité à 10 jours était supérieur chez les souris traitées par Ibuprofène (70% contre 0% dans le groupe non traité). Chez les souris traitées par Ibuprofène, il a aussi pu être mis en évidence un taux de macrophages présents au niveau du site de l'infection plus élevé ainsi que des lésions tissulaires plus étendues, et enfin des concentrations tissulaires de médiateurs pro-inflammatoires (notamment IL-6 et TNF α) plus élevées. (63) Une seconde étude in vivo, celle de HAMILTON et al. (2014) (64), a également étudié cet effet sur des souris infectées par le *Streptococcus pyogenes*, mais avec cette fois-ci trois AINS : le Kétorolac, l'Ibuprofène et l'Indométacine, un groupe étant donc traité par l'un de ces AINS et l'autre groupe témoin ne recevant pas d'AINS, et les deux groupes étant traités par antibiotique. Là encore, dans le groupe ayant reçu un AINS, on pouvait relever une mortalité plus élevée et une diminution de l'efficacité de l'antibiotique administré. (64) Ces deux études convergent donc vers une augmentation de la sévérité des infections à *Streptococcus pyogenes* par les AINS avec les mécanismes évoqués dans l'étude de WENG et al. (63), et malgré la présence d'une antibiothérapie, cela n'améliore pas le pronostic de l'infection car l'AINS diminue ou retarde l'effet de l'antibiotique. (63) (64) Il a donc été vu précédemment que les AINS pouvaient masquer la réaction inflammatoire, ce qui entraînait un retard de diagnostic et de prise en charge laissant alors libre cours au développement de l'infection, mais dans le cas précis d'une infection à *Streptococcus pyogenes*, il faut aussi ajouter à ce mécanisme l'effet propre des AINS qui augmente la gravité de cette infection. En effet, comme expliqué dans l'étude in vitro de BRYANT et al. (2006) (119), certains AINS et principalement l'Ibuprofène semblent altérer la régénération musculaire, cet effet entraînant alors une augmentation de la vimentine, cette protéine jouant un rôle important dans l'adhésion des Streptocoques, cette adhésion permettant alors la bonne diffusion et prolifération bactérienne ; ainsi, ce mécanisme pourrait expliquer le rôle de l'Ibuprofène dans la dissémination et l'aggravation des infections à *Streptococcus pyogenes*, rendant alors insuffisamment efficace l'antibiothérapie face à l'extension de l'infection. (119)

Au niveau pharmacoépidémiologique, deux études ont spécifiquement porté sur les infections à *Streptococcus pyogenes* associées à l'exposition aux AINS. L'étude de FACTOR et al (2005) (120) qui est une étude cas/témoins américaine a étudié les facteurs de risque d'infection invasive à Streptocoque hémolytique du groupe A (IISA). Ont été inclus des enfants de moins de 18 ans porteurs d'une IISA isolée d'un site normalement stérile, (sang, LCR, liquide pleural, péritoine, péricarde, articulation, site chirurgical...) ayant été recrutés entre 1997 et 1999 à partir des résultats bactériologiques. La famille était interrogée rétrospectivement sur plusieurs facteurs de risque d'IISA dont la prise d'AINS qu'elle soit régulière ou qu'elle ait débuté dans les deux semaines précédant la date index (diagnostic pour les cas). L'étude a inclus 38 cas : 18 bactériémies, 6 cellulites, 4 arthrites, 1 fasciite nécrosante, 1 pneumonie, 1 otite, 1 péritonite, 1 abcès d'appendicite. Parmi les facteurs de risque, la consommation récente d'AINS était de 24% chez les cas et 9% chez les témoins (OR 3.15 [1.07-9.29], soit en analyse multivariée (ORa 10.64 [2.08-54.61])) alors que la consommation de corticoïdes est identique dans les deux groupes. Dans cette étude, la consommation d'AINS est associée à une augmentation du risque

d'IISA chez l'enfant. Les biais évoqués sont un biais protopathique, les témoins n'ayant pas d'infection, et le biais de mémorisation (interrogatoire des parents). (120)

L'étude de LAMAGNI et al. (2009) (121) est une étude observationnelle anglaise ayant inclus 3775 infections sévères sur 2 ans. Plusieurs facteurs de risque d'IISA ont été recherchés à partir d'un questionnaire type dont la prise d'AINS. Les auteurs indiquent que chez les patients porteurs d'une fasciite nécrosante, la prise d'un AINS est positivement associée à la survenue d'un choc streptococcique (28% vs 8%, $p < 0.001$). L'analyse multivariée a mis en évidence comme facteur de risque de choc toxique l'âge, l'alcoolisme (OR 2), le sérotype emm/M3 (OR 3.20) et la prise d'AINS (OR 3 [1.3-6.93]). (121)

L'ensemble de ces éléments convergent en faveur d'un rôle délétère des AINS dans les infections induites par ce Streptocoque qui devraient donc conduire à déconseiller fortement leur prise dans ces situations.

2.8. Infection à COVID 19

Depuis le début de l'année 2020, le monde entier doit faire face à une pandémie due à un virus appartenant à la famille des Coronavirus, le Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2). Cette pandémie, dénommée alors COVID-19 (pour Coronavirus Disease 2019) a débutée en décembre 2019, dans la région de Wuhan en Chine, avant de se répandre progressivement sur tous les continents, permettant alors sa caractérisation à juste titre de pandémie. Sur le plan clinique, la maladie peut être asymptomatique mais également d'évolution fatale. La majorité des patients infectés présentent des symptômes non spécifiques et peu graves, à titre de toux, fièvre, anosmie, agueusie, myalgie, céphalée et fatigue ; d'autres patients peuvent présenter des symptômes plus graves, comme une dyspnée ; enfin, un tableau clinique sévère peut se manifester chez une minorité de patients mais entraînant alors un mauvais pronostic, tel qu'une insuffisance respiratoire, une insuffisance multiorganique ou encore un sepsis, menaçant alors le pronostic vital. Certains patients présentant un terrain fragile sont alors plus à risque de complications et notamment de décès par la COVID-19 ; cela concerne principalement les sujets âgés de plus de 65 ans, mais aussi les personnes présentant des comorbidités (hypertension artérielle, diabète) notamment respiratoires (asthme, Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO)), ou un terrain d'immunodépression (cancers, certains traitements comme les corticoïdes ou les immunosuppresseurs). (122)

Concernant le mode de transmission de la COVID-19, il repose sur la transmission respiratoire interhumaine. Il semblerait que le site de fixation du virus dans l'organisme correspondrait en fait aux récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II, au niveau des cellules épithéliales pulmonaires. La personne infectée, de par la production de gouttelettes respiratoires, transmet alors le virus notamment lors d'un contact étroit et prolongé avec l'hôte. Le virus pouvant également résister quelques heures en moyenne sur les surfaces, le contact de l'hôte avec ces surfaces infectées suivi d'un contact avec son visage peut également entraîner l'infection par la COVID-19. (122)

La COVID-19 a fait l'objet de nombreuses études publiées à ce sujet depuis son expansion mondiale. Beaucoup de recherches quant à son mode d'apparition, de transmission, ses symptômes, ses complications, etc... ont été menées, ainsi que sur les possibles solutions thérapeutiques à envisager, mais aussi les classes médicamenteuses à éviter dans ce contexte car potentiellement à risque d'aggraver la maladie. C'est le cas notamment des corticoïdes (AIS) et des AINS.

En effet, comme vu précédemment, si l'on reprend le potentiel risque des AINS dans l'aggravation d'infections notamment pulmonaires, et en particulier la pneumonie aiguë communautaire, cela s'applique aussi pour le cas de la COVID-19, dont la principale complication est l'atteinte pulmonaire.

Concernant les données expérimentales à propos du rôle des AINS dans les infections à COVID-19, nous pouvons citer l'étude de QIAO et al (2015) (123) qui avait montré le rôle de l'Ibuprofène sur l'amélioration de la fibrose cardiaque chez des rats atteints du diabète de type 1, en lien avec une augmentation de l'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II par l'Ibuprofène. Cette enzyme a été identifiée comme la porte d'entrée du SARS-CoV2 dans la cellule et ainsi comme récepteur à ce virus, et un taux élevé d'expression de cette enzyme semble lié à une susceptibilité plus importante de développer une infection à COVID-19. (124) (125) (126) Ainsi, si l'Ibuprofène favorise l'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II, et que l'augmentation de l'expression de cette enzyme semble être associée à une susceptibilité accrue de développer une infection à COVID-19 (124) (125), alors l'Ibuprofène pourrait favoriser le risque de développer une infection à COVID-19 voire de compliquer cette dernière.

Une analyse des données de pharmacovigilance a été réalisée par les CRPV de Tours et Marseille en mai 2020 et a été mise en ligne sur le site internet de l'ANSM (57). Un total de 37 cas d'infections à COVID-19 associés à la prise d'un AINS a été identifié entre le 18 février et le 12 avril 2020, chez des patients d'âge médian de 55 ans. L'évolution a été pour 13% des cas le décès, pour 38% la mise en jeu du pronostic vital et pour 65%, l'hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation. L'Ibuprofène était l'AINS majoritairement utilisé (59%) suivi du Kétoprofène (16%). Le principal motif de la consommation d'AINS était la toux et la fièvre (42%) ou encore le syndrome grippal (29%), sur prescription dans 54% des cas et en automédication dans 29% des cas. Enfin, 35% des cas avaient un AINS prescrit de façon chronique dans le cas de pathologies rhumatologiques, les autres cas étant donc associés à une prise aiguë d'AINS sur une durée médiane de 5 jours. Les conclusions de ce rapport indiquaient notamment que les caractéristiques cliniques des cas (moins de comorbidités, évolution plus fréquente vers le syndrome de détresse respiratoire) étaient distinctes du profil retrouvé dans les cas français en réanimation décrits par Santé Publique France suggérant que l'exposition à un AINS à la phase précoce de l'infection à SARS-CoV2 a pu contribuer à développer une forme grave de COVID-19. (57)

Dans ce contexte pandémique récent, peu d'études sont publiées. Nous pouvons citer l'étude de RINOTT et al. (2020) (127), qui a comparé rétrospectivement deux groupes de patients touchés par la COVID-19 et présentant une fièvre, traités alors pour le premier groupe par du Paracétamol (n=85) et pour le second groupe par de l'Ibuprofène (n=49). L'étude a permis

d'observer que le groupe exposé à l'Ibuprofène n'a pas présenté de taux plus élevé de mortalité ou de complications respiratoires. (127)

Concernant les recommandations sur l'utilisation des AINS dans le contexte d'une infection à COVID-19, la SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation) et la SFETD (Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur) ont publié un communiqué (128) qui précise que les préconisations à ce sujet diffèrent selon les pays. En effet, alors que certaines instances comme l'Association Canadienne des Pharmaciens et la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis ne suggèrent pas l'éviction totale des AINS en cette période par manque de données à ce sujet, le National Health Service (NHS) au Royaume-Uni et la Direction Générale de la Santé (DGS) en France, malgré le manque de données, préfèrent justement recommander de ne pas utiliser les AINS chez les patients infectés par la COVID, et préconisent d'utiliser de façon préférentielle le Paracétamol. La SFAR et la SFETD s'accordent sur le fait que des patients présentant un traitement anti-inflammatoire chronique ne doivent pas interrompre leur traitement sans avis médical, sur le fait de privilégier le Paracétamol dans toute situation et enfin sur la nécessité d'informer les patients sur les risques et bénéfices des AINS particulièrement en cette période. (128)

En conclusion, du fait du caractère encore récent du virus, d'autres études notamment pharmacoépidémiologiques seront nécessaires pour confirmer le rôle potentiellement délétère des AINS dans le risque d'aggravation d'infections à COVID-19. Néanmoins, par mesure de précaution, il convient de les éviter.

3. Actions de pharmacovigilance concernant le risque infectieux lié aux AINS

L'ANSM a communiqué à plusieurs reprises concernant le risque d'aggravation d'infections sous AINS, ces communications faisant suite à des signalements de pharmacovigilance.

En effet, c'est en 2002 qu'une première enquête de Pharmacovigilance par les CRPV d'Angers et Tours sur ce sujet est réalisée, principalement sur l'utilisation des AINS en pédiatrie dans le cadre d'une varicelle. De nombreux facteurs rendaient impossible l'évaluation du lien entre la prise d'AINS et l'évolution défavorable de ces infections bactériennes cutanées. En mars 2003, la Commission nationale de Pharmacovigilance préconise donc de déconseiller fortement les AINS au cours de la varicelle, du fait d'un potentiel risque d'aggravation d'infection lié à cette classe thérapeutique. Environ un an plus tard, le RCP des spécialités d'AINS ayant une indication pédiatrique a donc été modifié en ce sens, en précisant que le risque infectieux est incertain mais non négligeable, et que les AINS sont donc à éviter en cas de varicelle, pouvant engendrer des complications infectieuses cutanées et des tissus mous extrêmement sévères, comme une fasciite nécrosante. Cette modification du RCP des AINS indiqués chez l'enfant a également été accompagnée d'un communiqué de presse adressé aux professionnels de santé, dans le but d'éviter la prescription d'AINS chez les enfants souffrant de varicelle. (56)

C'est presque 10 ans plus tard, en 2015, que l'ANSM demande une nouvelle enquête aux CRPV suite à l'émergence de nouveaux cas présentant des complications infectieuses sévères voire létales à la suite de la prise d'un AINS pour une fièvre ou douleur dans un contexte d'infection bactérienne débutante. Ce nouveau rapport, présenté le 17 mai 2016, avait mis en évidence 22 décès suite à la prise d'un AINS (Ibuprofène dans la plupart des cas) pour fièvre ou douleur, premiers symptômes d'une infection. Sur ces 22 cas étaient inclus 6 cas pédiatriques, dont 2 pour une varicelle fébrile. Onze cas présentaient eux une infection à Streptocoque bêta-hémolytique du groupe A (SBHA). C'est aussi grâce à ce rapport que des conclusions supplémentaires à celles tirées de l'enquête de 2002 ont pu être apportées ; premièrement, il en a été déduit que les infections cutanées, même si elles demeurent les plus fréquentes, ne sont pas les seules sources de complications infectieuses liées aux AINS : on note aussi les infections pleuropulmonaires. Secondement, le nombre important de cas chez l'adulte permet de préciser que ce type de complication infectieuse favorisée par les AINS n'apparaît pas uniquement sur un terrain de varicelle chez l'enfant. Enfin, certains cas les plus graves ayant abouti au décès de patients ne concernaient pas nécessairement des patients présentant des facteurs de risque. Ce risque concerne donc tout patient, y compris les patients en bonne santé et sans antécédents. A nouveau, suite à ce rapport, plusieurs propositions permettant de réduire ce risque infectieux avaient été émises, et notamment celle de contre-indiquer les AINS indiqués dans la fièvre et/ou la douleur non rhumatologique chez l'enfant présentant une varicelle, et de modifier à nouveau le RCP des spécialités contenant un AINS indiquées dans la fièvre et/ou douleur chez les adultes et enfants afin d'y intégrer le risque de complications bactériennes sévères notamment cutanées mais aussi pulmonaires. Enfin, une large campagne d'information a également été proposée, d'une part pour les professionnels de santé (prescripteurs et pharmaciens) par le biais d'une lettre afin de les informer de ce risque, mais aussi pour les patients (pour eux-mêmes et/ou pour leurs enfants), d'autant plus que l'Ibuprofène est une spécialité en vente libre. A ce propos, la question de lister l'Ibuprofène a également été abordée mais n'a pas été retenue. (56)

Le 18 avril 2019, l'ANSM a communiqué sur une nouvelle enquête de pharmacovigilance, réalisée suite à de nombreux signalements de cas de complications infectieuses en lien avec la prise d'AINS. (129) Cette enquête avait été initiée en juin 2018 et confiée aux CRPV de Tours et Marseille. (56) Les AINS étudiés étaient limités à ceux utilisés le plus largement dans le traitement de la fièvre et de la douleur chez l'adulte et l'enfant: l'Ibuprofène et le Kétoprofène. Les résultats de cette enquête ont été repris dans les différentes parties du précédent paragraphe (2. *Types d'infections sévères sous AINS et fréquence d'apparition*). (56)

Le contexte particulier de la prise d'AINS chez l'enfant dans le cadre d'une varicelle était à nouveau signalé dans ce communiqué de l'ANSM (129), puisqu'une persistance de l'utilisation de cette classe thérapeutique dans le cadre de cette pathologie est notifiée. Là encore, les complications infectieuses notamment la fasciite nécrosante sont connues et peuvent se révéler très sévères. (129)

Le 20 mai 2020, le point d'information d'avril 2019 de l'ANSM est actualisé par un nouveau communiqué (129) informant que l'analyse des cas de complications infectieuses liées à l'Ibuprofène et au Kétoprofène avait été transmise à l'Agence Européenne des Médicaments. Cette analyse européenne a permis de conclure que « la prise d'Ibuprofène ou de Kétoprofène

(par voies orale, rectale ou injectable) peut entraîner, lors de certaines infections, un masquage des symptômes comme la fièvre ou la douleur, conduisant à un retard de prise en charge du patient avec pour conséquence un risque de complications de l'infection » (129), « ce risque a été observé pour des infections bactériennes dans un contexte de varicelle et de pneumonie » (129). Le PRAC (Comité Européen en charge de l'évaluation des risques et de la Pharmacovigilance) a recommandé la modification des documents d'informations (notice, RCP) des médicaments contenant de l'Ibuprofène ou du Kétoprofène afin de spécifier sur ceux-ci le potentiel risque des AINS qui peuvent masquer les symptômes d'une infection bactérienne et ainsi empêcher sa prise en charge précoce, ainsi que la nécessité pour les patients de consulter leur médecin si les symptômes qui ont motivé la prise de l'AINS (fièvre, douleur) persistent ou s'aggravent, mais également si d'autres symptômes infectieux apparaissent. (129) Le rappel de bon usage des AINS, à savoir une durée de traitement la plus courte possible et à la dose minimale efficace, sera également précisé à nouveau. Enfin, dans les documents destinés aux médecins, une recommandation de suivre l'évolution de l'infection si un AINS est prescrit dans ce contexte sera également mentionnée. (129)

A noter que le 17 mars 2020, l'ANSM avait également communiqué sur le bon usage du Paracétamol dans le contexte pandémique COVID-19 en précisant les éléments suivants (130):

« En cas de douleur et/ou fièvre, notamment dans un contexte d'infection, l'ANSM appelle les patients et les professionnels de santé à privilégier l'utilisation du Paracétamol. En effet, les anti-inflammatoires (dont l'Ibuprofène) peuvent masquer une infection et potentiellement avoir un effet aggravant dans certaines situations. Si vous êtes actuellement traité par anti-inflammatoires ou par corticoïdes, n'arrêtez pas votre traitement et rapprochez-vous de votre médecin si nécessaire. » (130)

Enfin, parmi les mesures de minimisation du risque, il est à noter que depuis le 15 janvier 2020, les spécialités contenant du Paracétamol, de l'Ibuprofène ou de l'Acide acétylsalicylique ne peuvent plus être disposées en libre accès dans les pharmacies d'officine ; en effet, ces spécialités restent disponibles sans prescription médicale mais doivent désormais être placées derrière le comptoir de l'officine. (131) Cette mesure permet de renforcer le conseil du pharmacien puisque les patients devront obligatoirement lui demander avant d'obtenir une spécialité concernée par cette mesure ; ainsi, le pharmacien peut poser plus facilement les questions lui permettant de vérifier l'indication, l'absence d'interactions médicamenteuses, de contre-indications, etc... du médicament en question. Cela permet donc de renforcer le bon usage de ces médicaments couramment utilisés mais pouvant présenter des risques importants s'ils sont utilisés de manière inadéquate. (131)

III. Travail personnel

1. Contexte

Comme nous l'avons vu précédemment, les AINS sont une classe pharmacologique largement utilisée, de façon aiguë ou chronique, sur prescription ou en automédication. L'utilisation de ces médicaments peut exposer le patient à un risque d'effets indésirables potentiellement sévères, notamment s'ils sont utilisés dans des situations pathologiques prédisposantes, telles que les infections bactériennes.

Le rôle du pharmacien d'officine est primordial dans la prévention de ces risques puisqu'il est le dernier et parfois le seul rempart avant la prise d'un AINS par un patient. Il ne peut toutefois exercer ce rôle que s'il est parfaitement informé des risques encourus. C'est ce que nous avons voulu évaluer en 2020 concernant le risque d'aggravation des infections sous AINS.

2. Objectif

L'objectif de cette étude est d'évaluer d'une part le niveau de connaissance des pharmaciens d'officine et des étudiants en pharmacie (5^{ème} et 6^{ème} année de Pharmacie) de Bourgogne Franche-Comté concernant le potentiel risque infectieux lié aux AINS et d'autre part de mesurer l'impact du communiqué de l'ANSM de 2019 à ce sujet sur la pratique des pharmaciens et étudiants.

3. Matériel et méthode

Cette étude a été réalisée via une enquête de type auto-questionnaire généré via *Google Form* et transmis par courriel aux participants.

3.1. Le questionnaire

Le questionnaire comportait 3 questions portant sur les caractéristiques du participant et 11 questions sur les AINS (Cf Annexe). Le même questionnaire a été adressé à tous les participants, pharmaciens d'officine et étudiants.

Les 3 premières questions permettaient de recueillir :

- Le statut du répondeur (Etudiant PH5 / Etudiant PH6 / Pharmacien diplômé exerçant en officine).

- pour les pharmaciens diplômés exerçant en officine : l'identification de la pharmacie d'officine (nom ou adresse de celle-ci)
- La tranche d'âge du répondeur (« 20-30 ans », « 30-40 ans », « 40-50 ans », « 50-60ans » et « > 60 ans »).

Les 6 questions suivantes concernaient l'évaluation des habitudes de délivrance des AINS au comptoir. Ces questions pouvaient être des questions ouvertes (réponse libre), des questions fermées (réponse par Oui / Non) ou des questions à choix multiples. Les six questions étaient les suivantes :

Question 1 : A quelle fréquence en moyenne estimez-vous délivrer un AINS (automédication et prescription médicale) ?

- Plusieurs fois par jour
- 1 fois par jour
- 1 à 3 fois par semaine
- Moins d'une fois par semaine

Question 2 : Automédication : en règle générale, les AINS sont-ils plutôt une demande spontanée du patient ou un conseil de votre part ?

- Demande spontanée
- Conseil de votre part

Question 3 : Dans quelles indications délivrez-vous des AINS en automédication ?

- Migraine / Maux de tête
- Douleurs de règles
- Douleurs articulaires
- Angine
- Douleurs dentaires
- Autre :

Question 4 : Essayez-vous systématiquement de connaître l'indication de l'AINS que vous délivrez (automédication et prescription) ?

- Oui
- Non

Question 5 : Quelles questions posez-vous au patient afin de détecter d'éventuelles situations à risque / contre-indications par rapport aux AINS ?

[Réponse libre]

Question 6 : Avez-vous déjà refusé la délivrance d'un AINS à un patient ? Si oui, pour quelle(s) raison(s) ?

- Interaction médicamenteuse avec le traitement chronique du patient (Ex : Anticoagulant, Antiagrégant plaquettaire, Méthotrexate...)
- Contre-indication avec l'état physiopathologique du patient (Ex : Grossesse, Insuffisance rénale, etc...)
- Je n'ai jamais refusé la délivrance d'un AINS à un patient
- Autre :

Enfin, les 4 questions suivantes traitaient plus spécifiquement du risque infectieux lié aux AINS et du point d'information communiqué par l'ANSM le 18 avril 2019. Ces 4 questions, alternant encore une fois entre questions ouvertes, questions fermées et questions à choix multiples, étaient donc :

Question 7 : Avez-vous connaissance du fait que les AINS peuvent être un facteur de risque d'aggravation d'infection bactérienne ?

- Oui
- Non

Question 8A : Avez-vous eu connaissance de l'information de l'ANSM à ce sujet, parue en avril 2019 ?

- Oui
- Non

Question 8B : Si oui, par quel biais avez-vous eu connaissance de cette information ?

[Réponse libre]

Question 8C : Cela a-t-il modifié votre pratique lors de la délivrance d'un AINS ?

- Oui
- Non

Question 8D : Si oui, précisez ce que vous avez modifié dans votre délivrance à ce sujet:

[Réponse libre]

Question 9 : Au comptoir, quelles situations banales peuvent être à risque d'infection grave sous AINS ?

[Réponse libre]

Question 10 : VRAI/FAUX : Pour qu'il y ait un risque infectieux avéré, l'AINS doit être pris de manière systématique pendant au moins 7 jours.

- Vrai
- Faux

Enfin, la dernière question portait plus particulièrement sur le contexte pandémique COVID-19 actuel :

Question 11 : Dans la situation pandémique actuelle, quelle est votre attitude face à la demande ou la prescription d'un AINS ?

[Réponse libre]

Le questionnaire, avant d'être diffusé, a été testé sur trois personnes : deux étudiants en sixième année de Pharmacie et un étudiant en cinquième année de Pharmacie. Ce test a permis de vérifier la formulation et la compréhension des différentes questions, ainsi que le temps nécessaire pour répondre à la totalité du questionnaire.

3.2. Sélection des participants

Afin d'obtenir une représentativité dans les types de pharmacies d'officine répondant au questionnaire sur la région Bourgogne Franche-Comté, un tirage au sort a été réalisé, permettant d'interroger en proportions égales des pharmacies de « milieu rural » (définies dans ce travail comme les communes de moins de 10 000 habitants) et de « milieu urbain » (définies dans ce travail comme les communes de plus de 10 000 habitants et communes faisant partie de l'agglomération des deux villes universitaires, Dijon et Besançon). L'identification de ces communes a été réalisée grâce aux chiffres de l'INSEE (chiffres 2017 disponibles sur <https://www.insee.fr/>). La liste des 961 officines de la région Bourgogne-Franche Comté a été obtenue auprès de l'Agence Régionale de Santé. Les pharmacies ont été réparties en 4 sous-groupes :

- Bourgogne « milieu rural »
- Bourgogne « milieu urbain »
- Franche Comté « milieu rural »

- Franche Comté « milieu urbain »

Un nombre minimum de 100 réponses a été décidé afin d'avoir une puissance nécessaire avec marge d'erreur de 10%.

Ainsi, le tirage au sort a permis de sélectionner 40 pharmacies d'officine dans chaque sous-groupe, soit un total de 160 pharmacies d'officines tirées au sort.

Les étudiants en 5^{ème} et 6^{ème} année de pharmacie ont tous été inclus, ce qui représente donc un nombre total de 214 étudiants interrogés dans cette enquête.

Les pharmaciens d'officine ont été contactés par courriel en leur précisant l'objectif et le déroulement de l'enquête, et en associant le lien vers le questionnaire pour pouvoir le remplir. Il était également précisé quelques points : premièrement, le questionnaire devait être rempli selon les habitudes des pharmaciens et étudiants au comptoir, sans tenir compte du contexte pandémique actuel (hormis pour la question 11 traitant spécifiquement de ce sujet). Ensuite, si les personnes sollicitées ne souhaitaient pas répondre au questionnaire, il était demandé si possible de préciser le motif de refus.

Concernant les pharmacies dont l'adresse électronique n'était pas connue initialement, elles ont été contactées par appel téléphonique afin d'expliquer le projet et le déroulement de l'enquête et afin d'obtenir leur adresse électronique pour la diffusion du questionnaire. Une première relance a été faite par courriel un mois après l'envoi initial, suivie de 2 relances à 15 jours d'intervalle.

Concernant la diffusion du questionnaire aux étudiants en Pharmacie, celle-ci s'est faite pour les étudiants de 5^{ème} et 6^{ème} année de la faculté de Dijon via un réseau social regroupant tous les membres des deux promotions, et pour les étudiants de 5^{ème} et 6^{ème} année de la faculté de Besançon via un enseignant de cette faculté qui a transmis le questionnaire aux deux promotions concernées. Comme pour la diffusion auprès des pharmaciens d'officine, un texte expliquant le projet et le déroulement de l'enquête a été associé au lien du questionnaire (*Google Form*). Une relance a été effectuée 1 mois après l'envoi initial.

3.3. Analyse

Les résultats sont présentés sous forme de pourcentage de réponse aux questions avec une représentation graphique pour en faciliter la lecture.

4. Résultats

4.1. Caractéristiques et identification des répondeurs

Au total, sur les 160 pharmacies d'officine interrogées, 102 (63,7%) ont accepté de participer et ont répondu au questionnaire, 20 (12.5%) n'ont pas souhaité participer par manque de temps et 38 (23.7%) n'ont pas répondu du tout malgré les relances.

La répartition des pharmacies est détaillée dans le tableau 10 :

	Accord de participation	Refus de participation	Non réponse	TOTAL
Bourgogne « milieu rural »	21	5	14	40
Bourgogne « milieu urbain »	29	5	6	40
Franche Comté « milieu rural »	32	4	4	40
Franche Comté « milieu urbain »	20	6	14	40
TOTAL	102	20	38	160

Tableau 10 : Répartition des pharmacies d'officine

Parmi les étudiants, 214 ont été contactés au total (62 en Bourgogne et 152 en Franche Comté), et 41 (19%) ont accepté de participer. La répartition est détaillée dans le tableau 11 :

	Accord de participation	Non réponse	TOTAL
Etudiants 5^{ème} année	18	89	107
Etudiants 6^{ème} année	23	84	107
TOTAL	41	173	214

Tableau 11 : Répartition des étudiants en pharmacie

Au total, cette enquête a inclus 143 participants (*Cf tableaux 10 et 11*).

La répartition par classe d'âge des répondeurs au sein des pharmaciens d'officine est détaillée sur la figure 11 :

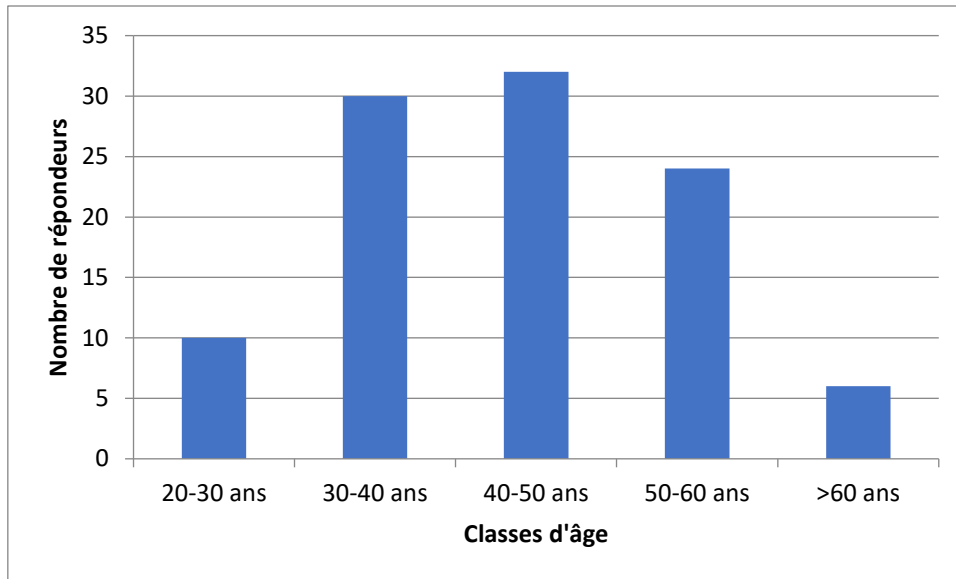


Figure 11: Répartition par classes d'âge des répondants (pharmaciens d'officine) (n=102)

Tous les étudiants rentrent dans la même catégorie d'âge, soit entre 20 et 30 ans.

4.2. Question 1 : « A quelle fréquence en moyenne estimez-vous délivrer un AINS (automédication et prescription médicale) ? »

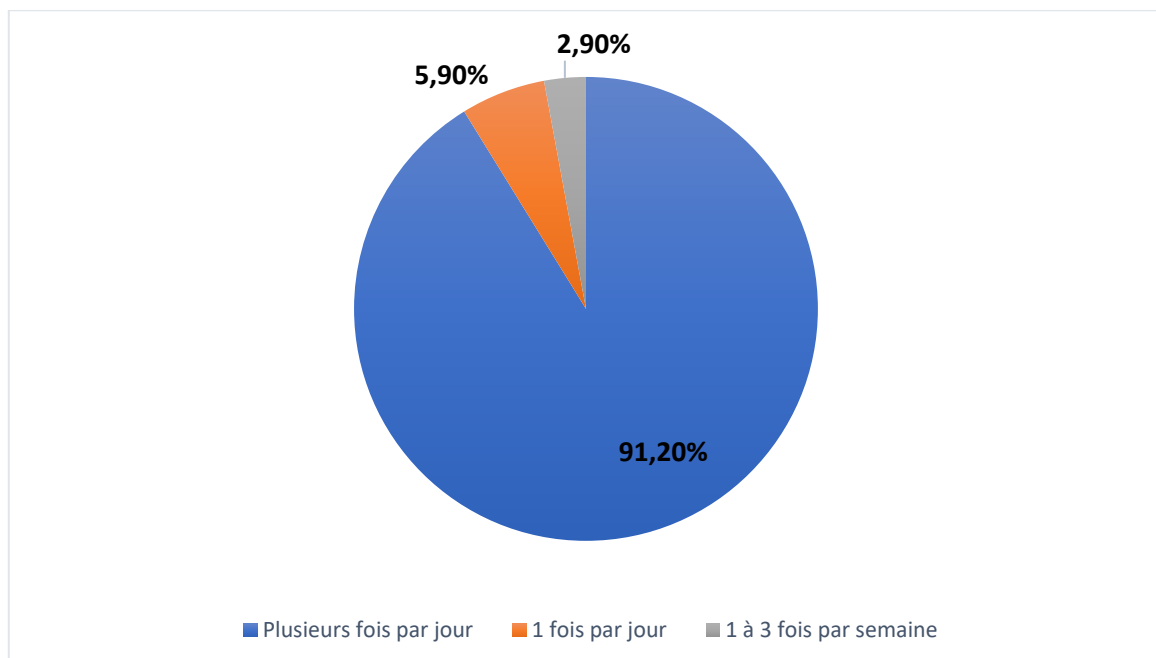


Figure 12 : Résultats Question 1 : Fréquence de délivrance d'AINS pour les pharmaciens (vente libre et prescription)

Concernant les pharmaciens, 91,2% estiment délivrer plusieurs fois par jour un AINS et seulement 2,9% estiment en délivrer 1 à 3 fois par semaine.

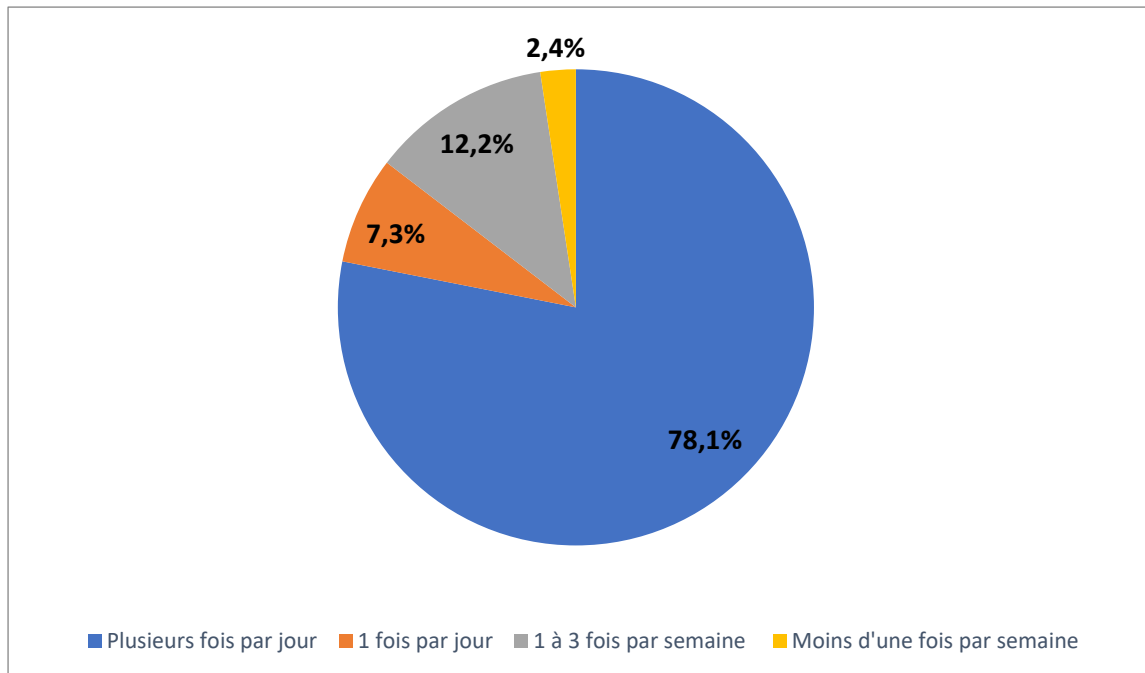


Figure 13 : Résultats Question 1 : Fréquence de délivrance d'AINS pour les étudiants (vente libre et prescription)

Concernant les étudiants, 78,1% estiment délivrer un AINS plusieurs fois par jour, tandis que 14,6% d'entre eux estiment en délivrer moins d'une fois par jour.

4.3. Question 2 : « Automédication : en règle générale, les AINS sont-ils plutôt une demande spontanée du patient ou un conseil de votre part ? »

Pour 94,1% des pharmaciens et 92,7% des étudiants, les AINS sont plutôt une demande spontanée de la part des patients qu'un conseil de leur part.

4.4. Question 3 : « Dans quelles indications délivrez-vous des AINS en automédication ? »

Pour cette question, plusieurs choix de réponses étaient proposés, mais les répondeurs pouvaient également proposer d'autres réponses.

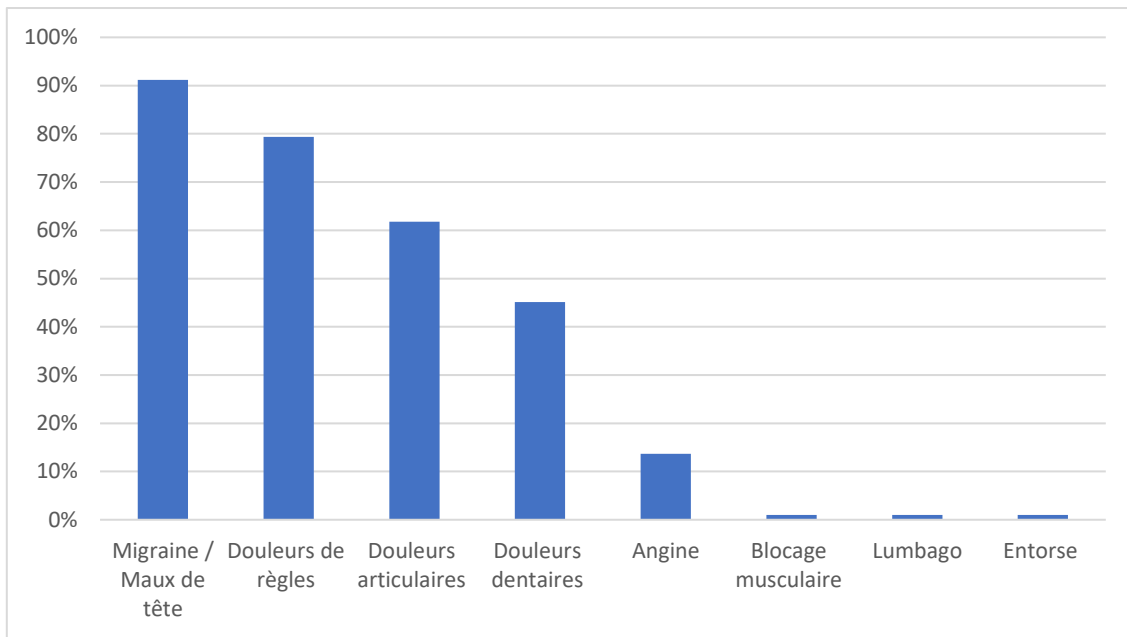


Figure 14: Résultats Question 3 : Indications justifiant la délivrance d'AINS en automédication selon les pharmaciens

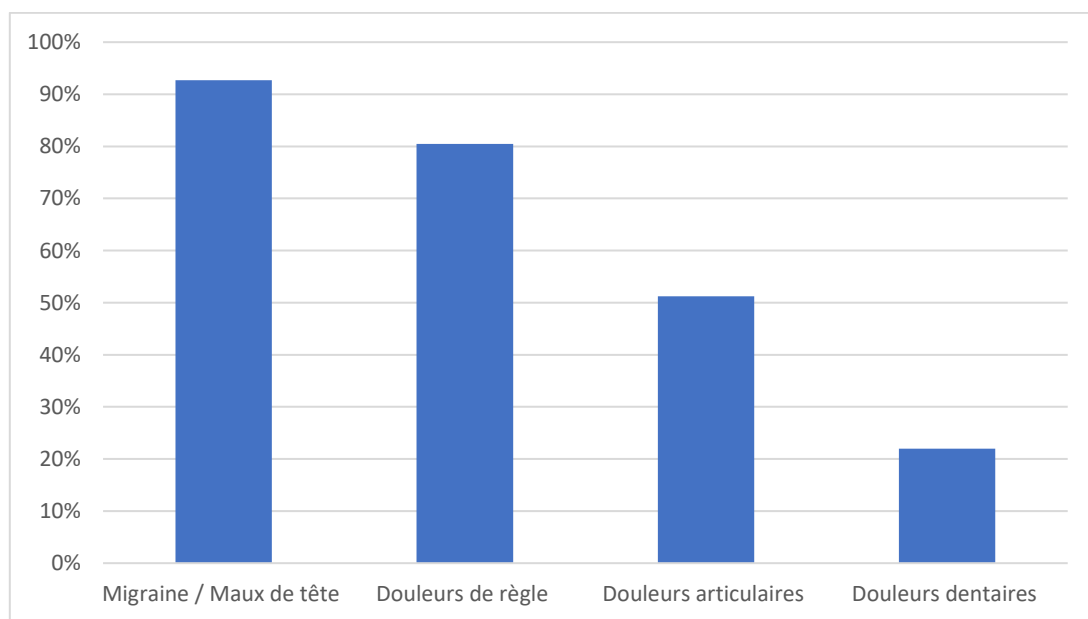


Figure 15: Résultats Question 3 : Indications justifiant la délivrance d'AINS en automédication selon les étudiants

A la grande majorité, 91,2% des pharmaciens et 92,7% des étudiants ont répondu délivrer des AINS en automédication dans le cas de migraine et maux de tête. 79,4% des pharmaciens et 80,2% des étudiants délivrent des AINS dans le cas des douleurs de règles, 61,8% des pharmaciens et 51,2% des étudiants dans le cas de douleurs articulaires, 45,1% des pharmaciens et 22% des étudiants dans le cas de douleurs dentaires et enfin 13,7% des pharmaciens dans le

cas d'une angine. Un pharmacien a également précisé délivrer des AINS en automédication dans le cas d'un blocage musculaire, d'un lumbago ou encore d'une entorse.

4.5. Question 4 : « Essayez-vous systématiquement de connaître l'indication de l'AINS que vous délivrez (automédication et prescription) ? »

Une grande majorité des pharmaciens (90,2%) et étudiants (78%) ont répondu vérifier systématiquement l'indication de l'AINS qu'ils délivraient en automédication ou sur prescription médicale, contre respectivement 9,8% des pharmaciens et 22% des étudiants qui ne vérifient donc pas systématiquement l'indication.

4.6. Question 5 : « Quelles questions posez-vous au patient afin de détecter d'éventuelles situations à risque/contre-indications par rapport aux AINS ? »

Cette question était une question ouverte, et les répondeurs étaient alors libres de noter les questions qu'ils posaient au comptoir dans ce contexte.

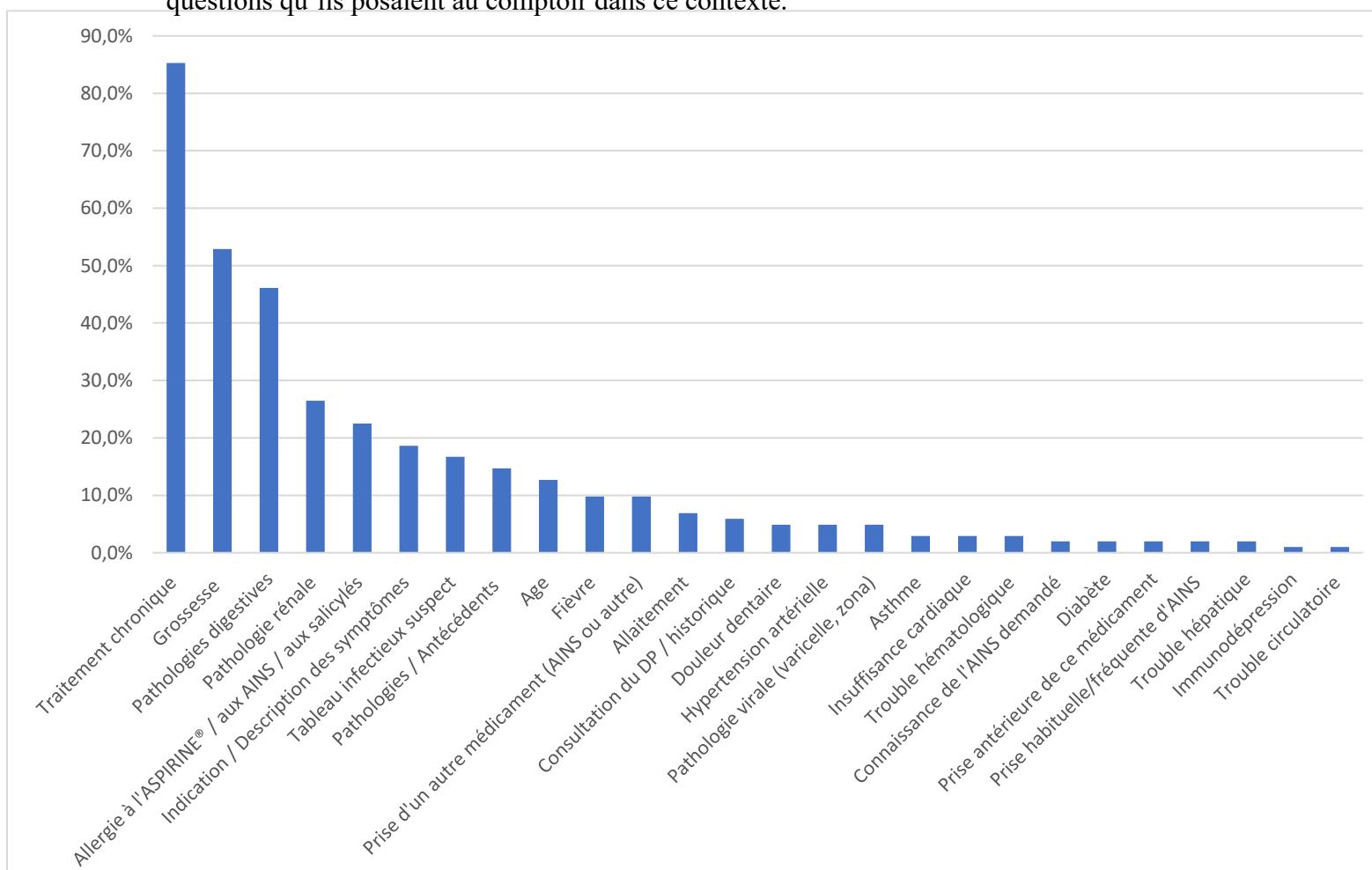


Figure 16: Résultats Question 5 : Questions posées par les pharmaciens au comptoir afin de déceler d'éventuelles situations à risque/contre-indications par rapport aux AINS

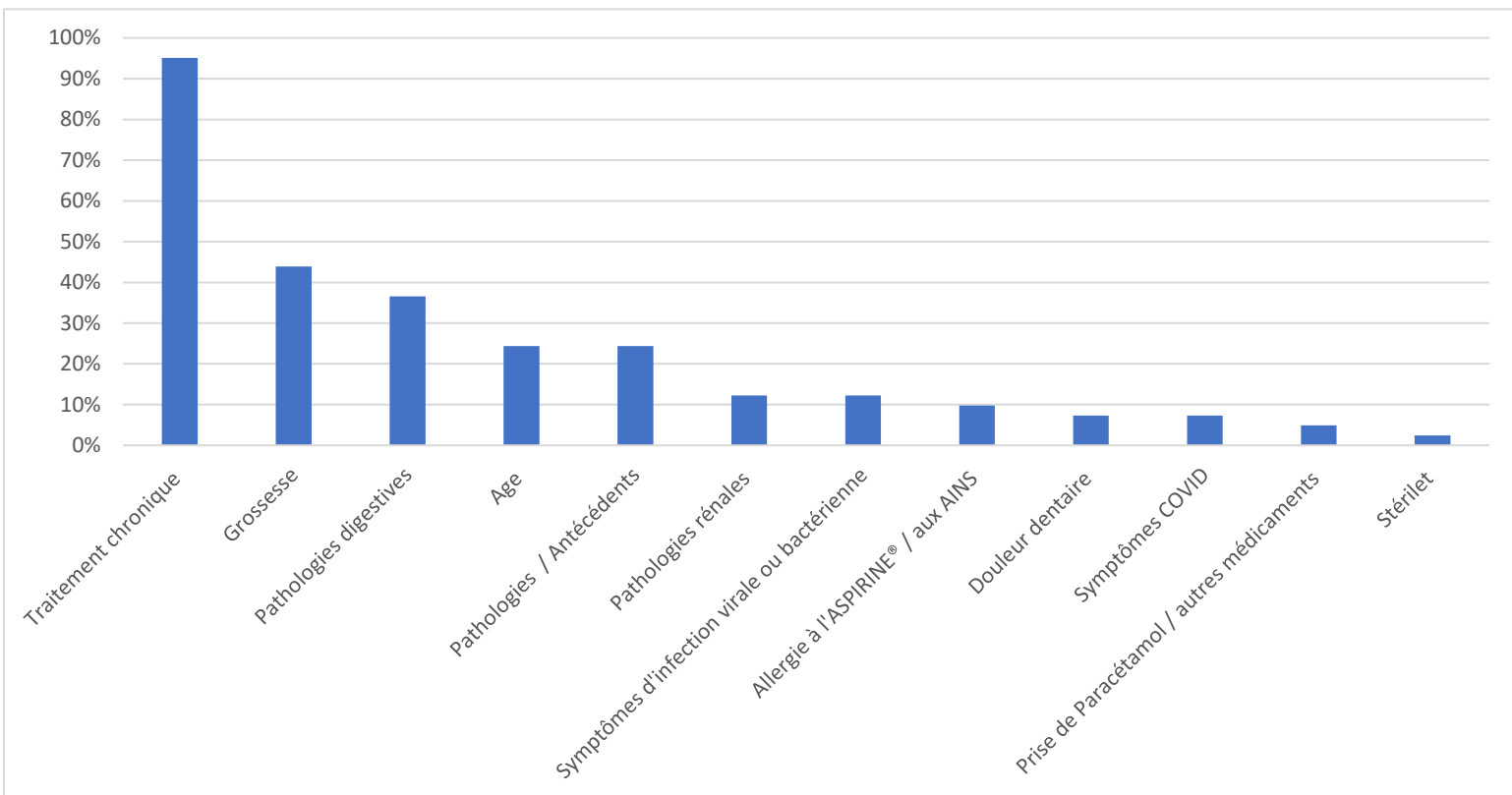


Figure 17: Résultats Question 5 : Questions posées par les étudiants au comptoir afin de déceler d'éventuelles situations à risque / contre-indications par rapport aux AINS

Concernant les réponses des pharmaciens et étudiants interrogés, plusieurs sont récurrentes. En effet, la question la plus fréquemment retrouvée est la présence ou non de traitements chroniques afin d'écartier toute éventuelle interaction médicamenteuse avec la prise d'AINS, cette question étant citée par 85,3% des pharmaciens et 95,1% des étudiants. La seconde question majoritairement posée par les pharmaciens (52,9%) et les étudiants (43,9%) s'adresse aux femmes en âge de procréer, afin de déceler une éventuelle grossesse en cours. La question de l'allaitement est posée quant à elle dans 6,9% des cas pour les pharmaciens mais n'est en revanche pas abordée par les étudiants. Ensuite, la présence de pathologies sous-jacentes ou d'antécédents médicaux est abordée par 14,7% des pharmaciens et 24,4% des étudiants qui posent la question de façon générale, tandis que d'autres ciblent plus spécifiquement certaines pathologies. Ainsi la présence de pathologies digestives (problème d'estomac, d'acidité gastrique, ulcère gastro-duodéal, gastralgies) est demandée par 46,1% des pharmaciens et 36,6% des étudiants, la présence d'une pathologie rénale (et notamment l'insuffisance rénale) par 26,5% des pharmaciens et 12,2% des étudiants, la présence d'une hypertension artérielle par 4,9% des pharmaciens, la présence d'un trouble de la coagulation ou hématologique par 2,9% des pharmaciens, la présence d'une insuffisance cardiaque par 2,9% des pharmaciens, la présence d'un asthme par 2,9% des pharmaciens, et la présence d'un trouble hépatique (notamment l'insuffisance hépatique) par 2% des pharmaciens.

Il est à noter que 5,9% des pharmaciens ont précisé en réponse à cette question que lors de la demande d'un AINS par un patient (et notamment lorsqu'il s'agit d'un patient non connu de la pharmacie), ils consultent le DP (Dossier Pharmaceutique) ou l'historique du patient afin de déceler une éventuelle interaction médicamenteuse ou contre-indication physiopathologique

que le patient ne penserait peut-être pas à préciser ou lorsqu'il s'agit d'un patient demandant un médicament pour une autre personne.

Une question également fréquemment posée par les pharmaciens (22,5%) concerne la recherche d'une éventuelle allergie connue aux AINS, à l'ASPIRINE® ou encore aux salicylés de manière générale ainsi qu'une possible intolérance aux AINS lors de prises antérieures. Cette question est rapportée par les étudiants dans 9,8% des cas.

Ensuite, quelques autres questions ont également été citées ; l'âge du patient est demandé par 12,7% des pharmaciens et par 24,4% des étudiants, l'indication, la description des symptômes ou encore du type de douleur motivant la demande ou la prescription d'AINS sont demandés par 18,6% des pharmaciens, l'éventuelle prise d'autres médicaments (AINS ou autre) pour soulager les symptômes est demandée par 9,8% des pharmaciens, et enfin la connaissance de l'AINS demandé, la prise antérieure de ce médicament et la prise habituelle ou fréquente d'AINS font également l'objet d'une question posée dans chacun des cas par 2% des pharmaciens.

Enfin, quelques questions évoquées par les pharmaciens traitent du potentiel risque infectieux lié aux AINS ; en effet, lors de la demande d'un AINS au comptoir par les patients, 16,7% des pharmaciens demandent s'il y a un éventuel tableau infectieux notamment bactérien ou des symptômes suspects évocateurs d'une infection (angine, douleurs, courbatures, symptômes suspectant une éventuelle infection à COVID-19), 9,8% demandent s'il y a une fièvre, et enfin 4,9% demandent s'il y a une éventuelle pathologie virale (varicelle, zona) et également 4,9% s'il y a une éventuelle douleur dentaire pouvant faire suspecter une potentielle infection voire un abcès dentaire. Ces questions en lien avec une infection sont retrouvées chez 12,2% des étudiants, 7,3% ciblant plus particulièrement la COVID-19 et 7,3% recherchant une douleur dentaire. A noter que 4,9% des étudiants demandent si le Paracétamol ou d'autres alternatives ont déjà été essayés avant de délivrer un AINS. Enfin, un étudiant pose la question d'un éventuel stérilet.

4.7. Question 6 : « Avez-vous déjà refusé la délivrance d'un AINS à un patient ? Si oui, pour quelle(s) raison(s) ? »

Concernant cette question, plusieurs raisons du refus de délivrance d'AINS étaient proposées, mais là aussi les répondants pouvaient proposer leur propre raison si elle ne faisait pas partie de la liste des choix.

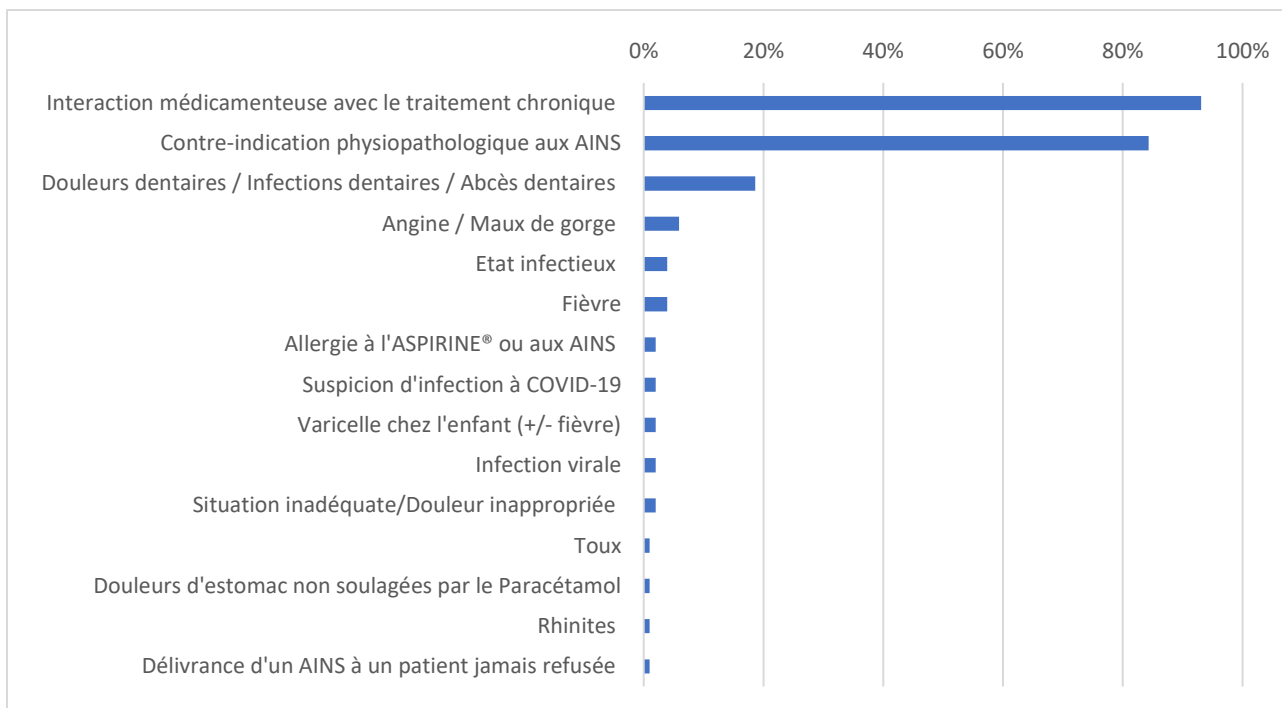


Figure 18: Résultats Question 6 : Motifs de refus de délivrance d'AINS pour les pharmaciens

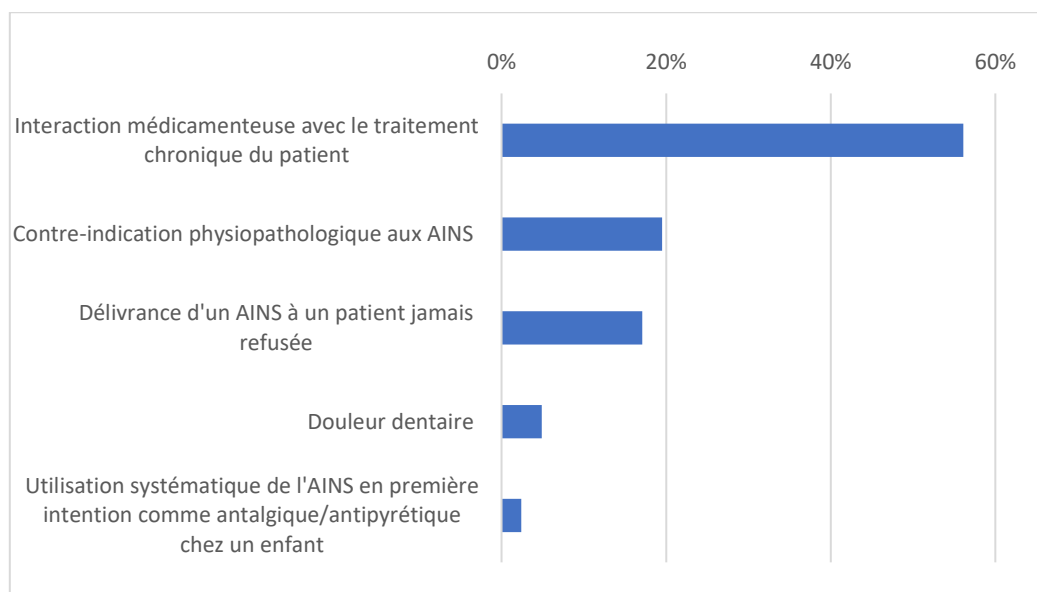


Figure 19: Résultats Question 6 : Motifs de refus de délivrance d'AINS pour les étudiants

En réponse à cette question, il est à noter que 93,1% des pharmaciens et 56,1% des étudiants ont déjà refusé la délivrance d'un AINS car il existait une interaction médicamenteuse avec le traitement chronique du patient, et 84,3% des pharmaciens et 19,5% des étudiants ont déjà refusé la délivrance d'un AINS car il existait une contre-indication physiopathologique à ces médicaments. Ce sont donc les deux réponses motivant majoritairement le refus de délivrance

d'un AINS de la part des pharmaciens et étudiants. Il est également à souligner que 18,6% des pharmaciens et 4,9% des étudiants ont refusé la délivrance d'AINS motivée par une douleur ou infection dentaire, 5,9% des pharmaciens ont refusé la délivrance d'AINS dans le cas d'une angine ou de maux de gorge, 3,9% des pharmaciens pour un état infectieux ou encore une fièvre, 2,4% des étudiants pour l'utilisation systématique d'AINS en première intention chez un enfant, et enfin 2% des pharmaciens pour une allergie à l'ASPIRINE® ou aux AINS, une suspicion d'infection à COVID-19 ou encore une varicelle infantile ou une infection virale. Enfin, un pharmacien a mentionné ne jamais avoir refusé la délivrance d'un AINS à un patient, ce qui est également le cas pour 17,1% des étudiants.

4.8. Question 7 : « Avez-vous connaissance du fait que les AINS peuvent être un facteur de risque d'aggravation d'infection bactérienne ? »

A cette question, 95,1% des pharmaciens et la totalité des étudiants ont répondu avoir notion du potentiel risque infectieux qui peut être lié aux AINS.

4.9. Question 8

La question 8 se déclinait en quatre sous-questions, et permettait d'aborder le point d'information du 18 avril 2019 publié par l'ANSM. Les quatre sous-questions étaient :

- Question 8a : Avez-vous eu connaissance de l'information de l'ANSM à ce sujet, parue en avril 2019 ?
- Question 8b : Si oui, par quel biais avez-vous eu connaissance de cette information ?
- Question 8c : Cela a-t-il modifié votre pratique lors de la délivrance d'un AINS ?
- Question 8d : Si oui, précisez ce que vous avez modifié dans votre délivrance à ce sujet.

A propos des pharmaciens interrogés, un peu moins de la moitié (49%) répondent ne pas avoir eu connaissance de cette information. Pour les 51% ayant eu connaissance de l'information, les sources sont principalement la presse médicale ou pharmaceutique (les plus cités étant: *Le Moniteur des Pharmacies*, *le Quotidien du Pharmacien*, *Prescrire*, etc...) (40,4%), la réception d'un mail ou d'un fax à ce sujet (21,2%), la consultation régulière du site de l'ANSM (11,5%) et du site de l'Ordre des Pharmaciens (7,7%) ou encore l'échange d'informations au sein de l'équipe officinale (5,8%).

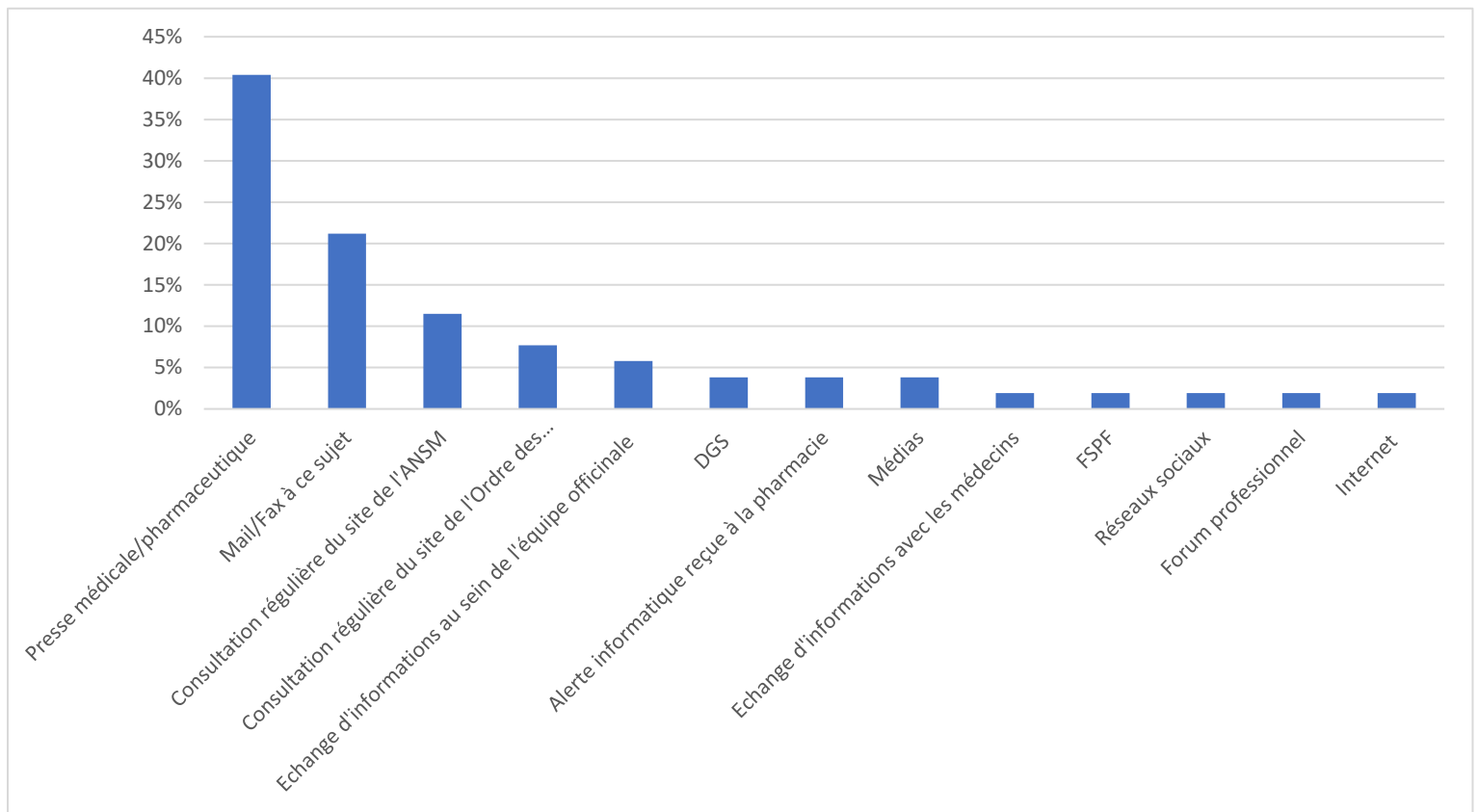


Figure 20: Résultats Question 8b : Sources de connaissance de l'information de l'ANSM du 18 avril 2019 pour les pharmaciens

Sur le total des pharmaciens ayant eu connaissance de l'information, 55,8% d'entre eux estiment que, suite à cette information, cela n'a pas modifié leur pratique professionnelle lors de la délivrance d'AINS en automédication ou sur prescription médicale. Pour les 44,2% restant, les éléments modifiés incluent une restriction de la délivrance d'AINS principalement en cas de fièvre, douleurs dentaires, angines et pathologies ORL avec orientation sur du Paracétamol (25%), des questions plus précises et nombreuses sur l'indication, les symptômes (11,5%), et une information au patient sur le risque infectieux potentiel (5,8%). Enfin, des réponses plus isolées ont également été mentionnées, comme le rappel du bon usage des AINS, l'orientation sur une consultation médicale en cas de tableau infectieux, ou encore la mise en garde du patient sans refus de délivrance, ces réponses ayant chacune été rapportées dans 1,9% des cas.

Concernant les étudiants, seulement 31,7% d'entre eux ont eu connaissance de l'information de l'ANSM publiée le 18 avril 2019. Les sources sont variables, mais on retrouve principalement la lecture personnelle de revues pharmaceutiques (comme *Le Moniteur des Pharmacies*, *Le Quotidien du Pharmacien*, etc...) dans 53,8% des cas, la réception de l'information à l'officine via une alerte dans 23,1% des cas (notamment par l'intermédiaire de certains logiciels de dispensation), la discussion avec l'équipe officinale dans 15,4% des cas et la consultation de sites internet dans 15,4% des cas également.

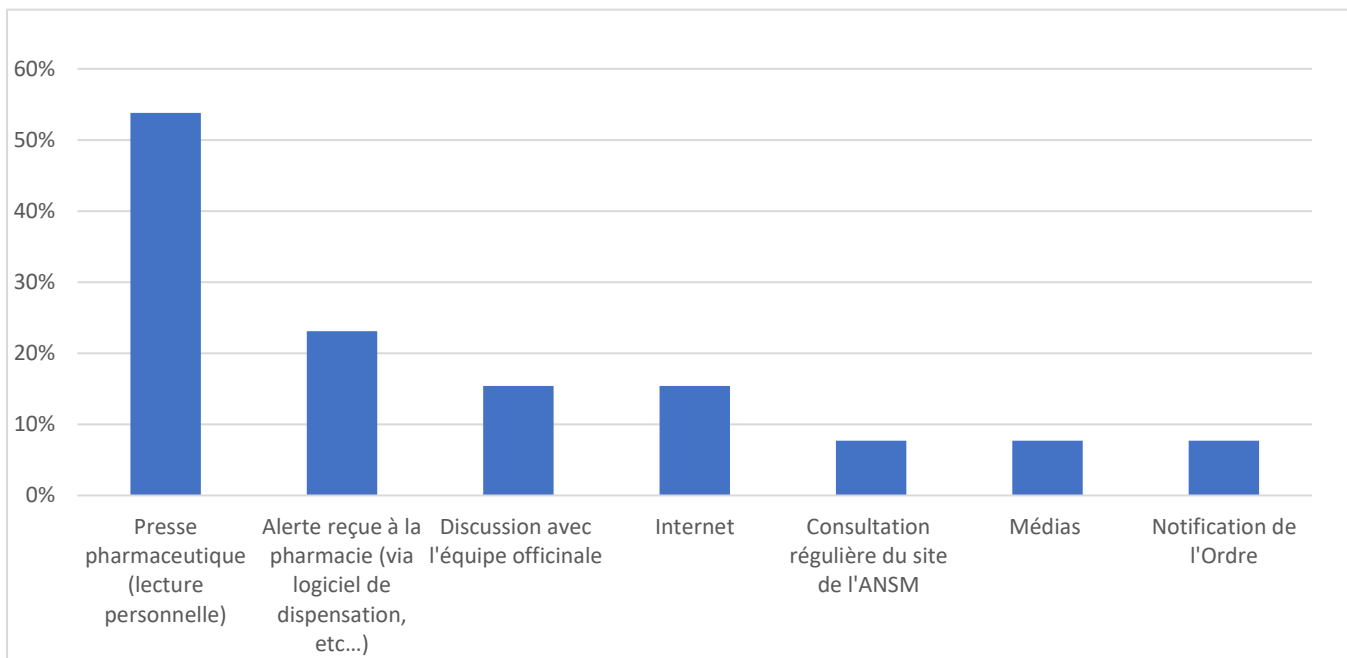


Figure 21 : Résultats Question 8b : Sources de connaissance de l'information de l'ANSM du 18 avril 2019 pour les étudiants

Concernant la modification éventuelle de la pratique des étudiants au comptoir lors de la délivrance d'un AINS suite à la diffusion de cette information de l'ANSM, chez les étudiants ayant eu connaissance de cette information, 38,5% d'entre eux disent avoir modifié leur pratique, tandis que 61,5% disent ne rien avoir changé suite à cette information. Parmi les réponses des étudiants ayant répondu favorablement à la question précédente et ayant modifié leur pratique quant à la délivrance d'un AINS, certains ont apporté les précisions suivantes :

- Un étudiant insiste sur l'utilisation en première intention du Paracétamol, et si celui-ci se révèle inefficace, un AINS peut donc être utilisé à la dose minimale efficace et pendant une courte période.
- Un étudiant met en garde les patients sur ce risque infectieux lié aux AINS en incitant à limiter la consommation de ces médicaments dans ce contexte et à ne pas en surconsommer.
- Un étudiant conseille d'autres médicaments comme alternative aux AINS quand cela est possible.
- Un étudiant conseille de ne pas prendre d'AINS s'il y a des symptômes infectieux notamment des symptômes pouvant faire suspecter une infection à COVID-19.
- Un étudiant met en garde les patients sur l'utilisation des AINS en cette période pandémique liée à la COVID-19.
- Un étudiant indique qu'il demande systématiquement au patient lors d'une délivrance d'AINS si celui-ci présente des symptômes évocateurs d'une infection à COVID-19, et explique alors la nécessité de l'arrêt immédiat de l'AINS si ces symptômes se manifestent.

4.10. Question 9 : « Au comptoir, quelles situations banales peuvent être à risque d'infection grave sous AINS ? »

Concernant cette question, la réponse attendue était une réponse libre.

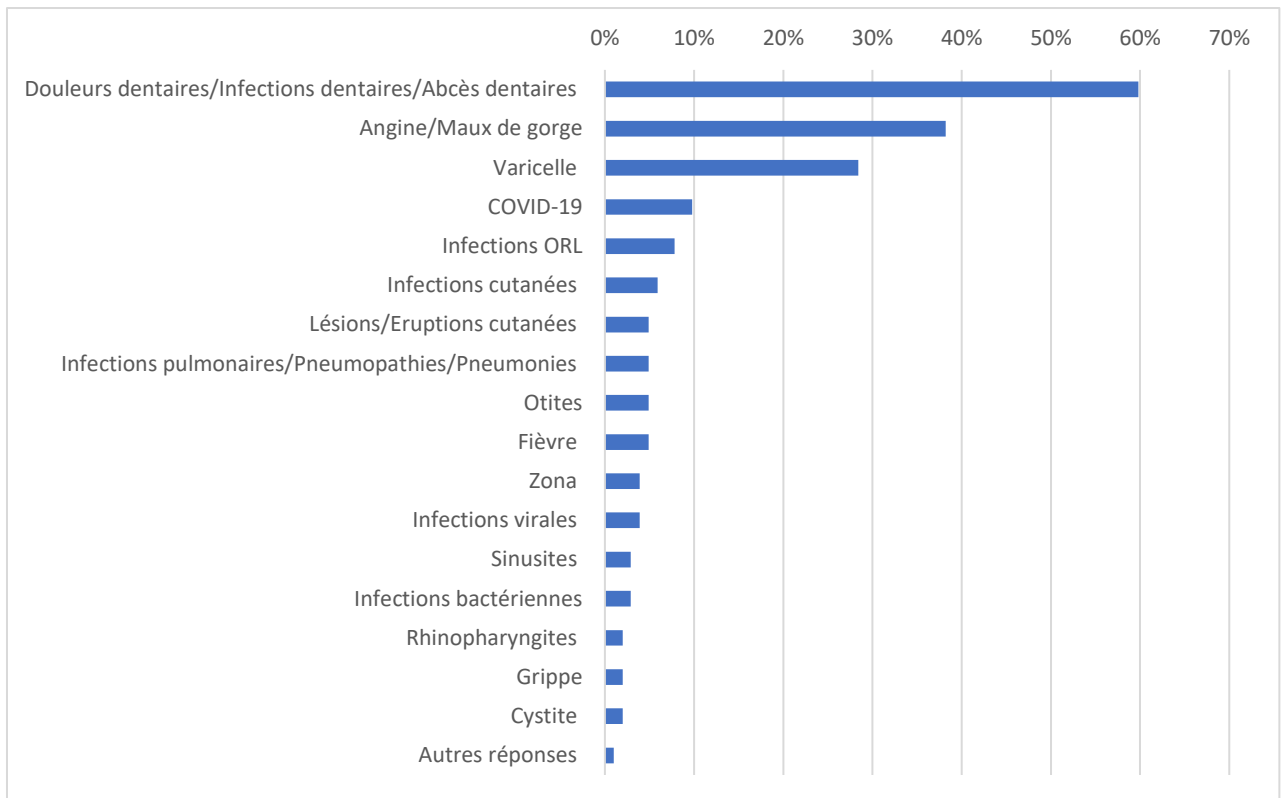


Figure 22: Résultats Question 9 : Situations banales pouvant présenter un risque de complication infectieuse grave lors de la prise d'AINS selon les pharmaciens

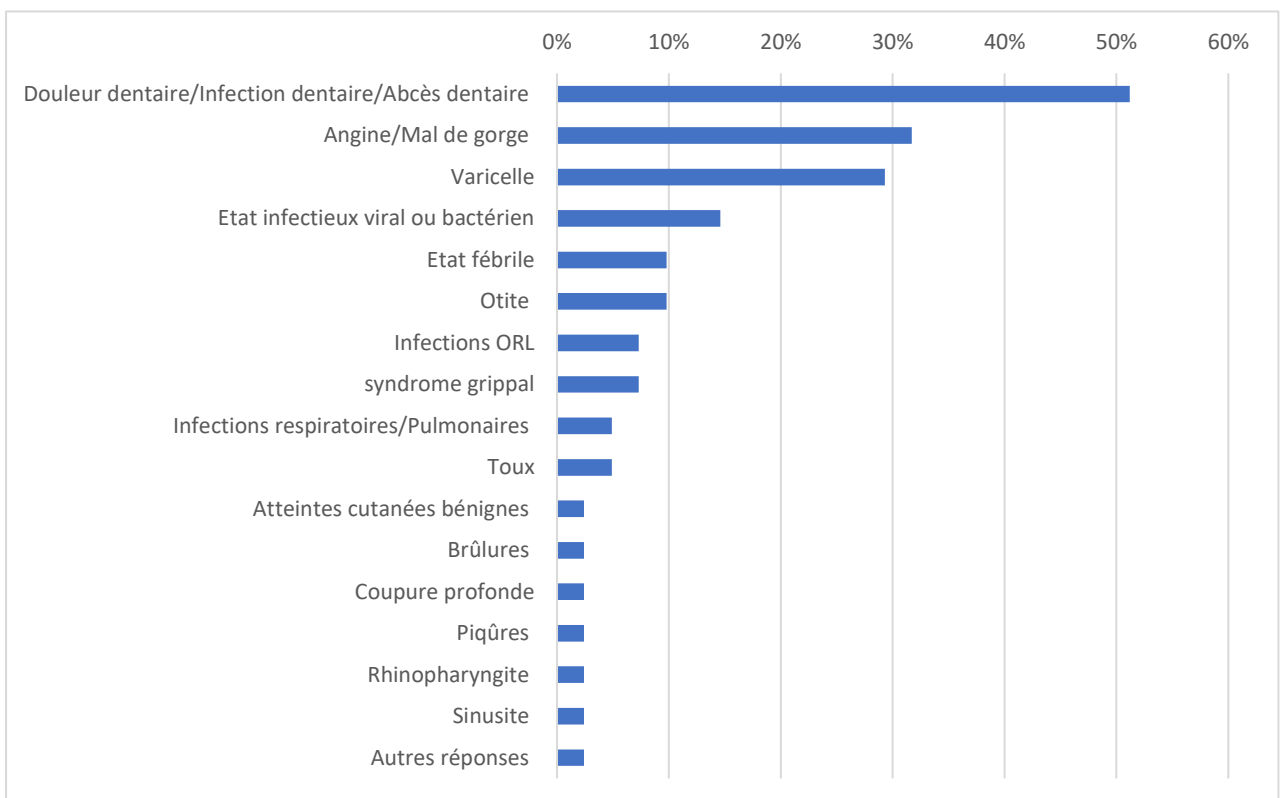


Figure 23: Résultats Question 9 : Situations banales pouvant présenter un risque de complication infectieuse grave lors de la prise d'AINS selon les étudiants

Concernant les réponses des pharmaciens et étudiants à cette question, trois d'entre elles sont revenues en grande majorité ; il s'agit des douleurs dentaires/infections dentaires/abcès dentaires (59,8% des pharmaciens et 51,2% des étudiants), des maux de gorge/angine (38,2% des pharmaciens et 31,7% des étudiants) et de la varicelle (28,4% des pharmaciens et 29,3% des étudiants) (ainsi que le zona évoqué par 3,9% des pharmaciens).

D'autres réponses ont également été mentionnées. Concernant les étudiants, 14,6% ont répondu qu'un état infectieux général viral ou bactérien pouvait être à l'origine de complications infectieuses avec la prise d'AINS, 7,3% ont évoqué un syndrome grippal, et 9,8% ont évoqué un état fébrile en particulier chez l'enfant tandis que pour les pharmaciens, 2,9% d'entre eux ont mentionné des infections bactériennes, 3,9% des infections virales (en particulier chez l'enfant) et 4,9% un état fébrile. Enfin, d'autres réponses communes aux pharmaciens et étudiants ont également été citées, telles que les infections ORL (7,8% des pharmaciens et 7,3% des étudiants), les infections pulmonaires et respiratoires/pneumopathies/pneumonies (4,9% des pharmaciens et 4,9% des étudiants), les otites (4,9% des pharmaciens et 9,8% des étudiants), ou encore les sinusites (2,9% des pharmaciens et 2,4% des étudiants). D'autres réponses concernant cette fois-ci la sphère cutanée ont été mentionnées, avec des infections cutanées (5,9% des pharmaciens), des lésions ou éruptions cutanées (4,9% des pharmaciens) ou encore une coupure, une brûlure ou une piqûre (mentionnées de façon individuelle par des étudiants). L'infection à COVID-19 a été citée par 9,8% des pharmaciens, et la cystite a également été mentionnée par 2% d'entre eux.

4.11. Question 10 : « VRAI/FAUX : Pour qu'il y ait un risque infectieux avéré, l'AINS doit être pris de manière systématique pendant au moins 7 jours »

A cette question, une grande majorité de pharmaciens et étudiants ont répondu « Faux » (respectivement 93,1% et 87,8%).

4.12. Question 11 : « Dans la situation pandémique actuelle, quelle est votre attitude face à la demande ou la prescription d'un AINS ? »

La réponse à cette question était ouverte, les interrogés expliquant alors librement leur attitude lors de cette demande au comptoir.

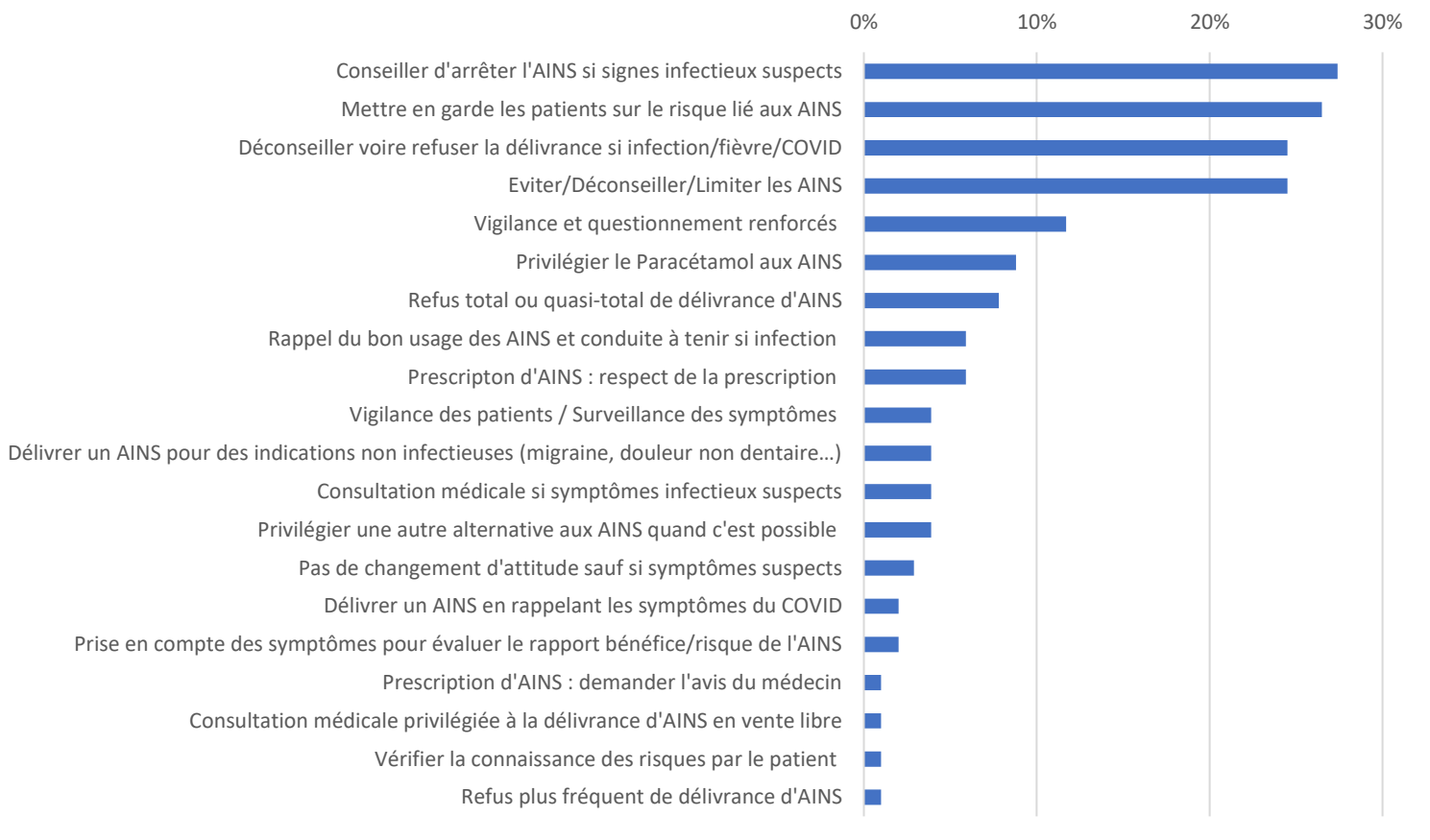


Figure 24: Résultats Question 11 : Attitude des pharmaciens lors de la demande ou prescription d'un AINS dans le contexte pandémique actuel

Concernant les pharmaciens et leur attitude au comptoir lors de la demande ou la prescription d'AINS dans le contexte pandémique actuel, plusieurs réponses ont été proposées, certaines revenant plus fréquemment. En effet, quatre réponses ont été majoritairement énumérées ; il s'agit de :

- la recommandation de la part des pharmaciens d'arrêter immédiatement la prise d'AINS si des symptômes infectieux se manifestent, pouvant alors faire suspecter une infection à COVID-19 (fièvre, toux, rhinorrhée, maux de gorge, etc...) (27,5%)
- La mise en garde des patients et l'explication ou le rappel du risque infectieux possiblement engendré par la prise d'AINS, pouvant aggraver une infection à COVID-19 (26,5%)
- Le refus de délivrance ou *a minima* le fait de déconseiller la prise d'AINS en cas de tableau infectieux potentiel (fièvre, suspicion d'infection à COVID-19, etc...) après questionnement du patient (24,5%)
- Dans tous les cas, déconseiller et limiter la vente d'AINS en automédication et rappeler aux patients d'éviter ou de limiter au maximum leur usage en cette période (24,5%)

Ensuite, d'autres réponses ont également été mentionnées, comme le fait que les pharmaciens soient plus vigilants lors d'une délivrance d'AINS et posent de ce fait plus de questions pour optimiser la délivrance et éviter tout risque (11,8%) ou encore le fait de privilégier le Paracétamol aux AINS en cas d'affection douloureuse ou fébrile (8,8%) ou d'orienter le patient

sur une autre alternative aux AINS (3,9%). Cependant, 2,9% des pharmaciens précisent ne pas avoir modifié leur attitude en l'absence de symptômes suspects lors de la délivrance d'AINS dans ce contexte pandémique, tandis que 7,8% d'entre eux admettent, depuis l'expansion de la pandémie, refuser (pour certains un refus total, pour d'autres de façon plus modérée) la délivrance d'un AINS en automédication. Enfin, d'autres réponses ont également été mentionnées plusieurs fois, tel que :

- Le rappel aux patients d'être vigilants et de surveiller leurs symptômes (3,9%)
- La délivrance d'un AINS si la situation le permet avec un rappel des potentiels symptômes d'une infection à COVID-19 (2%)
- La délivrance d'un AINS dans des indications spécifiques (migraine, douleurs non dentaires, douleurs de règles) une fois le risque infectieux écarté (3,9%)
- Le rappel des règles de bon usage des AINS (prise ponctuelle et non répétée) et la conduite à tenir en cas de symptômes infectieux (5,9%)

Enfin, des réponses orientées sur la dispensation d'AINS sur prescription médicale ont également été proposées ; pour ceux les ayant évoquées, tous mentionnent un respect de l'ordonnance et une dispensation de l'AINS tout en rappelant au patient les risques potentiels et la conduite à tenir, mais en lui indiquant également le bénéfice procuré par la poursuite du traitement (5,9%). Une personne a cependant précisé qu'en cas de prescription d'AINS, elle invitait le patient à contacter son médecin afin de lui demander son avis quant à la poursuite ou non du traitement.

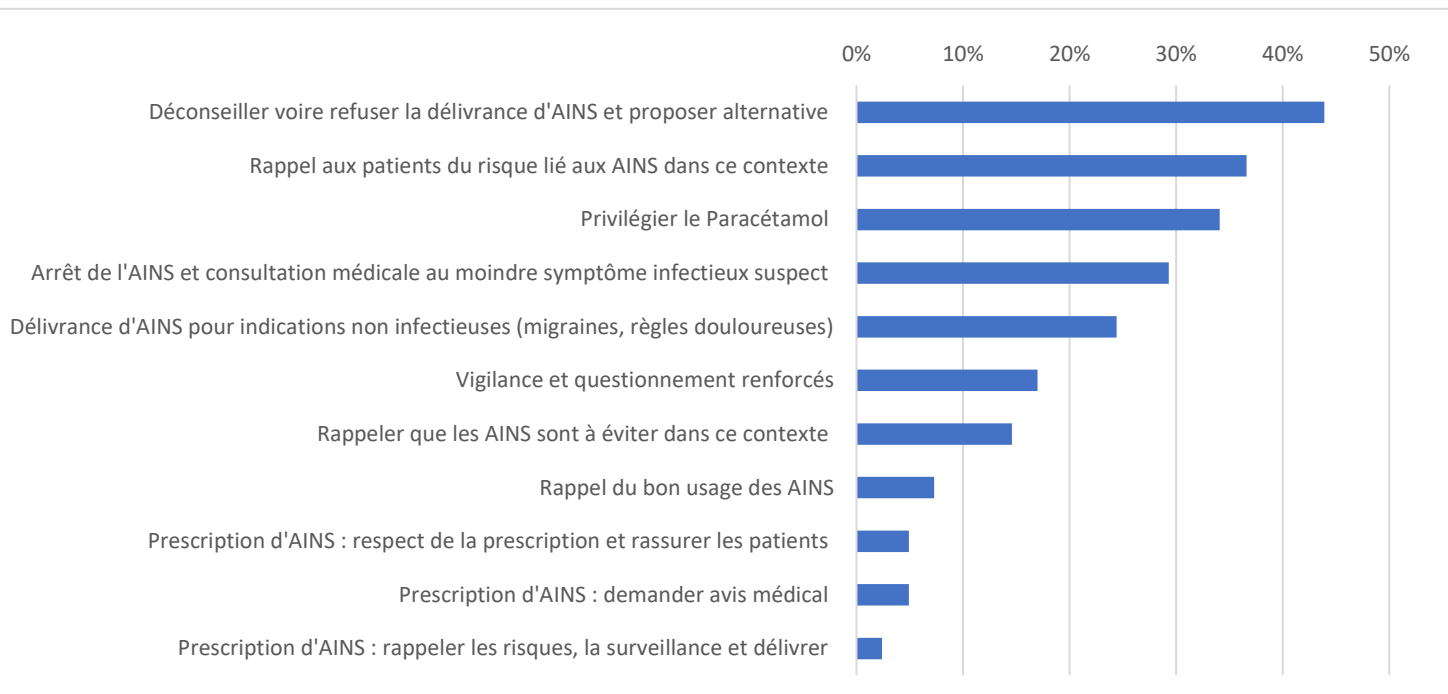


Figure 25: Résultats Question 11 : Attitude des étudiants lors de la demande ou prescription d'un AINS dans le contexte pandémique actuel

Concernant les étudiants, plusieurs réponses sont revenues fréquemment. En effet, dans le contexte actuel, 43,9% des étudiants déconseillent fortement voire même refusent la délivrance d'AINS aux patients tout en proposant une alternative thérapeutique. 36,7% ont répondu que lors de la demande ou la prescription d'AINS dans ce contexte pandémique, ils informaient ou rappelaient aux patients le risque lié à ces médicaments, qui pouvaient entraîner une aggravation de l'infection à COVID-19. Ensuite, 34,1% des étudiants ont comme attitude d'orienter les patients sur la prise de Paracétamol en première intention lorsqu'il s'agit d'une demande spontanée d'AINS au comptoir. 29,3% rappellent aux patients que la surveillance des symptômes est nécessaire et qu'au moindre symptôme infectieux (rhinorrhée, fièvre, etc...), ils devront stopper la prise d'AINS pour éviter une aggravation de l'infection potentielle et éventuellement consulter leur médecin. 24,4% délivrent des AINS en automédication dans certaines indications spécifiques (douleurs de règles, migraine). 17,1% des étudiants sont plus vigilants et posent davantage de questions lors de leur interrogatoire faisant suite à la demande spontanée d'AINS de la part du patient, vérifiant alors l'absence de symptômes possiblement évocateurs d'une infection à COVID-19 (syndrome pseudo-grippal notamment) et refusant alors la délivrance d'un AINS si ces symptômes sont évoqués par le patient en l'orientant sur une autre solution thérapeutique ou éventuellement sur une consultation médicale, et enfin 14,6% rappellent aux patients que les AINS sont à éviter dans ce contexte pandémique actuel. 7,3% profitent de ce contexte pour insister sur le rappel des règles de bon usage des AINS (prise ponctuelle notamment). De plus, certaines réponses concernant les prescriptions chroniques d'AINS ont également été évoquées ; en effet, deux étudiants ont mentionné le fait de préciser aux patients dans ce cas précis de ne pas arrêter brutalement leur traitement chronique par AINS de leur propre chef, et de les rassurer quant au bénéfice supérieur de la poursuite de leur traitement pour leur pathologie par rapport au faible risque de développer une infection à COVID-19 avec ce dernier. Deux autres étudiants ont évoqué le fait qu'un avis médical était préférable avant de délivrer un AINS sur une prescription chronique. Enfin, un autre étudiant a précisé qu'en cas de prescription chronique d'un AINS dans ce contexte, il rappelait les risques au patient ainsi que la conduite à tenir (surveillance d'un éventuel tableau infectieux et consultation médicale).

5. Discussion

Ce travail a permis d'interroger 102 pharmaciens d'officine sur 160 contactés et 41 étudiants en Pharmacie sur 214 contactés. Parmi les motifs de non-participation, le manque de temps était le plus souvent cité. Le profil des non répondeurs (24%) n'est pas le même en Bourgogne qu'en Franche Comté : plutôt des pharmacies « rurales » en Bourgogne et « urbaines » en Franche Comté, sans pouvoir en tirer d'explication franche.

La première partie du questionnaire (Questions 1 à 6) traitait des AINS de manière générale. Cette enquête confirme que les AINS sont une classe thérapeutique fréquemment délivrée en officine. En effet, pour les pharmaciens et étudiants, la grande majorité délivre des AINS de façon pluriquotidienne, l'exposition à ces médicaments pour les patients étant donc importante. Il est aussi important de préciser que ces médicaments, dans le cas de l'automédication, sont

dans la très grande majorité des cas une demande du patient et non un conseil du pharmacien. Cela signifie donc que la plupart du temps, les patients demandent spontanément un AINS au comptoir pour traiter un symptôme bénin. Le pharmacien/étudiant a donc un rôle incontournable et se doit, si la situation ne s'avère pas adéquate ou nécessaire, d'orienter le patient sur un autre traitement, sur des règles hygiéno-diététiques ou encore vers un médecin si un avis médical semble approprié. Il se doit aussi de sensibiliser les patients sur les possibles risques et effets indésirables liés aux AINS, y compris le risque infectieux, malgré la mise à disposition de certains représentants de cette classe thérapeutique en vente libre (ce qui peut donc présenter des avantages mais aussi des inconvénients comme la sous-estimation du danger potentiel de ces médicaments).

Cette enquête fait également ressortir que la grande majorité des pharmaciens et étudiants vérifient de façon systématique l'indication de l'AINS demandé par le patient ou prescrit, une faible proportion d'entre eux (9,8% des pharmaciens interrogés et 22% des étudiants interrogés) ne faisant pas cette démarche à chaque délivrance ou dispensation d'AINS. Cette absence de démarche peut s'avérer dangereuse car cela ne permet pas de vérifier si la situation physiopathologique du patient nécessiterait effectivement un AINS ou d'écarter les potentielles situations à risque ou contre-indiquant la prise d'AINS. Ainsi, les personnes interrogées ont précisé que les AINS en automédication sont délivrés dans des indications plutôt restreintes ; on retrouve en grande majorité les migraines/maux de tête, les douleurs de règles, et les problèmes articulaires. En effet, ces trois principales indications font souvent l'objet d'une demande de médicaments en vente libre par le patient, et les AINS se révèlent souvent les plus efficaces dans ces indications où le Paracétamol, conseillé en première intention, peut se révéler insuffisamment efficace. Ces indications ne présentent pas de risque majeur de complication infectieuse avec les AINS, sauf les céphalées qui peuvent être en lien avec une pathologie du SNC, mais cela reste une situation toutefois très rare au comptoir. En revanche, cette enquête montre une part non négligeable d'autres situations potentiellement plus à risque de complications infectieuses comme détaillé précédemment : les douleurs dentaires et les angines. En ce qui concerne les douleurs dentaires, malgré le possible risque infectieux favorisé par ces médicaments, le pharmacien peut être limité en termes de solutions antalgiques dans ce cas précis. En effet, le Paracétamol se révèle souvent inefficace, tandis que les AINS peuvent possiblement présenter une action antalgique complémentaire à celle du Paracétamol, mais peuvent également entraîner une infection dentaire à l'origine de complications sévères (abcès dentaire notamment). Les situations d'angine ne devraient pas conduire à la délivrance d'un AINS.

Dans cette enquête, on peut également constater que lors de la délivrance d'AINS, plusieurs questions sont posées par la majorité des pharmaciens et étudiants, notamment la présence de traitements chroniques, d'antécédents médicaux ou de pathologies, une éventuelle grossesse ou encore un ulcère gastro-duodénal ou une pathologie rénale, une éventuelle allergie à l'ASPIRINE® et aux AINS, etc... Ces questions sont effectivement essentielles pour assurer la délivrance d'un AINS en toute sécurité, après avoir écarté les facteurs de risque potentiels. Cependant, on peut noter que même si certains pharmaciens et étudiants abordent le sujet du risque infectieux au comptoir de par leurs questions (présence éventuelle de symptômes infectieux, fièvre, angine, ou encore varicelle, douleur dentaire), cela représente une faible part

d'entre eux ; en effet, pour les pharmaciens, 16,7% d'entre eux recherchent la présence d'un tableau infectieux, 9,8% la présence d'une fièvre, et seulement 4,9% posent la question d'une éventuelle douleur dentaire. Dans le cas des étudiants, 12,2% d'entre eux recherchent un contexte infectieux (viral ou bactérien), et 7,3% recherchent une éventuelle douleur dentaire. On constate donc que les questions les plus posées (traitement, antécédents, etc...) sont bien sûr nécessaires pour écarter la plupart des facteurs de risque liés à un traitement AINS, mais le risque infectieux, qui peut lui aussi entraîner de graves conséquences, ne fait pas l'objet d'une question chez la plupart des pharmaciens et étudiants, et peut donc dans ce contexte s'avérer être un réel danger (aggravation d'une douleur dentaire ou d'une angine en cellulite cervico-faciale, aggravation d'une pneumonie aigue communautaire, transformation d'une varicelle infantile en fasciite nécrosante, etc...).

Concernant les motifs de refus de délivrance d'AINS, là aussi les pharmaciens et étudiants ont répondu en grande majorité qu'il s'agissait principalement de l'existence d'interactions médicamenteuses dans le traitement chronique du patient avec les AINS et de l'existence d'une contre-indication physiopathologique aux AINS. Là aussi, certains pharmaciens et étudiants ont mentionné comme motif de refus la douleur dentaire ou infection dentaire, l'angine, un état infectieux, la fièvre, une suspicion d'infection à COVID-19 et une varicelle infantile. Les douleurs dentaires sont donc pour certains pharmaciens et étudiants un motif de refus de délivrance d'AINS et apparaissent comme une contre-indication ou *a minima* une situation à risque, de même que pour les angines, varicelles et état infectieux de façon générale pour certains pharmaciens. Il en ressort que les situations à risque avec un traitement AINS qui pourraient être qualifiées de classiques (interactions médicamenteuses, grossesse, ulcère gastroduodéal, etc...) font effectivement l'objet d'une grande attention de la part des pharmaciens et étudiants de par leurs questions au patient et éventuellement leur refus de délivrance de l'AINS s'ils estiment que la situation présente un danger, ce qui est nécessaire pour assurer une dispensation d'AINS sans danger, mais il est aussi à noter qu'encore peu de pharmaciens et étudiants questionnent les patients sur le risque infectieux lors de la délivrance d'AINS, mais chez ceux qui le font, cela aboutit à un possible refus de délivrance d'AINS.

La seconde partie du questionnaire (questions 7 à 11) s'intéressait davantage au risque infectieux lié aux AINS et à la diffusion de l'information de l'ANSM à ce sujet en avril 2019. Si l'on s'intéresse plus spécifiquement au risque infectieux, l'enquête montre que la quasi-totalité des pharmaciens interrogés et la totalité des étudiants interrogés ont notion de ce risque. En revanche, l'information diffusée par l'ANSM le 18 avril 2019 n'est connue que de seulement la moitié des pharmaciens et un tiers des étudiants, ce qui paraît faible. Pour ceux ayant eu connaissance de cette information, elle provenait de la lecture personnelle de presse pharmaceutique, où sont principalement mentionnés *Le Moniteur des Pharmacies* et *Le Quotidien du Pharmacien*. Suite à la communication de ce point d'information de l'ANSM, on voit que finalement, peu de pharmaciens et étudiants ont modifié leur pratique à ce sujet lors de la délivrance d'AINS ; en effet, seulement 44,2% des pharmaciens et 38,5% des étudiants confirment avoir modifié leur pratique, ce qui représente donc dans les deux catégories une faible part qui aurait adapté leur conseil lors d'une délivrance d'AINS en incluant le risque

infectieux. Cela peut aussi s'expliquer par le fait que cette proportion de pharmaciens et d'étudiants était peut-être déjà sensibilisée à ce risque (puisque la grande majorité a répondu positivement à la question 7) et était donc vigilante quant à celui-ci au comptoir, vérifiant le contexte de la demande ou de la prescription d'AINS et mettant en garde les patients à ce propos. Concernant les pharmaciens et étudiants ayant modifié leur pratique suite à cette information, on retrouve majoritairement les mêmes modifications, à savoir la mise en garde des patients et le rappel sur ce risque infectieux, la limitation de la consommation d'AINS dans ce contexte infectieux voire le refus de délivrance, l'utilisation privilégiée du Paracétamol en première intention ou le recours à d'autres alternatives aux AINS ou encore l'orientation vers une consultation médicale lorsque cela s'avère nécessaire et enfin le rappel de l'arrêt immédiat des AINS si des symptômes infectieux se manifestent ou s'aggravent. Le questionnement des patients lors d'une demande d'AINS en automédication semble également renforcé suite à cette information de l'ANSM, afin d'écartier au maximum tout risque infectieux (insistance sur l'indication, les symptômes, etc...), et les règles de bon usage des AINS semblent également rappelées de façon plus insistante (traitement de courte durée, à la dose minimale efficace, etc...). L'information de l'ANSM a donc peut-être permis d'insister sur ces différents points à chaque délivrance d'AINS afin d'assurer une délivrance optimale avec une sécurité maximale.

Concernant les situations banales possiblement rencontrées au comptoir et pouvant présenter un risque infectieux grave, devant alors alerter les pharmaciens et leur faire éviter la délivrance d'AINS dans ce contexte, en particulier dans le cadre de l'automédication, plusieurs de ces situations sont déjà connues des pharmaciens et étudiants, et d'autres situations supplémentaires sont moins fréquentes mais précisées dans le point d'information de l'ANSM. Les pharmaciens et étudiants ont donc cité les mêmes situations en grande majorité pour la plupart, à savoir les douleurs dentaires/infections dentaires/abcès dentaires, les angines/maux de gorge, et la varicelle notamment infantile, citée par moins de 30% des répondants. La proportion de citation paraît toutefois faible, particulièrement pour la varicelle qui apparaît dans les précautions d'emploi des RCP des AINS. Les pneumopathies n'ont été que très peu citées et semblent constituer un risque méconnu. Au final, beaucoup de situations d'aspect banal nécessitent donc une attention particulière et une prudence avec la prise d'AINS, cette dernière devant alors relever d'un interrogatoire rigoureux et d'un conseil pharmaceutique adapté ou d'une consultation médicale afin d'écartier ces facteurs de risque et éviter de graves conséquences, comme l'aggravation de ces infections pouvant aller jusqu'à la mise en jeu du pronostic vital voire le décès du patient. De plus, certains pharmaciens et étudiants peuvent avoir comme idée reçue que le risque infectieux n'est présent que lors d'une exposition prolongée aux AINS (traitement sur plusieurs jours voire traitement chronique) ; effectivement, pour beaucoup de professionnels de santé, c'est uniquement lors d'une prise chronique que cela favorise le risque infectieux. Cette idée reçue peut entraîner, chez cette part de pharmaciens et étudiants, une baisse de vigilance lors d'un traitement de courte durée par AINS, pensant que le risque infectieux est alors faible voire inexistant. Or, une prise d'AINS sur une courte durée (quelques jours) dans un contexte infectieux peut parfaitement engendrer un risque d'aggravation d'infection également. Dans cette enquête, une faible part de pharmaciens (6,9%) et d'étudiants (12,2%) ont répondu que pour qu'il y ait un risque infectieux avéré, l'AINS doit être pris de façon chronique ou prolongée (durée supérieure à 7 jours).

Pour terminer, il est important d'aborder, à travers cette enquête, le cas du risque infectieux lié aux AINS en particulier dans ce contexte pandémique actuel causé par un virus, le SARS-CoV2. En effet, là aussi, dès l'état de pandémie mondiale déclaré, un message de santé publique a été diffusé, invitant les personnes présentant possiblement une infection à COVID-19 (fièvre, toux, rhinorrhée, etc...) à éviter la prise d'AINS. Aux vues du contexte sanitaire actuel, il était important d'aborder ce sujet, faisant donc l'objet de la dernière question de l'enquête, afin d'évaluer l'attitude des pharmaciens et étudiants face à ce contexte lors de la demande ou prescription d'AINS. En effet, les pharmaciens sont des professionnels de santé que le patient rencontre parfois en premier afin d'avoir un premier avis, et parfois ce sont même les seuls professionnels de santé que le patient va voir. Ils ont donc un rôle incontournable dans cette pandémie, devant inciter davantage les patients qu'en temps normal sur le fait qu'un état infectieux, même d'aspect banal, ne doit pas motiver la prise d'AINS en automédication sous peine d'entraîner une aggravation de l'infection possiblement dramatique, que le Paracétamol doit être privilégié et enfin, qu'une consultation médicale peut s'avérer nécessaire (pour éviter l'automédication et en particulier les AINS, mais aussi pour écarter tout risque de COVID-19). Les réactions des pharmaciens et étudiants, notifiées à travers cette question 11, sont sensiblement identiques. En effet, on retrouve plusieurs types d'attitudes similaires, les principales étant la surveillance des symptômes et l'arrêt de l'AINS si des symptômes infectieux se manifestent, l'explication aux patients du risque d'aggravation d'infection à COVID-19 avec la prise d'AINS, le fait de déconseiller voire de refuser la délivrance si la situation n'est pas adaptée (symptômes infectieux), et le rappel aux patients de limiter au maximum les AINS en automédication en cette période, tout en privilégiant le Paracétamol. Ce sont donc sensiblement les mêmes conseils et attitudes que lors d'un état infectieux classique, mais adaptés au contexte de la COVID-19 ; cependant, ce virus fait peut-être l'objet d'une plus grande attention de la part des pharmaciens et étudiants qu'un état infectieux classique mais tout aussi à risque, de par le contexte pandémique et sa médiatisation. En effet, cela renforce donc la prudence du grand public et des professionnels de santé sur cette nouvelle affection, qui n'est pas encore parfaitement connue et maîtrisée de par son caractère récent et le manque de recul à ce sujet, et dont aucun traitement n'a pour le moment fait preuve de son efficacité.

Les AINS semblent donc faire l'objet de nombreuses questions et méfiances des pharmaciens et étudiants lors d'une délivrance sans ordonnance ou même d'une dispensation sur ordonnance. Toutefois, même si les principaux facteurs de risque semblent effectivement écartés, parmi lesquels peuvent être cités la présence de traitements anticoagulants, d'un ulcère gastro-duodéal, ou encore d'une grossesse, le risque infectieux semble être moins recherché par les pharmaciens et par les étudiants alors qu'il semble paradoxalement bien connu. Malgré les différentes informations diffusées dernièrement à ce sujet et en particulier celle de l'ANSM, le risque infectieux semble parfois sous-estimé voire négligé. Cela est peut-être également lié à un manque d'informations ou au mode de communication de ces informations (Cf celle de l'ANSM) à ce sujet lors des études de pharmacie et lors de la vie professionnelle. Le nombre d'études encore faible à ce sujet et l'absence de preuve formelle du lien avéré entre AINS et risque infectieux peuvent être à l'origine de la sous-estimation du risque par les professionnels de santé, ce manque de données ne permettant effectivement encore pas de préciser ce risque

dans le RCP (contre-indications, mises en garde) des AINS pour des infections banales (infections dentaires, angines, etc...), hormis pour la varicelle, où le RCP de l'Ibuprofène fait effectivement mention du risque d'aggravation d'infection dans la rubrique « Mise en garde », sans confirmer pour autant ce lien mais en l'incriminant quand même. De plus, la confirmation de ce lien pourrait également entraîner des mesures restrictives comme le retrait des spécialités de cette classe thérapeutique encore en vente libre, comme l'Ibuprofène, afin d'alerter les professionnels de santé et les patients sur les différents risques que présentent ces médicaments, qui ne sont pas anodins, et de limiter le mésusage de cette classe thérapeutique en autorisant leur délivrance uniquement par l'intermédiaire d'une ordonnance et donc d'une consultation médicale, réduisant alors l'automédication avec les AINS pour les patients et les risques associés. Ces différentes mesures (mention dans le RCP, inscription sur liste de tous les AINS actuellement en vente libre) pourraient effectivement permettre de réduire les risques liés aux AINS et en particulier le risque infectieux, en limitant leur utilisation dans un contexte d'infection et en réduisant donc la fréquence et la gravité des cas d'aggravation d'infection, avec des conséquences parfois graves voire fatales.

Une thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie avait également abordé, en mars 2011, le sujet des AINS et du risque infectieux. (132) Dans ce cadre, une enquête avait été réalisée sur une trentaine de pharmacies d'officine de deux villes différentes, Limoges et Brive. Certaines données issues de ce travail peuvent donc permettre de comparer les données obtenues suite à notre enquête. La question abordant dans les deux travaux la connaissance de l'indication par le pharmacien motivant la demande d'AINS en vente libre par le patient permet de rapporter que deux tiers des pharmaciens interrogés dans le travail de thèse et la quasi-totalité des pharmaciens et environ trois-quarts des étudiants dans notre enquête vérifient effectivement l'indication de l'AINS demandé ou prescrit; les résultats obtenus à cette question sont donc sensiblement les mêmes entre les deux enquêtes. Une seconde question abordait la recherche de contre-indications éventuelles à la délivrance d'AINS ; les trois contre-indications les plus fréquemment citées par les pharmaciens dans la thèse étant la présence de pathologies digestives (ulcère gastroduodénaux), la présence d'un traitement anticoagulant, et une éventuelle allergie à l'ASPIRINE®. Dans notre enquête, pour les pharmaciens et étudiants interrogés, on retrouve effectivement la présence d'un traitement chronique comme réponse la plus citée, mais aussi la présence d'une grossesse en seconde position, puis de pathologies digestives comprenant l'ulcère gastroduodéal en troisième position. L'allergie à l'ASPIRINE® ou aux AINS n'arrive qu'en cinquième position par ordre de fréquence pour les pharmaciens et en huitième position pour les étudiants. La question d'un éventuel tableau ou contexte infectieux, absente dans les réponses de la thèse, arrive en 7^e position dans notre enquête pour les pharmaciens et pour les étudiants. Dans la thèse, la question mettant en scène un cas clinique montre qu'un peu plus de la moitié des pharmaciens interrogés délivreraient un AINS en vente libre pour une angine, tandis que dans notre enquête, la question abordant les indications dans lesquelles les pharmaciens et étudiants pourraient délivrer des AINS en automédication montre qu'une minorité des pharmaciens délivrent des AINS dans le cas d'une angine, tandis qu'aucun des étudiants interrogés ne semble délivrer d'AINS dans ce cas. Enfin, une dernière question abordait la connaissance des AINS comme facteur de risque

d'aggravation des infections bactériennes ; dans la thèse, il en ressort alors que la grande majorité des pharmaciens interrogés n'ont pas notion de ce risque, tandis que dans notre enquête, la quasi-totalité des pharmaciens et la totalité des étudiants ont répondu en avoir notion. Cette grande différence peut s'expliquer par le fait que l'enquête pour cette thèse a été réalisée en 2011 ; or, à cette époque, le nombre d'articles au sujet des AINS et du risque infectieux était encore très faible, et le lien n'était pas aussi établi qu'aujourd'hui. De ce fait, les informations et alertes à ce propos devaient également être peu nombreuses, et ainsi les professionnels de santé étaient certainement moins méfiants qu'actuellement à ce sujet. De plus, le sujet des AINS et du risque infectieux est, depuis quelques années, peut-être plus fréquemment abordé lors des études de pharmacie ; en effet, on voit que sur les étudiants interrogés dans notre enquête, la totalité a répondu connaître ce risque infectieux, et la plupart des pharmaciens ont répondu de même. Or, en 2011, la grande majorité des pharmaciens n'en avait pas notion, ce qui montre quand même une franche évolution au cours du temps dans l'étude de ce risque infectieux de par notamment la multiplication des publications à ce sujet, et une évolution de l'attitude des professionnels de santé, plus méfiants et sensibilisés à ce risque par rapport à il y a quelques années auparavant.

6. Forces et limites

6.1. Forces

Dans notre étude, il y avait une représentativité dans les types de pharmacies d'officine interrogées avec un bon taux de réponse (64%). En effet, les pharmacies d'officine de la région Bourgogne Franche-Comté ont été réparties en pharmacies rurales (communes de moins de 10 000 habitants) et pharmacies urbaines (communes de plus de 10 000 habitants et communes appartenant à l'agglomération de Dijon et Besançon) et un tirage au sort a été effectué. Ainsi, le nombre de pharmacies rurales et de pharmacies urbaines interrogées dans le cadre de cette étude était identique ; il n'y avait donc pas de potentielle influence d'un type d'officine en particulier dans les réponses au questionnaire, et donc pas de biais de sélection.

Le nombre de réponses au questionnaire concernant les pharmacies d'officine était fixé à un minimum de 100 réponses afin d'avoir une enquête avec une puissance suffisante. Ce nombre ayant été atteint, la puissance de l'étude est donc suffisante et permet une interprétation correcte et une généralisation des réponses à une plus grande échelle.

Le moyen de diffusion du questionnaire sous forme d'un *Google Form* possédait plusieurs avantages ; premièrement, ce format a permis un gain de temps pour les répondants (le questionnaire prenait effectivement entre 5 et 10 minutes pour être rempli totalement), mais aussi pour le retour des réponses et la collecte des données ainsi que pour l'analyse des réponses, ces dernières étant alors comptabilisées directement avec ce format. De plus, le mode de réponse écrite permet de collecter un grand nombre de réponses, puisque les personnes interrogées peuvent y répondre lorsqu'elles en ont le temps, comparativement à l'entretien oral, qui s'avère être chronophage et où les personnes interrogées ne sont pas toujours disponibles

au moment du contact. Le mode de transmission du questionnaire écrit par mail permet d'une part de détailler le projet et de le présenter aux répondeurs, et permet aussi de réaliser plusieurs relances par la suite. Le fait de contacter directement par téléphone dans un premier temps les pharmacies dont l'adresse mail n'était pas connue puis dans un second temps les pharmacies n'ayant pas répondu au questionnaire permettait également de présenter le projet et incitait certains pharmaciens à répondre plus aisément au questionnaire une fois le contact téléphonique effectué, chose qu'ils n'auraient pas forcément fait en ayant « simplement » reçu le questionnaire par mail. De plus, le contact téléphonique a permis aux pharmaciens ne souhaitant pas y répondre de justifier leur motif de refus (manque de temps dans la plupart des cas). La combinaison de ces deux modes de transmission (par mail et par contact téléphonique) s'est donc révélée complémentaire, efficace, et a permis un gain de temps.

De plus, le format du *Google Form* permettait des réponses anonymes ; en effet, le nom ou l'adresse de la pharmacie était demandé au début du questionnaire, mais cela était utilisé simplement pour visualiser les pharmacies ayant répondu et celles ne l'ayant pas fait dans la liste des officines tirées au sort afin de pouvoir contacter les non-répondeurs par la suite et les relancer ou recueillir le motif de refus.

La réalisation d'un pré-test du questionnaire au préalable sur trois personnes a permis de vérifier la compréhension et la formulation des questions, ainsi que le type de réponse attendu. Cela a aussi permis d'établir la durée de réponse au questionnaire, qui a ainsi pu être précisée aux pharmaciens et étudiants dans la présentation du projet, et qui a pu motiver certaines réponses du fait du caractère relativement rapide du questionnaire.

6.2. Limites

Le taux de réponse pour les étudiants était faible (19%) avec un possible biais : les étudiants les plus sensibilisés au sujet ayant répondu. Il n'est donc pas certain que les réponses soient représentatives de l'ensemble des étudiants.

Le format de réponse écrite au questionnaire se fait donc de manière indirecte (contrairement à l'entretien oral par exemple qui est spontané et qui ne laisse que quelques instants de réflexion au répondeur). Cela entraîne donc un possible biais de réponse, du fait que la personne interrogée peut alors répondre au questionnaire sans limite de temps, ce qui lui permet éventuellement de consulter des sources (internet, autres membres de l'équipe officinale, etc...), faussant alors les réponses.

Le mode de diffusion par mail permet effectivement de couvrir un grand nombre de pharmacies en peu de temps, mais le retour n'est pas forcément garanti. En effet, certaines pharmacies ne regardent que très peu leurs mails (et c'est souvent seulement le titulaire qui les consulte), et certaines pharmacies n'ont pas d'adresse mail (sur les 160 pharmacies interrogées pour cette enquête, seule une pharmacie ne possédait pas de mail). Dans cette étude, la relance du questionnaire par téléphone a permis de pallier ce problème.

Enfin, il existe un biais de sélection, puisque le questionnaire reste basé sur le volontariat et ne peut pas obliger les pharmacies et étudiants interrogés à répondre ; de ce fait, il est possible que ceux qui ont répondu à l'étude soient donc ceux qui sont les plus intéressés par le sujet de celle-ci, tandis que d'autres, ne se sentant pas forcément concernés ou pas intéressés par le sujet traité, ne répondront peut-être pas.

THESE SOUTENUE par Madame BENOIT Ambre

CONCLUSIONS

Cette enquête réalisée auprès des pharmaciens d'officine et des étudiants en pharmacie confirme la fréquence importante de délivrance des AINS au comptoir, le plus souvent sur demande des patients. Alors que l'indication est recherchée par une majorité des réponders et que le risque infectieux lié aux AINS paraît connu de la très grande majorité d'entre eux, les questions posées au moment de la délivrance d'un AINS sont peu fréquemment liées au risque infectieux.


Cette enquête a toutefois montré que les effets indésirables et interactions médicamenteuses classiques des AINS font fréquemment, voire presque systématiquement, l'objet d'une question de la part des pharmaciens et étudiants, les interactions médicamenteuses étant la cause la plus fréquemment citée de refus de délivrance.

La lettre d'information de l'ANSM concernant le risque infectieux lié aux AINS n'est connue que par la moitié des pharmaciens réponders et moins d'un tiers des étudiants, et n'a pas modifié les pratiques chez plus de la moitié de ceux qui en ont eu connaissance.

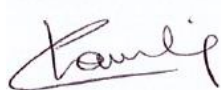
Aussi, la communication à ce sujet doit encore être renforcée afin de sensibiliser davantage les professionnels de santé et les patients à ce risque pour qu'il l'intègre à leur pratique. Cela pourrait passer par les journaux professionnels, cités comme source principale d'information dans cette enquête, mais également l'enseignement universitaire pour les étudiants et postuniversitaire (formation continue) pour les pharmaciens d'officine.

Certaines mesures de minimisation du risque ont déjà été mises en place, comme le Résumé des Caractéristiques (RCP) du produit de l'Ibuprofène incluant depuis quelques années, dans les mises en garde, le cas de la varicelle. Ainsi, dans cette optique, ne serait-il donc pas nécessaire d'intégrer ce risque infectieux de manière plus générale dans le RCP et la notice de tous les AINS afin d'alerter davantage les professionnels de santé et les patients ? De plus, les AINS disponibles sans ordonnance ne pouvant plus être placés en libre accès dans les pharmacies d'officine depuis le 15 janvier 2020, la prochaine mesure ne serait-elle pas l'inscription sur la liste des substances vénéneuses comme la grande majorité des AINS ?

Le Directeur de thèse,


Jacques GRANDVUILLETIN


Le Président,

Odile CHATBIN


**Vu pour l'autorisation de
Soutenance**

Dijon, le 02/11/20
Le Vice-Doyen,


C. MARIE

BIBLIOGRAPHIE

1. Tréchet P, Jouzeau J-Y. Bases chimiques et pharmacologiques des AINS. Rev Fr Allergol. 2014;54(3):212-7.
2. Bursaux E. Connaître les cyclooxygénases pour mieux contrôler les effets des anti-inflammatoires non-stéroïdiens. médecine/sciences. 1994;10(4):468.
3. Bacchi S, Palumbo P, Sponta A, Coppolino MF. Clinical Pharmacology of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Review. Anti-inflammatory & Anti-allergy Agents in Medicinal Chemistry. 2012;11(1):52-64.
4. Abbal M., Alric L., Cantagrel A., et al. Réaction inflammatoire : aspects biologiques et cliniques. Conduite à tenir. Université de Toulouse [En ligne]. [cité 03 avril 2020]. Disponible sur: <http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module8/item112/index11.htm>
5. Nuhrich A. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Université de Bordeaux [En ligne]. 2015 [cité 03 avril 2020].
6. Allain P. Eicosanoïdes, métabolisme [En ligne]. Pharmacorama ; 2020 [cité 23 juillet 2020] Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/eicosanoïdes-agonistes-antagonistes-paf/eicosanoïdes-metabolisme/>
7. Devillier P. Pharmacologie des anti-inflammatoires non-stéroïdiens et pathologies ORL. La Presse Médicale [En ligne]. 2008 [cité 17 mars 2020]; 30(39-40):70-79. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/92113>
8. Riendeau D, Percival MD, Brideau C, Charleson S, Dubé D, Ethier D, et al. Etoricoxib (MK-0663): preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2. J Pharmacol Exp Ther. 2001;296(2):558-66.
9. VIDAL - Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : Classification Vidal [En ligne]. [cité 17 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/classifications/vidal/c:241/n:Anti-inflammatoires%2Bnon%2Bst%25C3%25A9ro%25C3%25AFdiens%2B%2528AINS%2529/>
10. Acide salicylique [En ligne]. 2009 [cité 13 mars 2020]. Disponible sur: <https://images.app.goo.gl/TNewW3miYtB13RCD7>
11. Acide acétylsalicylique [En ligne]. 2006 [cité 13 mars 2020]. Disponible sur: <https://images.app.goo.gl/qeHhiBNzchRPn7i86>
12. Résumé des caractéristiques du produit - ASPIRINE UPSA 500 mg, comprimé effervescent - Base de données publique des médicaments [En ligne]. [cité 23 juin 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65265765&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques>
13. VIDAL EurekaSanté - Aspirine [En ligne]. EurekaSanté. [cité 15 juin 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/bon-usage/paracetamol-aspirine-ains.html>
14. Ibuprofène [En ligne]. 2017 [cité 13 mars 2020]. Disponible sur: <https://images.app.goo.gl/xL6vun52seZAwfRM9>
15. Indométacine [En ligne]. 2014 [cité 13 mars 2020]. Disponible sur: <https://images.app.goo.gl/cjDZXFe7Hri9e5cs9>

16. acide anthranilique.png [En ligne]. 2009 [cité 13 mars 2020]. Disponible sur: <https://images.app.goo.gl/UVbNKtjLrfFNVAwW9>
17. Piroxicam.png [En ligne]. 2014 [cité 13 mars 2020]. Disponible sur: <https://images.app.goo.gl/xgCcyXZYCbCYkB6V7>
18. celecoxib.png [En ligne]. 2008 [cité 13 mars 2020]. Disponible sur: <https://images.app.goo.gl/tihGusQnk6gtHBB98>
19. Brouwers JRBJ, de Smet PAGM. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Drug Interactions with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. Clin Pharmacokinet. 1994;27(6):462-85.
20. Résumé des caractéristiques du produit - IBUPROFENE ALMUS 200 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [En ligne]. [cité 28 juillet 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61478851&typedoc=R#RcpInteractionsMed>
21. Vital Durand D., Le Jeune C. DOROSZ, Guide pratique des médicaments (35e édition). In: DOROSZ, Guide pratique des médicaments (35e édition). MALOINE. p. 10-12, 48-65, 1298-1299.
22. VIDAL - Mal de gorge aigu : STREFEN et génériques (flurbiprofène) désormais sur prescription médicale obligatoire [En ligne]. VIDAL. [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/23225/mal_de_gorge_aigu_strefen_et_generiques_flurbiprofene_desormais_sur_prescription_medicale_obligatoire/
23. HAS - ANTADYS - Rapport HAS Commission Transparence [En ligne]. [cité 20 mars 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14549_ANTADYS_PIS_RI_Avis1_CT14549.pdf
24. VIDAL - Migraine - Prise en charge [En ligne]. [cité 31 mars 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1478/migraine/prise_en_charge/
25. VIDAL EurekaSanté - Le diagnostic et les traitements des coliques néphrétiques - EurekaSanté par VIDAL [En ligne]. EurekaSanté. [cité 20 mars 2020]. Disponible sur: <https://eukasante.vidal.fr/maladies/reins-voies-urinaires/coliques-nephretiques-calculs-renaux.html>
26. FMPMC-PS - Pharmacologie - Niveau DCEM1 [En ligne]. [cité 7 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/antalgiques.html>
27. Résumé des caractéristiques du produit - IBUPROFENE ALMUS 200 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [En ligne]. [cité 24 oct 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61478851&typedoc=R#RcpContreindications>
28. Bourquin V, Petignat P-A, Besson M, Piguet V. Analgésie et insuffisance rénale; Revue Médicale Suisse. 2008 (4):2218-2223.
29. Meier P, Meyer A. Starten Z., Burnier M.. Inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 et facteurs de risque cardiovasculaires; Revue Médicale Suisse. 2005 ; 1 :30214.
30. VIDAL - AINS : léger surrisque d'insuffisance cardiaque variable selon les molécules - Actualités [En ligne]. 13 oct 2016 [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/20206/ains_leger_surrisque_d_insuffisance_cardiaque_variable_selon_les_molecules/

31. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, Nicotra F, Zambon A, Kollhorst B, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016;354 :i4857.
32. Kowalski ML, Woessner K, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(2):245-51.
33. Leimgruber A. Allergo-immunologie 2. Les réactions allergiques aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Revue Médicale Suisse*. 2008;4:100-103.
34. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers [En ligne]. [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/60-enseignement-de-lhematologie-cellulaire-les-principales-maladies-hematologiques/pathologie-granulocytaire-syndromes-myeloproliferatifs/41-agranulocytose>
35. Anti-inflammatoires non-stéroïdiens [En ligne]. [cité 17 mars 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-inflammatoires-non-steroidiens>
36. Livertox - Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs) [En ligne]. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. 2012 [cité 26 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548614/>
37. ANSM. Rappel : Jamais d'AINS à partir du début du 6ème mois de grossesse - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. 26 Janv 2017 [cité 22 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rappel-Jamais-d-AINS-a-partir-du-debut-du-6eme-mois-de-grossesse-Point-d-Information>
38. Résumé des caractéristiques du produit - CELECOXIB ARROW 200 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [En ligne]. [cité 28 juill 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68110962&typedoc=R#RcpInteractions>
39. CRAT. Anti-inflammatoires non stéroïdiens et allaitement [En ligne]. [cité 26 oct 2020]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=864
40. ANSM. Thesaurus des interactions médicamenteuses. 2019;249.
41. Résumé des caractéristiques du produit - METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [En ligne]. [cité 28 juill 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60695745&typedoc=R>
42. Résumé des caractéristiques du produit - PEMETREXED ZENTIVA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [En ligne]. [cité 28 juill 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65319049&typedoc=R#RcpInteractionsMed>
43. Résumé des caractéristiques du produit - TERALITHE 250 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [En ligne]. [cité 28 juill 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62124478&typedoc=R#RcpInteractionsMed>
44. Dubois B., Rorive G. Effets des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 sur la fonction rénale et l'équilibre hydro-électrolytique. *Revue Médicale Suisse*. 2001;3:21575.
45. Résumé des caractéristiques du produit - IRBESARTAN ACCORD 150 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [En ligne]. [cité 28 juill 2020]. Disponible sur:

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61605035&typedoc=R#RcpInteractionsMed>

46. Résumé des caractéristiques du produit - PERINDOPRIL ARROW 2 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [En ligne]. [cité 26 oct 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61126679&typedoc=R#RcpInteractions>
47. Résumé des caractéristiques du produit - ESIDREX 25 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [En ligne]. [cité 28 juill 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66153192&typedoc=R#RcpInteractionsMed>
48. Fumeaux Z. Hyperkaliémie. Revue Médicale Suisse [En ligne]. 2007 [cité 28 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2007/RMS-101/32093>
49. Résumé des caractéristiques du produit - PREDNISONE ARROW 20 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [En ligne]. [cité 28 juill 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64233693&typedoc=R#RcpInteractionsMed>
50. Nelva A, Guy C, Tardy-Poncet B, Beyens MN, Ratrema M, Benedetti C, et al. Syndromes hémorragiques sous antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). À propos de sept cas et revue de la littérature. La Revue de Médecine Interne. 2000;21(2):152-160.
51. Résumé des caractéristiques du produit - FLUOXETINE ACCORD 20 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [En ligne]. [cité 28 juill 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63686057&typedoc=R#RcpInteractionsMed>
52. Résumé des caractéristiques du produit - GAVISCON, suspension buvable en flacon - Base de données publique des médicaments [En ligne]. [cité 28 juill 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63636264&typedoc=R#RcpInteractionsMed>
53. ANSM. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. Juin 2014; 1-36. [cité 28 juill 2020]. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf
54. Hider-Mlynarz K, Cavalie P, Maison P. Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns across Europe: Trends in analgesic consumption in France and pattern of use in Europe. Br J Clin Pharmacol. 2018;84(6):1324-34.
55. Lingenberg A, Bovet L. (Hôpitaux Universitaires Genève). AINS et COVID-19 : évaluation pharmacologique. 18 mars 2020; 1-5.
56. CRPV Tours, CRPV Marseille. Rapport d'expertise de Pharmacovigilance, infections bactériennes graves rapportées avec l'Ibuprofène et le Kétoprofène (CRPV Tours Marseille). [En ligne]. 2019 [cité 28 juill 2020]. Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-et-complications-infectieuses-graves-Point-d-Information-actualise-le-20-05-2020>
57. CRPV Tours, CRPV Marseille. Anti-inflammatoires non stéroïdiens et COVID-19 - Expertise de Pharmacovigilance. [En ligne]. 2020 [cité 28 juill 2020]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/COVID-19-Dispositif-renforce-de-Pharmacovigilance-et-d-Addictovigilance/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/COVID-19-Dispositif-renforce-de-Pharmacovigilance-et-d-Addictovigilance/(offset)/0)

58. Voiriot G, Chalumeau M, Messika J, Basille D, Philippe B, Ricard J-D, et al. Risques associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens au cours de la pneumonie. *Rev Mal Respir.* 2018;35(4):430-40.
59. Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature.* 2014;510(7503):92-101.
60. Fukunaga K, Kohli P, Bonnans C, Fredenburgh LE, Levy BD. Cyclooxygenase 2 Plays a Pivotal Role in the Resolution of Acute Lung Injury. *J Immunol.* 2005;174(8):5033-9.
61. Gilroy DW, Colville-Nash PR, Willis D, Chivers J, Paul-Clark MJ, Willoughby DA. Inducible cyclooxygenase may have anti-inflammatory properties. *Nature Medicine.* 1999;5(6):698-701.
62. Levy BD, Clish CB, Schmidt B, Gronert K, Serhan CN. Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nature Immunology.* 2001;7:612-619.
63. Weng T-C, Chen C-C, Toh H-S, Tang H-J. Ibuprofen worsens *Streptococcus pyogenes* soft tissue infections in mice. *J Microbiol Immunol Infect.* 2011;44(6):418-23.
64. Hamilton SM, Bayer CR, Stevens DL, Bryant AE. Effects of Selective and Nonselective Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs on Antibiotic Efficacy of Experimental Group A Streptococcal Myonecrosis. *J Infect Dis.* 2014;209(9):1429-35.
65. Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. Anti-inflammatoires non stéroïdiens et infection COVID-19. [En ligne]. 2020 [cité 2 juill 2020]. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/em/covid-19/AINS-COVID19.pdf>
66. Lakouichmi M, Tourabi K, Abir B, Zouhair S, Lahmiti S, Hattab NM. Les cellulites cervico-faciales graves, facteurs et critères de gravité. *Pan Afr Med J.* 2014;18:57.
67. Bennani-Baïti AA, Benbouzid A, Essakalli-Hossyni L. Les cellulites cervico-faciales : l'impact de l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens. À propos de 70 cas. *Ann Fr Oto-Rhino-Laryngol Pathol Cervico-Faciale.* 2015;132(4):169-73.
68. Dahha F. Évaluation du risque infectieux des AINS dans les cellulites cervico-faciales : à propos de 100 cas au CHU de Bordeaux. 85 f. Thèse d'exercice : Médecine générale : Bordeaux : 15 mai 2018.
69. Nicot R, Hippy C, Hochart C, Wiss A, Brygo A, Gautier S, et al. Les anti-inflammatoires aggravent-ils les cellulites faciales d'origine dentaire? *Rev Stomatol Chir Maxillo-Faciale Chir Orale.* 2013;114(5):304-9.
70. SPILF, HAS, Société Française de Dermatologie. Recommandation de Bonne Pratique : Prise en charge des infections cutanées bactériennes courantes. [En ligne]. 2019 [cité 5 juillet 2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2911550/fr/prise-en-charge-des-infections-cutanees-bacteriennes-courantes
71. Binder J-P, Revol M, Servant J-M. Dermohypodermes bactériennes nécrosantes et fasciites nécrosantes. *EMC - Tech Chir - Chir Plast Reconstr Esthét.* 2007;2(3):1-11.
72. Louis M-L, Launay F, Guillaume J-M, Sabiani F, Chaumoître K, Retornaz K, et al. Dermohypoderme nécrosante compliquant la varicelle chez l'enfant sous anti-inflammatoires non stéroïdiens: À propos de 2 cas. *Rev Chir Orthopédique Réparatrice Appar Mot.* 2006;92(5):504-7.
73. Bakali AE, Yazidi A, Senouci K, Bennouna-Biaz F. Fasciites nécrosantes et anti-inflammatoires non-stéroïdiens. *Médecine du Maghreb.* 1995;50:6-8.

74. Choo PW, Donahue JG, Platt R. Ibuprofen and skin and soft tissue superinfections in children with varicella. *Ann Epidemiol.* 1997;7(7):440-5.
75. Zerr DM, Alexander ER, Duchin JS, Koutsky LA, Rubens CE. A Case-Control Study of Necrotizing Fasciitis During Primary Varicella. *Pediatrics.* 1999;103(4):783-790.
76. Lesko SM, O'Brien KL, Schwartz B, Vezina R, Mitchell AA. Invasive Group A Streptococcal Infection and Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Use Among Children With Primary Varicella. *Pediatrics.* 2001;107(5):1108-15.
77. Dubos F, Grandbastien B, Hue V, Diseases HN for E the M of CC, Martinot A. Epidemiology of Hospital Admissions for Paediatric Varicella Infections: A One-Year Prospective Survey in the Pre-Vaccine Era. *Epidemiol Infect.* 2007;135(1):131-8.
78. Mikaeloff Y, Kezouh A, Suissa S. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of severe skin and soft tissue complications in patients with varicella or zoster disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65(2):203-9.
79. Couloigner PV, Treluyer J-M. : Recommandations de Pratiques Cliniques (RPC) de la Société Française d'ORL et de Chirurgie Cervico-Faciale : AINS et infections ORL pédiatriques. [En ligne]. [cité 5 juillet 2020]. Disponible sur : <https://www.orlfrance.org/wp-content/uploads/2017/06/AINS-et-infections-ORL-pediatriques.pdf>
80. Campus d'ORL - Collège français d'ORL et de Chirurgie Cervico-faciale. Angines de l'adulte et de l'enfant et rhinopharyngites de l'enfant. [En ligne]. [cité 5 juillet 2020]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/orl/enseignement/angine/site/html/5.html>
81. Adouly T, Adnane C, Oubahmane T, Rouadi S, Abada R, Mahtar M, et al. Phlegmon péri-amygdalien : aspects diagnostiques et thérapeutiques (expérience du service d'urgence ORL). *Ann Fr Oto-Rhino-Laryngol Pathol Cervico-Faciale.* 2014;131(S4):A128-9.
82. Voinea C, Pasche A, Gonzalez M, Nicod L. Un aperçu sur la médiastinite. *Forum Méd Suisse.* 2018;18(3031):605-10.
83. Pinaud V, Ballereau F, Corvec S, Ferron C, Bordure P, Caillon J, et al. Analyse de l'exposition préalable aux anti-inflammatoires et aux antibiotiques d'une cohorte de 34 patients hospitalisés au CHU de Nantes pour phlegmon périamygdalien. *Médecine Mal Infect.* 2009;39(12):886-90.
84. Piroulas C, Devillers L, Souty C, Sicsic J, Boisnault P, François M. Non-steroids anti-inflammatory drugs and risk of peritonsillar abscess in pharyngitis: a French longitudinal study in primary care. *Fam Pract.* 2019;36(4):425-30.
85. Demeslay J., De Bonnecaze G., Vairel B., Chaput B., Pessey J-J, Serrano E., Vergez S. Possible role of anti-inflammatory drugs in complications of pharyngitis. A retrospective analysis of 163 cases. *Ann franç d'Oto-rhin-laryngol et de Pathol Cerv-faciale.* 2014;131(5):286-290
86. Righini C-A, Motto E, Ferretti G, Boubagra K, Soriano E, Reyt E. Cellulites cervicales extensives et médiastinite descendante nécrosante. *Ann Otolaryngol Chir Cervico-Faciale.* 2007;124(6):292-300.
87. Nougué H, Le Maho A-L, Boudiaf M, Blancal J-P, Gayat E, Le Dorze M, et al. Augmentation des complications des cellulites cervico-faciales par la prise orale de glucocorticoïdes avant l'admission. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 2014;33:A396-7.
88. 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(4):287-92.

89. Collège des Enseignants de Pneumologie. Infections broncho-pulmonaires communautaires de l'adulte - Collège des Enseignants de Pneumologie [En ligne]. 2017 [cité 7 juill 2020]. Disponible sur: http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2017/03/Item_151_INFECTIIONS_RESPIR_2017.pdf

90. CMIT. ECN PILLY 2018 5e édition : maladies infectieuses et tropicales. ALINEA plus [En ligne]. 2018 [cité 7 juill 2020]. Disponible sur : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2018/ecn-2018-ue6-151-nb.pdf>

91. Kotsiou, Ourania S., Sotirios G. Zarogiannis, and Konstantinos I. Gourgoulisanis. Prehospital NSAIDs Use Prolong Hospitalization in Patients with Pleuro-Pulmonary Infection. *Resp Med*. 2017;123:28–33.

92. Kouritas VK, Zisis C, Bellenis I, Gourgoulisanis KI, Molyvdas PA, Hatzoglou C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs alter the human mesothelial pleural permeability via ion cellular transportation by inhibiting prostaglandin synthesis. *Resp*. 2012;84(1):62-8.

93. Payne DK, Fuseler JW, Owens MW. Modulation of endothelial cell permeability by lung carcinoma cells: a potential mechanism of malignant pleural effusion formation. *Inflammation*. 1994;18(4):407–417.

94. Byington CL, Spencer LY, Johnson TA, Pavia AT, Allen D, Mason EO, Kaplan S, Carroll KC, Daly JA, Christenson JC, Samore MH. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;34(4):434-40.

95. François P, Desrumaux A, Cans C, Pin I, Pavese P, Labarère J. Prevalence and risk factors of suppurative complications in children with pneumonia. *Acta Paediatrica*. 2010;99(6):861-6.

96. Voiriot Guillaume, Sandra Dury, Antoine Parrot, Charles Mayaud, et Muriel Fartoukh. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs May Affect the Presentation and Course of Community-Acquired Pneumonia. *Chest*. 2011;139(2):387-94.

97. Messika Jonathan, Benjamin Sztrymf, Fabrice Bertrand, Typhaine Billard-Pomares, Guilene Barnaud, Catherine Branger, Didier Dreyfuss, et Jean-Damien Ricard. Risks of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Undiagnosed Intensive Care Unit Pneumococcal Pneumonia: Younger and More Severely Affected Patients. *Journal of Critical Care*. 2014;29(5):733-8.

98. Elemraid, Mohamed A., Matthew F. Thomas, Alasdair P. Blain, Stephen P. Rushton, David A. Spencer, Andrew R. Gennery, Julia E. Clark, et On behalf of the North East of England Pediatric Respiratory Infection Study Group Newcastle upon Tyne, UK. Risk Factors for the Development of Pleural Empyema in Children: Risk Factors of Pediatric Empyema. *Pediatric Pulmonology*. 2015;50(7):721-6.

99. Le Bourgeois M, Ferroni A, Leruez-Ville M, Varon E, Thumerelle C, Brémont F, Fayon MJ, Delacourt C, Ligier C, Watier L, Guillemot D; Children, Antibiotics, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Childhood Empyema (ChANCE) Study Group. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug without Antibiotics for Acute Viral Infection Increases the Empyema Risk in Children: A Matched Case-Control Study. *The Journal of Pediatrics*. 2016;175(6):47-53.

100. Basille, D, Plouvier N, Charlotte Trouve, Pierre Duhaut, Claire Andrejak, et Vincent Jounieaux. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs May Worsen the Course of Community-Acquired Pneumonia: A Cohort Study. *Lung*. 2017;195(2):201-8.

101. Krenke K, Krawiec M, Kraj G, Peradzynska J, Krauze A, Kulus M. Risk factors for local complications in children with community-acquired pneumonia. *The Clinical Respiratory Journal*. 2016;12:253-61.
102. Samain C, Lévy P, Boitiaux JF, Gosset-Woimant M, Pham S, Sénéchal F, et al. Influence de la prise préalable d'anti-inflammatoires non stéroïdiens sur la présentation et l'évolution de pneumonies aiguës communautaires hospitalisées. *Rev Mal Respir*. 2015;32:A14.
103. SPLF. Anti-inflammatoires non stéroïdiens et pleurésies purulentes : il faut limiter, voire proscrire leur prescription [En ligne]. 16 janvier 2017 [cité 7 juill 2020]. Disponible sur: <https://splf.fr/anti-inflammatoires-non-steroidiens-et-pleuresies-purulentes-il-faut-limiter-voire-proscrire-leur-prescription/>
104. Laurichesse J-J, Souissi J, Leport C. Abscès du cerveau. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). *Traité de Médecine Akos*. 2009;4-0975.
105. Leys D. Abscès cérébraux et empyèmes intracrâniens. EMC - Neurol. 2004;1(1):1-7.
106. CMIT. ECN PILLY 2018 - 5e édition : maladies infectieuses et tropicales. MED-LINE EDITIONS - EDUC; 2017.
107. Nicollas R, Moreddu E, Le Treut-Gay C, Mancini J, Akkari M, Mondain M, et al. Ibuprofen as risk-factor for complications of acute anterior sinusitis in children. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2020;137(2):99-103.
108. Revol P, Gleizal A, Kraft T, Breton P, Freidel M, Bouletreau P. Brain abscess and diffuse cervico-facial cellulitis : complication after mandibular third molar extraction. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale*. 2008 ;104(5) :285-9.
109. Collège des Enseignants de Neurologie. Méningites, méningo-encéphalites chez l'adulte et l'enfant [En ligne]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 13 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/meningites-meningo-encephalites-ladulte-lenfant>
110. Tattevin P, Revest M, Lavoue S. Méningites et méningoencéphalites aseptiques. *Réanimation*. 2008;17(7):639-50.
111. Draï J, Bessede T, Patard J-J. Prise en charge des pyélonéphrites aiguës. *Prog En Urol*. 2012;22(14):871-5.
112. Gágyor I, Bleidorn J, Kochen MM, Schmiemann G, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ*. 2015;351:h6544.
113. Kronenberg A, Bütikofer L, Odutayo A, Mühlemann K, Costa BR da, Battaglia M, et al. Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial. *BMJ*. 2017;359 :j4784.
114. Netgen. Prise en charge initiale du sepsis sévère et du choc septique. *Revue Médicale Suisse*. 2014; 10:1490-1494.
115. Alfandaris. Info antibio N° 68 [En ligne]. Juin 2016 [cité 18 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/atb/info-antibio/info-antibio-2016-06.pdf>
116. Lee BH, Inui D, Suh GY, Kim JY, Kwon JY, Park J, et al. Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multi-centered prospective observational study. *Crit Care*. 2012;16(1):R33.

117. Haupt MT, Jastremski MS, Clemmer TP, Metz CA, Goris GB. Effect of ibuprofen in patients with severe sepsis: a randomized, double-blind, multicenter study. The Ibuprofen Study Group. *Crit Care Med.* 1991;19(11):1339-47.
118. Morris P, Promes J, Guntupalli K, Wright P, Arons M. A multi-center, randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous ibuprofen for the treatment of fever in critically ill and non-critically ill adults. *Crit Care.* 2010;14(3):R125.
119. Bryant AE, Bayer CR, Huntington JD, Stevens DL. Group A Streptococcal Myonecrosis: Increased Vimentin Expression after Skeletal-Muscle Injury Mediates the Binding of Streptococcus pyogenes. *J Infect Dis.* 2006;1685-1692.
120. Factor SH, Levine OS, Harrison LH, Farley MM, McGeer A, Skoff T, Wright C, Schwartz B, Schuchat A. Risk factors for pediatric invasive group A streptococcal disease. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:1062-6.
121. Lamagni TL, Efstratiou A, Dennis J, Nair P, Kearney J, George R. Increase in invasive group A streptococcal infections in England, Wales and Northern Ireland. 2009;14:2008-9.
122. Lapierre A, Maheu-Cadotte M-A, Fontaine G, Tremblay P-L, Desjardins M. La maladie à Coronavirus (COVID 19) : portrait des connaissances actuelles. *Soins Urgence.* 2020;1:13-8.
123. Qiao W, Wang C, Chen B, Zhang F, Liu Y, Lu Q. Ibuprofen Attenuates Cardiac Fibrosis in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Cardiology.* 2015;131(2):97-106.
124. Hofmann H, Geier M, Marzi A, Krumbiegel M, Peipp M, Fey GH, et al. Susceptibility to SARS coronavirus S protein-driven infection correlates with expression of angiotensin converting enzyme 2 and infection can be blocked by soluble receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;319(4):1216-21.
125. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-280.e8.
126. Kuhn JH, Li W, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2: a functional receptor for SARS coronavirus. *Cell Mol Life Sci CMLS.* 2004;61(21):2738-43.
127. Rinott E, Kozler E, Shapira Y, Bar-Haim A, Youngster I. Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(9):1259.e5-1259.e7.
128. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur. Recommandations SFAR / SFETD sur les AINS [En ligne]. 2020 [cité 9 oct 2020]. Disponible sur: <https://sfar.org/download/recommandations-sfar-sfefd-sur-les-ains/?wpdmdl=25767&refresh=5f8df58c25c191603138956>
129. ANSM. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves - Point d'Information actualisé le 20/05/2020 - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. 20 mai 2020 [cité 2 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-et-complications-infectieuses-graves-Point-d-Information-actualise-le-20-05-2020>
130. ANSM. COVID-19 : l'ANSM prend des mesures pour favoriser le bon usage du paracétamol - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. 17 mars 2020

[cité 29 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/COVID-19-l-ANSM-prend-des-mesures-pour-favoriser-le-bon-usage-du-paracetamol>

131. ANSM. Bon usage du paracétamol et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : ces médicaments ne pourront plus être présentés en libre accès - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. 17 déc 2019 [cité 4 août 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Bon-usage-du-paracetamol-et-des-anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-ces-medicaments-ne-pourront-plus-etre-presentes-en-libre-acces-Point-d-Information>

132. Levet E. Anti-inflammatoires non stéroïdiens : facteurs de risque d'aggravation des infections bactériennes, connaissance par le pharmacien d'officine de ce risque potentiel. 89 f. Thèse d'exercice : Pharmacie : Limoges : 2011.

ANNEXE

Questionnaire de l'enquête

Question 1 : A quelle fréquence en moyenne estimez-vous délivrer un AINS (automédication et prescription médicale) ?

- Plusieurs fois par jour
- 1 fois par jour
- 1 à 3 fois par semaine
- Moins d'une fois par semaine

Question 2 : Automédication : en règle générale, les AINS sont-ils plutôt une demande spontanée du patient ou un conseil de votre part ?

- Demande spontanée
- Conseil de votre part

Question 3 : Dans quelles indications délivrez-vous des AINS en automédication ?

- Migraine / Maux de tête
- Douleurs de règles
- Douleurs articulaires
- Angine
- Douleurs dentaires
- Autre :

Question 4 : Essayez-vous systématiquement de connaître l'indication de l'AINS que vous délivrez (automédication et prescription) ?

- Oui
- Non

Question 5 : Quelles questions posez-vous au patient afin de détecter d'éventuelles situations à risque / contre-indications par rapport aux AINS ?

[Réponse libre]

Question 6 : Avez-vous déjà refusé la délivrance d'un AINS à un patient ? Si oui, pour quelle(s) raison(s) ?

- Interaction médicamenteuse avec le traitement chronique du patient (Ex : Anticoagulant, Antiagrégant plaquettaire, Méthotrexate...)
- Contre-indication avec l'état physiopathologique du patient (Ex : Grossesse, Insuffisance rénale, etc...)
- Je n'ai jamais refusé la délivrance d'un AINS à un patient
- Autre :

Question 7 : Avez-vous connaissance du fait que les AINS peuvent être un facteur de risque d'aggravation d'infection bactérienne ?

- Oui
- Non

Question 8A : Avez-vous eu connaissance de l'information de l'ANSM à ce sujet, parue en avril 2019 ?

- Oui
- Non

Question 8B : Si oui, par quel biais avez-vous eu connaissance de cette information ?

[Réponse libre]

Question 8C : Cela a-t-il modifié votre pratique lors de la délivrance d'un AINS ?

- Oui
- Non

Question 8D : Si oui, précisez ce que vous avez modifié dans votre délivrance à ce sujet:

[Réponse libre]

Question 9 : Au comptoir, quelles situations banales peuvent être à risque d'infection grave sous AINS ?

[Réponse libre]

Question 10 : VRAI/FAUX : Pour qu'il y ait un risque infectieux avéré, l'AINS doit être pris de manière systématique pendant au moins 7 jours.

- Vrai
- Faux

Question 11 : Dans la situation pandémique actuelle, quelle est votre attitude face à la demande ou la prescription d'un AINS ?

[Réponse libre]

TITRE DE LA THESE : ANTI-INFLAMMATOIRES NON STERODIENS ET RISQUE INFECTIEUX : ENQUETE REGIONALE AUPRES DES PHARMACIENS D'OFFICINE ET ETUDIANTS EN PHARMACIE

AUTEUR : BENOIT AMBRE

RESUME :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments fréquemment délivrés en officine, notamment en vente libre, pour leurs propriétés anti-inflammatoires, antalgiques et antipyrétiques. Des données *in vitro*, de pharmacovigilance et d'études pharmaco-épidémiologiques ont mis en évidence une augmentation du risque de certaines infections après la prise d'AINS. Ce risque ne figure pas dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP), en dehors de la varicelle. Le rôle du pharmacien d'officine est primordial dans la prévention de ce risque puisqu'il est le dernier rempart avant la prise d'AINS par un patient. En 2019, l'Agence nationale de sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a publié un point d'information sur ce sujet afin de sensibiliser les professionnels de santé.

Ce travail a pour objectif d'évaluer la connaissance et les pratiques des pharmaciens d'officine et des étudiants en pharmacie en Bourgogne et Franche-Comté sur ce sujet. L'enquête, de type auto questionnaire, a collecté 143 réponses (102 pharmaciens d'officine et 41 étudiants). Les principaux résultats montrent que l'indication de l'AINS est recherchée par plus de 85% des répondants et que le risque infectieux paraît connu par plus de 95% d'entre eux. Toutefois, les questions posées au moment de la délivrance sont peu fréquemment liées à ce risque. Moins de la moitié des répondants avaient connaissance de la lettre d'information de l'ANSM.

Aussi, la communication sur ce sujet doit être renforcée et d'autres mesures de minimisation du risque pourraient être discutées telle qu'une modification des RCP et des notices des AINS.

MOTS-CLES : ANTI-INFLAMMATOIRES NON STERODIENS ; INFECTION ; ANSM ; PHARMACOVIGILANCE ; ENQUETE ; BOURGOGNE-FRANCHE-COMTE