

ANNÉE 2020

N°

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par Marine GUÉRIN

Présentée et soutenue publiquement le 05 Novembre 2020

Risque de complications infectieuses suite à l'utilisation
d'anti-inflammatoires non stéroïdiens à visée antalgique et/ou antipyrétique :
état des lieux et rôle du pharmacien d'officine

Président :

Mr Christophe OLIVIER, Maître de Conférences des Universités de Toxicologie

Directeur de thèse :

Mme Nathalie CAROFF, Professeur des Universités de Bactériologie

Membres du jury :

Mme Marie ESPERN, Pharmacien d'officine

Mr Jean-François HUON, Pharmacien Hospitalier - Maître de Conférences Associé

Remerciements

À mon jury de thèse,

Mme Nathalie Caroff, pour avoir accepté de diriger cette thèse et pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail. Je tiens également à vous remercier pour le temps que vous m'avez accordé au cours de ces derniers mois, votre soutien, et pour vos précieux conseils qui ont permis l'accomplissement de ce travail. Sincères remerciements.

Mr Christophe Olivier, de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. Merci également de m'avoir fait bénéficier de vos compétences à travers vos enseignements à la faculté, qui étaient très enrichissants.

Mr Jean-François Huon, pour votre participation à mon jury de thèse. Merci également pour vos enseignements à la faculté, innovants et enrichissants. J'en garde de très bons souvenirs.

À mes confrères pharmaciens,

Mme Marie Espern, pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je vous remercie également pour votre accueil au sein de votre pharmacie et pour votre confiance. C'est un réel plaisir de travailler avec vous et votre équipe, où l'ambiance de travail est très agréable.

Mr Vincent Herbet, pour m'avoir accueillie au sein de votre pharmacie lors de mon stage de 6^{ème} année. Vous et votre équipe m'avez encadré avec bienveillance et j'ai énormément appris à vos côtés pendant ces 6 mois.

À mes parents, à mes frères,

Pour votre soutien tout au long de ces années d'études. Vous avez grandement participé à cette réussite et c'est grâce à vous que je peux aujourd'hui exercer ce beau métier.

À mes grands-parents,

Pour vos encouragements et votre soutien. Vous avez toujours porté de l'intérêt à mes études et vous aviez à chaque fois une pensée pour moi lors des examens. La réussite dans les études était quelque chose d'important pour vous.

À Valentin,

Pour le soutien que tu m'as apporté tout au long de la rédaction de cette thèse. Merci pour ta patience, ton aide et d'avoir enduré mes sacrifices personnels durant ces plusieurs mois. Merci pour tout ce que tu apportes à ma vie.

À mes amies,

Rencontrées à la fac et au lycée, pour tous les bons moments partagés. Ces belles rencontres ont fait de ces années d'études des années inoubliables. Votre soutien, vos encouragements et votre amitié sont les plus précieux.

Table des matières

INTRODUCTION	14
PARTIE 1 : GÉNÉRALITÉS SUR LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS.....	15
1. DEFINITION	15
2. CLASSIFICATION	15
2.1 Selon leur structure chimique	15
2.2 Selon leur sélectivité d'action.....	16
2.3 Selon leur demi-vie d'élimination	16
3. PHARMACOLOGIE.....	16
3.1 Mécanisme d'action.....	16
3.2 Sélectivité vis-à-vis des COX.....	18
3.3 Caractéristiques pharmacocinétiques	19
3.3.1 Absorption	19
3.3.2 Distribution.....	19
3.3.3 Métabolisme	19
3.3.4 Élimination	19
3.4 Propriétés thérapeutiques.....	20
3.5 Indications	20
3.6 AINS commercialisés en France et spécialités correspondantes	21
3.7 Posologies usuelles et maximales journalières	22
3.8 Effets indésirables.....	24
3.8.1 Effets indésirables digestifs.....	24
3.8.2 Effets indésirables cardiovasculaires.....	24
3.8.3 Effets indésirables rénaux.....	25
3.8.4 Autres effets indésirables	25
3.9 Interactions médicamenteuses	26
3.9.1 Interactions pharmacodynamiques	27
3.9.2 Interactions pharmacocinétiques	28
3.10 Précautions d'emploi	28
3.11 Contre-indications	29
3.12 Grossesse et allaitement.....	30
4. RÉGLEMENTATION DES AINS A L'OFFICINE	30
4.1 Règles de délivrance.....	30
4.1.1 AINS sur liste I.....	31
4.1.2 AINS sur liste II.....	31
4.1.3 AINS hors liste	31
4.2 Prix de vente	32
4.2.1 Médicaments remboursables	32
4.2.2 Médicaments non remboursables	32
4.3 Réglementation autour des spécialités de médication familiale	33

5.	CONTEXTE ACTUEL D'UTILISATION DES AINS EN FRANCE ET A L'ETRANGER.....	33
5.1	Données de consommation en France	33
5.2	Impact de l'épidémie de COVID-19 sur la consommation	35
5.3	Utilisation en automédication.....	36
5.4	Données de consommation dans les autres pays européens	37
5.5	Discussion.....	38

**PARTIE 2 : COMPLICATIONS INFECTIEUSES RAPPORTÉES EN PHARMACOVIGILANCE
SUITE À L'UTILISATION D'AINS..... 40**

1.	PRESENTATION DE LA PHARMACOVIGILANCE	40
1.1	Organisation au niveau national	41
1.2	Organisation au niveau européen et mondial	42
1.3	Du recueil des notifications à l'enregistrement dans la BNPV	43
1.3.1	Le recueil des notifications.....	43
1.3.2	Le traitement des notifications	43
1.3.3	Enregistrement des effets indésirables dans la BNPV	46
2.	CONTEXTE	47
3.	DETECTION AUTOMATISEE DE SIGNAL DANS LES DIFFERENTES BASES DE PHARMACOVIGILANCE : RESULTATS POUR L'IBUPROFENE ET LE KETOPROFENE	50
3.1	Présentation de la méthode	50
3.2	Lecture des résultats	50
3.2.1	Dans la base nationale de pharmacovigilance	50
3.2.2	Dans la base européenne de pharmacovigilance	52
3.2.3	Dans la base mondiale de pharmacovigilance.....	53
3.3	Synthèse des résultats	55
4.	INFECTIONS INVASIVES GRAVES RAPPORTEES DANS LA BNPV ENTRE 2000 ET 2018 SUITE A L'UTILISATION D'IBUPROFENE OU DE KETOPROFENE.....	58
4.1	Les infections de la peau et des tissus mous.....	59
4.1.1	Répartition des effets indésirables.....	59
4.1.2	Agents pathogènes.....	60
4.1.3	Circonstances de survenue	61
4.1.4	Évolution des complications.....	61
4.2	Les infections pleuropulmonaires.....	62
4.2.1	Répartition des effets indésirables.....	62
4.2.2	Agents pathogènes.....	63
4.2.3	Circonstances de survenue	63
4.2.4	Évolution des complications.....	63
4.3	Les infections à point de départ ORL.....	64
4.3.1	Répartition des effets indésirables.....	64
4.3.2	Agents pathogènes.....	65
4.3.3	Circonstances de survenue	65
4.3.4	Évolution des complications.....	65
4.4	Les infections du système nerveux central	66

4.4.1	Répartition des effets indésirables.....	66
4.4.2	Agents pathogènes.....	67
4.4.3	Circonstances de survenue	67
4.4.4	Évolution des complications.....	68
4.5	Les sepsis sévères et syndromes de choc toxique.....	68
4.5.1	Répartition des effets indésirables.....	68
4.5.2	Agents pathogènes.....	69
4.5.3	Circonstances de survenue	69
4.5.4	Évolution des complications.....	70
5.	SYNTHESE DES RESULTATS DE PHARMACOVIGILANCE	70
PARTIE 3 : DONNÉES DE PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE ET EXPÉRIMENTALES ÉVOQUANT LE RÔLE AGGRAVANT DES AINS EN CAS D'INFECTION.....		72
1.	ÉTUDES DE PHARMACO-EPIDEMIOLOGIE.....	72
1.1	Concernant les complications cutanées et sous-cutanées	72
1.2	Concernant les complications pleuropulmonaires	73
1.3	Concernant les complications d'infections ORL.....	74
1.3.1	Abcès péri-amygdales	75
1.3.2	Empyèmes orbitaires et intracrâniens.....	76
1.4	Concernant les sepsis.....	76
1.5	Autres complications	77
1.5.1	Pyélonéphrite aiguë	77
1.5.2	Gangrène de Fournier	78
1.5.3	Colite à <i>Clostridium difficile</i>	78
1.5.4	Infection au COVID-19.....	78
2.	ROLE AGGRAVANT DES AINS : HYPOTHESES CONCERNANT LES MECANISMES PHARMACOLOGIQUES IMPLIQUES	79
2.1	Retard de prise en charge par abolition des symptômes.....	80
2.2	Altération des mécanismes de défense de l'organisme	80
2.2.1	Perturbation de la réaction inflammatoire	80
2.2.2	Interaction avec le système endocannabinoïde.....	81
2.3	Augmentation de la sévérité des infections à streptocoques	81
2.3.1	Effet spécifique sur l'extension des infections à <i>Streptococcus pyogenes</i>	81
2.3.2	Diminution de l'efficacité de l'antibiothérapie	82
2.4	Quid des AINS dans l'aggravation des infections au COVID-19 ?	83
3.	SYNTHESE DES RESULTATS DE PHARMACO-EPIDEMIOLOGIE ET EXPERIMENTAUX	84
PARTIE 4 : BON USAGE DES AINS A VISÉE ANTALGIQUE ET ANTIPYRÉTIQUE ET RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE		86
1.	CONTEXTE	86
2.	RECOMMANDATIONS DE BON USAGE DES AINS	87
2.1	Prise en compte des facteurs de risque individuels	87
2.1.1	Patients à risque de complications digestives.....	87

2.1.2	Patients à risque d'insuffisance rénale	88
2.1.3	Sujets polymédiqués et/ou âgés.....	88
2.1.4	Femmes enceintes.....	88
2.2	Dans un contexte d'infection.....	89
2.3	En cas d'automédication par un AINS	89
3.	INDICATIONS FAVORABLES A L'UTILISATION DES AINS	90
3.1	Migraines	90
3.2	Dysménorrhées primaires	91
3.3	Douleurs de l'appareil locomoteur	91
3.4	Fièvre isolée chez l'adulte	92
4.	RISQUE DE COMPLICATIONS INFECTIEUSES AVEC LES AINS : CONDUITE A TENIR A L'OFFICINE.....	92
4.1	Dans un contexte d'infection cutanée.....	93
4.2	Dans un contexte d'infection ORL.....	93
4.3	Dans un contexte d'infection respiratoire basse	94
4.4	En cas de fièvre chez l'enfant.....	95
4.5	En cas de douleurs dentaires.....	96
4.6	Dans un contexte d'infection urinaire	96
5.	PROPOSITIONS D'AMELIORATION DE LA SECURITE D'UTILISATION DES AINS	97
5.1	Propositions du comité technique de pharmacovigilance.....	97
5.2	Autres propositions applicables à l'officine	98
6.	ÉLABORATION D'UNE BROCHURE D'INFORMATION A DESTINATION DES PATIENTS RAPPELANT LES REGLES DE BON USAGE DES AINS	99
	CONCLUSION	102
	ANNEXES	104
	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	121

Liste des figures

FIGURE 1. MECANISME D'ACTION DES AINS	17
FIGURE 2. ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE	40
FIGURE 3. HIERARCHIE STRUCTURELLE DE LA TERMINOLOGIE MEDDRA	47

Listes des graphiques

GRAPHIQUE 1. ÉVOLUTION DE LA CONSOMMATION D'AINS ET DE PARACETAMOL ENTRE 2006 ET 2015 EN FRANCE	34
GRAPHIQUE 2. EFFECTIF DE PATIENTS AYANT EU UNE DELIVRANCE DE MEDICAMENT AINS SUR ORDONNANCE DURANT LES 16 PREMIERES SEMAINES DE 2018, 2019 ET 2020	35
GRAPHIQUE 3. REPARTITION DE LA CONSOMMATION DES DIFFERENTS AINS EN AUTOMEDICATION .	36
GRAPHIQUE 4. CONSOMMATION D'AINS ET DE PARACETAMOL DANS LES AUTRES PAYS EUROPEENS	38
GRAPHIQUE 5. REPARTITION DES CAS D'INFECTIONS INVASIVES GRAVES ENREGISTRES DANS LA BNPV AVEC L'IBUPROFENE ET LE KETOPROFENE ENTRE 2000 ET 2018	59
GRAPHIQUE 6. AGENTS PATHOGENES RESPONSABLES DES CAS DE FASCIITES NECROSANTES ENREGISTRES DANS LA BNPV AVEC L'IBUPROFENE ET LE KETOPROFENE ENTRE 2000 ET 2018 .	60
GRAPHIQUE 7. AGENTS PATHOGENES RESPONSABLES DES CAS DE PNEUMONIES AIGUËS COMMUNAUTAIRES COMPLIQUEES ENREGISTRES DANS LA BNPV AVEC L'IBUPROFENE ET LE KETOPROFENE ENTRE 2000 ET 2018	63
GRAPHIQUE 8. AGENTS PATHOGENES RESPONSABLES DES CAS D'INFECTIONS ORL COMPLIQUEES ENREGISTRES DANS LA BNPV AVEC L'IBUPROFENE ET LE KETOPROFENE ENTRE 2000 ET 2018 .	65
GRAPHIQUE 9. AGENTS PATHOGENES RESPONSABLES DES CAS D'INFECTIONS DU SNC ENREGISTRES DANS LA BNPV AVEC L'IBUPROFENE ET LE KETOPROFENE ENTRE 2000 ET 2018	67
GRAPHIQUE 10. AGENTS PATHOGENES RESPONSABLES DES CAS DE SEPSIS SEVERES ENREGISTRES DANS LA BNPV AVEC L'IBUPROFENE ET LE KETOPROFENE ENTRE 2000 ET 2018	69

Liste des tableaux

TABLEAU I. AINS A VISEE ANTALGIQUE ET/OU ANTIPYRETIQUE ACTUELLEMENT COMMERCIALISES EN FRANCE ET DESTINES A LA VOIE ORALE	22
TABLEAU II. PRINCIPALES INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES AVEC LES AINS	27
TABLEAU III. PRINCIPALES INTERACTIONS PHARMACOCINETIQUES AVEC LES AINS	28
TABLEAU IV. EXTRAIT DES RESULTATS DE LA DETECTION AUTOMATISEE DE SIGNAL EFFECTUEE DANS LA BNPV AVEC L'IBUPROFENE POUR LA PERIODE 2000-2018.....	51
TABLEAU V. EXTRAIT DES RESULTATS DE LA DETECTION AUTOMATISEE DE SIGNAL EFFECTUEE DANS EUDRAVIGILANCE AVEC L'IBUPROFENE POUR LA PERIODE DECEMBRE 2016 A JANVIER 2019.....	52
TABLEAU VI. EXTRAIT DES RESULTATS DE LA DETECTION AUTOMATISEE DE SIGNAL EFFECTUEE DANS VIGIBASE VIA L'OUTIL VIGILYZE AVEC L'IBUPROFENE AU 12/02/2019.....	54
TABLEAU VII. SYNTHESE DES RESULTATS DE LA DETECTION AUTOMATISEE DE SIGNAL DANS LES DIFFERENTES BASES DE DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE	55

Liste des abréviations

Afssaps : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (ex-ANSM depuis 2012)
Afipa : Association Française de l'Industrie Pharmaceutique
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARA II : Antagoniste des Récepteurs à l'Angiotensine II
BNPV : Base Nationale de Pharmacovigilance
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
COX : Cyclo-Oxygénase
CRPV : Centres Régionaux de Pharmacovigilance
DHBN : Dermohypodermite Bactérienne Nécrosante
DIU : Dispositif Intra-Utérin
ECA2 : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine II
ECBU : Examen Cytobactériologique des Urines
EEE : Espace Économique Européen
EMA : European Medicines Agency (Agence Européenne des Médicaments)
FAAH : Fatty Acid Amide Hydrolase
FDA : Food and Drug Administration (Agence Américaine des produits alimentaires et médicamenteux)
HAS : Haute Autorité de Santé
IC : Information Component
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IL : Interleukine
IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons
IVG : Interruption Volontaire de Grossesse
MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities (Dictionnaire Médical pour les Activités Réglementées)
OMA : Otite Moyenne Aiguë
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OTC : Over The Counter
PAC : Pneumonie Aiguë Communautaire
PAF : Platelet Activating Factor (Facteur d'Activation Plaquettaire)
PG : Prostaglandine
PRAC : Comité d'Évaluation des Risques en Pharmacovigilance
PRR : Proportional Reporting Ratio
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
ROR : Reporting Odds Ratio
SBHA : Streptocoque β -Hémolytique du Groupe A
SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë
SNC : Système Nerveux Central
TNF : Tumor Necrosis Factor (Facteur de Nécrose Tumorale)
TVA : Taxe sur la Valeur Ajoutée
TxA2 : Thromboxane A2
UE : Union Européenne

Glossaire

(D'après le dictionnaire médical de l'Académie de Médecine – version 2020)

Abcès du cerveau : suppuration localisée et développée au sein du parenchyme cérébral.

Abcès du médiastin : suppuration localisée et développée au sein du médiastin, qui correspond à la région située entre les deux poumons revêtus de leurs plèvres respectives.

Abcès du poumon : suppuration localisée et développée au sein du tissu pulmonaire.

Abcès épidural : collection purulente développée dans l'espace extradural, c'est-à-dire entre l'os du crâne et la dure-mère s'il concerne l'étage crânien ou entre le rachis et la dure-mère s'il concerne l'étage rachidien.

Abcès péri-amygdalien : suppuration développée entre la capsule de l'amygdale et la paroi musculaire du pharynx. C'est la principale complication locale des angines bactériennes.

Bactériémie : présence de bactéries dans le sang, souvent fugace mais qui peut néanmoins se compliquer de localisations infectieuses tissulaires, suppurées ou non.

Cellulite : terme employé pour caractériser une infection bactérienne de la peau et des tissus sous-cutanés touchant le tissu cellulo-adipeux. Il regroupe les dermohypodermes bactériennes non nécrosantes et les dermohypodermes bactériennes nécrosantes.

Choc septique : défaillance circulatoire aiguë, entraînant des désordres hémodynamiques, métaboliques et viscéraux, déclenchée par un agent infectieux.

Dermohypodermite bactérienne nécrosante : infection bactérienne cutanée du derme et de l'hypoderme s'accompagnant de nécrose sans atteinte de l'aponévrose superficielle, où le germe responsable est très souvent le streptocoque β -hémolytique.

Dermohypodermite bactérienne non nécrosante : infection bactérienne cutanée du derme et de l'hypoderme sans nécrose.

Empyème sous-dural : collection purulente développée dans l'espace sous-dural, c'est à dire entre la dure-mère et l'arachnoïde.

Empyème pleural : collection purulente développée dans la plèvre.

Epidurite : atteinte infectieuse de l'espace épidural.

Épiglottite : inflammation de l'épiglotte, portion du larynx fermant l'entrée de la trachée lors de la déglutition, le plus souvent d'origine bactérienne. Elle peut être responsable d'une dyspnée laryngée grave.

Erysipèle : dermohypodermite bactérienne aiguë, essentiellement streptococcique, non nécrosante affectant le plus souvent les membres inférieurs (85% des cas) mais pouvant affecter n'importe quelle partie du corps, notamment le visage.

Ethmoïdite : inflammation des sinus ethmoïdaux, le plus souvent en lien avec une infection bactérienne. Elle est fréquente chez l'enfant où elle peut s'extérioriser à l'angle interne de l'œil.

Fasciite nécrosante : infection bactérienne cutanée du derme et de l'hypoderme s'accompagnant de nécrose avec atteinte de l'aponévrose superficielle, où le germe responsable est très souvent le streptocoque β -hémolytique.

Gangrène : mort des tissus causée par un arrêt subtotal ou total de la vascularisation entraînant une ischémie aiguë dans le territoire concerné.

Mastoïdite : inflammation de la mastoïde, os composé de cavités aériennes situées derrière l'oreille externe au sein de l'os temporal, faisant suite à une otite moyenne aiguë.

Médiastinite : inflammation du médiastin le plus souvent causée par une infection bactérienne. Elle est la complication d'une sternotomie, d'une perforation œsophagienne ou d'une infection ORL par diffusion de l'infection.

Pleurésie : présence d'une quantité anormale de liquide dans la plèvre liée le plus souvent à un état inflammatoire de degré variable.

Pleuropneumonie : pneumonie aiguë qui s'accompagne d'une pleurésie.

Pneumonie : inflammation aiguë du parenchyme pulmonaire d'origine infectieuse. Le pneumocoque est la bactérie la plus fréquemment en cause et la plus souvent responsable de décès précoce. Son origine est communautaire ou nosocomiale.

Pneumonie abcédée : foyer de suppuration unique ou parfois multiple, collecté dans une cavité néoformée, creusée dans le parenchyme pulmonaire sain par une inflammation aiguë non tuberculeuse.

Pneumonie aiguë communautaire : pneumonie contractée dans la population générale assimilée à une communauté, hors des structures de soins.

Pneumonie nécrosante : multiples excavations égales ou inférieures à un centimètre survenant dans un contexte de pneumonie infectieuse. Au-delà d'un centimètre, on parle d'abcès.

Pyomyosite : affection musculaire purulente. Ce terme est surtout utilisé pour désigner des myosites bactériennes, fréquentes en pays tropical et exceptionnelles en Europe.

Sepsis : ensemble de manifestations locales et générales faisant suite à une infection et comportant une inflammation généralisée de l'organisme.

Sepsis sévère : sepsis qui comporte des signes multiples de défaillance organique, des signes d'hypoperfusion tissulaire et une hypotension artérielle sans autre cause avec une pression artérielle inférieure à 90 mm de Hg ou une baisse de pression de 40 mm de Hg.

Sphénoïdite : inflammation de la muqueuse du sinus sphénoïdal.

Spondylodiscite infectieuse : atteinte inflammatoire d'un disque intervertébral et des plateaux vertébraux adjacents d'origine bactérienne. La contamination est le plus souvent hématogène.

Syndrome de choc toxique : forme particulière de choc septique. Il peut être causé par une toxine produite par *Staphylococcus aureus* ou par une infection à *Streptococcus pyogenes*.

Syndrome de choc toxique staphylococcique : état de choc associé à une fièvre et une éruption scarlatiniforme, dû à l'exotoxine (entérotoxine F) du *Staphylococcus aureus*.

Syndrome de choc toxique streptococcique : état de choc d'évolution fulminante survenant au cours d'une infection à streptocoque β -hémolytique du groupe A, de localisation variable (infection gynécologique, obstétricale, cutanée, des parties molles, angine).

Syndrome de Lemierre : embolie et infarctus pulmonaires septiques succédant à une angine ulcéreuse compliquée de thrombophlébite jugulaire.

Thrombophlébite infectieuse : inflammation d'une veine entraînant la formation d'un caillot sanguin dans la lumière et secondaire à une infection bactérienne, localisée ou généralisée.

INTRODUCTION

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens représentent une grande famille de médicaments qui ont pour intérêt de réduire ou supprimer les symptômes de l'inflammation. Leur utilisation est très ancienne. Dès l'Antiquité, l'écorce de Saule était utilisée en décoction pour traiter la fièvre. La substance active responsable de cet effet antipyrétique a été isolée au XIX^{ème} siècle puis après quelques transformations chimiques a donné naissance à l'aspirine, molécule à l'origine de la grande famille des AINS. Cette famille s'est agrandie au fil du temps grâce aux recherches et à l'avancée des technologies qui ont permis la découverte de nouvelles molécules plus efficaces et mieux tolérées.

Certains AINS comme l'aspirine ou l'ibuprofène sont des médicaments connus de tous et sont disponibles en pharmacie sans ordonnance, expliquant aujourd'hui leur très large utilisation dans le traitement symptomatique des douleurs et de la fièvre. Cependant, ces médicaments, bien que familiers, peuvent être à l'origine d'effets indésirables parfois graves notamment en cas de mésusage. La problématique infectieuse avec les AINS n'est pas nouvelle puisqu'en 2003 la France déconseillait déjà l'utilisation de ces médicaments en cas de varicelle en raison d'un risque majoré de surinfection cutanée bactérienne grave. Au cours de ces dernières années, plusieurs signalements de complications infectieuses graves rapportés au niveau des centres régionaux de pharmacovigilance ont relancé les investigations sur ce risque infectieux en lien avec l'utilisation d'AINS. Aujourd'hui, les AINS sont suspectés d'aggraver certaines infections et sont dans le viseur des autorités de santé. Il s'agit d'un sujet plus que jamais d'actualité où les recommandations et les mesures de réduction du risque ne font qu'évoluer.

Plusieurs axes seront abordés au cours de cette thèse. Il s'agira tout d'abord de généralités sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens. L'objectif sera ensuite de rassembler les connaissances actuelles en se basant sur la pharmacovigilance, les études pharmaco-épidémiologiques et les études expérimentales afin de mieux appréhender ce risque infectieux. Enfin, sera abordé le thème du bon usage des AINS où le pharmacien d'officine a un rôle primordial à jouer en termes d'information et de conseil auprès des patients afin de garantir la sécurité d'utilisation de ces médicaments.

PARTIE 1 : GÉNÉRALITÉS SUR LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS

1. Définition

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont des médicaments symptomatiques destinés à lutter contre les manifestations inflammatoires. Ils se caractérisent par l'absence d'une structure chimique stéroïdienne, contrairement aux anti-inflammatoires stéroïdiens également appelés corticoïdes. Ils appartiennent à une classe pharmacothérapeutique très hétérogène qui se compose de molécules appartenant à plusieurs familles chimiques et ont en commun des propriétés anti-inflammatoires, antalgiques et antipyrétiques. (1)

2. Classification

2.1 Selon leur structure chimique

La principale classification des AINS et la plus ancienne est celle basée sur leur structure chimique. Elle se compose de six familles chimiques (2) :

- Les acides arylcarboxyliques : acéclofénac, acide tiaprofénique, alminoprofène, diclofénac, étodolac, flurbiprofène, ibuprofène, kétoprofène, nabumétone, naproxène.
- Les coxibs : célécoxib, étoricoxib, parécoxib.
- Les acides anthraniliques (ou fénamates) : acide niflumique, acide méfénamique.
- Les indoliques : indométacine, sulindac.
- Les oxicams : méloxicam, piroxicam, ténoxiam.
- Les salicylés : acide acétylsalicylique et dérivés.

2.2 Selon leur sélectivité d'action

Les AINS peuvent être classés selon leur degré de sélectivité vis-à-vis des cyclo-oxygénases.

(3) On distingue trois catégories :

- Les AINS non sélectifs de COX-1 et COX-2 dits « classiques » : acide méfénamique, ibuprofène, flurbiprofène, dexkétoprofène, kétoprofène, naproxène, diclofénac, kétorolac, piroxicam, ténoxiam, indométacine, étodolac, nabumétone.
- Les AINS semi-sélectifs de COX-1 et COX-2 : méloxicam, nimésulide.
- Les AINS sélectifs de COX-2 : célécoxib, étoricoxib.

2.3 Selon leur demi-vie d'élimination

Les AINS peuvent aussi être classés selon leur demi-vie d'élimination qui conditionne leur durée d'action et leur rythme d'administration. (2) Ils se classent de la façon suivante :

- Les AINS à demi-vie courte (inférieure à 6 heures) : kétoprofène, ibuprofène, flurbiprofène, acide niflumique, acide tiaprofénique, alminoprofène, diclofénac.
- Les AINS à demi-vie intermédiaire : naproxène, sulindac, étodolac, méloxicam.
- Les AINS à demi-vie longue (entre 12 et 24 heures) : piroxicam, ténoxiam et les formes à libération prolongée contenant de l'indométacine (CHRONO-INDOCID®), du kétoprofène (BI-PROFENID LP®) ou du diclofénac (VOLTARENE LP®).

La demi-vie d'élimination se définit comme étant le temps nécessaire pour que la concentration sanguine du médicament diminue de moitié. Au bout de cinq demi-vies, on considère que la quasi-totalité du médicament est éliminée.

3. Pharmacologie

3.1 Mécanisme d'action

L'action des AINS résulte principalement de l'inhibition des cyclo-oxygénases comme le montre la figure 1.

Ces enzymes, aussi appelées prostaglandines synthases, interviennent dans la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines, thromboxane et prostacycline. (3)

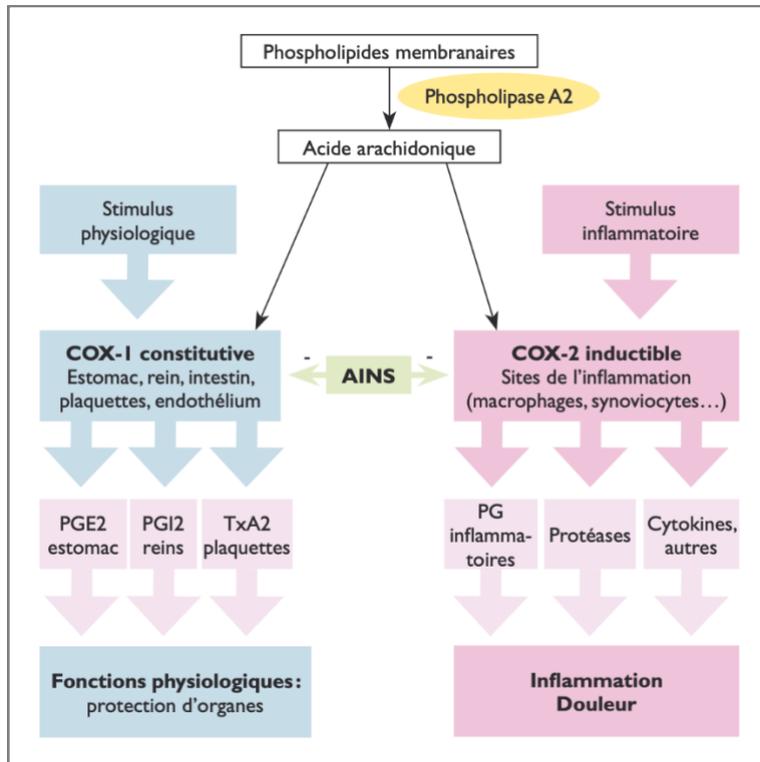


Figure 1. Mécanisme d'action des AINS

La COX-1 est exprimée constitutivement dans la plupart des tissus (estomac, reins, vaisseaux, plaquettes...) et est impliquée dans la régulation de nombreuses fonctions physiologiques. Elle intervient dans la synthèse de la prostaglandine PGE2, de la prostacycline PGI2 et du thromboxane A2. Ces différentes molécules sont impliquées dans la protection des organes tels que l'estomac et le rein. Elles participent également à l'homéostasie vasculaire et à l'agrégation plaquettaire. (3)

L'expression de la COX-2 est induite essentiellement lors de processus inflammatoires et dans quelques tissus seulement. (3) Elle entraîne la synthèse de médiateurs lipidiques de l'inflammation (prostaglandines, leucotriènes, PAF) responsables de vasodilatation, d'hyperperméabilité vasculaire et de chimiotactisme. De nombreuses autres molécules sont impliquées dans l'inflammation comme l'histamine, les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF- α ...), les chimiokines, la bradykinine, les protéases... (4).

Les principaux symptômes de la réaction inflammatoire qui en découlent sont douleur, rougeur, chaleur et gonflement. De plus, elle exerce comme la COX-1, un rôle protecteur de la fonction rénale. Elle est responsable de la synthèse des prostaglandines contribuant à la régulation de l'hémodynamique intrarénale dont le but est le maintien de la perfusion glomérulaire. (3)

D'une manière générale, l'inhibition de la COX-2 est responsable en grande partie des effets antipyrétiques, antalgiques et anti-inflammatoires des AINS alors que l'inhibition de la COX-1 est principalement responsable des effets indésirables gastro-intestinaux. (3)

3.2 Sélectivité vis-à-vis des COX

Comme évoqué dans la partie classification des AINS, on distingue (3) :

- Les AINS non sélectifs COX-1 et COX-2, qui exercent un effet inhibiteur à la fois sur COX-1 et COX-2.
- Les AINS semi-sélectifs COX-1 et COX-2, qui exercent un effet anti-COX-1 faible et un effet anti-COX-2 partiel.
- Les AINS sélectifs COX-2, qui exercent un effet inhibiteur sur COX-2.

Le degré de sélectivité pour COX-1 et pour COX-2 est variable selon les AINS et conditionne le profil de sécurité d'emploi de ces derniers. Une action inhibitrice préférentielle sur COX-2 augmente le risque de complications cardiovasculaires par un effet thrombotique alors qu'une action inhibitrice préférentielle sur COX-1 augmente le risque de complications digestives. (3)

De plus, le mécanisme inhibiteur vis à vis des COX diffère selon les AINS. La plupart des AINS sont des inhibiteurs réversibles de COX-1 sauf l'aspirine qui possède la capacité de les inactiver de façon irréversible par acétylation du site actif enzymatique.

L'inhibition irréversible de COX-1 est responsable de l'effet antiagrégant plaquettaire de l'aspirine qui perdure pendant toute la durée de vie de la plaquette, soit environ sept jours. Les autres AINS exercent un effet antiagrégant plaquettaire qui n'est que transitoire.

Plusieurs études évoquent une interaction des AINS avec l'aspirine à faible dosage, qui peut compromettre l'effet antiagrégant de l'aspirine. Cependant, les conséquences en termes d'accidents cardiovasculaires ne sont pas connues. (5)

3.3 Caractéristiques pharmacocinétiques

3.3.1 Absorption

L'absorption digestive des AINS est rapide et la biodisponibilité est bonne voire excellente (entre 70% et 80%) ce qui fait de la voie orale la voie préférentielle d'administration. La concentration plasmatique maximale est atteinte en 1 à 2 heures pour les formes classiques et l'alimentation n'affecte pas la biodisponibilité. (6) Pour rappel, la biodisponibilité se définit comme étant la fraction de la dose du médicament administré qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint. (7)

Les formes injectables permettent d'obtenir un pic plasmatique plus rapide mais leur efficacité n'est pas supérieure. (6)

La voie rectale est peu utilisée car ils sont résorbés assez irrégulièrement par cette voie. (2)

3.3.2 Distribution

Ils se lient fortement aux protéines plasmatiques et possèdent une bonne diffusion dans la plupart des tissus et fluides de l'organisme (ex : tissu synovial). De plus, ils traversent les barrières hémato-encéphalique et fœtoplacentaire, et passent dans le lait maternel. (6)

3.3.3 Métabolisme

La plupart des AINS sont métabolisés au niveau hépatique en métabolites inactifs. (6)

3.3.4 Élimination

L'élimination se fait essentiellement par les reins sous forme de métabolites actifs et inactifs. Elle est variable selon les AINS. (6)

3.4 Propriétés thérapeutiques

Les AINS sont utilisés pour leurs effets antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires résultant de l'inhibition des prostaglandines. La balance de ces trois effets est variable selon les AINS et selon la dose à laquelle ils sont utilisés. Il est important de rappeler qu'il s'agit de médicaments symptomatiques, permettant d'atténuer ou de supprimer l'inflammation à l'origine de la douleur mais pas d'en traiter la cause. (1)

Exceptés les Coxibs, les AINS possèdent également un effet anti-agrégant par inhibition du thromboxane A2 plaquettaire. (1) Cet effet a un intérêt thérapeutique dans la prévention du risque cardiovasculaire et cérébrovasculaire chez les patients considérés à haut risque (pathologie artérielle ischémique, pontage aorto-coronarien, fibrillation auriculaire). En raison de son effet irréversible sur l'inhibition de COX-1, l'acide acétylsalicylique est le seul AINS commercialisé dans cette indication. L'effet anti-agrégant plaquettaire se manifeste pour des doses comprises entre 75 mg et 325 mg par jour d'acide acétylsalicylique. (8)

3.5 Indications

Les indications sont variables selon les AINS et il convient de les respecter. Elles sont établies pour chaque molécule en fonction des pathologies pour lesquelles une efficacité a été démontrée.

AINS destinés à la voie orale :

Les AINS disposant d'une indication en cas de fièvre et/ou de douleur sont l'acide acétylsalicylique, l'ibuprofène, le kétoprofène, l'acide méfénamique, le fénoprofène et le flurbiprofène. (9)

Les AINS disposant d'une indication dans les affections rhumatologiques sont : l'acéclofénac, l'acide tiaprofénique, l'alminoprofène, le diclofénac, l'étodolac, le flurbiprofène, l'ibuprofène, le kétoprofène, le dexkétoprofène, le nabumétone, le naproxène, l'acide niflumique, l'indométacine, le sulindac, les oxicams (méloxicam, piroxicam, ténoxiam) et les coxibs (célécoxib, étoricoxib).

Certains d'entre eux possèdent une indication dans les douleurs post-opératoires, crises de migraines, crises de coliques néphrétiques, traumatismes, dysménorrhées primaires ou douleurs ORL. (8)

Indications des autres voies :

Les formes percutanées (gels, pommades, emplâtres) contenant des AINS sont utilisées pour soulager des douleurs localisées liées à une entorse bénigne, une contusion, une tendinite, de l'arthrose légère en luttant contre l'inflammation locale. Ces formes exposent principalement à des réactions d'hypersensibilité locales. (8)

Les collyres à base d'AINS ont une indication dans la prévention ou le traitement des œdèmes qui peuvent survenir après une chirurgie de l'œil. (8)

La voie intramusculaire est utilisée dans les situations d'urgence lorsqu'un effet rapide est souhaité. Les indications sont : douleur inflammatoire aiguë, prise en charge extrahospitalière des coliques néphrétiques, douleurs osseuses en cancérologie. (8) Son utilisation doit se limiter à des cures courtes de deux ou trois jours lorsque les autres voies d'administration ne sont pas possibles. Le recours à cette voie est plus discuté en rhumatologie car elle n'a pas démontré d'efficacité supérieure en comparaison à la voie orale. Cependant, elle a l'avantage d'être dépourvue d'effets indésirables digestifs et peut donner l'impression d'une efficacité supérieure (effet placebo). (2)

La voie intraveineuse est réservée à des situations particulières d'urgence (douleurs post-opératoires, prise en charge aux urgences des coliques néphrétiques) et ne doit pas être utilisée plus de 72 heures. (2)

3.6 AINS commercialisés en France et spécialités correspondantes

A ce jour, de nombreux médicaments contenant des AINS sont commercialisés. Ils se présentent sous différentes formes galéniques, différents dosages et différents noms. S'il s'agit d'un médicament princeps, un nom commercial est attribué à ce dernier par le laboratoire fabriquant.

S'il s'agit d'un médicament générique, le nom du médicament correspond généralement au nom de la substance active qui le compose, également appelé dénomination commune internationale. Les AINS commercialisés comme antalgiques/antipyrétiques sont listés dans le tableau I.

Tableau I. AINS à visée antalgique et/ou antipyrétique actuellement commercialisés en France et destinés à la voie orale

AINS	Spécialités équivalentes et génériques
Acide acétylsalicylique et dérivés	ASPIRINE UPSA®, ASPEGIC®, ALKA-SELTZER®, ASPIRINE DU RHÔNE®, ASPRO®, ACTRON®...
Acide méfénamique	PONSTYL®
Fénoprofène	NALGÉSIC®
Flurbiprofène	STREFEN®
Ibuprofène	ADVIL®, ANTARENE®, BRUFEN®, IBUPRADOLL®, IPRAFEINE®, NUROFEN®, NUROFENFLASH®, NUREFLEX®, SPEDIFEN®, SPIFEN®, UPFEN®, etc... <i>et génériques</i>
Kétoprofène	TOPREC®

La liste de tous les AINS commercialisés en France selon leurs voies d'administration est disponible en annexe 1. (8)

3.7 Posologies usuelles et maximales journalières

Il existe pour chaque médicament une dose usuelle et une dose maximale journalière. Ces doses sont définies pour chaque molécule dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. Certains AINS comme l'ibuprofène ou l'acide acétylsalicylique n'exercent pas d'effet anti-inflammatoire à proprement parler lorsqu'ils sont utilisés à dose usuelle, mais plutôt un effet antalgique et antipyrétique. Leur utilisation à doses anti-inflammatoires n'est pas toujours recommandée en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable et devant l'existence d'autres AINS mieux tolérés à puissance anti-inflammatoire identique.

Posologies de l'acide acétylsalicylique (8,9) :

- Chez l'enfant : 60 mg/kg/jour à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.
- Chez l'adulte et à partir de 50 kg : 500 mg à 1 g par prise, sans dépasser 3 g par jour.
Les effets antalgiques et antipyrétiques s'exercent pour des doses supérieures ou égales à 500 mg par prise et/ou inférieures à 3 g par jour.
L'effet anti-inflammatoire s'exerce pour des doses supérieures ou égales à 1 g par prise et/ou à partir de 3 g par jour. La dose maximale est de 6 g par jour.
- Chez le sujet âgé : la dose maximale recommandée est réduite à 2 g par jour.

Chaque prise doit être espacée d'au moins 4 heures.

Posologies de l'ibuprofène (8,9) :

- Chez l'enfant à partir de 3 mois (et plus de 5 kg) jusqu'à 12 ans (environ 30 kg) : 20 à 30 mg/kg/jour à répartir en 3 prises, sans dépasser 30 mg/kg/jour.
- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 30 kg : 200 à 400 mg par prise sans dépasser 1200 mg par jour.
A fortes doses (supérieures à 1 200 mg par jour), l'ibuprofène possède des propriétés anti-inflammatoires. La dose maximale est de 2400 mg par jour.
- Chez le sujet âgé : la posologie usuelle est inchangée chez le sujet âgé, l'âge ne modifiant pas la cinétique de l'ibuprofène.

Chaque prise doit être espacée d'au moins 6 heures.

Posologies du kétoprofène (8,9) :

- Chez l'enfant : 0,5 mg/kg/prise sans dépasser 2mg/kg/jour.
- Chez l'adulte et à partir de 50 kg : 50 à 200 mg par jour à répartir en 1 ou 2 prises.
Il peut être utilisé comme antalgique/antipyrétique à la dose de 25 mg par prise, et jusqu'à 75 mg par jour.
L'effet anti-inflammatoire se manifeste pour des doses comprises entre 100 et 200 mg par jour.
- Chez le sujet âgé : la posologie initiale doit être réduite puis adaptée en fonction de la tolérance rénale.

Les posologies usuelles et maximales journalières de tous les AINS sont détaillées en annexe 2. (2)

3.8 Effets indésirables

Les effets indésirables des AINS sont nombreux et peuvent être parfois graves. Ils sont principalement d'ordre gastro-intestinaux, cardio-vasculaires et rénaux.

Théoriquement, tous les AINS quelle que soit la molécule exposent aux mêmes complications. Cependant, l'incidence d'un effet indésirable donné dépend souvent de l'AINS, de sa posologie ainsi que du terrain du malade et des médicaments associés. Il est donc important de prendre en compte les facteurs physiopathologiques et pharmacologiques. (10)

3.8.1 Effets indésirables digestifs

Les AINS exposent à des effets indésirables digestifs. Les inhibiteurs sélectifs de COX-2 (coxibs) sont moins gastrotoxiques que les AINS non sélectifs mais ne mettent pas totalement à l'abri de ces complications. La survenue de manifestations fonctionnelles hautes à type de dyspepsies, gastralgies, nausées sont fréquentes mais rapidement résolutive à l'arrêt de l'AINS. (9)

Ils sont plus rarement responsables d'ulcérations gastro-intestinales, de sténoses, d'hémorragies digestives et d'inflammations aiguës du colon. Ils peuvent également être à l'origine de poussées aiguës chez des patients atteints d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. (11)

3.8.2 Effets indésirables cardiovasculaires

Les AINS peuvent favoriser une rétention hydrosodée à l'origine d'hypertension artérielle. L'étoricoxib est associé à une hypertension artérielle plus fréquente et plus sévère que les autres AINS. (10)

Ils peuvent également être responsable d'une décompensation d'insuffisance cardiaque chez les patients ayant des antécédents de cardiopathie. L'utilisation d'AINS chez les sujets âgés traités par diurétiques est associée à un risque deux fois plus élevé d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. (2)

De plus, tous les AINS augmentent le risque d'évènement thrombotique artériel (thrombose coronarienne, accident vasculaire cérébral) en cas d'utilisation prolongée et à doses élevées. Ce risque cardiovasculaire est plus important avec les coxibs en raison de leur effet inhibiteur spécifique sur la COX-2 et avec le diclofénac, mais la survenue de ces évènements reste rare (environ 3 à 4 cas pour 1 000 patients et par an). (2)

L'EMA, l'agence européenne des médicaments, a publié en Mai 2015 un rapport sur l'utilisation d'ibuprofène à doses élevées, confirmant une légère augmentation du risque de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral chez les patients prenant des doses d'ibuprofène supérieures ou égales à 2400 mg par jour. Toutefois, aucun risque n'est constaté pour une prise d'ibuprofène allant jusqu'à 1200 mg par jour, la posologie usuelle recommandée dans les pays de l'Union Européenne. (12)

3.8.3 Effets indésirables rénaux

Étant donné qu'il existe une expression constitutive de COX-2 au niveau rénal, tous les AINS, y compris les AINS sélectifs de COX-2, peuvent causer une toxicité rénale. (13) Ces effets sont dose-dépendants, consécutifs à l'inhibition des COX rénales et généralement réversibles. Ils sont susceptibles d'induire une insuffisance rénale fonctionnelle, principalement chez les sujets âgés ou en situation d'hypovolémie. Dans les cas les plus graves, une insuffisance rénale chronique peut survenir lors de traitements prolongés par AINS. (2)

3.8.4 Autres effets indésirables

Des effets neurosensoriels à type de vertiges, céphalées, acouphènes, asthénie peuvent survenir. Ces effets sont dose-dépendants. (2,9)

De plus, des syndromes de Reye ont été observés chez des enfants présentant des maladies virales, comme la varicelle ou un état grippal et recevant de l'aspirine. C'est une maladie rare mais très grave qui associe des troubles neurologiques à une atteinte du foie. (14)

Enfin, comme avec tout médicament, des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir. La symptomatologie est variable. Il peut s'agir d'un simple urticaire jusqu'à de possibles dermatoses bulleuses graves comme les syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell dont la survenue n'est heureusement qu'exceptionnelle. (9)

Ce sont des réactions graves d'hypersensibilité cutanée. Le syndrome de Stevens-Johnson entraîne une desquamation sur des zones limitées de la peau (sur moins de 10 % du corps) alors que le syndrome de Lyell, aussi appelé nécrolyse épidermique toxique, entraîne une desquamation très étendue (sur plus de 30 % du corps). (15)

D'autres réactions d'hypersensibilité peuvent survenir avec les AINS et se manifester par des bronchospasmes, une rhinite (polypose naso-sinusienne) ou un œdème de Quincke. (9)

3.9 Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses avec les AINS sont nombreuses. Le sujet âgé est d'autant plus exposé à ce risque du fait des comorbidités fréquentes et de la polymédication. Ces interactions sont décrites dans le Thésaurus des interactions médicamenteuses, un document mis à disposition des professionnels de santé par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament. (16)

Sur le plan réglementaire, on distingue trois niveaux d'interactions médicamenteuses en fonction du risque (17) :

- Les « associations à prendre en compte » où les conséquences cliniques sont incertaines. Le risque de survenue et de gravité est faible.
- Les « associations déconseillées » où les conséquences sont certaines (parfois graves) mais qui ne peuvent être évitées dans certaines circonstances cliniques.
- Les « associations contre-indiquées » : elles font courir un tel risque au patient qu'elles ne peuvent être envisagées.

3.9.1 Interactions pharmacodynamiques

Les interactions pharmacodynamiques surviennent lorsque deux médicaments exercent des effets identiques (synergie) ou opposés (antagonisme).

Les principales interactions médicamenteuses classées selon le niveau de risque sont détaillées dans le tableau II.

Tableau II. Principales interactions pharmacodynamiques avec les AINS

Associations déconseillées
<ul style="list-style-type: none">- Avec les autres AINS- Avec l'acide acétylsalicylique à dose antalgique/antipyrétique et anti-inflammatoire- Avec les anticoagulants oraux- Avec les héparines à dose curative et/ou chez le sujet âgé- Avec le nicorandil <p>⇒ <i>Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.</i></p>
Associations à prendre en compte
<ul style="list-style-type: none">- Avec l'acide acétylsalicylique à dose antiagrégante- Avec les antiagrégants plaquettaires- Avec les glucocorticoïdes sauf l'hydrocortisone- Avec les héparines à dose préventive- Avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) <p>⇒ <i>Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif (à un degré moindre).</i></p>
<ul style="list-style-type: none">- Avec les ARAII et IEC- Avec les diurétiques <p>⇒ <i>Majoration du risque d'insuffisance rénale aiguë chez le sujet à risque par diminution de la filtration glomérulaire et risque de réduction de l'effet antihypertenseur par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices.</i></p>
<ul style="list-style-type: none">- Avec les bêta-bloquants (sauf esmolol) <p>⇒ <i>Risque de réduction de l'effet antihypertenseur par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices.</i></p>

- Avec la ciclosporine et le tacrolimus
 - Avec le ténofovir disoproxil
- ⇒ *Risque de néphrotoxicité.*

3.9.2 Interactions pharmacocinétiques

Les interactions pharmacocinétiques résultent de l'action d'un médicament qui va modifier les caractéristiques pharmacocinétiques d'un autre médicament, à savoir l'absorption intestinale, la distribution, le métabolisme hépatique et/ou l'excrétion biliaire ou rénale.

Les principales interactions pharmacocinétiques classées selon le niveau de risque sont détaillées dans le tableau III.

Tableau III. Principales interactions pharmacocinétiques avec les AINS

Associations déconseillées
<ul style="list-style-type: none"> - Avec le lithium - Avec le méthotrexate (pour des doses supérieures à 20 mg/semaine) <p>⇒ <i>Augmentation de la toxicité de ces médicaments par diminution de leur clairance rénale</i></p>
Associations à prendre en compte
<ul style="list-style-type: none"> - Avec le méthotrexate utilisé à faible dose (inférieures ou égales à 20 mg/semaine) <p>⇒ <i>Augmentation de la toxicité du méthotrexate par diminution de sa clairance rénale</i></p>

3.10 Précautions d'emploi

La prise en compte des facteurs de risque individuels et des propriétés pharmacologiques de chaque AINS avec les effets indésirables qui en découlent constituent les principales précautions d'emploi et contre-indications des AINS. Les facteurs de risque devant faire l'objet d'un suivi médical approfondi sont détaillés en annexe 3.

L'utilisation des AINS chez le sujet âgé est déconseillée en raison d'un risque accru d'effets indésirables graves (hémorragie, perforation digestive, insuffisance rénale), s'expliquant par un terrain fragilisé, des comorbidités fréquentes et de la polymédication qui expose à un risque plus élevé d'interactions médicamenteuses. (10)

En cas de douleurs gastriques ou d'autres symptômes digestifs, l'AINS doit être arrêté. Des complications plus graves comme des ulcères, des hémorragies peuvent survenir, parfois même sans signes annonciateurs. (10)

D'après les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), l'instauration d'un traitement par inhibiteur de la pompe à protons (IPP) présente un intérêt dans la prévention des lésions gastroduodénales induites par les AINS chez le sujet à risque de complications digestives. L'IPP doit être prescrit à demi-dose, excepté l'oméprazole (à pleine dose), et doit être poursuivi jusqu'à la fin du traitement par AINS. (18)

Enfin, l'apparition ou l'aggravation d'une pathologie cardiovasculaire, infectieuse ou cutanée nécessite l'arrêt immédiat du traitement par AINS. (10)

3.11 Contre-indications

Les AINS sont contre-indiqués :

- En cas d'ulcère gastroduodéal évolutif, d'antécédents d'ulcère gastroduodéal, d'hémorragie récurrente, d'antécédents de saignement ou de perforation digestive sous AINS.
- En cas d'insuffisance rénale sévère.
- En cas d'insuffisance hépatique sévère.
- En cas d'insuffisance cardiaque sévère.
- En cas de varicelle.
- En cas d'antécédents de réactions d'hypersensibilité (asthme, rhinite, œdème de Quincke, urticaire) avec les AINS.
- A partir du 6ème mois de grossesse.

En raison d'un risque d'évènement cardiovasculaire plus élevé, les coxibs et le diclofénac sont également contre-indiqués en cas de cardiopathie ischémique avérée, d'artériopathie périphérique ou d'antécédent d'accident vasculaire cérébral. L'étoricoxib est contre-indiqué en cas d'hypertension artérielle non contrôlée. (10)

3.12 Grossesse et allaitement

Tous les AINS exceptés les coxibs sont contre-indiqués dès le début du 6^{ème} mois de grossesse, soit à partir de la 24^{ème} semaine d'aménorrhée révolue. Les coxibs sont contre-indiqués dès le début de la grossesse. (10)

Les atteintes décrites chez le fœtus et le nouveau-né exposé aux AINS *in utero* font suite à l'inhibition des prostaglandines fœtales et néonatales. Il faut savoir que tous les AINS, y compris l'aspirine à une dose supérieure ou égale à 500 mg/jour, inhibent la synthèse des prostaglandines et sont donc susceptibles d'entraîner des effets néfastes au niveau de certains organes ou tissus, parfois létaux. Ces atteintes peuvent survenir lors de prises très brèves d'AINS, même s'il s'agit d'une prise ponctuelle à posologie usuelle. Les conséquences sont d'autant plus graves lorsque l'accouchement est proche. (19)

Pendant l'allaitement, les données du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) informent sur la possibilité d'utiliser l'ibuprofène, le kétoprofène, le flurbiprofène, le diclofénac et le célécoxib quelle que soit leur voie d'administration. En effet, la quantité d'AINS ingérée par le lait est très faible. L'enfant reçoit moins de 1% de la dose maternelle. L'aspirine, à une posologie comprise entre 500 mg et 1500 mg, peut également être utilisée pendant l'allaitement mais seulement s'il s'agit d'une prise unique. La quantité ingérée par l'enfant via le lait est faible. Cependant, la prise répétée d'aspirine supérieure à 2 grammes par jour est contre-indiquée en raison d'un risque d'accumulation dans le lait. (20)

4. Réglementation des AINS à l'officine

4.1 Règles de délivrance

Les AINS sont soumis à différentes réglementations selon le niveau de risque lié à leur utilisation. Ils sont soit soumis à la réglementation des médicaments de la liste I, soit à celle de la liste II, ou n'appartiennent à aucune liste.

Deux médicaments contenant la même substance active peuvent être soumis à des réglementations différentes. En effet, plusieurs critères sont pris en compte comme la dose par unité de prise, le nombre d'unités par boîte et la voie d'administration. Les médicaments relevant des listes I et II sont classés comme « substances vénéneuses » et nécessitent obligatoirement une prescription médicale, contrairement aux médicaments non listés.

4.1.1 AINS sur liste I

Les AINS appartenant à la liste I sont : le célécoxib, l'étoricoxib, l'indométacine, le méloxicam, le piroxicam, le sulindac, le ténoxycam et le nabumétone. (8)

Ils présentent en principe les risques les plus importants, avec souvent une demi-vie longue et des indications restreintes. Ils sont généralement utilisés dans les situations où les autres AINS ont échoué et sont destinés à l'ensemble des affections rhumatologiques douloureuses ou invalidantes tels que les rhumatismes inflammatoires aigus ou chroniques, l'arthrose, les tendinites... (2)

4.1.2 AINS sur liste II

Les AINS appartenant à la liste II sont : l'acéclofénac, l'acide méfénamique, l'acide niflumique, l'acide tiaprofénique, l'alminoprofène, le dexkétoprofène, le diclofénac, l'étodolac, le fénoprofène, le flurbiprofène, l'ibuprofène, le kétoprofène et le naproxène. (8)

Ils présentent un risque acceptable et sont prescrits principalement en traumatologie (entorse), oto-rhino-laryngologie et stomatologie (sinusite, otite, douleur dentaire), gynécologie (dysménorrhées primaires), urologie (coliques néphrétiques). (2)

4.1.3 AINS hors liste

Certains AINS appartiennent à aucune de ces deux listes et sont donc disponibles sans ordonnance.

C'est le cas pour l'acide acétylsalicylique, l'ibuprofène et le kétoprofène 25 mg (TOPREC®). D'autres AINS comme l'acide niflumique ou le diclofénac sous forme de gels, crèmes, emplâtres sont également disponibles sans ordonnance. (8)

4.2 Prix de vente

4.2.1 Médicaments remboursables

Les prix des médicaments remboursables par les régimes obligatoires d'assurance maladie sont fixés par le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS). Les prix publics toutes taxes comprises sont identiques dans toutes les officines et sont accessibles à tous sur le site « Base de données publique des médicaments ». (21)

Le taux de remboursement de ces médicaments par l'assurance maladie est variable. Il dépend du Service Médical Rendu (SMR) et varie de 15% à 65% selon les AINS et la voie utilisée. (22)

4.2.2 Médicaments non remboursables

Les prix des médicaments vendus sans ordonnance (OTC) ne sont pas fixés par les pouvoirs publics mais librement par les fabricants depuis le 1^{er} juillet 1986. Les prix de ces médicaments sont donc susceptibles de varier d'une officine à l'autre en fonction des quantités commandées auprès des laboratoires. Ces quantités dépendent directement de la fréquentation ainsi que de la capacité de stockage de l'officine. Le pharmacien obtient des conditions commerciales plus ou moins intéressantes se répercutant ensuite sur les prix proposés.

Depuis 2008, les industriels ont signé un accord de bonnes pratiques de gestion des prix des médicaments en libre accès avec les syndicats de pharmaciens et l'Afipa pour une automédication responsable. Cet accord engage les industriels à une transparence dans leurs pratiques commerciales permettant une régulation des prix pour que ces médicaments restent accessibles à tous. (23)

Cependant, d'après une analyse sur un panel de 14 000 officines, le prix de vente des spécialités de médication familiale a augmenté d'environ 6% depuis 2010. Cette augmentation s'explique par l'augmentation des prix catalogues des fabricants bien supérieure à l'inflation cumulée en France de 2010 à 2018 et par la hausse de la TVA qui est passée de 5,5% à 10% depuis 2014. Les officines ont donc été contraintes de diminuer leur marge. (24)

4.3 Réglementation autour des spécialités de médication familiale

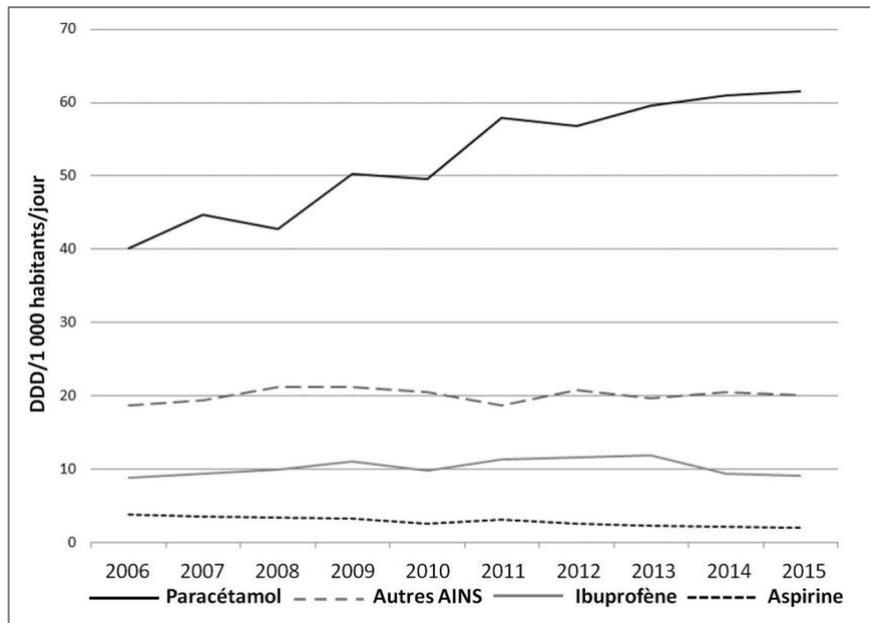
Depuis le 15 janvier 2020, tous les médicaments contenant un AINS ou du paracétamol ont été retirés du libre accès. Ils doivent obligatoirement être disposés derrière le comptoir mais restent disponibles sans ordonnance. Le paracétamol et l'ibuprofène sont des médicaments très utilisés en automédication. Par la mise en place de cette mesure, l'ANSM souhaite diminuer le mésusage de ces molécules qui s'avèrent dangereuses pour la santé en cas de surdosage et pour lesquelles les consommateurs sous-estiment très souvent leurs risques. (25)

5. Contexte actuel d'utilisation des AINS en France et à l'étranger

5.1 Données de consommation en France

L'évolution des ventes de paracétamol et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens dont l'aspirine et l'ibuprofène entre 2006 et 2015 est présentée sur le graphique 1.

Graphique 1. Évolution de la consommation d’AINS et de paracétamol entre 2006 et 2015 en France



Ces données de vente proviennent des laboratoires pharmaceutiques. Elles ont été recueillies par l’Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé qui a procédé à une analyse des ventes de ces antalgiques sur 10 ans. Les données sont présentées en dose définie journalière correspondant à la dose totale moyenne journalière pour 1000 habitants. Cette unité de mesure reconnue au niveau international permet d’évaluer indirectement la consommation de médicaments dans une population. Les chiffres sont probablement un peu surestimés puisqu’il s’agit de médicaments vendus et non effectivement utilisés. (26)

Les données du graphique montrent que l’usage de l’ibuprofène et des autres anti-inflammatoires non stéroïdiens est resté stable au cours de ces dernières années alors que la consommation d’aspirine a quasiment diminué de moitié. Le paracétamol reste l’antalgique le plus consommé avec une augmentation de 53% depuis 2005. L’ibuprofène est le deuxième antalgique consommé, après le paracétamol. Leur usage majoritaire s’explique principalement par leur disponibilité sans ordonnance dans les pharmacies.

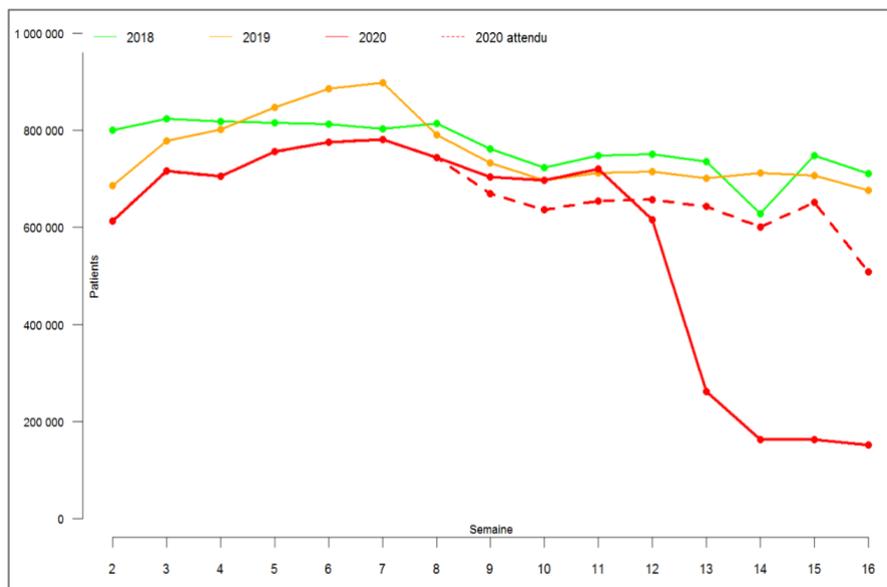
Cette même analyse a révélé que les doses quotidiennes moyennes d’ibuprofène consommées ont augmenté. La vente d’ibuprofène dosé à 400 mg a augmenté alors que la vente d’ibuprofène dosé à 200 mg a diminué. (26)

Par ailleurs, les ventes d'ibuprofène sont estimées chaque année à plus de 40 millions de boîtes vendues dans les officines toutes spécialités et indications confondues. En 2016 et 2017, ce chiffre atteignait même les 50 millions. Les ventes de kétoprofène sont bien inférieures avec environ de 10 millions de boîtes vendues en 2016 et 2017. Il est très peu utilisé en automédication contrairement à l'ibuprofène, ce qui explique cette différence importante. (27)

5.2 Impact de l'épidémie de COVID-19 sur la consommation

Le graphique 2 représente les délivrances de médicaments AINS prescrits durant les 16 premières semaines de 2018, 2019 et 2020. Ces données proviennent uniquement du régime général de l'assurance maladie. Elles ne tiennent pas compte des autres régimes de sécurité sociale, ces chiffres sont donc sous-estimés.

Graphique 2. Effectif de patients ayant eu une délivrance de médicament AINS sur ordonnance durant les 16 premières semaines de 2018, 2019 et 2020



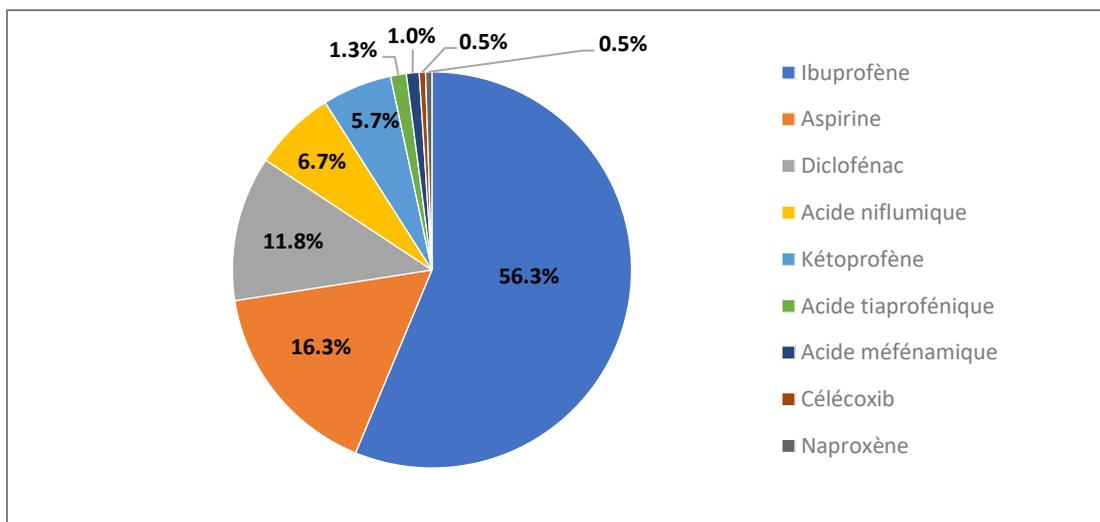
Au cours des huit premières semaines de 2018, 2019 et 2020, le nombre de prescriptions comportant un AINS était compris entre 600 000 et 900 000 par semaine. Avec l'épidémie de COVID-19, les dispensations d'AINS se sont effondrées à partir de la semaine 11 de l'année 2020. Les prescriptions d'AINS ont connu une baisse de 59% en semaine 13 et de 70% en semaine 16. Par ailleurs, les prescriptions d'ibuprofène ont diminué de plus de 80% en semaine 14, 15 et 16.

Cette baisse importante de consommation est très probablement en lien avec les mises en garde émises par les autorités de santé française concernant un potentiel risque d'aggravation de l'infection au COVID-19 avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens. (28)

5.3 Utilisation en automédication

Une étude réalisée en 2013 dans le cadre d'une thèse de doctorat en médecine générale s'est intéressée à l'utilisation des AINS en automédication. Elle a inclus 334 patients consultant en médecine générale dans douze cabinets différents et utilisant des AINS par voie orale en automédication. Ces derniers ont répondu à un questionnaire qui avait pour objectif d'évaluer les pratiques de consommation de ces médicaments. (29)

Les résultats de l'enquête concernant la répartition des différents AINS consommés en automédication toutes spécialités confondues sont présentés sur le graphique 3.



Graphique 3. Répartition de la consommation des différents AINS en automédication

L'ibuprofène était l'AINS le plus largement utilisé en automédication, il représentait 56,3% des AINS consommés. L'aspirine était le 2^{ème} AINS le plus consommé (16,3%) suivi du diclofénac (11,8%), de l'acide niflumique (6,7%) et du kétoprofène (5,7%). L'acide tiaprofénique, l'acide méfénamique, le célécoxib et le naproxène étaient également consommés en automédication mais leur utilisation était très minoritaire.

L'étude révélait également que six spécialités pharmaceutiques se démarquaient. Au moins un patient sur trois déclarait consommer en automédication de l'ASPIRINE®, de l'ADVIL®, du VOLTARENE® ou du NUROFEN® et un peu plus d'un patient sur quatre déclarait prendre du RHINADVIL® ou du NIFLURIL®.

Les symptômes motivant le recours à ces médicaments étaient du plus fréquent au moins fréquent : des céphalées, une fièvre, une infection des voies respiratoires hautes, une douleur dentaire, une lombalgie, une arthralgie, des dysménorrhées, un traumatisme et des douleurs abdominales.

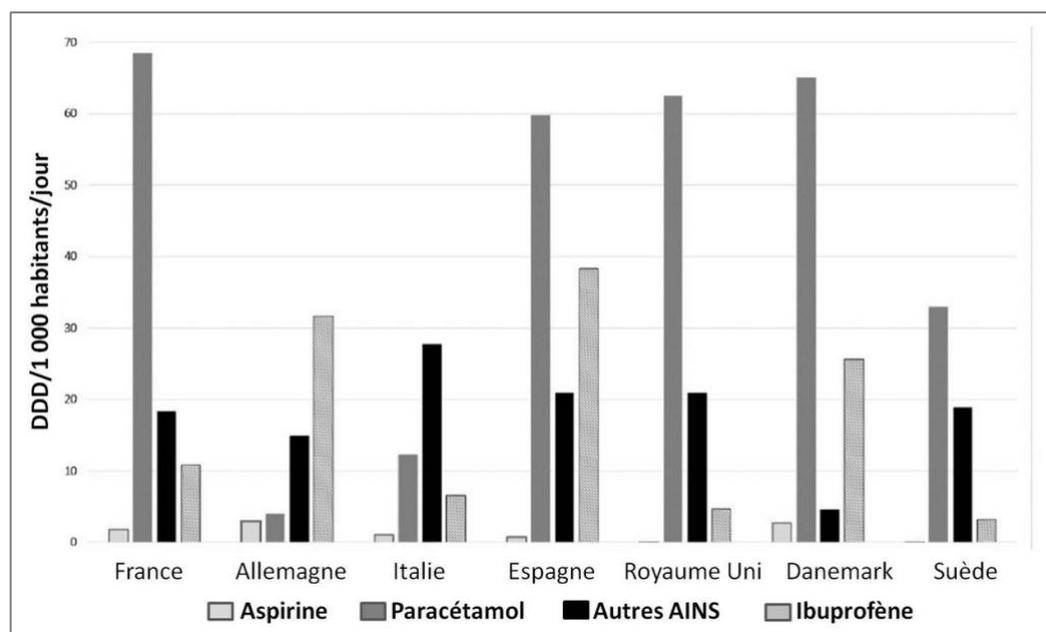
Concernant la durée de prise des AINS, 54,2% des patients déclaraient en prendre ponctuellement (sur une journée seulement), 40,4% déclaraient en utiliser sur 2 à 5 jours consécutifs et 3,6% déclaraient en prendre plus de 6 jours consécutifs.

Enfin, les principales sources d'obtention de ces médicaments étaient une ancienne prescription médicale, l'achat en pharmacie sur conseil du pharmacien ou par connaissance du médicament et la pharmacie familiale.

5.4 Données de consommation dans les autres pays européens

D'après le graphique 4, nous consommons en France moins d'ibuprofène que dans certains pays européens comme l'Allemagne, l'Espagne ou encore le Danemark.

Graphique 4. Consommation d'AINS et de paracétamol dans les autres pays européens



La consommation d'ibuprofène en France représente 11% du total des antalgiques non opiacés contre 59% en Allemagne, 32% en Espagne et 25% au Danemark. En revanche, nous sommes les premiers utilisateurs de paracétamol. (26)

5.5 Discussion

Le marché mondial des AINS est devenu considérable et se partage entre des géants de l'industrie pharmaceutique. En effet, ces médicaments ont prouvé leur efficacité depuis bien longtemps mais il ne faut pas oublier qu'ils exposent à de nombreux effets indésirables, contre-indications et interactions médicamenteuses. Leur utilisation n'est donc pas sans risque.

Bien que l'épidémie de COVID-19 ait freiné considérablement l'utilisation de ces médicaments suite aux recommandations sanitaires, ils gardent une place importante dans le traitement des douleurs et de la fièvre, après le paracétamol.

L'ibuprofène est l'AINS le plus largement consommé en raison de sa facilité d'accès dans les officines et de l'important marketing existant autour des médicaments d'automédication comme NUROFEN®, ADVIL®, SPEDIFEN®, IBUPRADOLL®.

Il faut cependant garder un regard critique et rester prudent sur les informations diffusées par les laboratoires pharmaceutiques, pour faire la promotion de leurs médicaments. Elles sont parfois peu objectives. Nous pouvons prendre l'exemple de la publicité concernant le NUROFENFLASH® diffusée sur internet et à la télévision depuis le début de l'année 2020, qui encourage l'utilisation de ce médicament en automédication en cas de douleurs dentaires. Or, les recommandations actuelles ne sont pas en faveur de cette utilisation, en raison d'un risque d'aggravation de l'infection s'il y a, par masquage des symptômes.

Enfin, la problématique infectieuse avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens s'adresse au plus grand nombre d'entre nous. A l'officine, le pharmacien a donc un rôle essentiel à jouer en termes d'information et de conseil auprès des patients afin de minimiser les risques d'évènements indésirables en lien avec l'utilisation de ces médicaments.

PARTIE 2 : COMPLICATIONS INFECTIEUSES RAPPORTÉES EN PHARMACOVIGILANCE SUITE À L'UTILISATION D'AINS

1. Présentation de la pharmacovigilance

La pharmacovigilance est une discipline qui se charge de la surveillance des médicaments et de la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation.

Pour rappel, un effet indésirable se définit comme étant une « réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un médicament survenant dans des conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'AMM, mais aussi en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, ou d'erreur médicamenteuse ». (30)

L'organisation de la pharmacovigilance se décline en plusieurs niveaux, où différents acteurs sont impliqués comme présenté en figure 2. L'ANSM coordonne le système national de pharmacovigilance et est en lien direct avec les institutions de pharmacovigilance européennes (EMA, autres agences des états de l'UE) et mondiales (OMS, FDA...). (31)

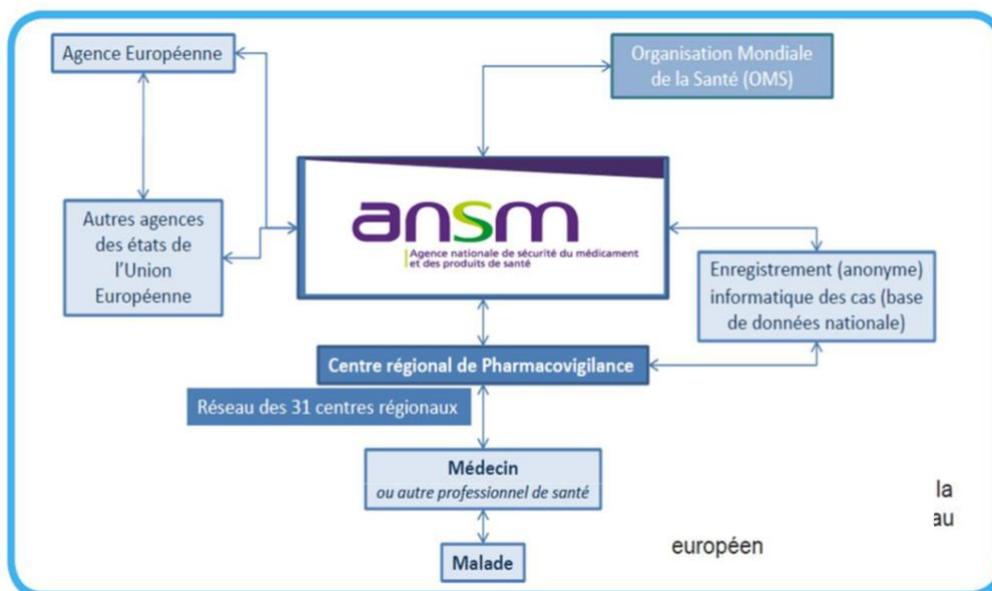


Figure 2. Organisation de la pharmacovigilance

1.1 Organisation au niveau national

Différents acteurs sont impliqués dans ce système. Tout d'abord, l'ANSM qui est l'autorité compétente en matière de pharmacovigilance et qui coordonne l'ensemble du réseau national de pharmacovigilance. Elle veille à la sécurité d'emploi des médicaments et à leur bon usage. Ses rôles consistent à évaluer les déclarations d'effets indésirables qui lui parviennent, à informer les professionnels de santé sur les procédures et les recommandations établies, à coordonner l'activité des centres régionaux de pharmacovigilance et à mettre en place des groupes de réflexion scientifique et méthodologique. (32)

Il existe 31 centres régionaux de pharmacovigilance répartis sur tout le territoire. Ils se situent au cœur du système, puisque leur rôle principal est d'assurer le recueil et la transmission des effets indésirables à l'ANSM par l'intermédiaire de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). Ils ont aussi un rôle d'expertise en menant des enquêtes de pharmacovigilance. Ils ont aussi un rôle d'information en renseignant les professionnels de santé sur les effets indésirables médicamenteux et en remontant les informations importantes aux autorités de santé. Ce système permet l'évaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments en situation réelle de prescription. (32)

Les professionnels de santé et les patients sont également impliqués dans ce système puisqu'ils participent à la déclaration des effets indésirables. Depuis le 13 mars 2017, il est possible de signaler en quelques clics aux autorités sanitaires tout événement indésirable lié à la prise d'un médicament sur le site signalement-sante.gouv.fr. (33)

D'après les bonnes pratiques de pharmacovigilance, « tout médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien ou sage-femme, quel que soit son mode ou son secteur d'exercice, déclare tout effet indésirable, dont il a connaissance, au CRPV dont il dépend géographiquement ». Le fait de méconnaître les obligations de signalement immédiat d'un effet indésirable grave suspecté d'être dû à un médicament est puni d'une amende d'après l'article R.5413-1 du Code de la Santé Publique.

Les autres professionnels de santé sont également encouragés à déclarer tout effet indésirable dont ils ont connaissance au CRPV dont ils dépendent. (33)

Enfin, les entreprises du médicament sont également impliquées dans le réseau de pharmacovigilance. Tout exploitant d'un médicament a l'obligation de mettre en place un service de pharmacovigilance, placé sous la responsabilité d'une personne qualifiée dans cette discipline afin d'assurer le recueil, l'enregistrement et l'évaluation scientifique des effets indésirables susceptibles d'être liés aux médicaments. (32)

1.2 Organisation au niveau européen et mondial

La création de l'EMA en 1995 a permis d'organiser et de structurer un système de pharmacovigilance au niveau européen. Cette structure reproduit l'organisation française. Les États membres ont pour rôle de recueillir, d'enregistrer, d'évaluer les données de pharmacovigilance et de transmettre les effets indésirables à l'EMA. Les cas anonymisés d'effets indésirables survenus dans l'Espace Économique Européen (EEE) sont centralisés dans la base de données européenne de pharmacovigilance appelée « EudraVigilance ». Ce système européen permet une diffusion rapide et efficace des informations concernant les médicaments entre les états membres, la mise en place de mesures communes répondant aux problèmes de pharmacovigilance, une harmonisation de l'information sur les médicaments et une coopération en termes d'évaluation des risques sur l'utilisation des médicaments. (34)

Au niveau mondial, le programme de l'OMS pour la pharmacovigilance internationale a été créé en 1968 et se composait de dix pays membres. Aujourd'hui, ce réseau s'est considérablement élargi avec plus de 130 pays participants, couvrant au total plus de 90% de la population mondiale. Ce programme de surveillance internationale des médicaments est coordonné par l'OMS avec l'aide de son centre collaborateur d'Uppsala (Uppsala Monitoring Centre) basé en Suède. Ce dernier coordonne le réseau de centres nationaux et se charge de mettre à jour la base de données mondiale de pharmacovigilance appelée « VigiBase ». Elle détient plus de 20 millions de rapports d'effets indésirables anonymisés susceptibles d'être liés à l'utilisation de médicaments. (35)

1.3 Du recueil des notifications à l'enregistrement dans la BNPV

1.3.1 Le recueil des notifications

Les centres régionaux de pharmacovigilance recueillent et analysent toutes les déclarations d'effets indésirables qui leur sont transmises. L'analyse consiste à déterminer le degré de responsabilité du médicament suspecté dans la survenue de l'effet indésirable en prenant en compte différents paramètres. Une fois traitées, les déclarations d'effets indésirables sont saisies informatiquement puis transmises sous forme anonymisée à l'ANSM, en vue d'alimenter la base nationale de pharmacovigilance. (30)

Une déclaration d'effet indésirable doit comporter au moins quatre éléments pour pouvoir être analysée (30) :

- L'identification du **notificateur**.
- L'identification du **patient** (initiales, sexe, âge).
- Des informations sur le **médicament suspecté** : nom du médicament, nom du laboratoire s'il s'agit d'un médicament générique, numéro de lot, voie d'administration, posologie, date de début et de fin d'utilisation et indication pour laquelle il est utilisé.
- La description de l'**effet indésirable** et si possible son évolution dans le temps.

D'autres éléments aident à l'analyse des déclarations d'effet indésirable tels que les antécédents du patient, ses pathologies ou encore les autres médicaments pris pendant la période précédant la survenue de l'effet indésirable. Il est souhaité de les renseigner s'ils sont connus. (30)

Le formulaire de déclaration d'effet indésirable à destination des professionnels de santé est présenté en annexe 4.

1.3.2 Le traitement des notifications

Les CRPV évaluent l'imputabilité de chaque médicament suspecté dans la survenue d'un effet indésirable en utilisant la méthode française officielle et obligatoire d'imputabilité médicamenteuse, dite méthode Bégau.

Elle a été réactualisée en 2011 afin d'améliorer sa sensibilité et de la rendre plus discriminante. Il s'agit d'une méthode individuelle qui a pour but de déterminer le degré de causalité entre l'effet indésirable constaté chez un individu et la prise du médicament. Elle prend en compte des critères chronologiques, sémiologiques et bibliographiques. (36)

Par conséquent, elle ne permet pas d'estimer le potentiel de dangerosité d'un médicament dans l'absolu ni l'importance du risque à l'échelle d'une population. Ce sont les études pharmaco-épidémiologiques réalisées sur de grands échantillons qui le permettent. (37)

1.3.2.1 Détermination de l'imputabilité intrinsèque

L'imputabilité intrinsèque se base sur l'étude du cas clinique et combine des critères chronologiques et sémiologiques. (38)

Les **critères chronologiques** se basent sur les éléments suivants (38) :

- La relation temporelle entre l'administration du médicament et la survenue de l'effet indésirable.
- L'évolution de l'effet après la modification de la posologie ou l'arrêt du médicament.
- Le résultat de la réadministration éventuelle du médicament. Il n'est interprétable que si l'état du patient est revenu à la normal avant réadministration.

→ La combinaison de ces trois critères permet de déterminer un score intermédiaire chronologique à l'aide de la table de décision présentée en annexe 5. La chronologie est soit : incompatible (C0), douteuse (C1), plausible (C2) ou vraisemblable (C3). (36)

Les **critères sémiologiques** se basent sur les éléments suivants (38) :

- Les symptômes cliniques et/ou biologiques évocateurs du rôle du médicament dans la survenue de l'effet indésirable (propriétés pharmacologiques du médicament, signes évocateurs d'un syndrome de sevrage, localisation des effets observés, plausibilité biologique).
- Les facteurs favorisants (exemple : présence d'une pathologie ayant favorisé la survenue de l'effet, cause génétique, interaction médicamenteuse).
- La recherche de cause(s) non médicamenteuse(s).

- La réalisation d'examens complémentaires spécifiques fiables en faveur du rôle du médicament.

→ De la même manière que précédemment, la combinaison de ces trois critères permet de déterminer un score intermédiaire sémiologique à l'aide de la table de décision présentée en annexe 5. La sémiologie est soit : exclue (S0), douteuse (S1), plausible (S2) ou vraisemblable (S3). (36)

Enfin, l'imputabilité intrinsèque (I) se détermine à l'aide d'une autre table de combinaison présentée en annexe 5 regroupant les scores chronologiques et sémiologiques. Le score final s'exprime sur une échelle allant de I0 (« paraissant exclu ») à I4 (« très probable »). (36)

1.3.2.2 Détermination de l'imputabilité extrinsèque

L'imputabilité extrinsèque se base sur les données de la littérature scientifique. Elle s'effectue dans plusieurs référentiels tels que (39) :

- Les monographies françaises (Vidal, Thériaque) et internationales (Physician's Drug Reference, FDA).
- Les ouvrages de référence internationaux (Martindale, Meyler's Side Effects of Drugs, Stockley's Drugs Interaction).
- Les revues scientifiques (Thérapie, Drug Safety, Prescrire...) et sur Internet (Pubmed, Google Scholar...).
- Les bases de données des Agences française et internationales (Base de données publique des médicaments, Thésaurus des interactions médicamenteuses, Medline, DrugBank, British National Formulary, Centers for Disease Control and Prevention...).
- Les bases de pharmacovigilance nationale, européenne et mondiale.

L'évaluation de l'imputabilité extrinsèque donne lieu à un score bibliographique allant de B3 à B0 (36) :

- B3 : effet décrit dans le RCP, la monographie ou dans les ouvrages de référence.
- B2 : effet non décrit dans les ouvrages de référence mais publié à une ou plusieurs reprises avec une sémiologie différente ou avec un médicament voisin (même classe pharmacologique et/ou chimique).

- B1 : effet non décrit dans la littérature.
- B0 : effet non décrit après recherche exhaustive dans la littérature.

1.3.3 Enregistrement des effets indésirables dans la BNPV

Si l'imputabilité du médicament est retenue, le CRPV enregistre le cas dans la base nationale de pharmacovigilance. Selon la gravité de l'effet indésirable, le délai pour la saisie informatique du cas dans la BNPV est plus ou moins long. L'effet indésirable doit être enregistré au plus tard dans les treize jours suivant la réception de la déclaration s'il s'agit d'un cas grave, et au plus tard dans les 85 jours s'il s'agit d'un cas non grave. (30)

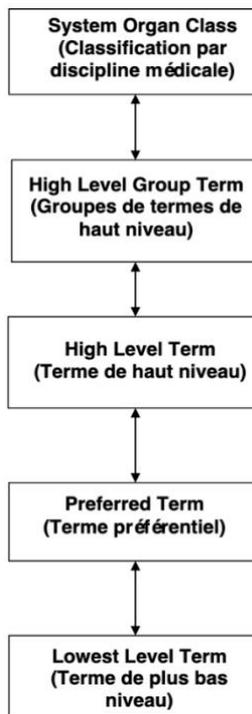
Un effet indésirable grave est un effet qui a provoqué le décès ou mis en danger la vie du patient, entraîné une invalidité, une incapacité, une hospitalisation, une prolongation d'hospitalisation ou qui a causé une malformation congénitale. (30)

La classification des effets indésirables dans la BNPV et dans les autres bases de données de pharmacovigilance s'effectue selon la terminologie MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). L'utilisation de cette terminologie a pour objectif de fournir un langage international standardisé afin de faciliter le partage d'informations entre les différents pays ainsi que la recherche et l'analyse des données.

Comme le présente la Figure 3, le dictionnaire MedDRA s'organise par disciplines médicales (*System Organ Class*), divisées en « groupes de termes de haut niveau » (*High-Level Group Terms ou HLG*), sous divisées en « terme de haut niveau » (*High-Level Terms ou HLT*), puis en « terme préférentiel » (*Preferred Term ou PT*) et enfin en « terme de plus bas niveau » (*Lowest Level Terms ou LLT*).

La structure à cinq niveaux de cette terminologie fournit différentes options d'extraction des données, selon le niveau de spécificité requis. Le niveau LLT (*Lowest Level Term*) fournit une spécificité maximale. (40)

Figure 3. Hiérarchie structurelle de la terminologie MedDRA



2. Contexte

Au cours de ces vingt dernières années, plusieurs enquêtes de pharmacovigilance se sont succédées visant à évaluer le risque de complications infectieuses en lien avec l'utilisation d'AINS. A la suite de ces différentes enquêtes, des mesures préventives et de réduction des risques ont été mises en place par l'Agence Nationale du Médicament (auparavant appelée Afssaps) et des messages d'information à destination des professionnels de santé ont été communiqués à plusieurs reprises.

Une première enquête de pharmacovigilance a été réalisée en 2002. Elle portait sur le risque d'infections bactériennes cutanées chez l'enfant traité par AINS lors de la varicelle, suite à des cas parfois graves de complications infectieuses cutanées et des tissus mous, bien qu'exceptionnels. L'Afssaps avait conclu à l'époque qu'il était impossible d'établir un lien entre la prise d'AINS et la survenue de ces complications du fait des rares études existantes à ce sujet, des nombreux facteurs confondants et de l'impossibilité de prendre en compte l'évolution naturelle de la pathologie infectieuse.

Cependant, au vu de la gravité de certains cas, la commission nationale de pharmacovigilance avait pris la décision de déconseiller les AINS au cours de la varicelle et de faire figurer cette information dans le Résumé des Caractéristiques du Produit et dans la notice de toutes les spécialités concernées (ADVILMED® sirop, TOPREC® sirop, NIFLURIL® suppos...). (41)

En juillet 2004, la rubrique « mises en garde et précautions d'emploi » des cinq spécialités d'AINS indiqués chez l'enfant en cas de douleur et/ou de fièvre a été agrémentée de la mention : « la varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation de l'AINS en cas de varicelle ». La rubrique « effets indésirables » a été complétée par la mention : « exceptionnellement, survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle. » Un communiqué était en même temps adressé aux professionnels de santé recommandant d'éviter les AINS dans le traitement de la fièvre et de la douleur chez l'enfant atteint de varicelle. (42)

En juillet 2013, l'ANSM publiait un document sur le rappel des règles de bon usage des AINS, où elle mettait en garde sur le risque de complications infectieuses en mentionnant des cas d'aggravation d'infections dentaires, de varicelle, de pneumonies, d'infections ORL chez des patients ayant utilisé des AINS. (10)

En septembre 2014, le CRPV de Nantes publiait un rapport sur les cas d'infections survenus chez des patients exposés aux AINS avant hospitalisation, déclarés au service de pharmacovigilance du CHU de Nantes entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2013. Au total, 41 cas d'infections bactériennes sévères ont été rapportés. L'âge médian des patients était de 37 ans et 68% d'entre-deux n'avaient pas de pathologie sous-jacente. Le contexte d'utilisation des AINS était principalement des douleurs fébriles ou non et il s'agissait d'automédication dans 61% des cas. Plusieurs AINS étaient concernés dont l'ibuprofène (58,7%), le kétoprofène (21,7%), le diclofénac (17,4%) et le naproxène (2,2%). Les sites les plus fréquemment infectés étaient les voies respiratoires, le système ostéo-articulaire et les structures cutanées. Les principales bactéries responsables de ces complications étaient le staphylocoque doré et le pneumocoque.

Cette étude n'avait pas permis d'établir un lien entre la prise d'AINS et la survenue de ces infections en raison du caractère monocentrique de l'étude et d'un nombre limité de cas inclus dans l'étude. Cependant, elle concluait sur l'existence de nombreux cas et qu'il ne fallait pas oublier ce risque. (43)

En 2016, une nouvelle enquête de pharmacovigilance a été ouverte suite à de nouveaux cas d'infections graves, parfois fatales, chez des patients ayant pris des AINS dans un contexte d'infection débutante dont le but était de soulager des douleurs ou une fièvre. L'analyse de la BNPV avait permis d'identifier 547 cas d'infections bactériennes en lien avec la prise d'AINS. La plupart des cas rapportés concernaient l'ibuprofène suivi du kétoprofène, du diclofénac et de l'acide tiaprofénique. 22 décès avaient été enregistrés dont la moitié causés par une infection streptococcique. (44)

En février 2018, deux cas marquants d'empyème cérébral chez des adolescents de 13 et 15 ans ayant pris de l'ibuprofène pour une otite moyenne aiguë et une sinusite ont conduit à l'ouverture d'une enquête nationale de pharmacovigilance afin d'investiguer à nouveau sur le risque de complications infectieuses graves. Cette enquête a été confiée aux CRPV de Tours et de Marseille et s'est focalisée uniquement sur les deux principaux AINS utilisés dans le traitement de la fièvre et de la douleur à savoir l'ibuprofène et le kétoprofène. L'objectif était de déterminer s'il existait un lien entre la prise d'AINS et la survenue de ces complications ou s'il s'agissait de l'évolution normale de la pathologie infectieuse initiale. Pour cela, l'enquête s'est intéressée uniquement aux infections graves survenues chez des sujets en bonne santé, qui ne présentaient ni facteur de risque ni comorbidité.

En avril 2019, l'ANSM publiait le rapport d'expertise de l'enquête et un point d'information mettant en garde les professionnels de santé sur le rôle aggravant des AINS dans certaines infections. Ce rapport a également été transmis aux instances de santé européennes afin qu'une analyse collective soit faite. (45)

En octobre 2019, l'ANSM souhaite que les AINS et le paracétamol ne soient plus disponibles en libre accès dans les pharmacies et recommande de privilégier l'usage du paracétamol en cas de douleur et/ou de fièvre dans un contexte d'infection courante comme une angine ou une toux. (25) La suppression du libre accès est effective depuis le 15 janvier 2020. Cette mesure s'inscrit dans la continuité des actions menées par l'Agence Nationale du médicament pour sécuriser l'utilisation de ces médicaments d'automédication courante. (46)

3. Détection automatisée de signal dans les différentes bases de pharmacovigilance : résultats pour l'ibuprofène et le kétoprofène

3.1 Présentation de la méthode

La pharmacovigilance a pour mission de détecter prématurément des effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments et repose sur l'analyse des cas d'effets indésirables enregistrés dans les bases de pharmacovigilance.

Face au très grand nombre de notifications spontanées enregistrées chaque année (près de 40 000), il existe des méthodes statistiques qui permettent d'explorer ces grandes bases de données. Elles consistent à identifier des associations suspectes entre médicaments et effets indésirables, par exemple une incidence proportionnellement plus fréquente pour un couple médicament/effet indésirable que pour ce même effet indésirable avec d'autres médicaments ou que pour d'autres effets indésirables avec ce même médicament. Il peut s'agir d'association non connue ou connue dont l'incidence augmente. Les signaux détectés doivent faire l'objet d'une évaluation avant d'être confirmés. (47,48)

Dans le cadre de l'enquête nationale de pharmacovigilance de 2018 portant sur le risque de complications infectieuses avec les AINS, une recherche de signal a été effectuée dans les bases de pharmacovigilance nationale, européenne et mondiale avec l'ibuprofène et le kétoprofène. (41). Les résultats de cette recherche sont exposés dans les paragraphes suivants.

3.2 Lecture des résultats

3.2.1 Dans la base nationale de pharmacovigilance

La base nationale de pharmacovigilance répertorie les cas d'effets indésirables anonymisés survenus en France, sous la responsabilité de l'ANSM. Le tableau IV montre un extrait des résultats la détection automatisée de signal effectuée dans la BNPV avec l'ibuprofène. (41)

Tableau IV. Extrait des résultats de la détection automatisée de signal effectuée dans la BNPV avec l'ibuprofène pour la période 2000-2018

RANG	IDX	ATC5	PT_CODE	ATC_NAME	PT_NAME_FR	COUNT
1	430	M01AE01	10007882	IBUPROFENE	Cellulite	135
	555	M01AE01	10021789	IBUPROFENE	Infection	128
8	1425	M01AE01	10035664	IBUPROFENE	Pneumonie	75
16	2499	M01AE01	10035618	IBUPROFENE	Pleurésie	35
	4346	M01AE01	10034686	IBUPROFENE	Abcès périamygdalien	15
	4691	M01AE01	10000269	IBUPROFENE	Abcès	28
	4884	M01AE01	10067781	IBUPROFENE	Abcès pharyngé	10
30	6010	M01AE01	10028885	IBUPROFENE	Fasciite nécrosante	15

Signification des différentes colonnes du tableau (40,41,49,50) :

« **RANG** » : classement selon la disproportionnalité du signal qui ne prend en compte que les effets indésirables concernés par l'étude (ici, les effets indésirables se rapportant à une infection). Plus le rang est petit, plus l'association statistique du couple médicament/effet indésirable est forte.

« **IDX** » : classement selon la disproportionnalité du signal, qui prend en compte tous les effets indésirables pour une molécule donnée.

« **ATC5** » : code attribué à chaque médicament selon le système de classification internationale Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) reconnu par l'OMS.

Par exemple, M01AE01 correspond à l'ibuprofène en usage systémique et M02AA13 à l'ibuprofène en usage topique. M01AE03 correspond au kétoprofène en usage systémique et M02AA10 au kétoprofène en usage topique.

« **PT_CODE** » : code numérique à 8 chiffres désignant un terme MedDRA. Il est le même quelle que soit la langue.

« **ATC_NAME** » : molécule suspectée d'être à l'origine de l'effet indésirable.

« **PT_NAME_FR** » : description de l'effet indésirable en terme préférentiel selon la classification MedDRA.

« **COUNT** » : nombre de cas rapportés pour le couple médicament/effet indésirable.

Interprétation des résultats :

Le signal est positif dans la BNPV pour tous les termes listés dans ce tableau. L'effet indésirable « cellulite » est le 1er signal, la « pneumonie » est le 8^{ème}, la « pleurésie » est le 16^{ème} et la « fasciite nécrosante » le 30^{ème}. Le signal est également positif pour les termes « infection », abcès », « abcès périamygdalien » et « abcès pharyngé ».

3.2.2 Dans la base européenne de pharmacovigilance

EudraVigilance est la base de données européenne de pharmacovigilance supervisée par l'Agence européenne des médicaments. Créée en 2004, elle centralise les effets indésirables suspectés d'être liés à l'utilisation des médicaments avant et après autorisation de mise sur le marché survenus sur le sol européen. Elle est utilisée par les différentes autorités sanitaires de l'EEE, par l'agence européenne des médicaments et par les laboratoires pharmaceutiques titulaires d'autorisations de mise sur le marché dans l'EEE. Les médicaments autorisés font l'objet d'une analyse régulière dans EudraVigilance, à une fréquence d'une ou deux fois par mois. (51) Le tableau V montre un extrait des résultats de la détection automatisée de signal effectuée dans EudraVigilance avec l'ibuprofène. (41)

Tableau V. Extrait des résultats de la détection automatisée de signal effectuée dans EudraVigilance avec l'ibuprofène pour la période décembre 2016 à janvier 2019

Active Substance	SOC	PT	Tot EV	Tot Fatal	Tot Spont	ROR (-) Europe	PRR (-) All	ROR (-) All
Ibuprofen	Infec	Staphylococcal Toxaemia	1	0	1	99,90	99,90	99,90
Ibuprofen	Infec	Subperiosteal Abscess	1	0	1	99,90	4,70	4,70
Ibuprofen	Infec	Epidural Empyema	6	0	6	78,50	101,95	101,96
Ibuprofen	Infec	Brain Empyema	7	0	7	41,14	53,43	53,43
Ibuprofen	Infec	Vulvovaginitis Trichomonal	3	0	3	32,49	6,59	6,59
Ibuprofen	Infec	Subdural Empyema	9	0	9	25,45	18,38	18,39
Ibuprofen	Infec	Cellulitis Pharyngeal	3	0	2	18,26	9,99	9,99
Ibuprofen	Infec	Periorbital Abscess	2	0	2	18,26	9,99	9,99
Ibuprofen	Infec	Peritonsillar Abscess	26	1	26	17,03	11,93	11,93
Ibuprofen	Infec	Toxic Shock Syndrome Streptococcal	7	1	7	15,62	9,13	9,13
Ibuprofen	Infec	Pharyngeal Abscess	12	0	12	14,18	7,84	7,84

Signification des différentes colonnes du tableau (52) :

« **Active Substance** » : molécule suspectée d'être à l'origine de l'effet indésirable.

« **SOC** » (*System Organ Class*) : classification MedDRA par discipline médicale.

« **PT** » (*Preferred Term*) : description de l'effet indésirable en terme préférentiel selon la classification MedDRA.

« **Tot EV** » (*Total number of EudraVigilance*) : nombre total de cas enregistrés pour le couple médicament/effet indésirable.

« **Tot Fatal** » (*Total number of fatal*) : nombre total de cas enregistrés dont l'évolution a été fatale pour le couple médicament/effet indésirable.

« **Tot Spont** » (*Total number of spontaneous adverse drug reaction*) : nombre total de notifications spontanées enregistrées pour le couple médicament/effet indésirable (n'inclut pas les cas rapportés dans les études observationnelles).

« **ROR (-) Europe** » : borne inférieure du ROR calculée à partir des cas de notifications spontanées survenus en Europe pour le couple médicament/effet indésirable.

« **PRR (-) All** » : borne inférieure du PRR calculée à partir des cas de notifications spontanées survenus dans n'importe quelle région du monde pour le couple médicament/effet indésirable.

« **ROR (-) All** » : borne inférieure du ROR calculée à partir des cas de notifications spontanées survenus dans n'importe quelle région du monde pour le couple médicament/effet indésirable.

Interprétation :

La mesure de disproportionnalité utilisée pour cette recherche de signal était le *Reporting Odds Ratio*. Un signal est défini pour un couple médicament/effet indésirable lorsque trois conditions sont réunies (52) :

- La borne inférieure du ROR est supérieure à 1.
- Le nombre total de notifications spontanées est supérieur ou égal à 5.
- L'effet indésirable est répertorié dans l'*important medical event list*, élaborée par l'EMA.

Le *Proportional Reporting Ratio* est une autre mesure de disproportionnalité. Le signal est positif pour un couple médicament/effet indésirable lorsque la borne inférieure du PRR est supérieure ou égale à 1 et le nombre de notifications spontanées supérieur ou égal à 3. (53)

Les valeurs surlignées en rouge indiquent un signal positif. Ainsi, le signal est positif dans EudraVigilance pour les termes « *Epidural Empyema* », « *Brain Empyema* », « *Subdural Empyema* », « *Peritonsillar Abscess* », « *Toxic Shock Syndrome Streptococcal* » et « *Pharyngeal Abscess* ».

3.2.3 Dans la base mondiale de pharmacovigilance

VigiBase est la base de données mondiale de pharmacovigilance régie par l'OMS. Il s'agit de la plus grande base de données au monde qui centralise les cas individuels d'effets indésirables susceptibles d'être liés à l'utilisation de médicaments. VigiLyze est un outil de recherche et d'analyse proposé aux centres nationaux de pharmacovigilance, membres du programme de pharmacovigilance de l'OMS.

Cet outil facilite la lecture des données en fournissant un aperçu rapide et clair de VigiBase. (54) Le tableau VI montre un extrait des résultats la détection automatisée de signal effectuée dans VigiLyze avec l'ibuprofène. (41)

Tableau VI. Extrait des résultats de la détection automatisée de signal effectuée dans VigiBase via l'outil VigiLyze avec l'ibuprofène au 12/02/2019

Substance	Reaction (PT)	Nobserved	Nexpected	IC025	IC	Ncountry	Nreaction	Nserious	Nfatal
Ibuprofen	Meningitis aseptic	135	21,17	2,39	2,64	19	3 060	116	3
Ibuprofen	Brain empyema	7	0,10	2,37	3,63	1	15	7	0
Ibuprofen	Gastritis bacterial	12	0,94	2,19	3,12	1	136	12	0
Ibuprofen	Transmission of an infectious agent via	34	5,44	2,01	2,54	1	787	33	4
Ibuprofen	Peritonsillar abscess	20	2,76	1,95	2,65	2	399	19	0
Ibuprofen	Pharyngeal abscess	12	1,36	1,82	2,75	2	196	12	0
Ibuprofen	Dermo-hypodermatitis	12	1,49	1,72	2,65	2	216	11	0
Ibuprofen	Necrotising fasciitis	37	8,90	1,49	2,00	8	1 286	33	7

Signification des différentes colonnes du tableau (55) :

« **Substance** » : molécule suspectée d'être à l'origine de l'effet indésirable.

« **Reaction (PT)** » : description de l'effet indésirable en terme préférentiel selon la classification MedDRA.

« **Nobserved** » : nombre de notifications enregistrées pour un couple médicament/effet indésirable donné.

« **Nexpected** » : nombre de cas attendu pour le couple médicament/effet indésirable.

« **IC025** » : borne inférieure de l'*information component*.

« **IC** » (*Information Component*) : mesure de disproportionnalité développée par l'Uppsala Monitoring Center et utilisée pour l'analyse de la base mondiale de pharmacovigilance.

« **Ncountry** » : nombre de pays où le couple médicament/effet indésirable a été rapporté.

« **Nreaction** » : nombre de cas signalés pour un effet indésirable donné tous médicaments confondus.

« **Nserious** » : nombre de cas graves enregistrés pour le couple médicament/effet indésirable.

« **Nfatal** » : nombre de cas dont l'évolution a été fatale pour le couple médicament/effet indésirable.

Interprétation :

La mesure de disproportionnalité utilisée pour cette recherche de signal était l'*information component*. Un signal est défini pour un couple médicament/effet indésirable lorsque la borne inférieure de l'*information component* est supérieure à 0. (55)

Les valeurs en rouge indiquent un signal positif. Ainsi, le signal est positif dans VigiLyze pour les termes « *Meningitis aseptic* », « *Brain empyema* », « *Gastritis bacterial* », « *Peritonsillar abscess* », « *Pharyngeal abscess* », « *Dermo-hypodermatitis* », « *Necrotising fasciitis* ».

3.3 Synthèse des résultats

La détection automatisée de signal réalisée dans les différentes bases de données de pharmacovigilance a permis de mettre en évidence plusieurs signaux liés à la prise d'ibuprofène ou de kétoprofène. Ces signaux correspondent à diverses infections dont la nature, la présentation, la fréquence ou la sévérité diffèrent de ce qui était attendu ou déjà rapporté avec ces médicaments. Les résultats sont présentés dans le tableau VII.

Tableau VII. Synthèse des résultats de la détection automatisée de signal dans les différentes bases de données de pharmacovigilance

EFFETS INDESIRABLES	BNPV	EudraVigilance	VigiLyze
Infections de la peau et des tissus mous			
Cellulite	X X	X X	
Dermohypodermite	X X	X X	X X
Erysipèle	X X	X X	
Fasciite nécrosante	X X	X X	X X
Impétigo			X
Roséole			X
Infections pleuropulmonaires			
Abcès du poumon	X	X	
Pleurésie	X X	X	
Pneumonie	X X		
Pneumonie à pneumocoque	X	X	
Médiastinite	X		

Infections à point de départ ORL			
Phlegmon péri-amygdalien	X	X	X
Pharyngite streptococcique	X	X	
Syndrome de Lemierre	X		X
Mastoïdite		X	
Infections du système nerveux central			
Abcès du cerveau	X	X	X
Empyème sous-dural	X	X	X
Abcès épidural		X	
Méningite bactérienne	X		
Méningite pneumococcique	X		
Sepsis et syndromes de choc toxique			
Bactériémie	X X	X X	
Bactériémie à staphylocoque	X		
Sepsis / Sepsis bactérien	X X		
Sepsis pneumococcique	X	X	
Sepsis streptococcique	X	X	
Sepsis staphylococcique	X		
Choc septique	X X	X	
Syndrome de choc toxique		X	
Syndrome de choc toxique streptococcique		X	X
Autres infections			
Abcès rénal		X	X
Pyélonéphrite		X	
Pyomyosite		X	X
Abcès osseux			X
Spondylodiscite infectieuse		X	X
Abcès dentaire	X		
Infection à Helicobacter		X	X
Gastrite bactérienne			X

Légende : X Ibuprofène X Kétoprofène

La détection automatisée de signal dans les différentes bases de données révèle que le signal est positif pour des effets indésirables se rapportant très largement à des infections bactériennes.

Concernant les infections de la peau et des tissus mous, le signal est positif avec l'ibuprofène et le kétoprofène dans la BNPV et dans EudraVigilance pour les effets indésirables : « cellulite », « dermohypodermite », « érysipèle » et « fasciite nécrosante ». Au niveau mondial, le signal est également positif pour « dermohypodermite » et « fasciite nécrosante ».

À propos des infections pulmonaires, le signal est positif avec l'ibuprofène et parfois avec le kétoprofène dans la BNPV et dans EudraVigilance pour les effets indésirables : « abcès du poumon », « pleurésie » et « pneumonie à pneumocoque ».

Pour les infections ORL, le signal est positif avec l'ibuprofène dans la BNPV, EudraVigilance et VigiLyze pour l'effet indésirable « phlegmon péri-amygdalien ». Le signal est positif pour la « pharyngite streptococcique » dans la BNPV et EudraVigilance, et positif pour le « syndrome de Lemierre » dans la BNPV et dans VigiLyze.

Concernant les infections du système nerveux central, le signal est positif avec l'ibuprofène dans la BNPV, EudraVigilance et VigiLyze pour les effets indésirables : « abcès du cerveau » et « empyème sous-dural ».

À propos des sepsis, le signal est positif avec l'ibuprofène et parfois avec le kétoprofène dans la BNPV et EudraVigilance pour les effets indésirables : « bactériémie », « sepsis pneumococcique », « sepsis streptococcique » et « choc septique ». Le signal est également positif pour « syndrome de choc toxique streptococcique » dans EudraVigilance et VigiLyze.

Enfin, le signal est positif avec l'ibuprofène ou le kétoprofène dans EudraVigilance et VigiLyze pour des effets indésirables se rapportant à d'autres types d'infections comme « abcès rénal », « pyomyosite », « Spondylodiscite infectieuse » et « infection à Helicobacter ».

Les résultats complets de la détection automatisée de signal sont présentés en annexe 6.

4. Infections invasives graves rapportées dans la BNPV entre 2000 et 2018 suite à l'utilisation d'ibuprofène ou de kétoprofène

Toujours dans le cadre de l'enquête nationale de pharmacovigilance menée en 2018, l'ANSM a procédé à l'extraction de tous les cas d'effets indésirables graves faisant référence à une infection enregistrés dans la BNPV et pour lesquels l'ibuprofène ou le kétoprofène étaient imputés suspects. Au total, 639 cas d'infections sévères ont été rapportés dans la BNPV entre 2000 et 2018 avec l'ibuprofène et 205 avec le kétoprofène.

L'enquête s'est focalisée sur les infections invasives graves survenues chez des patients en bonne santé et qui se rapportaient à une infection pulmonaire, une infection du système nerveux, un sepsis sévère, une infection cutanée ou une infection à point de départ ORL.

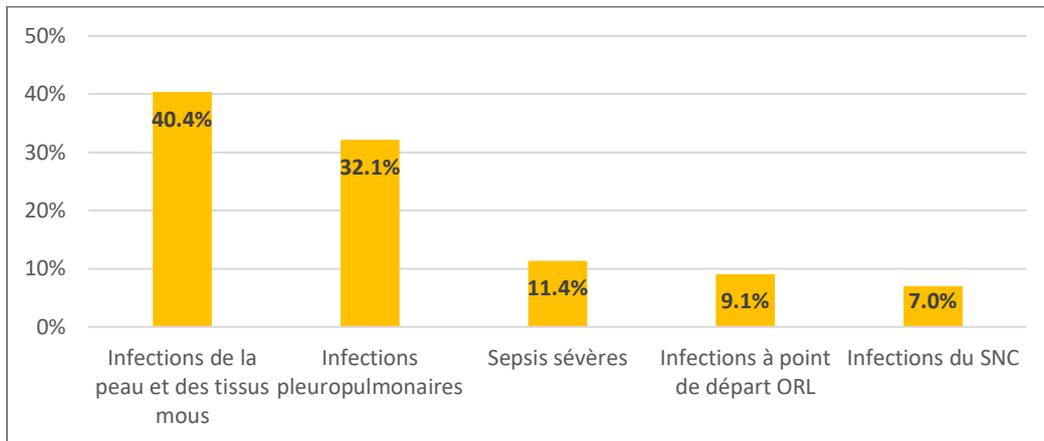
Ont été exclus :

- Les cas d'infection localisée (non invasive) comme les pneumonies aiguës non compliquées, les pneumonies grippales non surinfectées, les atteintes dermo-épidermiques strictes (abcès, érysipèle, impétigo, surinfection cutanée...), les phlegmons, les abcès pharyngés ou les cellulites dentaires.
- Les cas survenus dans un contexte de mésusage.
- Les cas où la voie d'administration était autre que la voie orale.
- Les cas non confirmés médicalement.

Ainsi, 337 cas d'infections invasives graves ont été retenus avec l'ibuprofène et 49 avec le kétoprofène. (41)

Le kétoprofène comptabilise un nombre de cas moins important que l'ibuprofène. Cela s'explique très probablement par une moins large utilisation de ce dernier à l'échelle de la population. Cependant, que ce soit avec l'ibuprofène ou le kétoprofène, la répartition des cas d'infections par sphère concernée suit la même tendance. Par conséquent, au vu de ces observations et s'agissant de molécules très proches aux indications thérapeutiques similaires, les données présentées dans cette partie concernant l'ibuprofène et le kétoprofène ont été fusionnées.

La répartition des cas d'infections invasives graves enregistrés dans la BNPV avec l'ibuprofène et le kétoprofène entre 2000 et 2018 est présentée sur le graphique 5.



Graphique 5. Répartition des cas d'infections invasives graves enregistrés dans la BNPV avec l'ibuprofène et le kétoprofène entre 2000 et 2018

Les infections de la peau et des tissus mous sont majoritaires, elles concernent 40,4% des infections invasives graves rapportées avec l'ibuprofène et le kétoprofène. Les infections pleuropulmonaires représentent 32,1% de ces infections, suivies des sepsis, des infections à point de départ ORL et des infections du système nerveux central.

4.1 Les infections de la peau et des tissus mous

4.1.1 Répartition des effets indésirables

❖ Selon le type d'infection

158 cas d'infections sévères de la peau et des tissus mous ont été rapportés avec l'ibuprofène et le kétoprofène entre 2000 et 2018.

La répartition de ces infections est la façon suivante (41) :

- 77,6% étaient des dermohypodermites bactériennes nécrosantes, également appelées cellulites... Certaines étaient associées à une médiastinite ou étaient compliquées de choc septique.

- 22,4% étaient des fasciites nécrosantes (DHBN avec atteinte du fascia). Certaines étaient compliquées de choc septique, de pyomyosite ou de gangrène.

La classification anatomique des infections cutanées est représentée en Annexe 7.

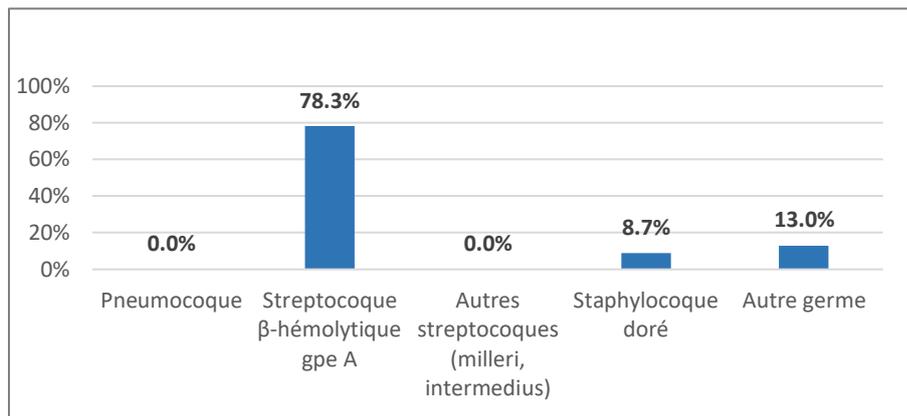
❖ Selon la population concernée

La moitié de ces infections concernait des enfants souvent jeunes et l'autre moitié concernait des adultes jeunes sans facteur de risque.

L'âge médian était de 46 ans pour les cas rapportés avec l'ibuprofène et de 39 ans pour les cas rapportés avec le kétoprofène.

20,9% de ces infections sont survenues dans un contexte de varicelle pédiatrique. (41)

4.1.2 Agents pathogènes



Graphique 6. Agents pathogènes responsables des cas de fasciites nécrosantes enregistrés dans la BNPV avec l'ibuprofène et le kétoprofène entre 2000 et 2018

Le streptocoque β-hémolytique du groupe A était impliqué dans 78,3% des cas de fasciites nécrosantes pour lesquelles le germe était documenté. D'autres germes, comme le staphylocoque doré, étaient plus rarement retrouvés. (41)

Le germe n'était que très rarement connu pour les cellulites. Cependant, il s'agit généralement des mêmes agents pathogènes que pour les fasciites nécrosantes à savoir le streptocoque β-hémolytique du groupe A et parfois le staphylocoque doré. (56)

4.1.3 Circonstances de survenue

Chez les enfants, les principaux motifs de prise d'ibuprofène ou de kétoprofène étaient une varicelle dans plus de la moitié des cas, une réaction locale (suite à un vaccin ou à une piqûre d'insecte) et une fièvre. Chez les adultes, il s'agissait de douleurs dentaires, d'une réaction locale après un vaccin ou une piqûre d'insecte, de douleurs musculaires ou liées à une plaie. Les complications infectieuses sont apparues après une courte durée d'utilisation de l'AINS. Les durées médianes de traitement avant l'apparition des complications étaient de 3 jours pour l'ibuprofène et le kétoprofène.

Par ailleurs, une antibiothérapie était associée à l'AINS dans 21,5% des cas de cellulites et dans 2,9% des cas de fasciites nécrosantes. (41)

4.1.4 Évolution des complications

L'évolution des cas de cellulites a été favorable la plupart du temps : 87,8% des patients ont connu une guérison, 9,6% ont gardé des séquelles et 2,6% sont décédés.

Les décès sont survenus :

- Chez une femme de 63 ans sans facteur de risque, qui utilisait de l'ibuprofène pour une toux avec dysphagie et qui a développé un œdème de la face et du cou évoluant en cellulite cervicale avec médiastinite et pleuropneumonie puis se compliquant d'un choc streptococcique.
- Chez un homme d'une cinquantaine d'année, qui utilisait de l'ibuprofène dans un contexte de rhinopharyngite fébrile alors qu'il existait une excoriation cutanée. Il a développé une cellulite phlegmoneuse avec décollement épidermique, qui s'est compliquée d'un choc toxinique.
- Chez un octogénaire après prescription d'ibuprofène pour une odynophagie. Il a développé un phlegmon, évoluant en cellulite cervicale avec emphysème sous-cutané et infiltration médiastinale.

L'évolution des cas de fasciites nécrosantes a été moins favorable : seulement 34,4% des patients ont connu une guérison, 43,7% ont gardé des séquelles et 21,9% sont décédés.

Les décès sont survenus à la suite de chocs septiques ou toxiques :

- Chez un nourrisson de 11 mois à la suite d'une fasciite de jambe, traité par ibuprofène dans un contexte de varicelle fébrile.
- Chez des adultes de 42 à 72 ans sans facteur de risque, à la suite de fasciite nécrosante. L'AINS était utilisé pour un œdème local suite à un vaccin ou une piqûre de moustique, pour des douleurs lombaires ou de l'épaule.

Les fasciites nécrosantes comptabilisent le taux de séquelles le plus important. Il s'agit principalement d'amputations. (41)

4.2 Les infections pleuropulmonaires

4.2.1 Répartition des effets indésirables

❖ Selon le type d'infection :

124 cas d'infections pulmonaires graves ont été rapportés avec l'ibuprofène et le kétoprofène entre 2000 et 2018.

La répartition de ces infections est la façon suivante (41) :

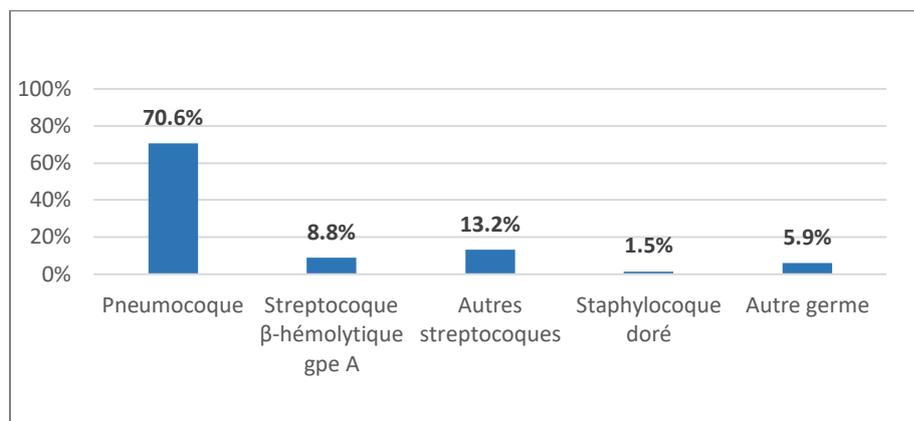
- 83,1% étaient des pneumonies avec pleurésie purulente dont certaines étaient abcédées ou nécrosantes.
- 16,9% étaient des pneumonies compliquées de sepsis, d'abcès pulmonaire ou de péricardite bactérienne.

❖ Selon la population concernée :

51,2% de ces infections sont survenues chez des enfants souvent jeunes et 48,8% sont survenues chez des adultes jeunes sans facteur de risque.

L'âge médian était de 37 ans pour les cas rapportés avec l'ibuprofène et de 45 ans pour les cas rapportés avec le kétoprofène. (41)

4.2.2 Agents pathogènes



Graphique 7. Agents pathogènes responsables des cas de pneumonies aiguës communautaires compliquées enregistrés dans la BNPV avec l’ibuprofène et le kétoprofène entre 2000 et 2018

Le pneumocoque était impliqué dans 70,6% des cas de pneumonies compliquées pour lesquelles le germe était documenté. D’autres streptocoques comme le streptocoque β-hémolytique du groupe A, *Streptococcus milleri* ou *Streptococcus intermedius* étaient plus rarement retrouvés. (41)

4.2.3 Circonstances de survenue

Les principaux motifs de prise d’ibuprofène ou de kétoprofène étaient une symptomatologie pulmonaire (toux fébrile, dyspnée, douleur thoracique), une fièvre, un syndrome grippal ou pseudo-grippal.

Les complications infectieuses sont apparues après une courte durée d’utilisation de l’AINS. La durée médiane de traitement avant l’apparition des complications était de 4 jours pour l’ibuprofène et de 2 jours pour le kétoprofène.

Par ailleurs, une antibiothérapie était associée à l’AINS dans 31,7% des cas. (41)

4.2.4 Évolution des complications

L’évolution a été favorable pour 92,8% des patients ayant développé des complications pleuropulmonaires. 3,6% ont gardé des séquelles et 3,6% sont décédés.

Les décès sont survenus chez des adultes et faisaient suite à des pneumonies qui se sont compliquées de choc septique. (41)

4.3 Les infections à point de départ ORL

4.3.1 Répartition des effets indésirables

❖ Selon le type d'infection :

35 cas d'infections sévères secondaires à une infection ORL ont été rapportés avec l'ibuprofène et le kétoprofène entre 2000 et 2018.

La répartition de ces infections est la façon suivante (41) :

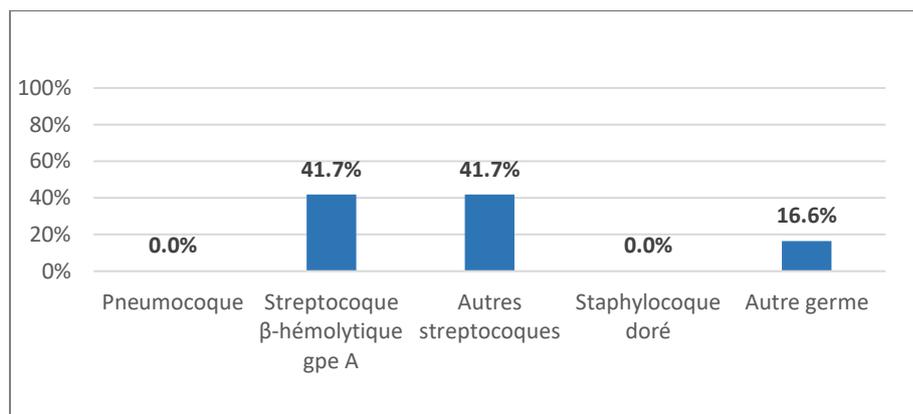
- 22,9% étaient des mastoïdites.
- 17,1% étaient des ethmoïdites.
- 11,4% étaient des chocs septiques compliquant une angine.
- 11,4% étaient des syndromes de Lemierre.
- 11,4% étaient des abcès du médiastin.
- 8,6% étaient des cellulites rétropharyngées ou des abcès sous-parotidiens.
- 5,7% des empyèmes sinusal ou musculaire.
- 5,7% étaient des épидurites ou méningites.
- 2,9% étaient des thromboses du sinus caverneux.
- 2,9% étaient des épiglottites.

❖ Selon la population concernée :

51,7% de ces infections sont survenues chez des enfants souvent jeunes et 42,9% sont survenues chez des adultes jeunes sans facteur de risque.

L'âge médian était de 31 ans pour les cas rapportés avec l'ibuprofène et de 39 ans pour les cas rapportés avec le kétoprofène. (41)

4.3.2 Agents pathogènes



Graphique 8. Agents pathogènes responsables des cas d'infections ORL compliquées enregistrés dans la BNPV avec l'ibuprofène et le kétoprofène entre 2000 et 2018

L'agent infectieux responsable de ces complications ORL était inconnu pour la plupart des cas rapportés. Parmi les cas d'infection documentée, le streptocoque β-hémolytique du groupe A, *Streptococcus constellatus* et *Streptococcus intermedius* étaient les agents pathogènes les plus fréquemment retrouvés. (41)

4.3.3 Circonstances de survenue

Les principaux motifs de prise étaient une otite moyenne aiguë, une pharyngite, une angine, une dysphagie fébrile, un syndrome grippal et des douleurs dentaires.

Les complications infectieuses sont apparues après une courte durée d'utilisation de l'AINS. La durée médiane de traitement avant l'apparition des complications était de 3 jours pour l'ibuprofène et de 6 jours pour le kétoprofène.

Par ailleurs, une antibiothérapie était associée à l'AINS dans 41,9% des cas. (41)

4.3.4 Évolution des complications

L'évolution a été favorable pour 87,9% des patients ayant développé des complications suite à une infection ORL et 12,1% sont décédés.

Les décès sont survenus chez trois adultes et faisaient suite à une infection médiastinale, à un syndrome de Lemierre et à une méningite bactérienne compliquant une sphénoïdite. Un décès est également survenu chez un enfant suite à un choc streptococcique post-angine. (41)

4.4 Les infections du système nerveux central

4.4.1 Répartition des effets indésirables

❖ Selon le type d'infection

27 cas d'infections du système nerveux central ont été rapportés avec l'ibuprofène et le kétoprofène entre 2000 et 2018.

La répartition de ces infections est la façon suivante (41) :

- 55,6% étaient des empyèmes intracrâniens (empyèmes sous-duraux et épiduraux).
- 33,3% étaient des méningites et méningo-encéphalites bactériennes.
- 11,1% étaient des abcès cérébraux.

Les empyèmes intracrâniens surviennent suite à une infection des cavités aériennes voisines (sinus, oreilles). Les abcès cérébraux sont la complication d'une infection de l'oreille, des sinus, de la face ou d'une infection bucco-dentaire.

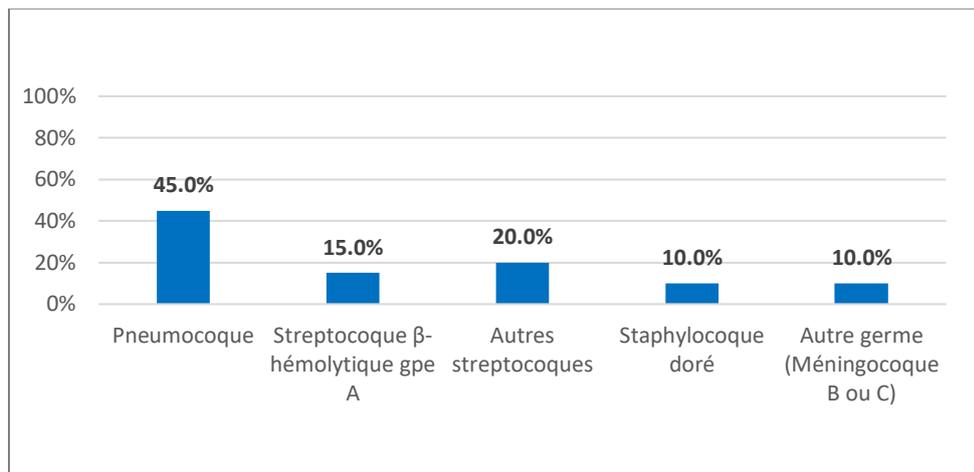
❖ Selon la population concernée

51,9% de ces infections sont survenues chez des enfants dont la plupart avaient plus de 2 ans. 48,1% de ces infections sont survenues chez des jeunes adultes dont l'âge médian était de 44 ans pour les cas rapportés avec l'ibuprofène. En ce qui concerne le kétoprofène, il s'agissait d'adultes âgés de 17 à 33 ans.

Il existait chez 14,8% des patients des facteurs de risque d'infection invasive à streptocoque A ou à pneumocoque qui étaient : un antécédent de fracture du nez, un alcoolisme chronique et un mauvais état bucco-dentaire.

Il a également été observé que les empyèmes intracrâniens survenaient majoritairement chez les enfants (75%) et que les méningites bactériennes survenaient majoritairement chez les adultes (75%). (41)

4.4.2 Agents pathogènes



Graphique 9. Agents pathogènes responsables des cas d'infections du SNC enregistrés dans la BNPV avec l'ibuprofène et le kétoprofène entre 2000 et 2018

Le pneumocoque, retrouvé dans 45% des cas, était l'agent pathogène le plus fréquemment impliqué dans ce type d'infection. D'autres germes étaient parfois retrouvés, comme le streptocoque β-hémolytique du groupe A, *Streptococcus milleri*, *intermedius* et *constellatus*, le staphylocoque doré et les méningocoques B ou C. (41)

4.4.3 Circonstances de survenue

Les principaux motifs de prise d'ibuprofène ou de kétoprofène étaient des céphalées souvent liées à une sinusite ou à une ethmoïdite, une otite moyenne aiguë, un syndrome grippal ou pseudo-grippal et des douleurs dentaires.

Les complications infectieuses sont apparues après une durée moyenne d'utilisation de l'AINS. La durée médiane de traitement avant l'apparition des complications était de 5 jours pour l'ibuprofène. Concernant le kétoprofène, il a été utilisé sur une période de 5 à 9 jours.

Par ailleurs, une antibiothérapie était associée à l'AINS dans 34,6% des cas. (41)

4.4.4 Évolution des complications

L'évolution a été favorable pour 63,6% des patients ayant développé une infection cérébrale. 18,2% ont gardé des séquelles et 18,2% sont décédés. (41)

Les décès sont survenus :

- Chez un nourrisson de 5 mois traité par amoxicilline et ibuprofène pour une otite à pneumocoque, qui s'est compliquée d'un empyème.
- Chez des adultes utilisant de l'ibuprofène ou du kétoprofène pour une pharyngite fébrile, une sinusite avec ethmoïdite ou suite à une neurochirurgie, et qui se compliquées de méningo-encéphalite ou d'abcès cérébral.

4.5 Les sepsis sévères et syndromes de choc toxique

4.5.1 Répartition des effets indésirables

❖ Selon le type d'infection

44 cas d'infections correspondant à des sepsis sévères ont été rapportés avec l'ibuprofène et le kétoprofène entre 2000 et 2018.

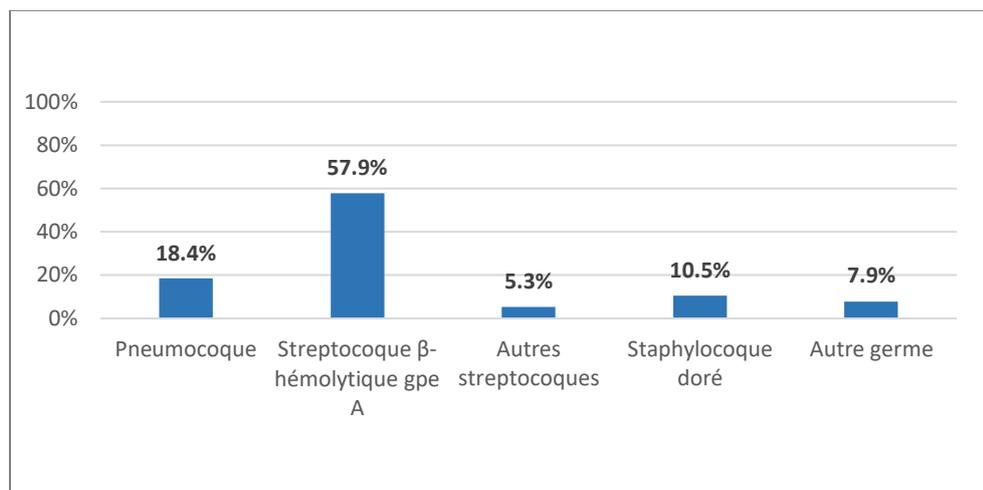
Il s'agissait de tableaux cliniques extrêmement graves dont certains correspondaient à des syndromes de choc toxique avec atteinte multiviscérale. Ces infections sont toutes apparues brutalement et faisaient suite à des infections initialement banales. (41)

❖ Selon la population concernée

43,2% de ces infections sont survenues chez des enfants souvent jeunes et 56,8% sont survenues chez des adultes dont l'âge médian était de 53 ans pour les cas rapportés avec l'ibuprofène. Concernant les cas rapportés avec le kétoprofène, les patients étaient âgés de 19 à 61 ans.

Il existait chez 31,8% des patients tout âge confondu des facteurs de risque d'infection invasive à streptocoque A ou à pneumocoque qui étaient : une varicelle, un alcoolisme chronique, une maladie cardiaque et un diabète. (41)

4.5.2 Agents pathogènes



Graphique 10. Agents pathogènes responsables des cas de sepsis sévères enregistrés dans la BNPV avec l'ibuprofène et le kétoprofène entre 2000 et 2018

Les agents pathogènes les plus fréquemment impliqués dans ce type d'infection étaient le streptocoque β -hémolytique du groupe A (57,9% cas) et le pneumocoque (18,4% des cas). Le staphylocoque doré et les autres streptocoques (*Streptococcus agalactiae*, *Peptostreptococcus spp.*) étaient plus rarement retrouvés. (41)

4.5.3 Circonstances de survenue

Chez les enfants, les principaux motifs de prise étaient la varicelle, une fièvre et une pathologie ORL. Chez les adultes, il s'agissait d'une pathologie ORL (rhinopharyngite, otite, angine), de douleurs diverses (dorsales, musculaires, pariétales...), d'un syndrome grippal ou pseudo-grippal et d'une toux fébrile.

Les complications infectieuses sont apparues après une courte durée d'utilisation de l'AINS. La durée médiane de traitement avant l'apparition des complications était de 2 jours pour l'ibuprofène. Elle n'est pas connue pour le kétoprofène.

Par ailleurs, une antibiothérapie était associée à l'AINS dans 13% des cas. (41)

4.5.4 Évolution des complications

Le taux de décès est très élevé (51,3%). L'évolution de l'infection a été favorable pour 35,9% des patients et 12,8% ont gardé des séquelles à type d'amputation.

La plupart des décès faisaient suite à des sepsis à *Streptococcus pyogenes* (72,2%) ou à *Streptococcus pneumoniae* (11,1%). Ils résultaient de la complication d'une varicelle, d'une infection ORL (rhinopharyngite, syndrome pseudogrippal, dysphagie fébrile), d'une pneumonie à légionnelle, d'une fièvre isolée, d'une douleur de genou post-chirurgie, d'une douleur de hanche ou du mollet évoluant rapidement en fasciite nécrosante. (41)

5. Synthèse des résultats de pharmacovigilance

La détection de signal s'est révélée positive avec l'ibuprofène et parfois avec le kétoprofène pour des effets indésirables se rapportant principalement à des infections bactériennes dans la BNPV, dans EudraVigilance et dans VigiLyze. Il s'agit donc d'une problématique qui ne se limite pas à la France. Les effets indésirables pour lesquels ressort un signal se rapportent principalement à des infections cutanées, des infections pulmonaires, des infections ORL, des infections du système nerveux central et à des sepsis. Un signal a également été mis en évidence au niveau européen et mondial pour des infections rénales, ostéo-articulaires, musculaires et digestives.

L'analyse des cas d'infections invasives graves en lien avec l'utilisation d'ibuprofène ou de kétoprofène rapportés dans la BNPV entre 2000 et 2018 a permis d'identifier 337 cas imputés à l'ibuprofène et 49 cas au kétoprofène. Cependant, en raison de la sous-notification probablement importante, le nombre réel de cas est certainement largement supérieur.

Ces infections graves sont survenues chez des individus immunocompétents qui pour la plupart ne présentaient pas de facteur de risque. Elles se sont déclarées autant chez les enfants que chez les adultes. Environ 10% d'entre-elles se sont compliquées de décès dont un tiers étaient pédiatriques et 10% se sont compliquées de séquelles. Les fasciites nécrosantes ont comptabilisé le taux de séquelles le plus important (44%) correspondant principalement à des amputations. Les sepsis avaient le taux de décès le plus élevé (51%).

L'agent infectieux en cause dépendait du type d'infection. Le streptocoque β -hémolytique du groupe A était retrouvé dans 78% des fasciites nécrosantes, 58% des sepsis et le pneumocoque dans 70% des infections pulmonaires.

L'ibuprofène et le kétoprofène ont été utilisés sur des durées relativement courtes avant l'apparition des complications nécessitant une hospitalisation. Ces complications sont également survenues chez des patients traités conjointement par antibiotique. Cependant, l'antibiothérapie semblait être protectrice vis-à-vis de ces complications puisque les taux de décès les plus élevés ont été observés pour les pathologies où un antibiotique était le moins souvent associé à l'AINS (13,6% des sepsis et 2,9% des fasciites nécrosantes). Une antibiothérapie était présente chez environ un quart des patients.

Les principaux motifs de prise correspondaient à des symptômes évoquant une pathologie souvent banale. Il s'agissait d'une varicelle, d'une réaction cutanée suite à un vaccin ou à une piqûre d'insecte, d'une fièvre, d'une toux, d'un syndrome grippal, d'une pathologie ORL (otite moyenne aiguë, angine, sinusite) ou de douleurs diverses. Les décès sont parfois survenus rapidement, signe de l'évolution fulgurante de certaines infections. Il existait pour quelques cas des facteurs de risque de surinfection comme un alcoolisme chronique, une pathologie cardiaque chronique, un diabète, un mauvais état bucco-dentaire.

PARTIE 3 : DONNÉES DE PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE ET EXPÉRIMENTALES ÉVOQUANT LE RÔLE AGGRAVANT DES AINS EN CAS D'INFECTION

Dans cette troisième partie, nous aborderons dans un premier temps les études de pharmaco-épidémiologie disponibles à ce sujet. Ces études apportent des éléments intéressants car elles reflètent les conditions réelles d'utilisation des médicaments. Elles permettent de conforter les données de pharmacovigilance et d'évaluer les risques liés à l'utilisation de ces médicaments dans la population.

Dans un second temps, nous évoquerons les différentes hypothèses mécanistiques permettant de comprendre le rôle aggravant des AINS en cas d'infection. Ces hypothèses s'appuient sur des résultats issus d'études expérimentales.

1. Études de pharmaco-épidémiologie

1.1 Concernant les complications cutanées et sous-cutanées

La plupart des études pharmaco-épidémiologiques montrent une association entre l'exposition à un AINS et la survenue d'infections bactériennes sévères de la peau et des tissus mous lors de la varicelle.

Dès 1995, le risque d'évolution vers une fasciite nécrosante a été évoqué suite à la publication d'une série de quatorze cas de fasciite nécrosante touchant des enfants atteints de varicelle, dont 35% avaient été exposés à l'ibuprofène. (57)

En 2001, l'étude de Lesko *et al.* portant sur les infections invasives à SBHA chez les enfants atteints de varicelle avait conclu à une augmentation du risque d'infections streptococciques du groupe A toutes confondues avec l'exposition à l'ibuprofène. Cette association n'était pas retrouvée avec le paracétamol. Cette même étude avait conclu à une association des infections non nécrosantes des tissus mous avec l'exposition à l'ibuprofène. (58)

L'étude de suivi avait révélé plus tard que l'utilisation conjointe d'ibuprofène et de paracétamol pendant la varicelle était significativement associée au développement de fasciite nécrosante à SBHA. (59)

En 2008, l'étude française de Dubos *et al.* et l'étude anglaise de Mikaeloff *et al.* rapportaient chacune une augmentation du risque de complications graves de la peau et des tissus mous lors de l'utilisation d'AINS au cours de la varicelle. (60,61) Par ailleurs, l'étude de Mikaeloff *et al.* soulignait pour la première fois une augmentation de ce risque chez les personnes atteintes de zona, même si ce dernier semblait plus limité que lors de la varicelle. (61)

L'étude de Souyri *et al.* montrait une forte association entre l'exposition aux AINS (principalement avec l'ibuprofène) et la survenue d'infections nécrosantes graves des tissus mous dont la plupart étaient causées par *Streptococcus pyogenes* et *Staphylococcus aureus*. Ces résultats faisaient suite à une analyse de disproportionnalité réalisée dans la BNPV entre 2000 et 2004. (62)

Enfin, en 2010, l'étude française de Leroy *et al.* portant sur les admissions hospitalières pédiatriques ayant pour motif une infection bactérienne grave révélait un nombre de cellulites et d'abcès des tissus mous plus important chez les enfants qui avaient reçu de l'ibuprofène dans les quinze jours précédant les premiers signes d'infection. Ces infections étaient principalement causées par *Streptococcus pyogenes* et *Staphylococcus aureus*. (63)

1.2 Concernant les complications pleuropulmonaires

Toutes les études portant sur les infections pleuropulmonaires suggèrent un lien entre l'exposition aux AINS et la survenue de complications pleuropulmonaires, le plus souvent causées par *Streptococcus pneumoniae*. (41)

Quatre études françaises ont mis en évidence un risque plus élevé de complications pleuropulmonaires à type d'empyème pleural ou de cavitation pulmonaire chez les patients exposés aux AINS, notamment à l'ibuprofène. (64–67)

D'autres observations se dégagent de ces études (66,67) :

- La durée des symptômes de pneumonie avant hospitalisation était plus longue chez les sujets exposés aux AINS que chez les non-exposés.
- L'instauration de l'antibiothérapie intervenait plus tardivement chez les sujets exposés aux AINS en comparaison aux non-exposés.

Plusieurs autres études menées aux États-Unis, en Angleterre, en Grèce, en Pologne concluaient également à une association des complications pulmonaires avec l'exposition à l'ibuprofène.

Par ailleurs, l'étude française de Le Bourgeois *et al.* menée dans 15 services de pédiatrie mettait en évidence un risque accru d'empyème en cas d'exposition à l'ibuprofène dans les 24 à 72 heures après le début d'une infection virale. Ce risque était diminué lorsqu'une antibiothérapie était associée. Elle concluait d'éviter les AINS en première intention dans le traitement des infections virales aiguës de l'enfant. (68)

Les résultats de cette étude apportent des éléments de preuve intéressants car cette dernière a été conçue de façon à minimiser le biais protopathique, souvent présent dans les études de pharmaco-épidémiologie. Le biais protopathique est le fait d'impliquer à tort un médicament dans la survenue d'une pathologie alors que son utilisation est en fait la conséquence de la maladie. (69)

Enfin, un article publié en avril 2018 dans la Revue des Maladies Respiratoires tirait la sonnette d'alarme sur les risques liés à l'utilisation des AINS au cours des pneumonies aiguës communautaires. Il concluait : « l'administration d'AINS au cours du traitement ambulatoire de la PAC constitue probablement le deuxième facteur modifiable de morbidité après l'antibiothérapie inadaptée. Les données existantes incitent à une réévaluation urgente du rapport bénéfice-risque de ces molécules par les autorités de santé ». (70)

1.3 Concernant les complications d'infections ORL

Les études concernant les complications d'infections ORL en lien avec l'utilisation d'AINS sont plus limitées, hormis celles portant sur les abcès péri-amygdaliens.

1.3.1 Abcès péri-amygdaliens

Bien que les résultats dans la littérature soient contradictoires, la sécurité d'emploi des AINS dans les pharyngites est douteuse. (71)

Une étude descriptive menée dans treize CHU français s'est intéressée aux caractéristiques cliniques et épidémiologiques des abcès péri-amygdaliens. Elle a inclus 412 patients hospitalisés pour abcès péri-amygdalien. Les résultats montraient que la plupart des patients avaient été exposés aux anti-inflammatoires avant le diagnostic d'abcès péri-amygdalien, et ce, avec ou sans traitement antibiotique. 65% déclaraient avoir eu recours à un anti-inflammatoire systémique, 61% déclaraient avoir reçu un traitement antibiotique et 27% un traitement topique pour des maux de gorge. Les AINS étaient les médicaments les plus fréquemment utilisés (45%). (72)

Cette même étude a comparé les patients hospitalisés pour abcès péri-amygdalien à des témoins appariés, qui correspondaient à des patients avec maux de gorge sans abcès péri-amygdalien suivis pendant 10 jours après avoir consulté leur médecin traitant. Les résultats confortaient les précédents. L'automédication par un anti-inflammatoire systémique semblait être un facteur de risque indépendant associé à la survenue d'abcès péri-amygdaliens. (73)

En 2016, l'étude de Feasson *et al.* portant sur l'impact des médicaments anti-inflammatoires dans la survenue des abcès péri-amygdaliens et menée auprès de patients admis dans un service de chirurgie ORL montrait également une association entre ces infections et l'exposition aux anti-inflammatoires. Par ailleurs, la consommation de ces médicaments était associée à des abcès significativement plus importants. Les patients inclus dans l'étude avaient des caractéristiques démographiques et des comorbidités similaires, et aucune différence n'était observée entre les patients recevant un AINS ou un corticostéroïde. (74)

Enfin, l'étude française de Piroulas *et al.*, réalisée rétrospectivement à partir d'informations issues de la base de données de l'Observatoire de Médecine Générale, révélait que les patients exposés aux AINS avaient développé environ deux fois plus de phlegmons post-angine, avec ou sans traitement antibiotique associé. Ces résultats avaient amené à conclure que l'utilisation d'AINS dans un contexte de pharyngite pouvait augmenter le risque de phlegmons péri-amygdaliens. (71)

1.3.2 Empyèmes orbitaires et intracrâniens

D'après les résultats d'une étude récente, l'utilisation d'ibuprofène semblait être un facteur de risque de complications intracrâniennes et orbitaires en cas de sinusite fronto-ethmoïdale aiguë chez l'enfant. La survenue de ces complications était indépendamment liée au sexe, à l'âge ou encore à l'intensité initiale de la douleur. (75)

Aucune étude de pharmaco-épidémiologie n'est retrouvée à ce jour sur les abcès cérébraux, les méningites ou méningo-encéphalites bactériennes en lien avec l'utilisation d'AINS.

1.4 Concernant les sepsis

Il existe très peu de données concernant les sepsis et les données sont discordantes. Des études suggèrent un effet bénéfique des AINS lors de sepsis sévères alors que d'autres études évoquent le contraire ou ne démontrent aucune corrélation entre la survenue de sepsis et la prise d'AINS. (43)

En 2008, l'étude de Lamagni *et al.* portant sur les infections graves à *Streptococcus pyogenes* identifiait l'exposition aux AINS comme facteur de risque de choc toxique. Les patients atteints de fasciite nécrosante et exposés aux AINS avaient plus souvent présenté un choc septique que les patients non-exposés. (76)

En 2009, l'étude de Legras *et al.* menée dans huit unités de soins intensifs, ne soutenait pas l'hypothèse d'un risque augmenté de septicémie sévère ou de choc septique en lien avec l'utilisation d'AINS. Les résultats ne différaient pas entre les patients présentant une infection communautaire légère et ceux présentant un sepsis sévère ou un choc septique. Néanmoins, l'utilisation d'AINS était associée à une prescription différée d'une antibiothérapie efficace. (77)

En 2017, l'étude de Le Turnier *et al.* s'est intéressée aux caractéristiques de gravité des infections bactériennes survenues chez des patients exposés aux AINS avant hospitalisation. Les cas inclus dans cette étude étaient ceux rapportés au CHU de Nantes entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2013.

Les résultats soulignaient des complications septiques fréquentes chez les patients exposés aux AINS : dissémination de l'infection à plus d'un site (51%), suppuration (59%), nécessité de procédures invasives (32%). 27% avait développé une septicémie sévère ou un choc septique. L'étude suggérait ainsi de considérer ces complications septiques comme des critères cliniques pertinents pour l'évaluation de l'impact des AINS dans les infections bactériennes. (78)

1.5 Autres complications

1.5.1 Pyélonéphrite aiguë

Une étude menée chez des femmes hospitalisées pour pyélonéphrite aiguë dans un service des maladies infectieuses entre 2006 et 2007 et dont l'objectif était d'évaluer l'impact des AINS au cours des pyélonéphrites aiguës suggérait le rôle aggravant des AINS au cours des pyélonéphrites aiguës. Des complications à type de sepsis sévère, choc septique et abcès rénal étaient observées chez 42,8% des femmes qui avaient reçu un AINS contre 9,3% des femmes non traitées par AINS. (79)

Une étude plus récente a comparé le pivmécillinam (SELEXID®) à une posologie de 600 mg/jour à la prescription d'ibuprofène pendant 3 jours lors de cystite non compliquée. Le traitement par ibuprofène était associé à un allongement de la durée des symptômes et à des effets indésirables plus graves.

Au bout de 4 jours, 38% des patientes traitées par ibuprofène s'estimaient guéries, contre 74% avec le pivmécillinam.

A 2 semaines, 41% des patientes du groupe ibuprofène ont dû reconsulter en raison de symptômes persistants, contre 10% avec le pivmécillinam.

À 4 semaines, 6,6% des patientes avaient développé une infection urinaire fébrile dont 4% une pyélonéphrite alors qu'aucune patiente traitée par SELEXID® n'a développé de complications.

Les résultats étaient en faveur d'un risque augmenté de complications, notamment de pyélonéphrite aiguë, avec l'ibuprofène dans un contexte de cystite non compliquée. (80)

1.5.2 Gangrène de Fournier

Certaines données évoquent le rôle aggravant des AINS dans la survenue d'autres infections à *Streptococcus pyogenes* telle que la gangrène de Fournier, au décours de l'accouchement, de la pose d'un DIU ou d'une IVG. Il s'agit d'une fasciite nécrosante du périnée et des organes génitaux externes rapidement progressive. (41)

1.5.3 Colite à *Clostridium difficile*

L'infection à *Clostridium difficile* est l'une des principales causes de diarrhée nosocomiale dans les pays développés. Au cours de ces dernières années, la morbidité et la mortalité de ces infections ont augmenté et sont apparues comme une menace sanitaire majeure, en particulier pour les personnes âgées. L'utilisation d'antibiotiques est le principal facteur de risque d'infection à *C. difficile* car ils perturbent l'équilibre du microbiote intestinal. Cependant, plusieurs études pharmaco-épidémiologiques ont noté une association entre le risque d'infection à *Clostridium difficile* et l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. (81) Ces différentes études ont fait l'objet d'une méta-analyse qui arrivait à la conclusion suivante : « il existe une association entre l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et la survenue de diarrhée associée à *Clostridium difficile* ». (82)

Des analyses cellulaires et génétiques ont révélé que l'exposition aux AINS altérait le microbiote intestinal et épuisait la production de prostaglandines, des substances protectrices de la sphère gastro-intestinale. En altérant la barrière intestinale, les AINS exposent à une sensibilité et à une gravité accrue d'infection à *Clostridium difficile*. Ces mêmes mécanismes pourraient expliquer le rôle des AINS dans l'apparition ou l'exacerbation de maladies inflammatoires de l'intestin ou du colon. (83).

1.5.4 Infection au COVID-19

En ce qui concerne l'infection par le COVID-19, il n'y a pas à l'heure actuelle d'études scientifiques démontrant que les AINS augmentent le risque de forme grave ou de mortalité. (84)

Une étude danoise menée à l'échelle de la population a été réalisée récemment afin de savoir si l'utilisation d'AINS pouvait conduire à une évolution plus sévère de l'infection au COVID-19. L'étude s'est basée sur les registres administratifs et sanitaires danois et a inclus tous les individus testés positifs au SARS-CoV-2 entre le 27 février 2020 et le 29 avril 2020 soit 9 326 personnes. Elle a comparé les individus exposés et les individus non exposés aux AINS. L'exposition se définissait par la prescription d'un AINS dans les 30 jours précédents le test COVID-19.

Les résultats de l'étude étaient les suivants : l'utilisation d'AINS n'était pas associée à un risque augmenté de mortalité à 30 jours, d'hospitalisation, d'admission en unités de soins intensifs ou de ventilation mécanique chez les individus positifs au SARS-CoV-2. Selon cette étude, les AINS ne sont donc pas responsables de formes plus graves de la maladie. (85)

Néanmoins, une récente analyse de pharmacovigilance rapportent 37 cas d'infection au COVID-19 survenus entre mi-février et mi-avril 2020 pour lesquels l'utilisation d'un AINS est suspectée d'avoir contribué à l'aggravation du tableau clinique. Les patients exposés aux AINS et concernés par ces formes graves avaient moins de comorbidités, étaient plus jeunes et ont plus souvent développé des SDRA par comparaison aux patients hospitalisés en réanimation en France pour infection au COVID-19 sur la même période.

Ces caractéristiques particulières expliquent probablement la remontée de ces cas aux CRPV par les médecins, surpris par la gravité de ces formes chez des patients *a priori* moins à risque. Par conséquent, la recommandation d'éviter les AINS en cas de symptômes précoces faisant suspecter une infection au COVID-19 reste entièrement d'actualité. (86)

2. Rôle aggravant des AINS : hypothèses concernant les mécanismes pharmacologiques impliqués

Les données issues des études expérimentales ont permis d'avancer plusieurs hypothèses expliquant le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de certaines infections.

2.1 Retard de prise en charge par abolition des symptômes

La première hypothèse avancée est que les AINS retarderaient le diagnostic clinique et la prise en charge thérapeutique des infections. En masquant les symptômes de l'inflammation (fièvre, douleur, œdème), ils sont susceptibles de favoriser une évolution vers des formes plus graves. Cette hypothèse est soutenue par l'observation dans certaines études épidémiologiques d'un délai allongé entre les premiers symptômes infectieux et l'admission à l'hôpital ou l'instauration de l'antibiothérapie. (41)

2.2 Altération des mécanismes de défense de l'organisme

2.2.1 Perturbation de la réaction inflammatoire

Des données expérimentales *in vitro* et *in vivo* ont montré que les AINS perturbaient la réaction inflammatoire en deux phases, ce qui pourrait affecter directement la sévérité des infections.

2.2.1.1 Lors de la phase initiale

Lors de la phase initiale, l'inhibition de la synthèse des eicosanoïdes (prostaglandines PGE2 et PGI2, leucotriènes B4) par les AINS limite le recrutement locorégional des polynucléaires neutrophiles, principaux agents cellulaires antibactériens. En perturbant les fonctions intrinsèques des polynucléaires neutrophiles que sont l'adhésion, la dégranulation, le stress oxydant et la phagocytose, les AINS altèreraient l'immunité anti-infectieuse de première ligne. (87)

2.2.1.2 Lors de la phase de résolution

Lors de la phase tardive, les AINS, via l'inhibition de COX-2, empêchent la libération locale des médiateurs lipidiques spécialisés dans la résolution de l'inflammation et la réparation tissulaire (lipoxines, résolvines et protectines).

Le recrutement des cellules phagocytaires (monocytes et macrophages) nécessaire à l'élimination des neutrophiles apoptotiques est ainsi retardé, ralentissant le processus de résolution. Les AINS favoriseraient donc la pérennisation de la réaction inflammatoire locorégionale. (87)

De plus, plusieurs études expérimentales *in vitro* ont montré que les AINS contribuaient à l'exacerbation de certains processus inflammatoires en augmentant la production de cytokines inflammatoires (TNF- α , IL-1 et IL-6). (41) Cette observation a également été confirmée par plusieurs études chez l'animal. (88–90)

Cette inflammation persistante ou exacerbée pourrait participer à l'aggravation de certaines infections.

2.2.2 Interaction avec le système endocannabinoïde

Un troisième mécanisme a été identifié et concerne le système endocannabinoïde, impliqué dans la régulation de l'inflammation et dans la réponse immunitaire.

Les AINS, en particulier les dérivés de l'acide phénylpropionique tels que l'ibuprofène ou le kétoprofène, seraient responsables de l'inhibition de la FAAH, une enzyme qui permet la dégradation de l'anandamide, un des principaux médiateurs du système endocannabinoïde.

Par leur effet immunomodulateur, les endocannabinoïdes seraient impliqués dans l'aggravation des infections, et notamment des sepsis. (41)

2.3 Augmentation de la sévérité des infections à streptocoques

2.3.1 Effet spécifique sur l'extension des infections à *Streptococcus pyogenes*

Le nombre important d'infections bactériennes secondaires à *Streptococcus pyogenes* pourrait s'expliquer par un effet spécifique des AINS, en particulier de l'ibuprofène, sur les streptocoques. En effet, plusieurs travaux expérimentaux *in vivo* et *in vitro* ont montré un effet direct de l'ibuprofène sur l'extension des infections à *Streptococcus pyogenes*.

Des travaux réalisés sur des modèles de traumatisme musculaire ont montré que les AINS non sélectifs altéraient la régénération musculaire et augmentaient la susceptibilité aux infections à *Streptococcus pyogenes* après une lésion aiguë. La principale hypothèse émise est que, 24 à 48 heures après une lésion, les cellules en régénération expriment très fortement à leur surface une protéine appelée vimentine qui agit comme médiateur de l'adhérence locale des streptocoques facilitant ainsi la prolifération bactérienne. (91)

Des données expérimentales *in vivo* ont confirmé plus tard le rôle de « ligand » de la vimentine favorisant l'extension de l'infection à streptocoques. L'exposition aux AINS était associée à un nombre plus important de *Streptococcus pyogenes* sur le muscle lésé. (92) L'étude de Weng *et al.* menée chez des souris infectées par *Streptococcus pyogenes*, montrait une mortalité plus élevée à 10 jours et des lésions tissulaires plus étendues chez les souris traitées par ibuprofène. (89)

Par conséquent, les AINS sont susceptibles de favoriser la progression des infections à *Streptococcus pyogenes* et d'en augmenter la sévérité. Même si ces études ont évalué uniquement le rôle des AINS dans la survenue d'infections de la peau et des tissus mous, ces résultats éclairants pourraient probablement être extrapolés aux infections pulmonaires.

2.3.2 Diminution de l'efficacité de l'antibiothérapie

Une étude réalisée chez des souris infectées par *Streptococcus pyogenes* a montré que l'exposition aux AINS même sur une courte durée diminuait ou retardait l'efficacité de l'antibiothérapie. Elle était également associée à des infections plus sévères et à des décès précipités.

Ainsi, ces résultats ne soutiennent pas l'hypothèse d'un retard de prise en charge par abolition des symptômes de l'inflammation. Ils sont plutôt en faveur d'un effet propre des AINS qui augmenterait la sévérité des infections à *Streptococcus pyogenes*. (93)

2.4 Quid des AINS dans l'aggravation des infections au COVID-19 ?

Plusieurs hypothèses mécanistiques peuvent laisser penser que l'utilisation d'AINS en cas de symptômes suspects ou évocateurs d'infection au COVID-19 puisse être plus délétère que bénéfique.

Tout d'abord, les AINS sont susceptibles d'interférer avec les processus de défense de l'organisme face à une infection virale et peuvent conduire à une prise en charge retardée en masquant les symptômes initiaux de l'infection. (84)

De plus, l'ibuprofène pourrait augmenter le niveau d'expression de l'ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine de type II) qui agit comme récepteur au SARS-CoV-2, facilitant ainsi la pénétration du virus dans les cellules. (94) Certains médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension (IEC et ARA II) pourraient également augmenter l'expression de l'ACE2. Cependant, ces observations proviennent uniquement de travaux réalisés chez l'animal et l'importance de l'expression de l'ACE2 dans la pathogénicité du COVID-19 n'est pas connue. (95) De façon contradictoire, il existe des études suggérant que les IEC ou les ARA II auraient plutôt un rôle protecteur. (94)

Les données sont donc controversées et aucune étude scientifique ne prouve à ce jour un risque majoré d'infection ou d'aggravation de l'infection au COVID-19 avec les AINS. (84) Mais les autorités de santé française et l'Agence Européenne des Médicaments préfèrent rester prudentes dans le contexte épidémique actuel et recommandent de les éviter en cas de symptômes précoces évocateurs de l'infection au COVID-19. L'Organisation Mondiale de la Santé avait initialement recommandé de ne pas les utiliser mais a revu son avis depuis. (94)

3. Synthèse des résultats de pharmaco-épidémiologie et expérimentaux

Les AINS exposent à des aggravations d'infections, probablement par plusieurs mécanismes complémentaires :

- Tout d'abord, en masquant les symptômes de l'inflammation (douleur, fièvre, rougeur, œdème), ils peuvent être à l'origine d'un retard de prise en charge des infections.
- Ensuite, en altérant les mécanismes de défense de l'organisme (réponse immunitaire et inflammation), ils peuvent contribuer à l'extension locorégionales des infections.
- De plus, ils sont suspectés de favoriser la prolifération des streptocoques dans les tissus lésés par un effet spécifique expliquant notamment la survenue d'infections sévères de la peau et des tissus mous.
- Enfin, ils sont susceptibles d'interférer avec l'antibiothérapie associée, en diminuant ou retardant son efficacité.

À propos des infections de la peau et des tissus mous, la plupart des études pharmaco-épidémiologiques suggèrent une association entre l'exposition aux AINS et un risque augmenté d'infections invasives graves à *Streptococcus pyogenes*, notamment lors de la varicelle.

Concernant les pneumonies aiguës communautaires, les études pharmaco-épidémiologiques suggèrent toutes une association entre l'exposition aux AINS et un risque augmenté de complications pleuropulmonaires. En complément des mécanismes évoqués précédemment, les AINS pourraient interférer avec la perméabilité de la plèvre par altération de la production des prostaglandines. Ces prostaglandines étant impliquées dans le recyclage du fluide pleural. (41)

Pour les sepsis, de rares études pharmaco-épidémiologiques suggèrent une association entre l'exposition aux AINS et la survenue de sepsis sévères. Cependant, les différents mécanismes évoquant le rôle contributif des AINS dans la survenue d'infections sévères à streptocoques expliquent probablement la survenue de ces tableaux cliniques graves.

Concernant les autres infections, le manque de données limite le niveau de preuve de ces informations. Cependant, les AINS sont fortement suspectés d'aggraver d'autres infections à l'origine de complications diverses (phlegmons péri-amygdaliens, pyélonéphrites aiguës, empyèmes intracrâniens et abcès cérébral...).

Enfin, dans un contexte d'infection virale ORL ou pulmonaire, l'utilisation des AINS doit être évitée. L'affaiblissement du système immunitaire et les possibles dommages cellulaires et tissulaires causés par le virus exposent à un risque de surinfection bactérienne et donc aux mêmes complications. De plus, en altérant la réponse immunitaire de première ligne, on peut supposer le rôle des AINS dans l'aggravation de certaines infections virales.

PARTIE 4 : BON USAGE DES AINS A VISÉE ANTALGIQUE ET ANTIPYRÉTIQUE ET RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE

1. Contexte

L'utilisation d'AINS dans un contexte infectieux expose à un risque de complications parfois sévères. Des aggravations d'infections initialement bénignes, notamment cutanées et pulmonaires, ont été enregistrées en pharmacovigilance et rapportées dans la littérature via les études de pharmaco-épidémiologie. Ces complications, principalement causées par le streptocoque β -hémolytique du groupe A et le pneumocoque, peuvent survenir après une très courte durée de traitement (2 à 3 jours), y compris lorsqu'un antibiotique est associé. Les AINS sont également très probablement impliqués dans l'aggravation d'autres infections.

Le pharmacien d'officine a donc un rôle essentiel à jouer pour garantir leur sécurité d'usage, d'autant plus que de nombreux médicaments contenant de l'ibuprofène ou de l'aspirine sont disponibles sans ordonnance et largement utilisés en automédication en tant qu'antalgique et antipyrétique. Il est l'interlocuteur privilégié pour délivrer l'information et promouvoir le bon usage de ces médicaments du fait de sa proximité géographique, de son accessibilité, de sa disponibilité sur de longues plages horaires et de la relation de confiance qu'il instaure avec ses patients.

Depuis le mois de janvier 2020, la réglementation a changé. Tous les médicaments contenant de l'ibuprofène ou de l'aspirine ne sont plus disponibles en libre accès dans les pharmacies mais sont toujours disponibles sans ordonnance sur demande. Ces mesures ont pour but de renforcer le rôle de conseil du pharmacien et le bon usage de ces médicaments.

Enfin, au-delà des conséquences sur le patient, le bon usage entre dans l'objectif de pertinence de soins et représente des économies non négligeables pour l'assurance maladie.

2. Recommandations de bon usage des AINS

2.1 Prise en compte des facteurs de risque individuels

L'utilisation des AINS ne peut être envisagée chez certains patients présentant des risques de complications avec les AINS. Comme nous l'avons vu, ces médicaments exposent à des effets indésirables digestifs, rénaux ou encore cardiovasculaires. Les sujets âgés sont les plus vulnérables en raison des comorbidités fréquentes, de la polymédication qui expose à des risques d'interactions médicamenteuses et d'un terrain fragilisé. Ainsi, les AINS ne sont jamais des antalgiques de première intention pour cette catégorie de patients.

Au comptoir, le fait d'interroger le patient sur ses pathologies et sur les médicaments qu'il prend permet de minimiser les risques d'effets indésirables. Pour cela, quatre questions peuvent être posées par le pharmacien pour détecter rapidement d'éventuelles incompatibilités médicamenteuses (96) :

- Avez-vous une maladie digestive ?
- Avez-vous une maladie rénale ?
- Prenez-vous des médicaments pour fluidifier le sang ?
- Prenez-vous actuellement d'autres médicaments (prescrits et/ou en automédication) ?

2.1.1 Patients à risque de complications digestives

En raison de leur toxicité sur l'ensemble du tractus digestif, l'utilisation des AINS est déconseillée (10) :

- Chez les sujets âgés : ils sont plus fragiles et donc plus à risque de développer des saignements, des ulcères ou des perforations au niveau gastro-intestinal pouvant leur être fatal.
- Chez les patients présentant des antécédents de lésions gastro-intestinales (ulcères, hémorragies, perforations).
- Chez les patients atteints de pathologies inflammatoires chroniques de l'intestin (rectocolite hémorragique et maladie de Crohn).

2.1.2 Patients à risque d'insuffisance rénale

En raison du risque de survenue d'insuffisance rénale aiguë par inhibition de la synthèse des prostaglandines, leur utilisation est déconseillée (13) :

- Chez les sujets âgés car plus à risque d'avoir une fonction rénale altérée.
- Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique sévère.
- Chez les patients atteints de cirrhose ou d'insuffisance cardiaque décompensée.
- Chez les patients atteints de syndrome néphrotique.
- Chez les patients à risque de déshydratation : gastro-entérite, grandes chaleurs et absence de réhydratation.

2.1.3 Sujets polymédiqués et/ou âgés

L'utilisation d'AINS est déconseillée avec les anticoagulants oraux, avec les anti-agrégants plaquettaires, avec d'autres AINS, avec le nicorandil ou en cas de traitement par héparine. Ces associations sont susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou de saignements digestifs. (10)

Chez le sujet âgé, certains médicaments comme les diurétiques et les inhibiteurs du système rénine angiotensine (IEC ou ARAII) peuvent accentuer le risque d'hypovolémie et donc d'insuffisance rénale aiguë. (97) Il faut également prendre en compte le risque d'hyperkaliémie avec les diurétiques épargneurs de potassium (amiloride, spironolactone et éplérénone) ou les sels de potassium. Ce risque est accentué en cas d'insuffisance rénale chronique. (10,13)

2.1.4 Femmes enceintes

Il est préférable d'utiliser des alternatives aux AINS quel que soit le terme de la grossesse, tel que l'usage du paracétamol. De plus, il est important de rappeler que tous les AINS sont contre-indiqués à partir du 6^{ème} mois de grossesse. Une attention particulière doit être portée à ces patientes pour éviter toute automédication avec les AINS pendant cette période à risque.

2.2 Dans un contexte d'infection

En raison d'un profil de sécurité plus favorable que les AINS, le paracétamol est la molécule antalgique/antipyrétique à privilégier dans un contexte d'infection. (46)

Les AINS exposent à un risque de complications infectieuses parfois graves. L'aspirine expose également à un risque de syndrome de Reye en cas de pathologie virale chez l'enfant. Il n'est donc pas justifié d'utiliser les AINS en première intention devant l'existence de cette alternative thérapeutique.

Cependant, le paracétamol n'est pas une molécule dénuée d'effet indésirable. Il peut entraîner des lésions graves du foie en cas de surdosage et est la première cause de greffe hépatique d'origine médicamenteuse en France. Afin de l'utiliser sans risque, quelques règles doivent être respectées (25) :

- Chez l'enfant, la dose de paracétamol ne doit pas dépasser 60 mg/kg/jour soit 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures. Chez l'adulte en bonne santé, la dose maximale par prise est de 1 gramme, à renouveler si nécessaire au bout de 4 heures, sans dépasser 4 grammes par jour.
- En automédication, la durée maximale recommandée de traitement est de 3 jours en cas de fièvre et de 5 jours en cas de douleur.
- Avant de prendre du paracétamol, toujours vérifier que les autres médicaments pris concomitamment n'en contiennent pas afin d'éviter un surdosage.
- La posologie doit être adaptée dans certaines situations : adulte de moins de 50 kg, insuffisance hépatocellulaire légère à modérée, insuffisance rénale sévère, alcoolisme chronique, sujets de plus de 75 ans, sujets de plus de 65 ans et polyopathologiques...

2.3 En cas d'automédication par un AINS

L'utilisation d'un AINS en automédication peut être envisagée dans certains cas. Ils font l'objet de recommandations qui conditionnent leur sécurité d'utilisation (25) :

- Les posologies recommandées doivent être respectées.
- Ils doivent être utilisés à la dose la plus faible efficace et pendant la période la plus courte possible. Le traitement doit être arrêté dès la disparition des symptômes.

- Leur utilisation ne doit pas être prolongée au-delà de 3 jours en cas de fièvre et au-delà de 5 jours en cas de douleur.
- Il ne faut pas cumuler la prise de deux AINS en même temps.
- Pour une meilleure tolérance digestive, les AINS doivent être pris au cours d'un repas ou au cours d'une collation.
- Si les symptômes s'aggravent ou si des manifestations inhabituelles apparaissent, il est impératif d'arrêter le traitement et de consulter.

3. Indications favorables à l'utilisation des AINS

Les AINS ont démontré une efficacité supérieure au paracétamol dans certaines situations. Ainsi, en dehors d'un contexte infectieux, le recours à ces molécules peut s'avérer intéressant lors d'épisodes douloureux aigus non soulagés ou insuffisamment soulagés par le paracétamol seul.

3.1 Migraines

La prise en charge des céphalées primaires repose en première intention sur l'utilisation d'antalgiques de palier I (paracétamol ou AINS). L'ibuprofène, le kétoprofène et l'aspirine ont prouvé une efficacité supérieure au paracétamol dans le traitement de la crise migraineuse en agissant directement sur l'inflammation des vaisseaux méningés et disposent ainsi d'une indication spécifique dans le traitement de la crise migraineuse. (98) D'autres médicaments plus spécifiques sont également indiqués dans les crises migraineuses sévères ou récurrentes (famille des triptans).

Cependant, il ne faut pas abuser de ces traitements au risque d'induire un phénomène de céphalées chroniques auto-entretenues par l'utilisation de ces antalgiques. Par conséquent, le recours aux AINS ne doit pas dépasser 15 jours par mois et 10 jours par mois pour les triptans. (98)

3.2 Dysménorrhées primaires

Les dysménorrhées sont des douleurs abdomino-pelviennes cycliques qui surviennent juste avant le début des règles et qui durent généralement 1 à 2 jours. Elles sont fréquentes et généralement bénignes chez l'adolescente et diminuent avec les années.

Dans 80 à 90% des cas, les dysménorrhées primaires s'expliquent par une augmentation du taux de prostaglandines responsable d'une hypercontractilité du myomètre. Par leur effet inhibiteur sur les prostaglandines, les AINS diminuent la concentration endométriale en prostaglandines et par conséquent diminuent l'activité contractile de l'utérus.

Certains AINS comme l'acide méfénamique, l'acide tiaprofénique, l'aminoprofène, le dexkétoprofène, le diclofénac, le flurbiprofène, l'ibuprofène et le naproxène disposent d'une indication spécifique dans le traitement des règles douloureuses. Il est recommandé de les utiliser à dose efficace dès le début des menstruations, sans attendre le pic de douleur. Le traitement doit être de très courte durée (1 à 2 jours). (99)

L'aspirine doit être évitée en raison de son action anti-agrégante importante, qui risque d'augmenter les saignements.

3.3 Douleurs de l'appareil locomoteur

Le recours aux AINS peut s'avérer utile dans le traitement symptomatique des douleurs aiguës de l'appareil locomoteur en luttant contre la douleur et l'inflammation. Les indications sont nombreuses et variables selon les AINS. Elles regroupent les pathologies suivantes : arthrose, rhumatisme inflammatoire, arthrite, lombalgie, torticolis, tendinopathie inflammatoire, lombo-radiculalgies, entorse.

Cependant, il faut savoir que l'utilisation des AINS est controversée dans certaines situations, notamment chez les sportifs, en cas d'entorse ou de lésions musculaires (élongation, claquage, déchirure). En inhibant la réponse inflammatoire précoce, les AINS peuvent interférer avec les mécanismes de réparation tissulaire musculaire et par conséquent compromettre la cicatrisation. La mise en place de mesures non médicamenteuses (glace, repos, élévation du membre, compression, immobilisation) et l'utilisation du paracétamol sont donc à privilégier. De plus, aucune preuve n'a démontré l'utilité des AINS lors de lésions musculaires. (100)

Par ailleurs, le recours à ces médicaments chez les sportifs avant un entraînement ou une compétition dans le but de prévenir les douleurs est bien connu et malheureusement trop fréquent. Cette pratique expose à plusieurs risques. D'une part, la douleur est un signal d'alarme de l'organisme et donc utiliser des antalgiques pour supprimer la douleur n'est pas une solution. Cela risque de provoquer ou d'accentuer des blessures. D'autre part, la déshydratation est fréquente lors d'une pratique sportive et expose à un risque de toxicité rénale augmentée avec les AINS. (100)

Enfin, il a été montré que les AINS n'apportent aucun bénéfice dans les tendinopathies de surcharge. Ce sont des affections courantes causées par une altération des fibres de collagène, où il n'y a pas de phénomène inflammatoire à proprement parler. Elles surviennent la plupart du temps, suite à une sollicitation trop intense ou prolongée des tendons et leur résolution peut prendre plusieurs semaines. Le terme « tendinite » qui sous-entend une inflammation est donc souvent employé à tort puisqu'il ne reflète pas la réalité histopathologique. (100)

3.4 Fièvre isolée chez l'adulte

La fièvre est causée la plupart du temps par un agent infectieux mais peut aussi avoir d'autres origines (inflammation, réaction à un médicament, hyperthyroïdie...). Elle serait inexplicée dans 15 à 30% des cas. (101) Le paracétamol reste bien entendu l'antipyrétique de première intention mais certains AINS comme l'aspirine, l'ibuprofène, le kétoprofène ou le naproxène possèdent une indication dans le traitement symptomatique de la fièvre. Leur utilisation doit être ponctuelle et est recommandée uniquement en l'absence de symptômes infectieux associés.

4. Risque de complications infectieuses avec les AINS : conduite à tenir à l'officine

Le pharmacien d'officine a un rôle essentiel dans la prévention de ce risque infectieux lié à l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Il a l'autorisation de délivrer des médicaments contenant des AINS sans ordonnance et est souvent sollicité par les patients pour diverses pathologies infectieuses.

Comme nous l'avons vu, l'utilisation d'AINS dans un contexte d'infection à première vue banale peut être à l'origine de complications sévères. Même si ces complications ne surviennent que rarement, il n'est pas judicieux de les conseiller devant l'existence d'alternatives thérapeutiques plus sûres.

4.1 Dans un contexte d'infection cutanée

L'utilisation d'AINS dans un contexte d'infection cutanée ou de peau lésée est déconseillée en raison d'un risque confirmé d'infection invasive de la peau à *Streptococcus pyogenes*. Ces infections graves décrites avec les AINS correspondent à des dermohypodermes bactériennes nécrosantes et des fasciites nécrosantes, dont la complication la plus à craindre est le syndrome du choc toxique streptococcique.

Elles peuvent survenir à la suite d'une varicelle, d'une réaction inflammatoire localisée (piqûre d'insecte, en post-vaccinal), d'une plaie, d'une contusion ou d'un traumatisme même minime. Par conséquent, l'utilisation des AINS est à éviter dès lors qu'il existe une infection cutanée bactérienne ou une altération de la barrière cutanée. Le choix du traitement antalgique/antipyrétique s'oriente donc systématiquement vers le paracétamol.

4.2 Dans un contexte d'infection ORL

L'utilisation d'AINS dans un contexte d'angine, de rhinopharyngite, d'otite moyenne aiguë, ou de sinusite peut exposer à un risque de complications bactériennes graves principalement streptococcique par diffusion de l'infection aux structures environnantes et endocrâniennes. Les complications sont nombreuses et dépendent du foyer infectieux initial. Il peut s'agir d'abcès péri-amygdaliens, de mastoïdites, d'ethmoïdites, de chocs streptococciques compliquant une angine, de médiastinites, de syndromes de Lemierre, d'empyèmes intracrâniens, d'abcès cérébraux ou encore de méningites.

Ainsi, de manière générale, l'utilisation des AINS est déconseillée dans un contexte d'infection ORL en raison, d'une part, d'un rapport bénéfice/risque défavorable et d'autre part d'un intérêt limité. Seul le paracétamol est recommandé en cas de douleur et/ou de fièvre.

A l'officine, il convient d'être prudent et de mettre en garde les patients avec certains médicaments d'automédication qui associent de l'ibuprofène et de la pseudoéphédrine (ex : RHINADVIL RHUME®) destinés au traitement symptomatique des rhinosinusites virales. Bien que les rhinosinusites aiguës soient majoritairement d'origine virale, le risque de surinfection bactérienne à *Streptococcus pneumoniae* ou *Streptococcus pyogenes* n'est pas nul. De plus, les symptômes de rhinosinusite aiguë bactérienne sont très similaires à ceux de la rhinosinusite aiguë virale et peuvent être confondus. (102) Ce type de médicament expose donc à un double risque : celui de développer une complication infectieuse par la prise d'ibuprofène et celui de développer une complication cardiovasculaire par la prise de pseudoéphédrine. Pour ces différentes raisons, il est préférable de les éviter.

Il existe des exceptions à cette règle dans certaines pathologies ORL de l'enfant. L'HAS recommande de privilégier l'utilisation du paracétamol et/ou de l'ibuprofène par rapport à la codéine dans la plupart des douleurs modérées à intenses, notamment en cas d'otite moyenne aiguë, d'otite externe aiguë ou de pharyngite. L'ibuprofène doit être prescrit à la posologie recommandée (20 à 30 mg/kg/jour) et sa durée d'utilisation ne doit pas excéder 72 heures. Il existe d'autres conditions à son utilisation comme l'absence de signes de varicelle ou d'infection bactérienne sévère ORL, pulmonaire, cutanée. D'après l'HAS, le profil de sécurité de l'ibuprofène serait comparable à celui du paracétamol si ces conditions sont respectées. (103) Bien évidemment, il n'est pas du ressort du pharmacien d'officine de décider de la mise en place d'un traitement par ibuprofène chez un enfant présentant une infection ORL.

4.3 Dans un contexte d'infection respiratoire basse

L'utilisation des AINS dans un contexte de bronchite aiguë infectieuse ou de pneumonie aiguë communautaire est déconseillée en raison d'un risque confirmé de complications pleuropulmonaires graves où le pneumocoque est l'agent pathogène le plus souvent en cause. Les infections rapportées correspondent à des pneumonies compliquées de pleurésie purulente, d'abcès pulmonaire, de péricardite ou de sepsis.

Ainsi, devant toute symptomatologie évoquant une infection respiratoire basse (toux, fièvre, dyspnée, douleur thoracique), l'utilisation d'AINS doit être évitée. Même si l'infection initiale est virale, il existe un risque de surinfection bronchique qui expose à ces mêmes complications.

Le choix du traitement antalgique/antipyrétique s'oriente donc systématiquement vers le paracétamol.

4.4 En cas de fièvre chez l'enfant

Une fièvre chez l'enfant traduit généralement la présence d'une infection virale ou bactérienne. En pratique, le terme « fièvre » est utilisée lorsque que la température centrale dépasse 38°C (38,3°C le soir). Le terme « fébricule » est parfois utilisée pour désigner une température centrale supérieure à 37,5°C et inférieure à 38°C. La fièvre n'est généralement pas dangereuse et témoigne de la réponse immunitaire. L'objectif du traitement est avant tout la suppression d'un inconfort et non la normalisation de la température. Par conséquent, une fièvre bien tolérée ne justifie pas un traitement symptomatique. (104)

Selon les recommandations de l'HAS, le paracétamol est l'antipyrétique de première intention et doit être utilisé en monothérapie pendant les 24 premières heures. La dose recommandée est de 15 mg/kg toutes les 6 heures. Le recours aux AINS n'est recommandé que lorsqu'il existe une contre-indication au paracétamol. L'ibuprofène peut être donné à partir de 3 mois à une dose de 20 à 30 mg/kg/jour, en l'absence de varicelle ou d'infection bactérienne sévère. Le traitement médicamenteux doit être associé à des mesures physiques telles que proposer fréquemment à boire, ne pas trop couvrir l'enfant et ne pas surchauffer les pièces. Les bains tièdes (2°C en dessous de la température corporelle) ne sont plus recommandés. Ils sont peu efficaces et mal tolérés. (105)

Seule une fièvre inconfortable qui persiste depuis plus de 24 heures malgré le traitement antipyrétique et l'application des mesures physiques justifie la substitution du traitement antipyrétique ou l'association de paracétamol et d'ibuprofène. (106)

Dans tous les cas, le paracétamol reste l'antipyrétique à privilégier en raison d'un meilleur profil de sécurité de celui-ci. Il n'est pas du ressort du pharmacien de recommander l'ibuprofène pour traiter une fièvre chez un enfant. La décision revient au médecin en fonction du diagnostic qu'il aura établi.

4.5 En cas de douleurs dentaires

Les douleurs dentaires peuvent avoir différentes origines. La plupart doivent amener à consulter un chirurgien-dentiste, hormis les gingivites qui correspondent à des inflammations diffuses de la gencive et qui se résolvent généralement spontanément. Une douleur localisée au niveau d'une dent ou de la gencive peut être la cause d'un abcès. Ces abcès peuvent être la complication d'une carie et se caractérisent par une douleur pulsatile augmentée à la pression et un gonflement plus ou moins important de la zone infectée.

A l'officine, le paracétamol est le seul antalgique qui doit être proposé au patient en l'absence de prescription médicale. L'utilisation d'AINS est déconseillée en raison d'un risque d'aggravation de l'infection, notamment par l'abolition des symptômes pouvant conduire à un retard de prise en charge. La dissémination de l'infection aux espaces environnants peut avoir des conséquences graves : cellulite cervico-faciale, adénophlegmon, ostéite ou sinusite maxillaire, syndrome de Lemierre. Elle peut également être la porte d'entrée d'une infection systémique (bactériémie, endocardite bactérienne, abcès pulmonaire ou cérébral). (105)

D'autres mesures peuvent être proposées en complément visant à soulager la douleur comme la réalisation de bains de bouche antiseptiques, l'application locale d'huile essentielle de giroflier pour son effet anesthésiant grâce à l'eugénol, l'application de froid pour calmer l'inflammation, un brossage efficace à l'aide d'une brosse à dent souple et l'utilisation de brossettes interdentaires ou de fil dentaire. (107)

4.6 Dans un contexte d'infection urinaire

Seule une infection urinaire débutante (évoluant depuis moins de 24 heures) en l'absence de fièvre et/ou de douleurs lombaires peut être prise en charge à l'officine. Ce sont des infections fréquentes qui surviennent principalement chez les femmes. Elles représentent le deuxième site d'infection bactérienne communautaire après l'arbre respiratoire. Les symptômes caractéristiques de la cystite sont des brûlures mictionnelles, une pollakiurie, des urines troubles, parfois hématuriques. Une dysurie peut également être associée. (105)

A l'officine, la prise en charge de la douleur et/ou de la fièvre dans un contexte d'infection urinaire débutante repose essentiellement sur le paracétamol. Un antispasmodique tel que le phloroglucinol (SPASFON®) peut être également proposé, seul ou en complément du paracétamol. Les AINS n'ont pas démontré d'intérêt dans la cystite et sont susceptibles de favoriser la survenue de complications urinaires hautes à type de pyélonéphrites. (108)

En complément, conseiller à la patiente de boire abondamment dès l'apparition des premiers symptômes qui parfois empêche l'infection de s'installer.

5. Propositions d'amélioration de la sécurité d'utilisation des AINS

5.1 Propositions du comité technique de pharmacovigilance

Suite aux résultats de l'enquête nationale de pharmacovigilance rapportant des infections graves parfois compliquées de décès, le comité technique de pharmacovigilance a émis plusieurs propositions afin d'améliorer la sécurité d'utilisation des AINS. Ces propositions sont les suivantes (41) :

- Lister les formes orales contenant de l'ibuprofène ou du kétoprofène (les formes cutanées n'étant pas concernées par le risque de complications infectieuses).
- Informer les professionnels de santé (médecins, pharmaciens) et les patients sur les situations à risque élevé de complications infectieuses pour lesquelles l'utilisation d'AINS est à éviter.
- Contre-indiquer l'utilisation de l'ibuprofène et du kétoprofène dans les situations à risque d'infection invasive de la peau et des tissus mous à *Streptococcus pyogenes* (varicelle, zona, lésions cutanées inflammatoires...) et dans les situations à risque de pneumonie aiguë communautaire à *Streptococcus pneumoniae* (toute manifestation respiratoire fébrile ou non).
- D'émettre deux signalements au niveau européen : un concernant les « infections invasives de la peau et des tissus mous à *Streptococcus pyogenes* avec l'ibuprofène en traitement symptomatique de la fièvre ou de la douleur » et l'autre concernant les « formes graves de pneumonie aiguë communautaire bactérienne avec l'ibuprofène en traitement symptomatique de la fièvre ou de la douleur ».

En avril 2020, le comité technique européen en matière de pharmacovigilance (PRAC) a émis de nouvelles recommandations réglementaires suite à l'analyse de l'ensemble des données disponibles à ce sujet. Il souhaite l'actualisation des différents documents d'information (notices patients et RCP) des spécialités contenant de l'ibuprofène et du kétoprofène afin de mentionner (109) :

- Le risque d'aggravation d'une infection bactérienne préexistante par abolition des symptômes de l'infection.
- Une recommandation aux médecins de surveiller l'évolution de la pathologie en cas d'utilisation de ces médicaments dans un contexte d'infection.
- Une consigne recommandant au patient de consulter un médecin en cas de persistance ou d'aggravation des symptômes (fièvre et/ou de douleur) et d'utiliser l'ibuprofène et du kétoprofène à la dose minimale efficace et sur la durée la plus courte possible.

L'EMA devrait prochainement publier des textes officiels imposant aux titulaires d'AMM des spécialités concernées de modifier les différents documents d'information. (109)

5.2 Autres propositions applicables à l'officine

La réglementation concernant les AINS a déjà connu des évolutions dans les officines au cours de ces dernières années, signe d'une prise de conscience de la dangerosité potentielle de ces médicaments dans certaines situations.

Nous pouvons citer l'exemple des pastilles STREFEN® indiquées dans les dysphagies. Depuis mai 2019, elles sont désormais disponibles uniquement sur ordonnance en raison d'un risque accru de phlegmon péri-amygdalien. Auparavant, elles étaient placées en libre accès dans les officines.

Toujours dans le but d'améliorer la sécurité d'usage des AINS, une nouvelle mesure a vu le jour en janvier 2020 et concerne le retrait du libre accès de toutes les spécialités contenant des AINS.

Aujourd'hui, ces mesures pourraient encore être améliorées. Tout d'abord, une meilleure sensibilisation des patients sur ce risque infectieux renforcerait le bon usage de ces médicaments en automédication.

Des brochures d'information pourraient être mises à proximité des comptoirs dans la pharmacie ou distribuées aux patients venant acheter un AINS sans ordonnance en complément d'un conseil. En effet, associer l'information écrite (brochure d'information) et orale (conseil du pharmacien) contribue à améliorer les connaissances des patients et aide le pharmacien dans son rôle d'éducation pour la santé.

Il serait également possible de mieux encadrer les délivrances d'AINS en les inscrivant dans le dossier pharmaceutique des patients. Cela permettrait de détecter d'éventuelles conduites à risque (utilisation inadaptée par rapport au profil du patient, utilisation prolongée) et d'en informer le patient.

Concernant les prescripteurs, ils gardent leur liberté de prescription et peuvent faire le choix de prescrire un AINS dans un contexte infectieux, avec ou sans couverture antibiotique. Face à cette situation, le rôle du pharmacien est d'informer le patient sur le risque de complications infectieuses auquel exposent les AINS et de lui recommander de suivre attentivement l'évolution de ses symptômes.

Le pharmacien peut aussi refuser la délivrance s'il estime le risque trop élevé ou injustifié. Il doit dans ce cas en informer le prescripteur.

6. Élaboration d'une brochure d'information à destination des patients rappelant les règles de bon usage des AINS

+ L'ibuprofène en automédication



L'ibuprofène est un médicament anti-inflammatoire disponible sans ordonnance qui soulage les douleurs et qui abaisse la fièvre.

Mal utilisé, il peut présenter un risque pour votre santé.

Je découvre les recommandations



Informations complémentaires

Ces recommandations sont valables pour une utilisation par voie orale et s'appliquent également aux autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens : aspirine, kétoprofène, diclofénac, naproxène, acide tiaprofénique, fénoprofène...



En cas de doute ou pour toute question, demandez conseil à votre pharmacien ou à votre médecin.

+ Pour un usage en toute sécurité

Toujours privilégier le paracétamol dans un contexte d'infection courante (angine, rhume, toux, otite, infection pulmonaire, varicelle, lésion cutanée ou douleur dentaire). L'ibuprofène est susceptible d'aggraver certaines infections.

Respecter les doses maximales recommandées. En cas de doute, se référer à la notice d'utilisation.

Ne pas poursuivre le traitement au delà de 3 jours en cas de fièvre et au delà de 5 jours en cas de douleur, sans avis médical.

Dans un contexte d'infection, rester attentif à l'évolution des symptômes. En cas de persistance ou d'aggravation de ces derniers, arrêter le traitement et consulter votre médecin.

Ne pas prendre 2 médicaments AINS en même temps (ex : aspirine, kétoprofène...)

Prendre le médicament au cours d'un repas ou d'une collation et respecter un intervalle d'au moins 6 heures entre chaque prise.



Utiliser le médicament à la dose la plus faible efficace et pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement de vos symptômes.



Situations particulières

L'ibuprofène ne doit pas être utilisé dans les situations suivantes :

- Grossesse
- Pathologie digestive, antécédents d'ulcère de l'estomac ou du duodénum ou antécédents d'hémorragies digestives
- Maladie grave du foie, du rein, du coeur ou hypertension artérielle sévère
- Antécédents de réaction allergique à l'ibuprofène ou à un autre AINS
- Varicelle (risque de surinfection bactérienne grave)
- Utilisation d'un traitement anticoagulant



CONCLUSION

Les données de pharmacovigilance combinées aux données des études pharmaco-épidémiologiques et expérimentales constituent un niveau de preuve satisfaisant pour affirmer le rôle aggravant des AINS dans la survenue d'infections cutanées sévères à *Streptococcus pyogenes* et d'infections pleuropulmonaires sévères à *Streptococcus pneumoniae*.

Concernant les sepsis, les données de pharmacovigilance et expérimentales sont convergentes et identifient l'exposition aux AINS comme facteur de risque d'infection invasive à streptocoque ; or la moitié des sepsis rapportés en pharmacovigilance sont des sepsis à *Streptococcus pyogenes*. En parallèle, les données de détection du signal et expérimentales soulignent le rôle aggravant des AINS dans la survenue d'infections invasives graves à streptocoque, expliquant ainsi la survenue de ces tableaux cliniques graves d'évolution rapide. Pour les infections des autres sites, les données ne sont pas assez nombreuses à ce jour pour affirmer le rôle aggravant des AINS dans la survenue de ces infections, néanmoins fortement suspecté.

Les résultats des différentes études expérimentales ont permis de mettre en évidence plusieurs mécanismes qui pourraient expliquer le rôle des AINS dans l'aggravation des infections. Les hypothèses en faveur d'un effet spécifique de l'ibuprofène sur la croissance des streptocoques et d'une diminution de l'efficacité de l'antibiotique pourraient expliquer l'aggravation rapide de certaines infections même après une courte durée d'utilisation de l'AINS, y compris chez les patients traités par antibiotique. Elles confortent également les résultats de pharmacovigilance où le germe responsable des complications est souvent un streptocoque. D'autres hypothèses évoquent une diminution de l'immunité anti-infectieuse, une exacerbation de la réponse inflammatoire ou une abolition des symptômes de l'inflammation à l'origine d'un retard de prise en charge, qui pourraient également contribuer à l'aggravation des infections.

Ainsi, au comptoir, le pharmacien d'officine a un rôle essentiel de conseil et d'information auprès des patients afin de les sensibiliser sur ce risque infectieux auquel exposent les AINS, d'autant plus que certains sont disponibles sans ordonnance et largement utilisés en automédication.

La règle est donc de rester prudent et de toujours privilégier en première intention l'utilisation du paracétamol en cas de douleur et/ou de fièvre dans un contexte d'infection. Leur utilisation est fortement déconseillée devant toute symptomatologie cutanée (varicelle, zona, toute lésion cutanée même minime), respiratoire (toux, douleur thoracique) ou ORL (angine, rhinopharyngite, otite, sinusite) en raison d'un risque accru de complications sévères. Bien que ces complications soient rares, il n'est pas justifié et acceptable de faire courir un tel risque au patient devant l'existence d'alternatives thérapeutiques.

Le risque infectieux lié aux AINS est plus que jamais au cœur de l'actualité avec la pandémie liée au SARS-CoV-2 et leur sécurité d'utilisation est remise en question. A ce jour, aucune donnée scientifique ne prouve le rôle aggravant des AINS dans les infections au COVID-19. Par précaution, il est tout de même préférable de les éviter en cas de symptômes évocateurs d'une infection au COVID-19. Cette recommandation émise par les autorités de santé puis relayée par les médias a contribué à la diffusion de cette information à l'échelle de la population. Elle a probablement impacté l'image des AINS, entraînant une baisse considérable des ventes à partir de la fin du mois de mars (-70%). Cette médiatisation a permis une prise de conscience générale sur les risques que peuvent présenter les AINS dans un contexte d'infection.

A nous pharmaciens d'officine, de continuer à sensibiliser les patients sur le risque d'infections potentiellement graves avec les AINS, notamment lorsqu'ils sont utilisés en automédication. Grâce à la rédaction de cette thèse et aux connaissances qu'elle m'a apportées, il me tient à cœur de remplir cette mission dans mon exercice professionnel.

ANNEXES

ANNEXE 1. AINS COMMERCIALISES EN FRANCE ET SPECIALITES EQUIVALENTES	105
ANNEXE 2. POSOLOGIES USUELLES ET MAXIMALES JOURNALIERES DES AINS CHEZ L'ADULTE.....	107
ANNEXE 3. FACTEURS DE RISQUE INDIVIDUELS FAISANT L'OBJET DE PRECAUTIONS D'EMPLOI AVEC LES AINS.....	108
ANNEXE 4. FORMULAIRE DE DECLARATION D'EFFETS INDESIRABLES POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTE.....	109
ANNEXE 5. OUTILS DE DETERMINATION DE L'IMPUTABILITE INTRINSEQUE.....	112
ANNEXE 6. RESULTATS DE LA DETECTION AUTOMATISEE DE SIGNAL POUR L'IBUPROFENE ET LE KETOPROFENE DANS LES DIFFERENTES BASES DE PHARMACOVIGILANCE.....	115
ANNEXE 7. CLASSIFICATION ANATOMIQUE DES INFECTIONS CUTANEEES	120

Annexe 1. AINS commercialisés en France et spécialités équivalentes

AINS destinés à la voie orale :

AINS	Spécialités équivalentes et génériques
Acéclofénac	CARTREX® et génériques
Acide acétylsalicylique et dérivés	ASPIRINE UPSA®, ASPEGIC®, MIGPRIV®, ALKA-SELTZER®, ASPIRINE DU RHÔNE®, ASPRO®, ACTRON®, etc...
Acide méfénamique	PONSTYL®
Acide niflumique	NIFLURIL®
Acide tiaprofénique	SURGAM® <i>et génériques</i>
Alminoprofène	MINALFENE®
Célécoxib	CÉLÉBREX® et génériques
Dexkétoprofène	KETESSE®
Diclofénac	VOLTARENE®, FLECTOR® <i>et génériques</i>
Etoricoxib	ARCOXIA® <i>et génériques</i>
Etodolac	LODINE®
Fénoprofène	NALGESIC®
Flurbiprofène	ANTADYS®, CEBUTID®, STREFEN®
Ibuprofène	ADVIL®, ANTARENE®, BRUFEN®, IBUPRADOLL®, IPRAFEINE®, NUROFEN®, NUROFENFLASH®, NUROFLEX®, SPEDIFEN®, SPIFEN®, UPFEN®... <i>et génériques</i>
Indométacine	CHRONO-INDOCID®, INDOCID®
Kétoprofène	BI-PROFENID®, PROFENID®, KETUM®, PROFEMIGR®, TOPREC®, SKUDEXUM® <i>et génériques</i>
Méloxicam	MOBIC® <i>et génériques</i>
Nabumétone	NABUCOX®
Naproxène	APRANAX®, ANTALNOX®, ALEVETABS®, NAPROSYNE® <i>et génériques</i>
Piroxicam	BREXIN®, CYCLADOL®, FELDÈNE® <i>et génériques</i>
Sulindac	ARTHROCINE®
Ténoxiam	TILCOTIL®

AINS destinés à la voie cutanée :

AINS	Spécialités équivalentes et génériques
Acide niflumique	NIFLUGEL®
Diclofénac	ANTACALM®, FLECTOR®, FLECTOR TISSUGEL®, VOLTARENACTIGO®, VOLTARENE EMULGEL, VOLTARENPLAST®... <i>et génériques</i>
Ibuprofène	ADVILGEL®, ADVILMED GEL®, ANTARENE GEL®, CLIPTOL®, IBUFETUM®, NUROFEN GEL® <i>et génériques</i>
Kétoprofène	KETUM GEL® <i>et génériques</i>
Piroxicam	GELDÈNE®

AINS destinés à la voie rectale :

AINS	Spécialités équivalentes et génériques
Acide niflumique	NIFLURIL®
Diclofénac	VOLTARENE®
Indométacine	INDOCID®
Kétoprofène	PROFÉNID®
Piroxicam	FELDÈNE®

AINS destinés à la voie intramusculaire ou intraveineuse :

AINS	Spécialités équivalentes et génériques
Kétoprofène	PROFÉNID® <i>et génériques</i>
Méloxicam	MOBIC®
Piroxicam	FELDÈNE® <i>et génériques</i>
Parécoxib	DYNASTAT®

AINS destinés à la voie oculaire :

AINS	Spécialités équivalentes et génériques
Bromfénac	YELLOX®
Diclofénac	VOLTARENOPHTA®, VOLTARENOPHTABAK®
Flurbiprofène	OCUFEN®
Indométacine	INDOCOLLYRE®, INDOBIOTIC®
Kétorolac	ACULAR®

Annexe 2. Posologies usuelles et maximales journalières des AINS chez l'adulte

AINS	Dose par prise	Posologie usuelle quotidienne	Posologie maximale quotidienne
Acéclofénac	100 mg	200 mg	200 mg
Acide méfénamique	250 à 500 mg	750 mg à 1500 mg	1500 mg
Acide niflumique	250 mg	750 mg à 1000 mg	1500 mg
Acide tiaprofénique	100 à 200 mg	300 à 400 mg	600 mg
Alminoprofène	300 mg	600 mg	900 mg
Aspirine	1 g	1 à 3 g	6 g
Célécoxib	100 à 200 mg	200 mg	400 mg
Diclofénac	50 mg	75 à 150 mg	150 mg
Etodolac	200 à 300 mg	400 mg	600 mg
Fénoprofène	300 mg	900 à 1200 mg	1500 mg
Flurbiprofène	100 mg	200 mg à 300 mg	300 mg
Ibuprofène	400 mg	1200 mg	2400 mg
Indométacine	25 mg	50 à 150 mg	200 mg
Kétoprofène	50 à 200 mg	50 à 200 mg	200 mg
Méloxicam	7,5 mg	7,5 à 15 mg	15 mg
Nabumétone	500 mg à 1g	1 à 2 g	2 g
Naproxène	275 à 750 mg	550 mg à 1100 mg	1100 mg
Piroxicam	10 à 20 mg	10 à 20 mg	20 mg
Sulindac	100 à 200 mg	200 à 400 mg	400 mg
Ténoxycam	20 mg	20 mg	20 mg

Annexe 3. Facteurs de risque individuels faisant l'objet de précautions d'emploi avec les AINS

Facteurs de risque digestifs
<ul style="list-style-type: none">- Sujet âgé- Antécédent de lésion gastro-intestinale (ulcère, hémorragie, perforation)- Comorbidité sévère- AINS utilisé à posologie élevée- Avec certains médicaments (aspirine, autres AINS, anticoagulants oraux, nicorandil)- Antécédent de maladie inflammatoire chronique des intestins (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique)
Facteurs de risque cardiovasculaires
<ul style="list-style-type: none">- Hypertension artérielle non contrôlée- Antécédent d'hypertension artérielle ou d'œdème- Insuffisance cardiaque congestive- Cardiopathie ischémique avérée- Artériopathie périphérique et/ou pathologie vasculaire cérébrale- Facteurs de risque cardiovasculaires (diabète, hyperlipidémie, tabagisme)
Facteurs de risque d'insuffisance rénale
<ul style="list-style-type: none">- Hypovolémie, déshydratation- Fonction rénale altérée (sujet âgé ++)- Insuffisance cardiaque non compensée ou décompensée (stade IV)- Troubles hépatiques- Avec certains médicaments (IEC, ARA II, diurétiques)

Annexe 4. Formulaire de déclaration d'effets indésirables pour les professionnels de santé

 **Vos informations personnelles** ^

Profession / Qualité * : vous pouvez notamment préciser votre spécialité ou votre domaine de compétences

Complément profession :

Nom * :

Prénom * :

Téléphone : votre numéro sans espace : 01XXXXXXXX

Adresse électronique * : le courriel permettra de vous envoyer l'accusé de réception de votre déclaration

Nom de l'établissement ou de l'organisme : pour les professionnels de santé n'exerçant pas dans un établissement de santé, écrire en toutes lettres 'Hors établissement de santé' ou 'hors ES'

Adresse postale :

Code postal / Commune * : permet d'adresser votre signalement au CRPV dont vous dépendez géographiquement

 **Informations sur la personne exposée** ^

Nom (3 premières lettres) * :

Prénom (première lettre) * :

Sexe * : M F

Date de naissance * : / /

ou âge (réel ou estimé) : An(s) vous pouvez préciser si besoin l'âge en jours, semaines, mois ou années

Antécédents du patient :
facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable

8000 caractère(s) restant(s)

Poids (réel ou estimé) : kg vous pouvez préciser si besoin si il s'agit d'un poids en gramme ou en kg

Taille (réelle ou estimée) : cm



Médicament / vaccin concerné 1



Type de médicament * :

-- Sélectionner une réponse --

médicament biologique : par exemple vaccin ou médicament dérivé du sang
vous pouvez vous aider du menu déroulant pour trouver le nom de la spécialité, ou sinon vous pouvez saisir librement la DCI ou le nom de la substance

Nom * :

Est-ce qu'il s'agit d'un vaccin ? * :

Oui Non

en cas d'administration de médicament(s) biologique(s) par exemple médicament dérivé du sang ou vaccin, indiquer leurs numéros de lot

Numéro de lot :

Voie d'administration :

-- Sélectionner une réponse --

Posologie :

Début d'utilisation :

Fin d'utilisation :

Indication :

préciser si ATU ou RTU le cas échéant

+ Ajouter un médicament/vaccin

Si la déclaration concerne un nouveau-né



Comment le nouveau-né a-t-il absorbé les médicaments ? :

-- Sélectionner une réponse --

merci de renseigner cette partie si la personne exposée est un nourrisson (enfant de moins de 2 ans)



Date et lieu de survenue de l'effet



Date de survenue :

Si vous ne connaissez pas précisément la date de survenue, indiquez la période approximative de survenue :

Durée de l'effet :

-- Sélectionner une réponse --

veuillez préciser l'unité (heure, jour, semaine,...)

Département de survenue * :

-- Sélectionner une réponse --



Nature et description de l'effet



Description de l'effet indésirable * :

8000 caractère(s) restant(s)



il s'agit ici de décrire tout effet indésirable, quelles que soient les circonstances de survenue ; et ce même si l'effet est déjà connu et listé sur la notice du médicament

Prise en charge / Gravité * :

- Consultation
- Intervention médicale urgente / Mise en jeu du pronostic vital
- Hospitalisation
- Prolongation hospitalisation
- Autre situation médicale que vous jugez grave
- Aucune de ces situations

vous pouvez sélectionner plusieurs cas

Précision(s) :

veuillez préciser selon le ou les cas sélectionné(s), le type de consultation, la date d'hospitalisation, la durée de prolongation, une situation grave, une autre situation.

Evolution * :



Autres informations



Joindre un document (taille maximum 10 Mo) :

Parcourir...



exemples : photos, comptes-rendus, résultats d'analyses, ... tout document que vous jugez utile à l'évaluation de votre signalement

Annexe 5. Outils de détermination de l'imputabilité intrinsèque

Table de décision combinant les critères chronologiques :

ADMINISTRATION DU MEDICAMENT	Délai d'apparition de l'effet (1)					
	<i>Très suggestif ou suggestif</i>			<i>Compatible</i>		<i>Incompatible</i>
Évolution de l'effet (2)	Réadministration du médicament (3)					
	R+	R0	R-	R+	R0	R-
Suggestive : Régression de l'effet à l'arrêt du médicament avec ou sans traitement symptomatique, avec un recul suffisant et en prenant en compte les caractéristiques pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques du médicament ou lors de la diminution de posologie pour un effet dose-dépendant.	C3	C3	C1	C3	C2	C1
Non concluante : - lésions irréversibles ou décès - évolution inconnues - recul insuffisant après l'arrêt du traitement - persistance de l'effet et médicament non arrêté - persistance de l'effet après administration unique	C3	C2	C1	C3	C1	C1
Non suggestive : - absence de régression de manifestations de type réversible malgré l'arrêt avec un recul suffisant - régression complète malgré la poursuite du médicament	C1	C1	C1	C1	C1	C1

Légende :

R+ : l'effet récidive quand le médicament est réadministré, après avoir été arrêté ou diminué, quel que soit sa posologie et sa voie d'administration.

R- : l'effet ne récidive pas lorsque le médicament est réadministré à la même posologie, par la même voie d'administration et dans le même contexte clinique.

R0 : il n'y a pas eu de réadministration ou la réadministration a été non concluante. Par exemple, l'effet ne récidive pas lorsque le médicament est réadministré à une posologie ou par une voie d'administration différente ou bien dans un autre contexte clinique.

Table de décision combinant les critères sémiologiques :

SEMILOGIE CLINIQUE OU PARACLINIQUE (1)	<i>Évocatrice du rôle du médicament <u>ET</u> facteur favorisant bien validé du couple effet indésirable/médicament</i>			<i>Évocatrice du rôle du médicament <u>OU</u> facteur favorisant bien validé du couple effet indésirable/médicament</i>			<i>Ni sémiologie évocatrice du rôle du médicament ni facteur favorisant bien validé</i>		
AUTRE(S) CAUSE(S) NON MÉDICAMENTEUSE(S) (2)	Examen complémentaire spécifique fiable (L) du couple effet indésirable/médicament ou réponse à un antidote spécifique (3)								
	L+	L0	L-	L+	L0	L-	L+	L0	L-
Absente après bilan approprié	S3	S3	S2	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Non recherchée ou bilan incomplet	S3	S3	S1	S3	S2	S1	S3	S1	S1
Présente	S2	S2	S1	S2	S1	S1	S1	S1	S0

Légende :

L+ : le résultat de l'examen confirme la relation entre le médicament et l'effet indésirable,

L0 : l'examen n'a pas été réalisé, il n'existe pas d'examen spécifique ou l'examen spécifique manque de sensibilité.

L- : le résultat de l'examen exclu la relation entre le médicament et l'effet indésirable, Cette situation n'arrive que très rarement.

Table de détermination du score d'imputabilité intrinsèque :

COMBINAISON DES SCORES CHRONOLOGIQUE ET SEMIOLOGIQUE	SCORE D'IMPUTABILITE INTRINSEQUE	CONCLUSION
C0 ou S0	I0	Paraissant exclu
C1S1	I1	Douteux
C1S2	I1	Douteux
C2S1	I1	Douteux
C2S2	I2	Possible
C1S3	I2	Possible
C3S1	I3	Probable
C2S3	I3	Probable
C3S2	I3	Probable
C3S3	I4	Très probable

Annexe 6. Résultats de la détection automatisée de signal pour l'ibuprofène et le kétoprofène dans les différentes bases de pharmacovigilance

- Résultats pour l'ibuprofène dans la BNPV (période 2000-2018) :

RANG	IDX	ATC5	PT_CODE	ATC_NAME	PT_NAME_FR	COUNT
1	430	M01AE01	10007882	IBUPROFENE	Cellulite	135
	555	M01AE01	10021789	IBUPROFENE	Infection	128
8	1425	M01AE01	10035664	IBUPROFENE	Pneumonie	75
16	2499	M01AE01	10035618	IBUPROFENE	Pleurésie	35
	4346	M01AE01	10034686	IBUPROFENE	Abcès périamygdalien	15
	4691	M01AE01	10000269	IBUPROFENE	Abcès	28
	4884	M01AE01	10067781	IBUPROFENE	Abcès pharyngé	10
30	6010	M01AE01	10028885	IBUPROFENE	Fasciite nécrosante	15
	6660	M02AA13	10021789	IBUPROFENE	Infection	12
39	7470	M01AE01	10074682	IBUPROFENE	Empyème cérébral	7
49	9511	M01AE01	10035728	IBUPROFENE	Pneumonie à pneumocoque	9
	9811	M01AE01	10040872	IBUPROFENE	Infection cutanée	12
	10646	M02AA13	10007882	IBUPROFENE	Cellulite	8
	10837	M01AE01	10015145	IBUPROFENE	Érysipèle	14
	11763	M01AE01	10025028	IBUPROFENE	Abcès du poumon	7
	12131	M01AE01	10014568	IBUPROFENE	Empyème	5
	12615	M01AE01	10054047	IBUPROFENE	Sepsis à pneumocoque	5
	14547	M01AE01	10016228	IBUPROFENE	Fasciite	7
	14822	M01AE01	10065552	IBUPROFENE	Syndrome de Lemierre	4
	15309	M01AE01	10003997	IBUPROFENE	Bactériémie	7
	16017	M01AE01	10065259	IBUPROFENE	Dermohypodermite	9
	17097	M01AE01	10027253	IBUPROFENE	Méningite pneumococcique	5
	18051	M01AE01	10044016	IBUPROFENE	Abcès dentaire	6
	18554	M01AE01	10042360	IBUPROFENE	Empyème sous-dural	3
	19890	M02AA13	10034686	IBUPROFENE	Abcès périamygdalien	3
	20165	M01AE01	10040070	IBUPROFENE	Choc septique	20
	22143	M01AE01	10061372	IBUPROFENE	Infection à streptocoque	3
	23950	M01AE01	10060945	IBUPROFENE	Infection bactérienne	7
	24293	M01AE01	10021866	IBUPROFENE	Susceptibilité aux infections augmentée	4
	24671	M02AA13	10035664	IBUPROFENE	Pneumonie	5
	27016	M01AE01	10027082	IBUPROFENE	Médiastinite	3
	30066	M01AE01	10027070	IBUPROFENE	Abcès du médiastin	2
	32205	M01AE01	10007920	IBUPROFENE	Cellulite du pharynx	2
	33419	M02AA13	10035618	IBUPROFENE	Pleurésie	3
	34164	M01AE01	10057182	IBUPROFENE	Cellulite périorbitaire	2
	35924	M01AE01	10007918	IBUPROFENE	Cellulite de l'orbite	2
	37528	M01AE01	10034839	IBUPROFENE	Pharyngite streptococcique	2
	40372	M01AE01	10071699	IBUPROFENE	Épanchement pleural infectieux	2
	41313	M02AA13	10040070	IBUPROFENE	Choc septique	4
	46244	M02AA13	10028885	IBUPROFENE	Fasciite nécrosante	2
	48847	M02AA13	10040047	IBUPROFENE	Sepsis	3
	49142	M01AE01	10048960	IBUPROFENE	Sepsis streptococcique	2
	51851	M02AA13	10065259	IBUPROFENE	Dermohypodermite	2
	52311	M01AE01	10006105	IBUPROFENE	Abcès du cerveau	2
	58860	M01AE01	10053840	IBUPROFENE	Sepsis bactérien	3
	59042	M01AE01	10051017	IBUPROFENE	Bactériémie à staphylocoque	2
	63463	M01AE01	10056430	IBUPROFENE	Sepsis staphylococcique	3

• Résultats pour l'ibuprofène dans EudraVigilance (période 12/2016-01/2019) :

Active Substance	SOC	PT	Tot EV	Tot Fatal	Tot Spont	ROR (-) Europe	PRR (-) All	ROR (-) All
Ibuprofen	Infec	Staphylococcal Toxaemia	1	0	1	99,90	99,90	99,90
Ibuprofen	Infec	Subperiosteal Abscess	1	0	1	99,90	4,70	4,70
Ibuprofen	Infec	Epidural Emovema	6	0	6	78,50	101,95	101,96
Ibuprofen	Infec	Brain Emovema	7	0	7	41,14	53,43	53,43
Ibuprofen	Infec	Vulvovaginitis Trichomonal	3	0	3	32,49	6,59	6,59
Ibuprofen	Infec	Subdural Emovema	9	0	9	25,45	18,38	18,39
Ibuprofen	Infec	Cellulitis Pharyngeal	3	0	2	18,26	9,99	9,99
Ibuprofen	Infec	Periorbital Abscess	7	0	2	18,26	9,99	9,99
Ibuprofen	Infec	Peritonsillar Abscess	26	1	26	17,03	11,93	11,93
Ibuprofen	Infec	Toxic Shock Syndrome Streptococcal	7	1	7	15,62	9,13	9,13
Ibuprofen	Infec	Pharyngeal Abscess	12	0	12	14,18	7,84	7,84
Ibuprofen	Infec	Lemierre Syndrome	4	0	4	12,19	7,91	7,91
Ibuprofen	Infec	Pyomycosis	6	0	6	10,16	3,35	3,35
Ibuprofen	Infec	Haemorrhagic Pneumonia	2	2	2	10,06	4,13	4,13
Ibuprofen	Infec	Meningitis Aseptic	143	2	140	9,18	8,25	8,28
Ibuprofen	Infec	Lung Abscess	26	0	26	9,12	3,93	3,93
Ibuprofen	Infec	Meningitis Neonatal	1	0	1	8,11	2,96	2,96
Ibuprofen	Infec	Necrotising Fasciitis	50	6	50	6,68	6,60	6,61
Ibuprofen	Infec	Cellulitis Orbital	6	0	6	6,67	2,70	2,70
Ibuprofen	Infec	Peritonsillitis	2	0	2	6,22	4,34	4,34
Ibuprofen	Infec	Renal Abscess	8	0	8	6,05	2,75	2,75
Ibuprofen	Infec	Hymenolepiasis	1	0	1	5,88	7,63	7,63
Ibuprofen	Infec	Psittacosis	1	0	1	5,88	4,70	4,70
Ibuprofen	Infec	Lymphadenitis Viral	1	0	1	5,88	2,37	2,37
Ibuprofen	Infec	Mediastinal Abscess	2	0	2	4,84	1,90	1,90
Ibuprofen	Infec	Dermo-Hypodermitis	12	0	12	4,37	5,59	5,59
Ibuprofen	Infec	Encephalitis Mucos	1	0	1	3,62	2,16	2,16
Ibuprofen	Infec	Gastroenteritis Pseudomonas	1	0	1	3,62	3,38	3,38
Ibuprofen	Infec	Cellulitis Streptococcal	2	0	2	3,34	1,44	1,44
Ibuprofen	Infec	Helminthic Infection	4	0	4	3,18	3,16	3,16
Ibuprofen	Infec	Cellulitis	133	7	117	3,06	0,91	0,91
Ibuprofen	Infec	Perichondritis	2	0	2	3,03	2,60	2,60
Ibuprofen	Infec	External Ear Cellulitis	1	0	1	3,03	0,72	0,72
Ibuprofen	Infec	Shigella Infection	1	0	1	3,03	0,95	0,95
Ibuprofen	Infec	Central Nervous System Abscess	1	0	1	3,03	1,32	1,32
Ibuprofen	Infec	Streptococcal Sepsis	8	3	7	3,01	1,33	1,33
Ibuprofen	Infec	Superinfection	11	0	11	2,68	2,40	2,40
Ibuprofen	Infec	Mediastinitis	4	1	4	2,60	1,22	1,22
Ibuprofen	Infec	Necrotising Fasciitis Streptococcal	2	2	2	2,55	1,55	1,55
Ibuprofen	Infec	Brain Abscess	11	2	11	2,54	1,33	1,33
Ibuprofen	Infec	Helicobacter Infection	17	0	14	2,52	1,24	1,24
Ibuprofen	Infec	Angular Cheilitis	7	0	7	2,35	1,66	1,66
Ibuprofen	Infec	Pharyngitis Streptococcal	16	2	12	2,29	0,81	0,81
Ibuprofen	Infec	Cellulitis Staphylococcal	2	0	2	2,28	0,40	0,40
Ibuprofen	Infec	Complicated Appendicitis	2	0	2	2,28	1,33	1,33
Ibuprofen	Infec	Toxic Shock Syndrome Staphylococcal	1	0	1	2,28	0,99	0,99
Ibuprofen	Infec	Atypical Mvcbacterial Pneumonia	1	0	1	2,28	0,66	0,66
Ibuprofen	Infec	Enterovirus Infection	4	1	4	2,25	1,67	1,67
Ibuprofen	Infec	Enterococcal Bacteraemia	2	1	2	2,21	0,41	0,41
Ibuprofen	Infec	Bone Abscess	2	0	2	2,21	0,81	0,81
Ibuprofen	Infec	Psoas Abscess	4	1	4	2,14	1,10	1,10
Ibuprofen	Infec	Tonsillitis Streptococcal	3	0	3	2,13	3,35	3,35
Ibuprofen	Infec	Mastoiditis	5	0	5	2,12	1,04	1,04
Ibuprofen	Infec	Meningitis	53	3	51	1,99	1,88	1,88
Ibuprofen	Infec	Mycoplasma Infection	5	0	5	1,91	1,63	1,63
Ibuprofen	Infec	Emovema	10	1	10	1,86	1,72	1,72
Ibuprofen	Infec	Beta Haemolytic Streptococcal	9	3	8	1,85	1,65	1,65
Ibuprofen	Infec	Infectious Pleural Effusion	6	0	6	1,71	0,83	0,83
Ibuprofen	Infec	Spinal Cord Infection	2	0	2	1,69	0,58	0,58
Ibuprofen	Infec	Streptococcal Infection	18	1	18	1,65	1,60	1,60
Ibuprofen	Infec	Periorbital Cellulitis	3	0	3	1,65	0,65	0,65
Ibuprofen	Infec	Colonic Abscess	4	0	3	1,65	1,21	1,21
Ibuprofen	Infec	Conjunctivitis	104	3	89	1,63	1,76	1,76
Ibuprofen	Infec	Bacteraemia	16	0	15	1,58	0,52	0,52
Ibuprofen	Infec	Toxic Shock Syndrome	6	4	6	1,57	1,56	1,56
Ibuprofen	Infec	Infection	181	19	168	1,53	0,76	0,76
Ibuprofen	Infec	Clostridium Bacteraemia	1	0	1	1,52	0,43	0,43
Ibuprofen	Infec	Cardiac Valve Abscess	1	0	1	1,52	0,77	0,77
Ibuprofen	Infec	Meningoencephalitis Bacterial	2	1	2	1,46	1,03	1,03
Ibuprofen	Infec	Tracheobronchitis	4	0	4	1,44	0,82	0,82
Ibuprofen	Infec	Wound Infection Pseudomonas	1	0	1	1,40	0,34	0,34
Ibuprofen	Infec	Pleural Infection Bacterial	1	0	1	1,40	0,91	0,91
Ibuprofen	Infec	Skin Bacterial Infection	3	0	3	1,40	0,82	0,82
Ibuprofen	Infec	Pyelonephritis	26	1	24	1,34	1,04	1,04
Ibuprofen	Infec	Purulent Pericarditis	1	1	1	1,30	0,64	0,64
Ibuprofen	Infec	Wound Sepsis	1	0	1	1,30	0,36	0,36
Ibuprofen	Infec	Septic Shock	80	39	70	1,28	0,75	0,75
Ibuprofen	Infec	Rash Pustular	66	0	63	1,25	1,34	1,34
Ibuprofen	Infec	Stenotrophomonas Infection	2	0	2	1,24	0,46	0,46
Ibuprofen	Infec	Pneumococcal Sepsis	8	0	8	1,23	1,34	1,34
Ibuprofen	Infec	Acute Endocarditis	1	1	1	1,22	0,99	0,99
Ibuprofen	Infec	Skin Infection	17	0	13	1,19	0,61	0,61
Ibuprofen	Infec	Sinusitis	66	0	54	1,16	0,44	0,43

Ibuprofen	Infec	Moraxella Infection	1	0	1	1.14	0.45	0.45
Ibuprofen	Infec	Bacterial Vulvovaginitis	1	0	1	1.14	0.71	0.71
Ibuprofen	Infec	Pneumonia Staphylococcal	4	0	4	1.13	0.34	0.34
Ibuprofen	Infec	Pneumonia Pneumococcal	11	1	11	1.10	0.83	0.83
Ibuprofen	Infec	Abscess Neck	3	0	3	1.09	0.83	0.83
Ibuprofen	Infec	Herpes Oesophagitis	1	0	1	1.07	0.25	0.25
Ibuprofen	Infec	Tonsillitis	29	3	28	1.07	1.36	1.36
Ibuprofen	Infec	Staphylococcal Bacteraemia	4	1	4	1.05	0.28	0.28
Ibuprofen	Infec	Sepsis Neonatal	2	2	2	1.04	0.50	0.50
Ibuprofen	Infec	Pharyngitis	79	1	74	1.03	2.21	2.21
Ibuprofen	Infec	Abscess	35	1	29	1.03	0.63	0.63
Ibuprofen	Infec	Erysipelas	22	1	21	1.02	1.07	1.07
Ibuprofen	Infec	Omphalitis	1	0	1	1.01	0.74	0.74
Ibuprofen	Infec	Pancreatic Abscess	1	0	1	1.01	0.31	0.31
Ibuprofen	Infec	Secondary Syphilis	1	0	1	1.01	0.82	0.82
Ibuprofen	Infec	Pericarditis Infective	1	1	1	1.01	0.53	0.53
Ibuprofen	Infec	Encephalitis Enteroviral	1	0	1	1.01	0.82	0.82

- Résultats pour l'ibuprofène dans Vigilyze au 12/02/2019 :

Substance	Reaction (PT)	Nobserved	Nexpected	IC025	IC	Ncountry	Nreaction	Nserious	Nfatal
Ibuprofen	Meningitis aseptic	135	21,17	2,39	2,64	19	3 060	116	3
Ibuprofen	Brain empyema	7	0,10	2,37	3,63	1	15	7	0
Ibuprofen	Gastritis bacterial	12	0,94	2,19	3,12	1	136	12	0
Ibuprofen	Transmission of an infectious agent via	34	5,44	2,01	2,54	1	787	33	4
Ibuprofen	Peritonsillar abscess	20	2,76	1,95	2,65	2	399	19	0
Ibuprofen	Pharyngeal abscess	12	1,36	1,82	2,75	2	196	12	0
Ibuprofen	Dermo-hypodermatitis	12	1,49	1,72	2,65	2	216	11	0
Ibuprofen	Necrotising fasciitis	37	8,90	1,49	2,00	8	1 286	33	7
Ibuprofen	Meningitis	137	48,57	1,23	1,49	12	7 022	41	5
Ibuprofen	Toxic shock syndrome streptococcal	5	0,39	1,10	2,63	4	56	5	2
Ibuprofen	Lemierre syndrome	4	0,16	1,03	2,77	1	23	4	0
Ibuprofen	Infection masked	4	0,17	1,02	2,76	1	24	4	0
Ibuprofen	Helminthic infection	4	0,40	0,58	2,32	3	58	4	0
Ibuprofen	Renal abscess	8	2,08	0,55	1,72	1	300	8	0
Ibuprofen	Vulvitis	8	2,19	0,49	1,66	2	317	1	0
Ibuprofen	Conjunctivitis	330	213,20	0,47	0,63	33	30 820	78	2
Ibuprofen	Mycoplasma infection	6	1,52	0,31	1,68	3	220	6	1
Ibuprofen	Helicobacter gastritis	12	4,95	0,27	1,20	3	716	5	0
Ibuprofen	Pyomyositis	4	0,73	0,13	1,87	2	106	4	0
Ibuprofen	Subdural empyema	3	0,28	0,11	2,16	1	41	3	0
Ibuprofen	Helicobacter infection	20	11,55	0,07	0,77	4	1 670	20	0
Ibuprofen	Campylobacter infection	5	1,75	-0,24	1,29	2	253	5	0
Ibuprofen	Pyuria	9	4,97	-0,30	0,80	1	719	7	0
Ibuprofen	Neonatal infection	3	0,61	-0,39	1,66	2	88	3	2
Ibuprofen	Rash pustular	84	87,67	-0,39	-0,06	18	12 673	38	2
Ibuprofen	Pneumonia necrotising	4	1,29	-0,41	1,33	3	187	4	2

- Résultats pour le kétoprofène dans la BNPV (période 2000-2018) :

RANG	IDX	ATC5	PT_CODE	ATC_NAME	PT_NAME_FR	COUNT
35	7252	M01AE03	10007882	KETOPROFENE	Cellulite	20
48	9442	M01AE03	10028885	KETOPROFENE	Fasciite nécrosante	10
72	15909	M02AA10	10028885	KETOPROFENE	Fasciite nécrosante	6
100	21439	M01AE03	10003997	KETOPROFENE	Bactériémie	5
	21740	M01AE03	10000269	KETOPROFENE	Abcès	9
	22064	M01AE03	10040047	KETOPROFENE	Sepsis	12
	23650	M01AE03	10040070	KETOPROFENE	Choc septique	15
	32400	M02AA10	10053576	KETOPROFENE	Abcès du cou	2
	33897	M02AA10	10065259	KETOPROFENE	Dermohypodermite	4
	38039	M01AE03	10035664	KETOPROFENE	Pneumonie	9
	42006	M01AE03	10065259	KETOPROFENE	Dermohypodermite	4
	46297	M02AA10	10040872	KETOPROFENE	Infection cutanée	3
	46978	M01AE03	10042343	KETOPROFENE	Abcès sous-cutané	3
	53006	M01AE03	10027202	KETOPROFENE	Méningite bactérienne	2
	56863	M02AA10	10035618	KETOPROFENE	Pleurésie	3
	59221	M02AA10	10007882	KETOPROFENE	Cellulite	4
	60318	M02AA10	10015145	KETOPROFENE	Érysipèle	3
	60448	M02AA10	10003997	KETOPROFENE	Bactériémie	2
	64377	M02AA10	10042343	KETOPROFENE	Abcès sous-cutané	2

- Résultats pour le kétoprofène dans EudraVigilance (période 12/2016-01/2019) :

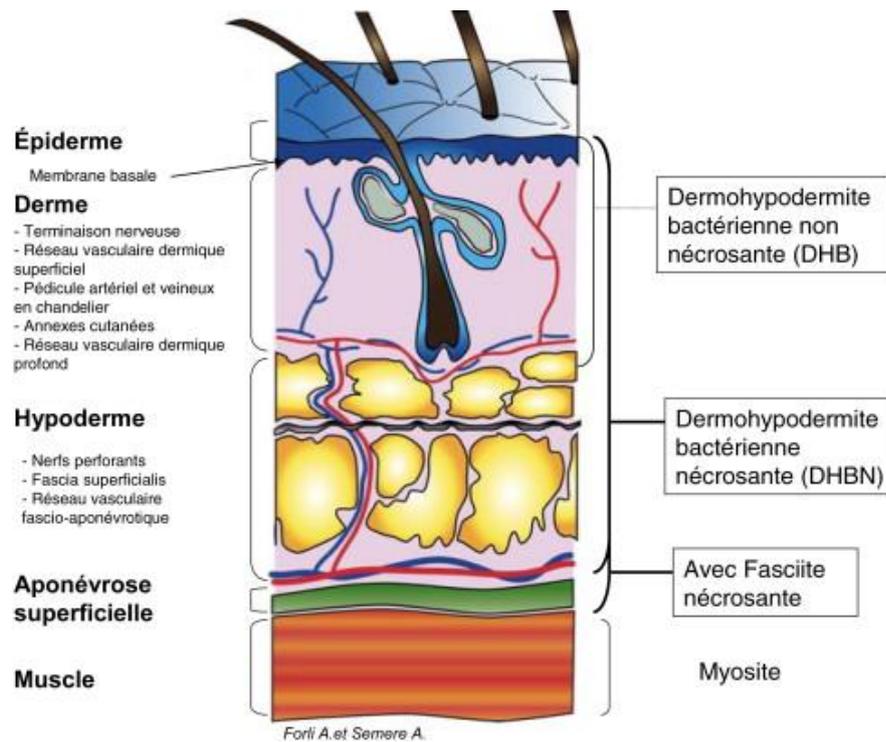
Active	SOC	PT	Tot EV	Tot Fatal	Tot Spont	ROR (-) Europe	PRR (-) All	ROR (-) All
Ketoprofen	Infec	Septic Arthritis Streptobacillus	1	0	1	99,90	24,59	24,59
Ketoprofen	Infec	Pasteurella Infection	2	0	2	12,35	10,28	10,28
Ketoprofen	Infec	Helicobacter Duodenitis	1	0	1	11,66	24,59	24,59
Ketoprofen	Infec	Bone Abscess	3	0	3	10,08	5,66	5,66
Ketoprofen	Infec	Necrotising Fasciitis	18	5	18	7,73	5,51	5,51
Ketoprofen	Infec	Derma-Hypodermatitis	9	1	9	6,97	14,44	14,45
Ketoprofen	Infec	Toxic Shock Syndrome Streptococcal	2	1	2	5,50	4,42	4,42
Ketoprofen	Infec	Necrotising Fasciitis Streptococcal	3	1	3	5,27	9,96	9,96
Ketoprofen	Infec	Gastritis Bacterial	1	0	1	4,52	0,73	0,73
Ketoprofen	Infec	Intervertebral Discitis	8	0	8	4,31	4,98	4,98
Ketoprofen	Infec	Spinal Cord Infection	2	0	2	3,74	2,08	2,08
Ketoprofen	Infec	Paraspinal Abscess	1	0	1	3,62	3,19	3,18
Ketoprofen	Infec	Muscle Abscess	3	0	3	3,20	2,26	2,26
Ketoprofen	Infec	Extradural Abscess	2	0	2	2,72	1,07	1,07
Ketoprofen	Infec	Brain Empyema	1	0	1	2,59	5,46	5,46
Ketoprofen	Infec	Abscess Neck	2	0	2	2,50	1,46	1,46
Ketoprofen	Infec	Coxsackie Viral Infection	1	0	1	2,27	1,53	1,53
Ketoprofen	Infec	Mycobacterium Chelonae Infection	2	0	2	2,20	1,30	1,30
Ketoprofen	Infec	Bacteraemia	7	0	7	2,13	0,67	0,67
Ketoprofen	Infec	Citrobacter Infection	1	0	1	2,01	1,09	1,09
Ketoprofen	Infec	Superinfection	5	0	5	1,96	2,84	2,84
Ketoprofen	Infec	Roseola	3	0	3	1,90	2,95	2,95
Ketoprofen	Infec	Mediastinitis	2	0	2	1,83	1,38	1,38
Ketoprofen	Infec	Meningitis Staphylococcal	1	0	1	1,81	1,16	1,16
Ketoprofen	Infec	Pyelonephritis Acute	4	0	4	1,77	1,58	1,58
Ketoprofen	Infec	Impetigo	4	0	4	1,73	1,81	1,81
Ketoprofen	Infec	Eye Abscess	1	0	1	1,73	1,08	1,08
Ketoprofen	Infec	Pseudomonal Bacteraemia	1	0	1	1,73	0,65	0,65
Ketoprofen	Infec	Skin Bacterial Infection	2	0	2	1,62	1,50	1,50
Ketoprofen	Infec	Dysentery	9	0	9	1,50	3,79	3,79
Ketoprofen	Infec	Varicella Zoster Pneumonia	1	0	1	1,45	1,19	1,19
Ketoprofen	Infec	Erysipeloid	1	0	1	1,39	2,12	2,12
Ketoprofen	Infec	Meningitis Aseptic	12	0	11	1,39	1,39	1,39
Ketoprofen	Infec	Cellulitis Gangrenous	1	0	1	1,25	1,44	1,44
Ketoprofen	Infec	Gas Gangrene	1	0	1	1,25	0,91	0,91

Ketoprofen	Infec	Cellulitis	22	1	22	1,22	0,47	0,47
Ketoprofen	Infec	Eczema Infected	2	0	2	1,22	1,84	1,84
Ketoprofen	Infec	Abscess Limb	4	0	4	1,21	0,87	0,87
Ketoprofen	Infec	Erysipelas	12	0	12	1,10	1,87	1,88
Ketoprofen	Infec	Pyomyositis	1	0	1	1,10	0,58	0,58
Ketoprofen	Infec	Staphylococcal Skin Infection	2	0	2	1,10	0,80	0,80
Ketoprofen	Infec	Tinea Versicolour	1	0	1	1,04	1,08	1,08
Ketoprofen	Infec	Viral Pharyngitis	1	0	1	1,04	0,72	0,72

- Résultats pour le kétoprofène dans VigiLyze au 12/02/2019 :

Substance	Reaction (PT)	Nobserved	Nexpected	IC025	IC	Ncountry	Nreaction	Nserious	Nfatal
Ketoprofen	Necrotising fasciitis	16	1,99	1,94	2,73	2	1 286	16	7
Ketoprofen	Dermo-hypodermatitis	7	0,33	1,91	3,17	1	216	7	1
Ketoprofen	Intervertebral discitis	8	0,89	1,44	2,61	1	578	8	0
Ketoprofen	Rash pustular	60	19,61	1,20	1,59	16	12 673	17	0
Ketoprofen	Roseola	5	0,61	0,78	2,31	2	393	1	0
Ketoprofen	Impetigo	7	1,63	0,56	1,82	2	1 053	3	0
Ketoprofen	Bone abscess	3	0,23	0,21	2,26	1	148	3	0
Ketoprofen	Meningitis aseptic	11	4,74	0,16	1,14	1	3 060	10	0
Ketoprofen	Dysentery	5	1,27	0,11	1,64	2	819	1	0
Ketoprofen	Erysipelas	9	4,21	-0,08	1,01	4	2 719	8	0
Ketoprofen	Muscle abscess	3	0,41	-0,11	1,94	1	268	3	0
Ketoprofen	Abscess neck	3	0,53	-0,28	1,77	1	342	3	0
Ketoprofen	Pyoderma	3	0,58	-0,36	1,69	2	376	1	0

Annexe 7. Classification anatomique des infections cutanées



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Pharmacomédicale.org - Site du Collège National de Pharmacologie Médicale [En ligne]. Anti-inflammatoires non stéroïdiens [cité le 11 mars 2020]. Disponible : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-inflammatoires-non-steroidiens>
2. COFER - Site du Collège Français des Enseignants en Rhumatologie [En ligne]. Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et chez l'enfant. Anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens [cité le 11 mars 2020]. Disponible : <http://www.lecofer.org/item-cours-1-31.php>
3. La Revue Médicale Suisse [En ligne]. 2010. Réactions d'hypersensibilité immédiates aux anti-inflammatoires non stéroïdiens : allergie ou pseudo-allergie ? [cité le 11 mars 2020]. Disponible : <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-255/Reactions-d-hypersensibilite-immediat-es-aux-anti-inflammatoires-non-steroidiens-allergie-ou-pseudo-allergie>
4. IFÉ - Institut Français de l'Éducation [En ligne]. Les médiateurs de l'inflammation [cité le 13 mars 2020]. Disponible : <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunit-e-et-vaccination/thematiques/immunit-e-innee-barrieres-naturelles-et-reaction-inflammatoire/les-mediateurs-de-l2019inflammation>
5. Prescrire [En ligne]. Juillet 2019. Aspirine à faible dose + AINS : diminution de l'effet antiagrégant plaquettaire [cité le 15 juillet 2020]. Disponible : <https://www.prescrire.org/fr/3/31/57367/0/NewsDetails.aspx>
6. Rhumatologie-Bichat [En ligne]. Anti-inflammatoires non stéroïdiens : Principes et règles d'utilisation [cité le 20 mars 2020]. Disponible : <http://www.rhumatologie-bichat.com/ains.html>
7. Site Médecine Sorbonne [En ligne]. Pharmacocinétique et métabolisme des médicaments [cité le 20 mars 2020]. Disponible : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/cinetique.html>
8. VIDAL [En ligne]. Base de données médicamenteuse pour les prescripteurs libéraux et les professionnels de santé [cité le 01 avril 2020]. Disponible : <https://www.vidal.fr/>
9. DOROSZ - Guide pratique des médicaments. 36^e éd. Maloine; 2017.
10. Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens [En ligne]. ANSM ; juillet 2013 [cité le 6 avril 2020]. Disponible : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/53960970b52f1b0c30da77518e8c86d7.pdf
11. Prescrire [En ligne]. Anti-inflammatoires non stéroïdiens : les effets indésirables touchent tout l'intestin [cité le 11 mai 2020]. Disponible : <https://www.prescrire.org/Fr/3/31/23664/0/2005/ArchiveNewsDetails.aspx?page=1>
12. Updated advice on use of high-dose ibuprofen [En ligne]. EMA ; mai 2015 [cité le 14 mai 2020]. Disponible : https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ibuprofen-dexibuprofen-article-31-referral-updated-advice-use-high-dose-ibuprofen_en.pdf
13. Le Clinicien [En ligne]. 2005. Les AINS et la fonction rénale : prescrire ou ne pas prescrire ? [cité le 11 mars 2020]. Disponible : <http://www.stacommunications.com/journals/leclinicien/2005/January/PDF/065.pdf>

14. ANSM [En ligne]. Octobre 2002. Syndrome de Reye et Aspirine [cité le 13 mars 2020]. Disponible : <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Syndrome-de-Reye-et-Aspirine>
15. Le Manuel MSD - Version pour professionnels de santé [En ligne]. Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique [cité le 21 mars 2020]. Disponible : <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/hypersensibilité-et-troubles-inflammatoires-cutanés/syndrome-de-stevens-johnson-et-nécrolyse-épidermique-toxique>
16. ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses. [En ligne]. 2019.
17. Pharmacomédicale.org - Site du Collège National de Pharmacologie Médicale [En ligne]. Interactions médicamenteuses [cité le 21 mars 2020]. Disponible : <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/risque-des-medicaments/50-interactions-medicamenteuses>
18. Bon usage du médicament - Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte [En ligne]. HAS ; juin 2019 [cité le 21 mars 2020]. Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-06/ipp_adulte_juin_2009.pdf
19. ANSM [En ligne]. 12 décembre 2003. Rappel sur la contre-indication de tous les AINS à partir du début du 6ème mois de la grossesse - Lettre aux professionnels de santé [cité le 03 avril 2020]. Disponible : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Rappel-sur-la-contre-indication-de-tous-les-AINS-a-partir-du-debut-du-6eme-mois-de-la-grossesse-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
20. CRAT [En ligne]. Anti-inflammatoires non stéroïdiens et allaitement [cité le 7 avril 2020]. Disponible : https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=864
21. Site du Ministère des Affaires sociales et de la Santé [En ligne]. Prix des médicaments [cité le 7 avril 2020]. Disponible : <http://medicprix.sante.gouv.fr/medicprix/>
22. Site officiel de l'Administration Française [En ligne]. Remboursement des médicaments [cité le 7 avril 2020]. Disponible : <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F21760>
23. Leem - Les entreprises du médicament [En ligne]. Prix de vente des médicaments [cité le 10 avril 2020]. Disponible : <https://www.leem.org/prix>
24. Sciences et Avenir [En ligne]. Pharmacie : la vente en accès libre a augmenté les prix des médicaments [cité le 10 avril 2020]. Disponible : https://www.sciencesetavenir.fr/sante/pharmacie-la-vente-en-acces-libre-a-augmente-les-prix-des-medicaments_133035
25. ANSM [En ligne]. Octobre 2019. Bon usage du paracétamol et des anti-inflammatoires non stéroïdiens : l'ANSM veut renforcer le rôle de conseil du pharmacien - Point d'information [cité le 10 avril 2020]. Disponible : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Bon-usage-du-paracetamol-et-des-anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-l-ANSM-veut-renforcer-le-role-de-conseil-du-pharmacien-Point-d-Information>
26. VIDAL [En ligne]. Mars 2018. Première analyse sur 10 ans de l'évolution de l'utilisation des antalgiques en France [cité le 10 avril 2020]. Disponible : https://www.vidal.fr/actualites/22617/premiere_analyse_sur_10_ans_de_l_evolution_de_l_utilisation_des_antalgiques_en_france/

27. Analyse des ventes de médicaments en France en 2012 [En ligne]. ANSM ; juillet 2013 [cité le 15 avril 2020]. Disponible : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7b8a53c5219badcd6d0c100edc891a8c.pdf
28. Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de Covid-19 – point de situation après 5 semaines de confinement [En ligne]. GIS ANSM - CNAM ; avril 2020 [cité le 01 septembre 2020]. Disponible : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Usage-des-medicaments-de-ville-en-France-durant-l-epidemie-de-Covid-19-point-de-situation-a-la-fin-du-confinement-Point-d-Information>
29. Sivry P. Anti-Inflammatoires non stéroïdiens consommés en automédication : évaluation du niveau de connaissance de 334 patients de cabinets de médecine générale des Alpes-Maritimes. Faculté de médecine de Nice ; 2014. Disponible : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01219849/document>
30. Bonnes pratiques de Pharmacovigilance [En ligne]. ANSM ; février 2018 [cité le 15 avril 2020]. Disponible : <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Actualisation-des-Bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance-Point-d-Information>
31. ANSM [En ligne]. Organisation de la pharmacovigilance nationale [cité le 16 avril 2020]. Disponible : <https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale>
32. ANSM [En ligne]. Rôle des différents acteurs [cité le 16 avril 2020]. Disponible : [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/(offset)/3)
33. Site du Ministère des Solidarités et de la Santé [En ligne]. La déclaration des effets indésirables [cité le 16 avril 2020]. Disponible : <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-declaration-des-effets-indesirables>
34. ANSM [En ligne]. Organisation de la pharmacovigilance européenne [cité le 16 avril 2020]. Disponible : [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-europeenne/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-europeenne/(offset)/1)
35. Uppsala Monitoring Centre [En ligne]. VigiBase - The unique global resource at the heart of the drive for safer use of medicines [cité le 16 avril 2020]. Disponible : <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>
36. Centre Régional de Pharmacovigilance du Nord-Pas-de-Calais [En ligne]. Juillet 2014. Méthode française d'imputabilité médicamenteuse, dite méthode Bégaud [cité le 16 avril 2020]. Disponible : <http://pharmacovigilance-npdc.fr/enseignement-formation-pharmacologie/imputabilite-medicamenteuse-begaud/>
37. Lepelley M. Méthode(s) d'imputabilité d'un effet Indésirable à un médicament [En ligne]. Novembre 2016 [cité le 16 avril 2020]. Disponible : https://pharmacomedicale.org/images/desc2016/Methodes_dimputabilite_-_DES_Pharmaco_Med_-_24112016.pdf
38. Théophile H. Étude de la causalité en pharmacovigilance et en pharmaco-épidémiologie. Bordeaux Segalen ; 2011. Disponible : <http://www.theses.fr/2011BOR21898>
39. Centre Régional de Pharmacovigilance du Nord-Pas-de-Calais [En ligne]. 4 juillet 2014. Nos outils en pharmacovigilance [cité le 16 avril 2020]. Disponible : <http://pharmacovigilance-npdc.fr/nos-outils-en-pharmacovigilance/>

40. Guide d'introduction à MedDRA Version 23.1 [En ligne]. Septembre 2020 [cité le 10 septembre 2020]. Disponible : https://admin.new.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_23_1_French.pdf
41. Infections bactériennes graves rapportées avec l'ibuprofène ou le kétoprofène dans le traitement symptomatique de la fièvre ou de la douleur non rhumatologique [En ligne]. ANSM ; 26 mars 2019 [cité le 25 avril 2020]. Disponible : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0af552386a3d59a38fdadd960aeaf963.pdf
42. ANSM [En ligne]. Juillet 2004. L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dans le traitement de la fièvre et/ou de la douleur, n'est pas recommandée chez l'enfant atteint de varicelle [cité le 25 avril 2020]. Disponible : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/L-utilisation-d-anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-dans-le-traitement-de-la-fievre-et-ou-de-la-douleur-n-est-pas-recommandee-chez-l-enfant-atteint-de-varicelle>
43. CRPV Nantes. Viginantes N°18 [En ligne]. Septembre 2014 [cité le 25 avril 2020]. Disponible : <http://www.omedit-paysdelaloire.fr/files/00/00/50/00005069-df07413045fd2df7e86f366da2365eb4/viginantes-18.pdf>
44. Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012016043 [En ligne]. ANSM ; 17 mai 2016 [cité le 25 avril 2020]. Disponible : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/daf518b6d9288723d3e192a9b513415c.pdf
45. ANSM [En ligne]. Avril 2019. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves - Point d'Information [cité le 25 avril 2020]. Disponible : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-et-complications-infectieuses-graves-Point-d-Information>
46. ANSM [En ligne]. Décembre 2019. Bon usage du paracétamol et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : ces médicaments ne pourront plus être présentés en libre accès - Point d'Information [cité le 25 avril 2020]. Disponible : <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>
47. Vigilances [En ligne]. ANSM ; octobre 2016 [cité le 25 avril 2020]. (Bulletin de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Disponible : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3b8036de97deb7ca3a2c71793df80921.pdf
48. Techniques de l'Ingénieur [En ligne]. 10 juin 2016. Détection et évaluation des signaux [cité le 25 avril 2020]. Disponible : <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/biomedical-pharma-th15/qualite-et-contrôle-des-médicaments-42642210/pharmacovigilance-pha3060/detection-et-evaluation-des-signaux-pha3060niv10006.html>
49. Le système ATC - DDD : Intérêt en pharmacovigilance [En ligne]. [cité le 30 avril 2020]. Disponible : https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/11atc_ddd.pdf
50. BBFarma [En ligne]. Base de données [cité le 30 avril 2020]. Disponible : <http://www.bbfarma.fr/atc-code-fr/r%C3%A9sultat-de-la-recherche.html>

51. EMA. [En ligne]. Base de données européenne des rapports sur les effets indésirables suspectés des médicaments - EudraVigilance [cité le 20 septembre 2020]. Disponible : <http://www.adrreports.eu/fr/eudravigilance.html>
52. Eudravigilance User Manual - Version 2 [En ligne]. EMA ; 20 avril 2020 [cité le 29 avril 2020]. Disponible : https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/eudravigilance-user-manual-marketing-authorisation-holders_en.pdf
53. EMA. Guideline on the use of statistical signal detection methods in the Eudravigilance data analysis system [En ligne]. 16 novembre 2006 [cité le 30 avril 2020]. Disponible : https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/draft-guideline-use-statistical-signal-detection-methods-eudravigilance-data-analysis-system_en.pdf
54. Uppsala Monitoring Centre [En ligne]. VigiLyze [cité le 29 avril 2020]. Disponible : <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/>
55. Uppsala Monitoring Centre [En ligne]. Analytics in VigiLyze [cité le 29 avril 2020]. Disponible : <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/analytics-in-vigilyze/>
56. Le Manuel MSD - Version pour professionnels de santé [En ligne]. Août 2017. Cellulite - Troubles dermatologiques [cité le 5 mai 2020]. Disponible : <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/infections-cutanées-bactérienne/cellulite>
57. Brogan TV, Nizet V, Waldhausen JH, Rubens CE, Clarke WR. Group A streptococcal necrotizing fasciitis complicating primary varicella: a series of fourteen patients. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14(7):588-94. DOI: 10.1097/00006454-199507000-00007
58. 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. DOI: 10.1542/peds.107.5.1108
59. Lesko SM. The safety of ibuprofen suspension in children. *Int J Clin Pract Suppl*. 2003;(135):50-3.
60. Dubos F, Hue V, Grandbastien B, Catteau B, Martinot A. Bacterial skin infections in children hospitalized with varicella: a possible negative impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs? *Acta Derm Venereol*. 2008;88(1):26-30. DOI: 10.2340/00015555-0333
61. 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. *British Journal of Clinical Pharmacology*. Wiley-Blackwell; 2008;65(2):203. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2007.02997.x
62. Souyri C, Olivier P, Grolleau S, Lapeyre-Mestre M, French Network of Pharmacovigilance Centres. Severe necrotizing soft-tissue infections and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Dermatol*. 2008 ;33(3):249-55. DOI : 10.1111/j.1365-2230.2007.02652.x
63. Leroy S, Marc E, Bavoux F, Tréluyer J-M, Gendrel D, Bréart G, et al. Hospitalization for severe bacterial infections in children after exposure to NSAIDs: a prospective adverse drug reaction reporting study. *Clin Drug Investig*. 2010;30(3):179-85. DOI: 10.2165/11532890-000000000-00000
64. François P, Desrumaux A, Cans C, Pin I, Pavese P, Labarère J. Prevalence and risk factors of suppurative complications in children with pneumonia. *Acta Paediatr*. 2010;99(6):861-6. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2010.01734.x

65. Voiriot G, Dury S, Parrot A, Mayaud C, Fartoukh M. Nonsteroidal antiinflammatory drugs may affect the presentation and course of community-acquired pneumonia. *Chest*. 2011 ;139(2):387-94. DOI : 10.1378/chest.09-3102
66. Messika J, Sztrymf B, Bertrand F, Billard-Pomares T, Barnaud G, Branger C, et al. Risks of nonsteroidal antiinflammatory drugs in undiagnosed intensive care unit pneumococcal pneumonia: younger and more severely affected patients. *J Crit Care*. 2014;29(5):733-8. DOI: 10.1016/j.jcrc.2014.05.021
67. Basille D, Plouvier N, Trouve C, Duhaut P, Andrejak C, Jounieaux V. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs may Worsen the Course of Community-Acquired Pneumonia: A Cohort Study. *Lung*. 2017 ;195(2):201-8. DOI : 10.1007/s00408-016-9973-1
68. Le Bourgeois M, Ferroni A, Leruez-Ville M, Varon E, Thumerelle C, Brémont F, et al. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug without Antibiotics for Acute Viral Infection Increases the Empyema Risk in Children: A Matched Case-Control Study. *J Pediatr*. 2016 ;175:47-53.e3. DOI : 10.1016/j.jpeds.2016.05.025
69. Elsevier [En ligne]. Anti-inflammatoires non-stéroïdiens et infection COVID-19 [cité le 14 septembre 2020]. Disponible : <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/anti-inflammatoires-non-steroidiens-et-infection-covid-19>
70. 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. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2018;35(4):430-40. DOI: 10.1016/j.rmr.2017.12.003
71. Piroulas C, Devillers L, Souty C, Sicsic J, Boisenault P, François M. Non-steroids anti-inflammatory drugs and risk of peritonsillar abscess in pharyngitis: a French longitudinal study in primary care†. *Family Practice*. 2019 ;36(4) :425-30. DOI : 10.1093/fampra/cmy111
72. Lepelletier D, Pinaud V, Le Conte P, Bourigault C, Asseray N, Ballereau F, et al. Peritonsillar abscess (PTA): clinical characteristics, microbiology, drug exposures and outcomes of a large multicenter cohort survey of 412 patients hospitalized in 13 French university hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016 ;35(5) :867-73. DOI : 10.1007/s10096-016-2609-9
73. Lepelletier D, Pinaud V, Le Conte P, Bourigault C, Asseray N, Ballereau F, et al. Is there an association between prior anti-inflammatory drug exposure and occurrence of peritonsillar abscess (PTA)? A national multicenter prospective observational case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(1):57-63. DOI: 10.1007/s10096-016-2770-1
74. Feasson T, Debeaube M, Bidet C, Ader F, Disant F, Ferry T, et al. Impact of anti-inflammatory drug consumption in peritonsillar abscesses: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2016 ;16(1):432. DOI : 10.1186/s12879-016-1761-2
75. 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. DOI: 10.1016/j.anorl.2019.10.004
76. Lamagni TL, Neal S, Keshishian C, Alhaddad N, George R, Duckworth G, et al. Severe *Streptococcus pyogenes* infections, United Kingdom, 2003-2004. *Emerging Infect Dis*. 2008;14(2):202-9. DOI: 10.3201/eid1402.070888
77. Legras A, Giraudeau B, Jonville-Bera A-P, Camus C, François B, Runge I, et al. A multicentre case-control study of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as a risk factor for severe sepsis and septic shock. *Crit Care*. 2009;13(2): R43. DOI: 10.1186/cc7766

78. Le Turnier P, Boutoille D, Joyau C, Veyrac G, Asseray N. Bacterial infections and NSAIDs exposure? Seek septic complications. *Eur J Intern Med.* 2017 ;41:e33-4. DOI : 10.1016/j.ejim.2017.03.004
79. Ducroix-Roubertou S, Pinet P, Genet C, Rogez J, Denes E, Weinbreck P. COL5-02 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens compliquent les pyélonéphrites aiguës. *Medecine Et Maladies Infectieuses - MED MAL INFEC.* 2008 ;38. DOI : 10.1016/S0399-077X(08)73032-4
80. Vik.I et al. [En ligne]. Ibuprofen versus pivmecillinam for uncomplicated urinary tract infection in women-A double-blind, randomized non-inferiority trial. - PubMed - NCBI [cité le 22 juin 2020]. Disponible : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29763434>
81. Muñoz-Miralles J, Trindade BC, Castro-Córdova P, Bergin IL, Kirk LA, Gil F, et al. Indomethacin increases severity of *Clostridium difficile* infection in mouse model. *Future Microbiol.* 2018;13(11):1271-81. DOI: 10.2217/fmb-2017-0311
82. Permpalung N, Upala S, Sanguankeo A, Sornprom S. Association between NSAIDs and *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2016;2016. DOI: 10.1155/2016/7431838
83. Maseda D, Zackular JP, Trindade B, Kirk L, Roxas JL, Rogers LM, et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Alter the Microbiota and Exacerbate *Clostridium difficile* Colitis while Dysregulating the Inflammatory Response. *mBio.* 2019 ;10(1). DOI : 10.1128/mBio.02282-18
84. Rothuizen LE, Livio F, Buclin T. *Revue Médicale Suisse* [En ligne]. 29 avril 2020. Traitements aggravant une infection par le COVID-19 : vraiment ? [cité le 10 septembre 2020]. Disponible : <https://www.revmed.ch/RMS/2020/RMS-N-691-2/Traitements-aggravant-une-infection-par-le-COVID-19-vraiment>
85. Lund LC, Kristensen KB, Reilev M, Christensen S, Thomsen RW, Christiansen CF, et al. Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: A Danish nationwide cohort study. *PLoS Med.* 2020 ;17(9):e1003308. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003308
86. AINS et COVID-19 : expertise de pharmacovigilance [En ligne]. ANSM ; mai 2020 [cité le 10 septembre 2020]. Disponible : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e8a290f467841cac5329a67c82a8a76b.pdf
87. Jonville-Bera A. AINS et infections bactériennes graves Mythe ou réalité ? [En ligne]. 17 octobre 2019 [cité le 07 juillet 2020]. Disponible : http://www.chu-amiens.fr/wp-content/uploads/2019/10/CHU-Amiens-Picardie-17-Journee-Pharmacovigilance_AINS-infections-bacteriennes-graves-mythe-ou-realite.pdf
88. Lee Y-J, Chuang Y-C. Ibuprofen augments pro-inflammatory cytokine release in a mouse model of *Vibrio vulnificus* infection. *Microbiol Immunol.* 2010;54(9):542-50. DOI: 10.1111/j.1348-0421.2010.00249.x
89. 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. DOI: 10.1016/j.jmii.2011.04.012
90. Ture Z, Demiraslan H, Kontas O, Alp E, Doganay M. The role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs intramuscular injection in the development and severity of deep soft tissue infection in mice. *Fundam Clin Pharmacol.* 2018;32(2):147-54. DOI: 10.1111/fcp.12336

91. 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;193(12):1685-92. DOI: 10.1086/504261
92. Hamilton SM, Bayer CR, Stevens DL, Lieber RL, Bryant AE. Muscle injury, vimentin expression, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs predispose to cryptic group A streptococcal necrotizing infection. *J Infect Dis.* 2008;198(11):1692-8. DOI: 10.1086/593016
93. 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. DOI: 10.1093/infdis/jit594
94. Moore N, Carleton B, Blin P, Bosco-Levy P, Droz C. Does Ibuprofen Worsen COVID-19? *Drug Saf.* 2020 ;1-4. DOI : 10.1007/s40264-020-00953-0
95. Cardio-Online - Site d'information et de partage de la Société Française de Cardiologie [En ligne]. 9 avril 2020. COVID-19 et IEC/ARAII : quelles sont les preuves ? [cité le 10 septembre 2020]. Disponible : <https://www.cardio-online.fr/Actualites/Revue-de-la-litterature/COVID-19-et-IEC-ARAII-quelles-sont-les-preuves>
96. OMÉDIT Grand Est [En ligne]. Janvier 2020. Fiches de bon usage des antalgiques [cité le 10 mai 2020]. Disponible : <http://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/fiches-de-bon-usage-des-antalgiques>
97. Masson E. EM-Consulte [En ligne]. Inhibiteurs du système rénine-angiotensine [cité le 11 mai 2020]. Disponible : <https://www.em-consulte.com/article/1081165/inhibiteurs-du-systeme-renine-angiotensine>
98. Société Française d'Étude des Migraines et des Céphalées [En ligne]. Comment traiter la migraine ? [cité le 12 mai 2020]. Disponible : <https://www.sfemc.fr/maux-de-tete/la-migraine/13-comment-traiter-la-migraine.html>
99. Péliissier Langbort C. Les dysménorrhées et leur traitement médical. Dans : Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale. [En ligne]. Paris : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français ; 2005. Disponible : http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2005_GM_137_pelissier.pdf
100. La Revue Médicale Suisse [En ligne]. Anti-inflammatoires non stéroïdiens : utilisation en médecine du sport [cité le 19 mai 2020]. Disponible : <https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-166/Anti-inflammatoires-non-steroidiens-utilisation-en-medecine-du-sport>
101. Marchou B, Carrière J. Diagnostiquer une fièvre aiguë [En ligne]. Disponible : http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem4/module11/sem05/item_203_fievre_aigue_enfant_adulte.pdf
102. INESSS. Rhinosinusite aiguë chez l'adulte [En ligne]. Novembre 2016 [cité le 19 mai 2020]. Disponible : <https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/UsageOptimal/Guides-serieI/Guide-Rhinosinusite-Adulte.pdf>
103. Prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant : alternative à la codéine [En ligne]. HAS ; janvier 2016 [cité le 23 août 2020]. Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-02/prise_en_charge_medicamenteuse_de_la_douleur_chez_l'enfant_alternatives_a_la_codeine_-_fiche_memo.pdf
104. HAS [En ligne]. Prise en charge de la fièvre chez l'enfant [cité le 6 mai 2020]. Disponible : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2674284/fr/prise-en-charge-de-la-fievre-chez-l'enfant

105. E. PILLY 2020 - Maladies Infectieuses et Tropicales. 27^{ème}. AlinéaPlus; 2020.
106. HAS. Fiche mémo - prise en charge de la fièvre chez l'enfant. [En ligne]. 2016 [cité le 20 août 2020].
107. Améli [En ligne]. Abscess dentaire [cité le 20 août 2020]. Disponible : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/abces-dentaire>
108. VIDAL [En ligne]. Cystite aiguë de la femme - Prise en charge [cité le 20 août 2020]. Disponible : https://www.vidal.fr/recommandations/1566/cystite_aigue_de_la_femme/prise_en_charge/
109. ANSM [En ligne]. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves - Point d'Information actualisé le 20/05/2020 [cité le 20 août 2020]. Disponible : <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>

Vu, le Président du jury,

Christophe OLIVIER

Vu, le Directeur de thèse,

Nathalie CAROFF

Vu, le Doyen de la Faculté de Pharmacie,

Gaël GRIMANDI

Nom – Prénoms : GUÉRIN Marine, Suzanne, Marie-Jeanne

Titre de la thèse :

Risque de complications infectieuses suite à l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens à visée antalgique et/ou antipyrétique : état des lieux et rôle du pharmacien d'officine

Résumé de la thèse :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont des médicaments très largement utilisés pour leurs propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires, que ce soit en automédication ou sur prescription médicale.

Au cours de ces dernières années, plusieurs signalements rapportant des complications infectieuses graves en lien avec la prise d'AINS ont conduit à l'ouverture d'une enquête nationale de pharmacovigilance relançant le débat autour du risque infectieux avec les AINS. Les conclusions du rapport d'expertise suggèrent le rôle aggravant des AINS en cas d'infection, confirmé au niveau européen en avril 2020. Cette problématique est donc plus que jamais au cœur de l'actualité, et d'autant plus avec la pandémie de COVID-19 qui sévit actuellement.

Le but de cette thèse est tout d'abord de rappeler les caractéristiques des anti-inflammatoires non stéroïdiens et de situer le contexte actuel d'utilisation de ces médicaments. Il s'agit ensuite de faire un état des lieux des complications infectieuses décrites en lien avec la prise d'AINS en s'appuyant sur la pharmacovigilance et les études de pharmaco-épidémiologie, puis d'évoquer les différentes hypothèses pharmacologiques qui pourraient expliquer le rôle aggravant des AINS dans certaines infections. La dernière partie se consacre au bon usage des AINS où le pharmacien d'officine a un rôle primordial à jouer en termes d'information et de conseil auprès des patients afin d'améliorer la sécurité d'utilisation de ces médicaments.

MOTS CLÉS :

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS, PHARMACOVIGILANCE,
COMPLICATIONS INFECTIEUSES, BON USAGE, OFFICINE

JURY :

PRÉSIDENT :

Mr Christophe OLIVIER, Maître de Conférences des Universités de Toxicologie,
Faculté de Pharmacie de Nantes.

ASSESEURS :

Mme Nathalie Caroff, Professeur des Universités de Bactériologie, Faculté de
Pharmacie de Nantes.

Mme Marie Espern, Pharmacien d'officine.

Mr Jean-François Huon, Pharmacien hospitalier, Maître de Conférences Associé,
Faculté de Pharmacie de Nantes.

Adresse de l'auteur : 135 Boulevard de la Fraternité, 44100 Nantes