

THÈSE POUR LE

DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Charlotte BEAUPEUX

Née le 15/10/1989, à la Roche sur Yon

Présentée et soutenue publiquement le 15 Octobre 2014

***L'ibuprofène en vente libre en pharmacie : de la demande
spontanée au conseil pharmaceutique.
Enquête auprès d'officines de la région des Pays de la Loire.***

Mr Jean-Michel ROBERT, Professeur de Chimie thérapeutique	<i>Président</i>
Mme Françoise BALLEREAU, Professeur de santé publique et de pharmacie clinique - Pharmacien hospitalier – MedQual	<i>Directeur</i>
Mme Aurélie MARQUET, Pharmacien hospitalier - MedQual	<i>Co-Directeur</i>
Mme Bénédicte VRIGNAUD, Pédiatre – Urgences pédiatriques - CHU de Nantes	<i>Membre</i>
Mr Julien NIZARD, Chef de service du centre d'évaluation et de traitement de la douleur et du service de soins palliatifs – Professeur à l'Université de Nantes	<i>Membre</i>
Mr Olivier LUCAS, Pharmacien d'officine	<i>Membre</i>

REMERCIEMENTS

A Mr le Professeur Jean-Michel Robert

Professeur de chimie thérapeutique à la Faculté de Pharmacie de Nantes

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse.

Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A Me le professeur Françoise Ballereau

Professeur de Pharmacie Clinique et de Santé publique à la Faculté de Pharmacie de Nantes – Présidente de MedQual

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail.

Votre dynamisme et votre dévouement dans votre métier de pharmacien sont exemplaires et resteront pour moi un modèle à suivre.

Veuillez trouver dans ce document le témoignage de mon profond respect.

A Me le Docteur Aurélie Marquet

Pharmacien hospitalier au CHU de Nantes – MedQual

Merci d'avoir également dirigé ce travail. Merci pour ta disponibilité, ton professionnalisme, tes conseils précieux, la rigueur que tu as su me transmettre pour mener à bien ce travail.

Merci pour ton soutien tout au long de cette thèse.

A Mr le Professeur Julien Nizard

Chef de service du centre d'évaluation et de traitement de la douleur et du service de soins palliatifs au CHU de Nantes

Pour avoir accepté de juger ce travail.

Merci de m'avoir accueillie au sein de votre équipe du CETD pendant mon année AHU. Ces 3 mois furent pour moi extrêmement enrichissants et utiles pour mon métier de pharmacien d'officine.

Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Me le Docteur Bénédicte Vrignaud

Pédiatre au CHU de Nantes

Merci d'avoir accepté de juger cette thèse.

Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mes remerciements.

A Mr le Docteur Olivier Lucas

Pharmacien d'officine

Merci d'avoir bien voulu juger ce travail.

Merci de m'avoir guidée et accompagnée durant les 6 mois du stage officinal et de continuer à m'accorder votre confiance aujourd'hui. Vous avez su me transmettre votre passion du métier. J'admire votre dynamisme et votre dévouement auprès de vos patients. J'espère acquérir autant d'humilité et de professionnalisme en continuant à travailler à vos côtés.

A toute l'équipe de la Pharmacie du Lac

Pour votre patience, pour toutes les connaissances que vous avez su me transmettre (et ce n'est pas fini !!). J'ai la chance de faire partie de cette équipe dynamique et extrêmement sympathique. Un grand merci à vous tous : Cédric, Emmanuelle, Cécile, Laureen, Ophélie, Stéphanie, Jenna, Valérie, Annaïck, Sophie.

A toute l'équipe de MedQual

Pour votre accueil pendant le stage de mon année AHU. Merci d'avoir participé à la diffusion de l'enquête élaborée pour cette thèse et des résultats obtenus.

Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de mes sincères remerciements.

A ma maman

Merci de m'avoir soutenue tout au long de mes années d'étude. C'est grâce à vous, mes parents, que j'ai acquis les valeurs du travail et de la persévérance. Ma réussite universitaire et professionnelle est aussi la tienne. Tout simplement Merci.

A ma sœur Eglantine et à mon frère Hugo

Merci à vous aussi pour m'avoir soutenue et supportée pendant toutes ces années ! Merci pour tous les moments passés avec vous.

A mon oncle Benoit et ma tante Sylvie

Merci pour votre soutien et votre présence. Merci pour tous les repas et apéros à St Sébastien !

A mes grands-parents

Pour votre soutien, vos petits plats à emporter le dimanche soir ! Merci

A mes amis vendéens

Merci pour tous les bons moments passés avec vous, les week-ends, les sorties, les vacances, et ceux à venir. Marlène, Amandine, Bryan, Marion, Cindy, Baptiste, Lorène, ... je vous adore !

A mes amies de la fac !

Merci les filles pour avoir passé toutes ces années à vos côtés, elles ont été magnifiques et inoubliables. Merci à ma binôme Marie-Lou de m'avoir supportée et si souvent éclairée ! Merci à Esther et Karine pour tous les moments exceptionnels avec vous (et il y en aura d'autres !). Merci Antsa, Fanny, Célia, Camille. Les filles, j'espère que notre amitié sera longue.

Merci à toutes les personnes qui m'ont vouée une attention particulière tout au long de mes études ou dans l'élaboration de cette thèse.

Evidemment, une pensée pour toi papa...

SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	8
LISTE DES FIGURES.....	10
LISTE DES TABLEAUX	12
INTRODUCTION	14
PARTIE I : L'IBUPROFENE	16
I- PHARMACOLOGIE DE L'IBUPROFENE	17
1) MECANISME D'ACTION ET PROPRIETES	17
1.1. Action antipyrétique	19
1.2. Action antalgique	19
1.3. Propriétés anti-inflammatoires.....	19
1.4. Action antiagrégante plaquettaire.....	20
2) PHARMACOCINETIQUE	21
II- UTILISATIONS DE L'IBUPROFÈNE.....	21
1) ÉTATS FEBRILES	21
1.1. Chez l'enfant	22
1.2. Chez l'adulte	22
2) MIGRAINE	23
2.1. Chez l'enfant	23
2.2. Chez l'adulte	23
3) DYSMENORRHEES	24
4) AFFECTIONS DOULOUREUSES D'INTENSITE LEGERE A MODEREE	25
4.1. Affections douloureuses d'origine traumatologique.....	25
4.1.1. Au niveau ligamentaire	25
4.1.2. Au niveau musculaire	26
4.1.3. Au niveau osseux.....	26
4.2. Affections douloureuses d'origine dentaire.....	26
4.3. Affections douloureuses d'origine ORL	27
5) PATHOLOGIES RHUMATOLOGIQUES.....	27
III- MODALITÉS D'UTILISATION.....	28
1) CONTRE-INDICATIONS	28
1.1. Contre-indications absolues	28
1.2. Contre-indications relatives.....	28
2) INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....	29
3) EFFETS INDESIRABLES DE L'IBUPROFENE.....	30
3.1. Au niveau digestif	30
3.2. Au niveau cutané	32

3.3. <i>Au niveau rénal</i>	33
3.4. <i>Autres effets indésirables</i>	34
4) RISQUE IATROGENE	34
VI – L’IBUPROFÈNE EN VENTE LIBRE	36
1) UTILISATION DE L’IBUPROFENE EN VENTE LIBRE EN QUELQUES CHIFFRES	37
PARTIE II : ENQUETE AUPRES DES OFFICINES DE LA REGION	39
I- INTRODUCTION.....	40
II- MATERIEL ET METHODES.....	40
1) ÉLABORATION DES QUESTIONNAIRES	40
2) POPULATION CIBLEE	43
3) PERIODE	43
4) PHASE PILOTE	44
5) PLAN D’ACTION ET ECHEANCIER	44
III- RÉSULTATS.....	45
1) REPRESENTATIVITE	45
2) QUESTIONNAIRE N°1 : CONNAISSANCES DE L’EQUIPE OFFICINALE.....	45
2.1. <i>Données de population</i>	45
2.2. <i>Données pharmaceutiques</i>	46
3) QUESTIONNAIRE N°2 : ETUDE SUR UN JOUR DONNE	59
3.1. <i>Données de population</i>	59
3.2. <i>Données pharmaceutiques</i>	61
3.2.1. Cas de la demande spontanée	62
3.2.2. Cas du conseil pharmaceutique	65
IV- DISCUSSION.....	69
1) L’ENQUETE	69
2) L’IBUPROFENE : UN MEDICAMENT PAS SI ANODIN ?.....	70
3) LE PHARMACIEN : UN ACTEUR CENTRAL ET PRIMORDIAL DE SANTE PUBLIQUE	76
CONCLUSION.....	80
BIBLIOGRAPHIE	82

Liste des abréviations

AA : Acide arachidonique

AFIPA : Association française de l'industrie pharmaceutique pour une automédication responsable

AHU : Année hospitalo-universitaire

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

AVK : Anti vitamine K

COX : Cyclo-oxygénase

Cp : Comprimé

CREDES : Centre de recherche, d'études et de documentation en économie de la santé (devenu l'IRDES)

CRPV : Centre régional de pharmacovigilance

CSP : Code de la santé publique

DIU : Dispositif intra-utérin

EIAS : Événement indésirable associé aux soins

EIG : Événement indésirable grave

EIM : Événement iatrogène médicamenteux

FIG. : Figure

GMS : Grandes et moyennes surfaces

HPST : Loi hôpital, patient, santé et territoire

HTA : Hypertension artérielle

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IL : Interleukine

IRC : Insuffisance rénale chronique

IRDES : Institut de recherche et documentation en économie de la santé

IRSS : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine

JO : Journal officiel

OTC : Over the counter

OMS : Organisation mondiale de la santé

PG : Prostaglandine

PMF : Prescription médicale facultative

PMO : Prescription médicale obligatoire

PNN : Polynucléaire neutrophiles

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

SA : Semaine d'aménorrhée

TNF : Tumor necrosis factor

TX : Thromboxane

UGD : Ulcère gastro-duodéal

Liste des figures

Figure 1 : L'ibuprofène.....	17
Figure 2 : Mécanisme d'action de l'ibuprofène	18
Figure 3 : Répartition de la qualification des répondants dans les équipes officinales	46
Figure 4 : Répartition géographique des pharmacies participantes.....	46
Figure 5 : Fréquence de délivrance d'ibuprofène dans l'indication ORL.....	46
Figure 6 : Fréquence de délivrance d'ibuprofène dans l'indication maux de tête/migraine	47
Figure 7 : Fréquence de délivrance d'ibuprofène dans l'indication prise en charge de la fièvre	47
Figure 8 : Fréquence de délivrance d'ibuprofène dans le cas de douleurs traumatiques, musculaires ou osseuses	48
Figure 9 : Fréquence de délivrance d'ibuprofène dans l'indication de douleurs dentaires	48
Figure 10 : Fréquence de délivrance d'ibuprofène dans l'indication de douleurs rhumatologiques.....	49
Figure 11 : Fréquence de délivrance d'ibuprofène dans l'indication des douleurs menstruelles	49
Figure 12 : Délivrances fréquentes et très fréquentes d'ibuprofène par indication (exprimées en nombre).....	50
Figure 13 : Délivrances rares voire inexistantes d'ibuprofène par indication	51
Figure 14 : Posologie d'ibuprofène 400 mg utilisée en conseil pour des douleurs rhumatologiques.....	51
Figure 15 : Attitude du professionnel de santé face à une demande spontanée du patient...52	52
Figure 16 : Cas de refus de délivrance d'ibuprofène	53
Figure 17 : Indications dans lesquelles l'ibuprofène est recommandé.....	54
Figure 18 : Principaux effets indésirables de l'ibuprofène mentionnés par les répondants....	55
Figure 19 : Réponses apportées au cas de comptoir pédiatrique	56
Figure 20 : Réponses apportées au cas de comptoir dentaire	57
Figure 21 : Antalgique(s) utilisé(s) dans le cas de comptoir n°2.....	59
Figure 22 : Répartition des patients	59
Figure 23 : Age des patients.....	60
Figure 24 : Profession des enquêteurs	60
Figure 25 : Ratio demande spontanée/conseil.....	61
Figure 26 : Questions posées par les équipes officinales lors d'une demande spontanée	62
Figure 27 : Rappel de la posologie au patient ?.....	63
Figure 28 : Attitude du patient lors d'une demande spontanée	63
Figure 29 : Utilisation demandée au patient?.....	64
Figure 30 : Demandes spontanées : indications retrouvées en fonction du médicament	64

Figure 31 : Ratio demande/conseil	65
Figure 32 : Conseil pharmaceutique : symptômes et molécule conseillée ?	66
Figure 33 : Attitude du patient lors d'un conseil pharmaceutique	66
Figure 34 : Posez-vous d'autres questions au patient ?.....	67
Figure 35 : Questions complémentaires posées par l'enquêteur	67
Figure 36 : Conseils complémentaires donnés par l'enquêteur.....	68

Liste des tableaux

Tableau 1 : Pharmacocinétique de l'ibuprofène	21
Tableau 2 : Autres effets indésirables.....	34
Tableau 3 : Objectifs du questionnaire 1.....	41
Tableau 4 : Objectifs du questionnaire 2.....	42
Tableau 5 : Plan d'action et échéancier	44

Liste des annexes

Annexe 1 : Résumé des propriétés pharmacologiques des prostaglandines et par conséquent de l'ibuprofène.

Annexe 2 : Questionnaire 1

Annexe 3 : Questionnaire 2

Annexe 4 : Courrier récapitulatif adressé aux pharmaciens maitres de stage

INTRODUCTION

L'ibuprofène est un médicament appartenant à la famille des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui est largement utilisé aujourd'hui. La disponibilité de l'ibuprofène en pharmacie sans ordonnance permet cette utilisation répandue et sa présence dans de nombreuses armoires à pharmacie familiales. De plus, la pratique de l'automédication, est encouragée par le système de soin afin de réduire les coûts de santé et de désengorger les salles d'attente des urgences et des médecins généralistes [1]. Même si les derniers chiffres publiés montrent une baisse du marché de l'automédication en 2013 par rapport aux années précédentes [2], cette pratique commence à entrer dans les mœurs des français. Ils sont 22% à déclarer acheter des médicaments sans ordonnance au moins 1 fois par mois et cela pour traiter principalement une toux, un rhume, des maux de tête ou des migraines [3].

Par ailleurs, les décrets permettant la vente en ligne et le libre accès par les patients de certains médicaments (dont l'ibuprofène) en font des produits d'autant plus accessibles et banalisent ces médicaments qui peuvent potentiellement engendrer des conduites à risque par leurs consommateurs.

Face à ce constat, le pharmacien ne peut que tenir un rôle primordial afin d'encadrer l'automédication pour à la fois satisfaire à la demande des patients mais surtout leur permettre l'utilisation du médicament en toute sécurité. Nous verrons que de récentes alertes concernant l'ibuprofène remettent en question son profil de sécurité et amènent les professionnels de santé à s'interroger sur les modalités de son utilisation. En effet, le mécanisme d'action anti-inflammatoire de ce médicament est suspecté de retarder la prise en charge de pathologies d'origine infectieuse voire d'en aggraver l'évolution vers un état de surinfection et même parfois de sepsis. Il faut donc être vigilant quant à la dispensation d'ibuprofène face à certains symptômes comme la fièvre, les pathologies ORL ou dentaires [4]. De plus, la fréquence des effets indésirables apparaissant suite à la prise de cet AINS peut également restreindre son utilisation.

Cependant, ce risque iatrogène causé par la prise d'ibuprofène est-il connu et pris en compte par les équipes officinales amenées quotidiennement à délivrer ce médicament ? La délivrance est-elle suffisamment sécurisée ?

La première partie de cette thèse consiste en une description pharmacologique de l'ibuprofène et une revue rapide de ces indications et précautions d'emploi.

La deuxième partie aura pour objectif de faire un état des lieux de la pratique officinale quant à la dispensation d'ibuprofène et le conseil associé mais également d'évaluer la demande spontanée des patients.

Enfin, nous discuterons ces résultats afin de déterminer s'il y a un réel risque au niveau de la dispensation de l'ibuprofène et déterminerons les critères indispensables au pharmacien pour une délivrance de cet AINS en toute sécurité.

PARTIE I : L'IBUPROFENE

I- PHARMACOLOGIE DE L'IBUPROFENE

L'ibuprofène est un dérivé aryl propionique. Il fait partie de la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Au niveau de sa formule chimique, on repère un carbone asymétrique à l'origine de la chiralité de la molécule (figure (fig.) 1). L'ibuprofène a donc un énantiomère S (ou lévogyre) et un énantiomère R (ou dextrogyre). L'énantiomère S présente une plus grande activité pharmacologique que le composé R. Cependant, la plupart des formes commercialisées sont un mélange racémique car la forme R n'est pas toxique pour l'organisme [5].

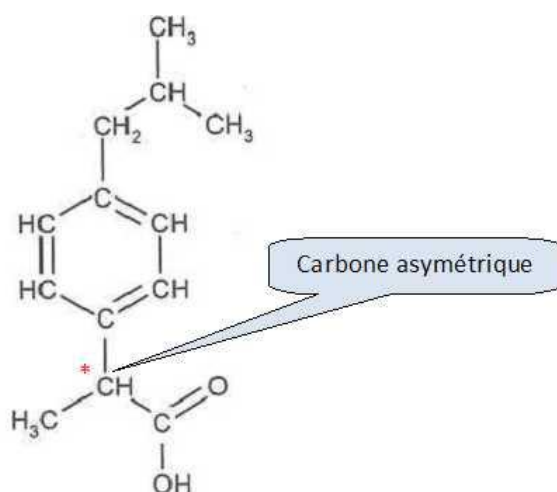


FIGURE 1 : L'IBUPROFÈNE

1) MECANISME D'ACTION ET PROPRIETES

L'ibuprofène agit en inhibant la synthèse des prostaglandines *via* l'inhibition d'une enzyme : la cyclo-oxygénase (COX). En effet, la phospholipase A2 catalyse la réaction d'hydrolyse de la liaison ester des phospholipides membranaires entraînant la formation d'acide arachidonique (AA). La COX va former un complexe avec cet AA précédemment libéré et va catalyser l'oxygénation et la cyclisation de l'AA en prostaglandines G_2 (PGG_2). Cette dernière va également être transformée, sous l'action enzymatique de peroxydases, en PGH_2 , elle-même transformée en prostaglandines (PGD_2 , $PGF_{2\alpha}$, PGE_2), en thromboxane A_2 (TXA_2) ou prostacycline (PGI_2) (figure 2) [6].

Il existe 2 isoformes de COX :

- la COX-1, catalysant la formation des prostaglandines dans un contexte d'homéostasie (prostaglandines impliquées dans la cytoprotection de la muqueuse gastrique et du rein par exemple) ;
- la COX-2, qui est inducible, conduisant essentiellement à la libération de prostaglandines ayant un rôle pathologique (inflammation, fièvre, douleur, ...).

L'ibuprofène appartient aux AINS non spécifiques, inhibant les 2 isoformes de la COX [7].

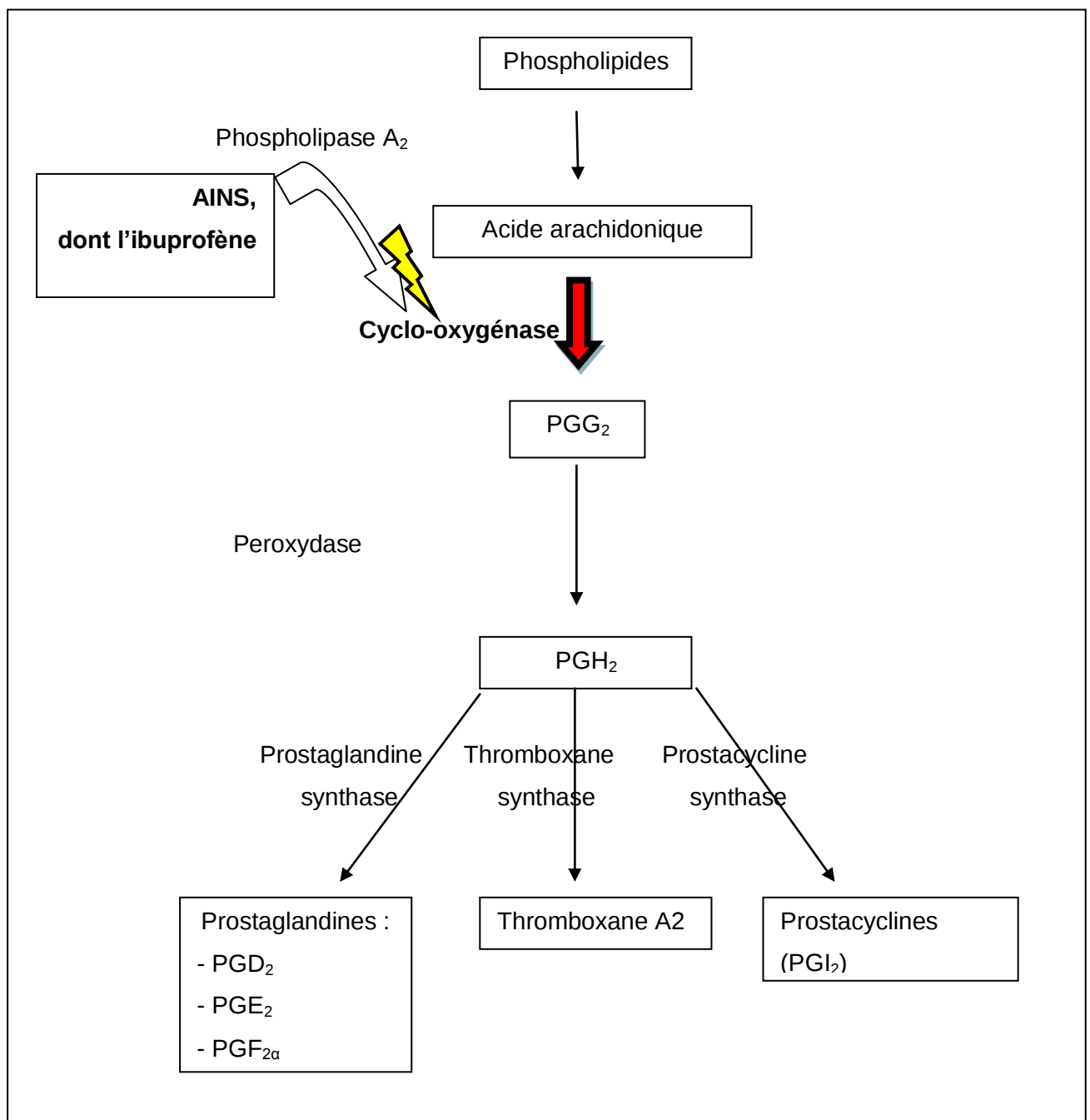


FIGURE 2 : MECANISME D'ACTION DE L'IBUPROFENE [INSPIRE DE 8]

A partir des actions pharmacologiques des prostaglandines, on pourra en déduire celles des AINS (*annexe 1*) [7].

1.1. Action antipyrétique

Lors de l'apparition de la fièvre, le système immunitaire est activé et des facteurs pyrogènes sont libérés dans la circulation sanguine. Ces facteurs font parties de la famille des cytokines et parmi celles-ci on retrouve surtout l'IL-1 et le TNF- α . Elles vont dérégler le thermostat interne en induisant la production de PGE2.

L'ibuprofène a donc une action antipyrétique par inhibition de synthèse de la PGE2. [7, 9]

1.2. Action antalgique

L'initiation d'un message nociceptif provient de la stimulation des terminaisons des fibres C et A δ par des médiateurs endogènes tels que la bradykinine, l'interleukine 1 (IL-1), l'IL-6 ou le Tumor Necrosis Factor α (TNF- α) [1]. La libération de ces cytokines engendre la production de PGE2 et de PGF2 α dont le rôle principal est de sensibiliser les nocicepteurs en abaissant leur seuil de réponse.

L'administration d'ibuprofène lors d'une douleur va permettre d'augmenter le seuil de réponse des fibres C et A δ . Il sera surtout actif sur les syndromes douloureux par excès de nociception (aigus et chroniques). [7]

1.3. Propriétés anti-inflammatoires

Le processus inflammatoire implique une série d'événements immunologiques déclenchée par une agression (infection, chaleur, traumatisme, irradiation, ...) [7]. La réaction inflammatoire se caractérise par des signes locaux associant chaleur, rougeur, douleur et œdème et se déroule en 3 phases :

- la phase d'initiation ou phase vasculaire : libération de facteurs vaso-actifs entraînant une vasodilatation locale, des facteurs chimiotactiques avec une augmentation de la perméabilité capillaire et expression des molécules d'adhérence ;
- la phase d'amplification ou phase cellulaire : recrutement et activation des cellules inflammatoires (polynucléaires neutrophiles (PNN), monocytes, macrophages, mastocytes,...) ;
- la phase chronique ou phase de réparation : dégénérescence tissulaire et fibrose [10].

Au cours de cette réaction inflammatoire, des prostaglandines interviennent. Par exemple, la PGE2 et la PGI2 induisent un érythème et une augmentation du débit sanguin local. Leur sécrétion provoque une vasodilatation synergique avec d'autres médiateurs et une augmentation de la perméabilité vasculaire agissant sur les fibres musculaires lisses des vaisseaux et des cellules endothéliales. Les AINS agissent également sur les PNN en inhibant leur adhérence, le chimiotactisme, l'agrégation cellulaire, la phagocytose et la libération d'anions superoxydes et de radicaux libres [9].

Les prostaglandines participent à certaines phases du processus inflammatoire et l'ibuprofène est surtout actif sur la composante vasculo-exsudative de la réaction [10].

1.4. Action antiagrégante plaquettaire

L'ibuprofène inhibe l'activité plaquettaire sur une courte durée. En effet, le TXA2 est le principal produit dérivé de la voie de l'acide arachidonique retrouvé dans les plaquettes. Il induit de manière très puissante leur agrégation. Par conséquent, son inhibition constitue une manière efficace d'inhiber l'agrégation plaquettaire. Cependant, le TXA2 est très instable et sa demi-vie ne dépasse pas 30 secondes. L'ibuprofène, ayant une action réversible d'inhibition de COX, a donc une action moindre sur le TXA2 et par conséquent sur l'agrégation plaquettaire, contrairement à l'aspirine qui possède une action irréversible et qui est utilisé dans cette indication [7, 9, 11].

2) PHARMACOCINETIQUE

Absorption	Elle est rapide et la concentration sérique maximale est obtenue en 90 minutes après administration par voie orale. Elle est retardée par l'alimentation mais la prise au repas limite l'apparition de lésions gastriques. De plus, l'ibuprofène S-(+) est plus actif que l'énantiomère R-(-). Or, dans l'organisme, une partie de l'ibuprofène R-(-) se transforme en énantiomère S-(+) (environ 63%). Ce ratio augmente lorsque l'ibuprofène est pris en cours de repas, ce qui contrebalance la diminution d'absorption par les aliments [12, 13, 14, 15].
Distribution	Il a été constaté que l'administration d'ibuprofène ne donne pas lieu à des phénomènes d'accumulation. De plus, après la prise d'ibuprofène 400 mg toutes les 6 heures par des femmes allaitantes, la quantité d'ibuprofène retrouvée dans leur lait est inférieure à 1 mg par 24 heures. La prise d'ibuprofène par les femmes allaitantes est donc possible. L'ibuprofène est une molécule fortement liée aux protéines plasmatiques (99%) [11, 12, 14].
Métabolisation	Il est métabolisé au niveau hépatique à 90% sous forme de métabolites inactifs par oxydation. Il n'a aucun effet d'induction ni d'inhibition enzymatique [11, 12].
Élimination	Son excrétion est principalement urinaire après glucurono-conjugaison. Sa demi-vie d'élimination est d'environ de 2 heures [11, 12].

TABLEAU 1 : PHARMACOCINÉTIQUE DE L'IBUPROFÈNE

II- UTILISATIONS DE L'IBUPROFÈNE

De ses propriétés découlent les indications dans lesquelles l'ibuprofène est utilisé. Selon l'indication et la population étudiée, la posologie et les recommandations varient.

1) ÉTATS FEBRILES

La fièvre est un déséquilibre du thermostat interne. On parle de fièvre dès lors que la température corporelle dépasse 38°C [7].

En officine, 3 principes actifs sont disponibles en vente libre et possèdent l'AMM dans le traitement de la fièvre de l'enfant comme de l'adulte. Il s'agit du paracétamol, de l'aspirine et

de l'ibuprofène. Quelle est la place de l'ibuprofène par rapport aux autres molécules ? Quelles sont les recommandations ? [12]

1.1. Chez l'enfant

L'ibuprofène est disponible sans ordonnance sous forme de suspension buvable adaptée à l'enfant et au nourrisson de plus de 3 mois. La posologie recommandée pour traiter les états fébriles de l'enfant est de 20 à 30 mg/kg/j en 3 à 4 prises espacées de 6 à 8 heures [12, 16].

Cependant, des publications posent la question de la sécurité d'emploi de l'ibuprofène chez les enfants, notamment à cause des effets indésirables résultant de la prise de cet anti-inflammatoire et de récentes réactions de surinfections bactériennes dans un contexte de varicelle [17]. Les études de *Leroy et al.* et *d'Annequin et al.* positionnent l'ibuprofène comme étant une molécule au profil de sécurité établi et dont l'efficacité dans le traitement de la fièvre n'est plus à démontrer [18, 19]. Cependant la question « faut-il traiter la fièvre ? » revient régulièrement dans ces articles. En effet, ce que l'on doit rechercher n'est pas l'absence de fièvre mais l'amélioration du confort de l'enfant comme le rappelle la société française de pédiatrie. Or certains enfants, malgré un état fébrile (température supérieure à 38°C) peuvent se comporter tout à fait normalement sans présenter d'inconfort [20]. De ce fait, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), tout comme la société française de pédiatrie recommandent, pour la prise en charge de la fièvre chez l'enfant, d'appliquer des méthodes physiques (aérer la pièce, découvrir et hydrater l'enfant, ...) en première intention lorsque la fièvre est bien tolérée par l'enfant. La prescription d'un médicament antipyrétique ne doit se faire qu'en 2^{ème} intention (ou en 1^{ère} intention si la fièvre est d'emblée mal tolérée). La règle est de ne conseiller qu'un seul médicament antipyrétique, l'alternance de paracétamol et d'ibuprofène, n'ayant pas fait preuve d'une efficacité supérieure, n'est pas justifiée. L'ibuprofène et le paracétamol ont un profil d'efficacité égal dans le traitement de la fièvre, l'aspirine étant de moins en moins utilisée dans cette indication en raison d'une moins bonne tolérance chez l'enfant. Le choix de la molécule utilisée doit donc se faire en tenant compte des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi relatives à celle-ci [20, 21].

1.2. Chez l'adulte

La posologie recommandée pour traiter les états fébriles de l'adulte est de 200 à 400 mg par prise à renouveler si nécessaire toutes les 6 à 8 heures, sans dépasser 1200 mg/j [12].

Ce sont également les contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi qui vont déterminer le choix du principe actif (paracétamol, aspirine ou ibuprofène). Mais en cas de

fièvre prolongée et inexpiquée, il est recommandé de consulter un médecin afin d'en établir la cause [16, 22].

2) MIGRAINE

2.1. Chez l'enfant

La migraine de l'enfant diffère de celle de l'adulte par :

- des crises plus courtes ;
- un caractère souvent bilatéral ;
- des symptômes digestifs souvent au premier plan ;
- une pâleur du visage fréquente [23, 24, 25].

Certains AINS, dont l'ibuprofène, ont l'AMM pour le traitement de la crise migraineuse. L'ibuprofène est l'AINS de 1^{er} choix dans cette indication car c'est celui qui a été le plus étudié. La dose requise chez l'enfant est de 10 mg/kg/prise sans dépasser 40 mg/kg/j. L'utilisation de l'ibuprofène soulève les mêmes problèmes liés aux effets indésirables, d'autant plus que la posologie est plus élevée que celle préconisée dans le traitement de la fièvre. Cependant, le risque d'utilisation répétée et sur une longue durée est moindre car les recommandations suggèrent une prise de l'AINS le plus rapidement possible, dès l'apparition des prodromes et de renouveler la prise 2 heures plus tard si la 1^{ère} s'est avérée inefficace. La dose journalière ne doit donc pas dépasser 2 prises par jour et une réévaluation du traitement est préconisée si le recours à l'ibuprofène est supérieur à 3 fois par semaine [12, 23, 24, 25].

2.2. Chez l'adulte

Chez l'adulte, la migraine se caractérise par les critères suivants (au moins 5 crises doivent répondre à ces critères) :

- la crise migraineuse dure de 4 à 72 heures sans traitement ;
- la céphalée répond à au moins 2 des caractéristiques suivantes :
 - pulsatile
 - unilatérale
 - modérée ou sévère
 - aggravée par les activités physiques du quotidien (montée ou descente d'escaliers par exemple) ;
- durant la céphalée, on observe l'un des caractères suivants :
 - nausées et/ou vomissements

- photophobie et phonophobie ;
- l'examen clinique doit être normal entre les crises.

Les migraines peuvent également être précédées d'auras qui peuvent être visuelles, sensitives, aphasiques ou motrices [23].

Il a été observé que peu de patients migraineux consultent pour ces symptômes et par conséquent, ils sont nombreux à s'automédiquer. Les traitements utilisés ne sont donc pas toujours adaptés à la fréquence ni à la sévérité des migraines de ces patients. En parallèle, l'étude des comportements thérapeutiques des patients migraineux montre une surconsommation d'antalgiques non spécifiques avec souvent, une absence de soulagement de la crise malgré les prises de médicaments répétées [23].

Les antalgiques non spécifiques recommandés dans le traitement de la crise sont :

- les AINS suivants : naproxène, ibuprofène, diclofénac et kétoprofène ;
- l'aspirine seule ou associée au métoclopramide ;
- le paracétamol.

Il est recommandé d'éviter les opioïdes (codéine, tramadol, morphine, ...) pouvant aboutir à des abus médicamenteux voire à un comportement addictif. De plus, ces molécules sont connues pour entraîner des céphalées chroniques quotidiennes par abus médicamenteux [23].

En ce qui concerne l'ibuprofène, la dose recommandée est de 200 à 400 mg à prendre le plus tôt possible dès le début de la crise migraineuse. En revanche, si le patient a besoin de reprendre l'AINS car la première prise ne l'a pas soulagé, une réévaluation du traitement de crise doit être faite et un traitement spécifique pourra être mis en place (triptans) [23].

3) DYSMENORRHEES

La dysménorrhée est essentiellement retrouvée chez les jeunes femmes, durant les premiers jours du cycle menstruel. Les symptômes rencontrés sont des douleurs du bas ventre à type de crampes pouvant associer nausées, vomissements, diarrhée et une grande fatigue. Physiologiquement, on observe une augmentation de la concentration de $\text{PGF}_{2\alpha}$ dans la circulation générale. En effet, cette prostaglandine est un puissant vasoconstricteur de l'utérus, permettant le phénomène de menstruations. On comprend alors facilement que les AINS (et notamment l'ibuprofène) soient indiqués dans cette pathologie car ils vont inhiber la production de $\text{PGF}_{2\alpha}$ et diminuer les symptômes de la dysménorrhée [26, 27].

La posologie recommandée dans cette indication est de 200 à 400 mg par prise sans dépasser 1200 mg/j, durant les premiers jours du cycle menstruel [12].

4) AFFECTIONS DOULOUREUSES D'INTENSITE LEGERE A MODEREE

En 2012, l'Afipa (Association française de l'industrie pharmaceutique pour une automédication responsable) publie le 11^{ème} baromètre de l'automédication. Celui-ci révèle notamment que le segment de l'antalgie arrive en 2^{ème} position sur le marché de l'automédication, derrière celui des voies respiratoires. Il précise aussi que le Nurofen® ainsi que les spécialités Efferalgantab®, Doliprane® et Structum® sont les médicaments contribuant le plus à cette évolution (+5.1% du marché).

Cela montre que la demande à l'officine est importante et l'utilisation de l'ibuprofène grandissante dans ce contexte [28].

L'ibuprofène est un antalgique non opioïde de palier I (palier de l'Organisation Mondiale de la santé (OMS)) qui permet de soulager des douleurs d'intensité faible à modérée [16].

Il y a 2 types de douleur : la douleur aiguë et la douleur chronique (présente depuis plus de 6 mois). Seule la prise en charge de la douleur aiguë sera abordée ici. En effet, la douleur chronique nécessite un suivi particulier et les AINS tel que l'ibuprofène ne sont pas recommandés en traitement de fond de ces douleurs mais doivent être prescrits en cure courte. Ils sont donc mieux adaptés au traitement d'une douleur aiguë [22, 29].

4.1. Affections douloureuses d'origine traumatologique

4.1.1. Au niveau ligamentaire

La lésion ligamentaire, plus communément appelée « entorse » peut toucher différents sites de l'organisme (cheville, genou, vertèbre, ...). Celle-ci survient la plupart du temps au cours d'un effort physique. La prise en charge immédiate sera d'arrêter l'activité, d'appliquer de la **G**lace, de mettre au **R**epos et **É**lever la partie touchée, puis **C**omprimer pour éviter l'œdème (protocole GREC) [30]. L'entorse entraîne une douleur qui peut être prise en charge, dans un premier temps, par l'application de glace puis par un traitement médicamenteux, si besoin. Dans les entorses bénignes, les antalgiques de palier I peuvent suffire (paracétamol, AINS). Sinon, le médecin peut être amené à prescrire des antalgiques de palier II voire III. Les AINS peuvent également être utilisés par voie cutanée. Cependant, le paracétamol reste l'antalgique de choix car les AINS n'ont pas démontré leur supériorité par rapport au paracétamol [31].

4.1.2. Au niveau musculaire

Les affections d'origine traumatique touchant le muscle peuvent aller d'une simple courbature à une rupture partielle voire complète du muscle qui est l'atteinte la plus préoccupante. Ces affections musculaires surviennent également au cours d'un effort physique. La prise en charge immédiate sera la même que pour une atteinte ligamentaire (protocole GREC) [30]. Pour la prise en charge de la douleur générée par la lésion, les antalgiques de palier I sont indiqués en première intention et les AINS peuvent être administrés même s'il n'existe pas de consensus [32, 33].

4.1.3. Au niveau osseux

Au niveau osseux, il peut s'agir de fracture ou de luxation qui peuvent toucher tous les os de l'organisme. Quelque soit la partie atteinte, il faut immobiliser la partie lésée et une consultation médicale est toujours nécessaire [30]. Les luxations se réduisent par chirurgie et les fractures peuvent aussi nécessiter des opérations chirurgicales. Dans tous les cas, la douleur du patient est évaluée par l'équipe soignante et l'antalgique est prescrit en fonction de l'intensité de la douleur (palier I à III) [22].

4.2. Affections douloureuses d'origine dentaire

Une douleur au niveau dentaire peut être d'origine multiple (dentino-pulpaire, parodontale, traumatique, iatrogène). Il est donc indispensable d'orienter son patient vers une consultation dentaire afin de traiter la cause (détartrage, avulsion dentaire, geste technique effectué par le dentiste). Cependant, en attendant sa consultation, le patient veut soulager la douleur générée par son problème dentaire [34].

Face à cette demande à l'officine, il est recommandé de conseiller en première intention du paracétamol (antalgique de palier I) voire un antalgique de palier II (codéine + paracétamol) et d'éviter la délivrance d'ibuprofène. En effet, plusieurs publications évoquent que l'ibuprofène serait susceptible de masquer les signes d'une éventuelle infection et ainsi, d'en retarder le diagnostic et la prise en charge, favorisant alors une surinfection. Le service d'ORL de l'hôpital Lariboisière à Paris a étudié une cohorte de 130 cas de cellulites extensives du cou sur ces 5 dernières années. Trente cinq pour cent (35%) des cas avaient une origine dentaire et 55% une cause pharyngée. Ils ont également mis en évidence qu'au moment du diagnostic, 34% des patients étaient déjà sous AINS et que l'évolution de ce foyer primitif vers une cellulite s'est faite en 5 à 7 jours. L'arrivée à l'hôpital s'est faite en moyenne, une semaine après le début des signes cliniques. L'auteur conclue que la prise en charge spécialisée est tardive et impose par la suite un traitement médicochirurgical plus

lourd pour le patient. En revanche, elle ne conclut pas sur le rôle favorisant ou non des AINS dans ce contexte mais en fait seulement le constat [35].

Muster D., dans son article sur les anti-inflammatoires, ainsi que la Société Francophone de médecine et chirurgie buccale, rappellent également qu'il est préférable de ne pas utiliser les AINS dans les infections d'origine dentaire [4, 36].

4.3. Affections douloureuses d'origine ORL

Seront abordées dans ce paragraphe les pathologies ORL infectieuses courantes telles que l'angine, la rhinopharyngite, l'otite et la sinusite. Ces pathologies, affectant les voies respiratoires hautes, génèrent des douleurs (maux de gorge, maux de tête, douleur auriculaire).

Pour soulager ces douleurs, il est recommandé de délivrer du paracétamol en première intention car les AINS n'ont pas démontrés une efficacité supérieure à celui-ci dans ces pathologies. De plus, les AINS seraient susceptibles de masquer les signes de l'infection et d'en retarder le diagnostic et la prise en charge, favorisant une surinfection de la même manière que dans les infections d'origine dentaire. En effet, l'étude de l'hôpital Lariboisière exposée précédemment, relevait que 55% des cas de cellulites extensives du cou avaient pour origine une cause pharyngée [35]. Une autre étude, menée au CHU de Nantes incluant 34 cas de phlegmons périamygdaliens, avait pour objectif notamment d'évaluer l'exposition aux anti-inflammatoires antérieure au diagnostic, dans un contexte où les phlegmons périamygdaliens sont en nette recrudescence ces dernières années (8000 en 2002 contre plus de 10 000 en 2005). L'étude révèle que 59% des patients avaient au préalable reçus un traitement AINS, dont l'ibuprofène qui est le plus utilisé. Cependant, elle ne permet pas d'incriminer de façon formelle les AINS dans la survenue de ces complications mais invite les prescripteurs et les dispensateurs à être vigilants dans leur utilisation des AINS dans un contexte infectieux [37].

Enfin, l'Afssaps, dans ces recommandations de bonne pratique de 2011, rappelle que les AINS n'ont pas d'intérêt dans la prise en charge des pathologies ORL (angine, rhinopharyngite, ...) [38, 39].

5) PATHOLOGIES RHUMATOLOGIQUES

Les pathologies rhumatologiques englobent de nombreuses maladies dont certaines présentent un processus inflammatoire. Ces pathologies évoluent la plupart du temps sur un mode chronique (rhumatisme inflammatoire chronique). Ce sont dans ces types de pathologies inflammatoires chroniques que les AINS, dont l'ibuprofène, seront indiqués. Ils

sont souvent prescrits en cure courte, pris à la demande du patient en cas de crise inflammatoire. En revanche, les pathologies rhumatismales se rencontrent très fréquemment chez la personne âgée ce qui pose problème en cas de traitement au long cours par AINS [40]. En effet, le risque d'effets secondaires digestifs est d'autant plus fréquent avec l'âge et les patients de plus de 65 ans seront considérés « à risque » [9]. De plus, les pathologies inflammatoires requièrent des posologies d'AINS plus élevées qu'à doses antalgiques (> 1200 mg/j pour l'ibuprofène). De même, les effets indésirables au niveau rénal, cardiaque (déséquilibre de l'HTA), sont plus susceptibles de se développer chez un sujet âgé, souvent polymédicamenté. Il conviendra alors d'évaluer la balance bénéfice/risque et les antécédents (digestifs, rénaux, cardiaques, ...) du patient avant d'instaurer le traitement et d'en effectuer une surveillance régulière. La survenue d'un de ces effets indésirables devra conduire à un arrêt du traitement anti-inflammatoire. En effet, les AINS ne représentent qu'un traitement symptomatique et ne retardent en rien l'évolution de la maladie [40, 41].

III- MODALITÉS D'UTILISATION

1) CONTRE-INDICATIONS

1.1. Contre-indications absolues

Les contre-indications absolues doivent être systématiquement recherchées avant toute délivrance d'ibuprofène. Elles mettent en jeu le pronostic vital du patient. En tout premier lieu, il convient de rechercher une éventuelle hypersensibilité à la molécule, puis de questionner le patient sur ses antécédents notamment d'ulcère gastro-duodéal (UGD) ou d'hémorragie digestive en ce qui concerne le risque iatrogène connu au niveau digestif. Des antécédents d'insuffisance cardiaque sévère ou non contrôlée, hépatique sévère ou encore rénale sévère sont également des contre-indications absolues à la prise d'ibuprofène. Devant tout terrain hémorragique, il convient de refuser la délivrance ainsi que devant des antécédents d'asthme sous ibuprofène ou encore en présence d'un patient atteint d'un lupus érythémateux disséminé. La prise d'ibuprofène est formellement contre-indiquée à partir du 6^{ème} mois de grossesse (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (SA)) [4, 11, 12, 16, 41].

1.2. Contre-indications relatives

Il n'est pas recommandé de conseiller l'utilisation de l'ibuprofène avant le 6^{ème} mois de grossesse sans avis médical. En revanche, l'utilisation de cette molécule au cours de l'allaitement est possible. De même, l'administration d'ibuprofène lors d'un épisode de varicelle n'est pas recommandée [11, 12, 16, 36, 42].

2) INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

L'ibuprofène, par son mécanisme d'action, va interférer avec de nombreux autres médicaments. La première règle est de ne pas associer 2 AINS, y compris l'aspirine à dose anti-inflammatoire, ce qui augmenterait le risque de survenue d'effets indésirables. Il n'est pas recommandé d'associer un AINS avec une corticothérapie par voie générale au long cours ce qui entraînerait une majoration du risque de troubles digestifs [4, 11, 41].

L'association ibuprofène et anticoagulant oral (anti-vitamine K (AVK)) est susceptible de majorer le risque hémorragique par compétition et déplacement de l'anticoagulant sur ses sites de fixations (albumine), entraînant une augmentation de la fraction libre circulante et donc de la dose d'AVK dans le sang. Si l'association s'avère indispensable, il conviendra de doser l'INR de façon plus régulière afin d'adapter la posologie de l'AVK, si besoin. Il en est de même avec l'association de l'ibuprofène avec les antiagrégants plaquettaires (y compris avec l'aspirine) où cela entraîne la majoration du risque hémorragique surtout au niveau digestif [4, 11, 12, 41].

La prise concomitante d'ibuprofène et d'un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRSS) ou de déférasirox peut également augmenter le risque d'hémorragie digestive [11, 12, 41].

Il faut être prudent face à l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), d'un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II (ARA II) ou d'un diurétique avec l'ibuprofène, qu'on peut notamment retrouver chez la personne âgée. En effet, les AINS, en inhibant la fonction vasodilatatrice des PG au niveau rénal, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire, cet effet étant majoré lors d'une association avec les classes de médicaments cités précédemment qui perturbent le bilan hydrique et électrolytique. L'apparition d'une insuffisance rénale aiguë est également majorée chez un patient déshydraté qui prend de l'ibuprofène [4, 11, 12, 41].

L'association d'ibuprofène avec des médicaments hyperkaliémiants tels que les IEC, ARA II, héparines, ciclosporine, tacrolimus, triméthoprime, diurétiques épargneurs potassiques, sels de potassium, ... est à surveiller [11, 12, 16, 41].

L'ibuprofène peut engendrer une diminution de l'excrétion rénale de certains médicaments (d'autant plus si la personne a une clairance à la créatinine < 80 ml/min) comme c'est le cas avec le lithium (médicament à marge thérapeutique étroite), le pemetrexed, et le méthotrexate (utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine). Cela engendre une augmentation des taux circulants de ces molécules et ainsi, majore leur toxicité. L'association avec le méthotrexate entraîne également un phénomène de compétition avec

l'ibuprofène sur les sites de fixation aux protéines plasmatiques et un déplacement du méthotrexate majorant notamment sa toxicité hématologique [11, 12].

L'ibuprofène, chez une personne hypertendue et traitée, est susceptible de réduire l'effet hypotenseur du traitement par inhibition des PG vasodilatatrices rénales ainsi que par un mécanisme de rétention hydrosodée pouvant également déséquilibrer une HTA auparavant stabilisée (de plus, les formes effervescentes, apportant des ions sodium, sont à éviter dans ce cas) [12].

Tous les topiques gastro-intestinaux diminuent la résorption de l'ibuprofène par voie orale. Il est alors recommandé de laisser un intervalle de 2 heures minimum entre les prises [12, 16].

Enfin, dernier point sur la question de l'association ibuprofène et dispositifs intra-utérin au cuivre (DIU). Cette question se pose depuis longtemps mais qu'en est-il de cette association ?

D'une part, les DIU au cuivre entraînent une contraception chez la femme par un mécanisme inflammatoire local de l'endomètre empêchant la nidation de l'ovocyte et d'autre part, l'ibuprofène, anti-inflammatoire, pourrait inhiber la réaction inflammatoire induite par le stérilet et par conséquent annuler son effet contraceptif.

Cependant, les DIU au cuivre agissent également et principalement par une action cytotoxique du cuivre sur les spermatozoïdes, inhibant ainsi la fécondation [43].

Il est donc possible de prescrire ou de conseiller l'ibuprofène chez des femmes ayant un DIU au cuivre. Les AINS ont même démontré leur efficacité sur la réduction des saignements liés à la pose d'un DIU [44, 45].

3) EFFETS INDESIRABLES DE L'IBUPROFENE

L'ibuprofène est largement utilisé mais son utilisation est limitée par ses effets indésirables, notamment au niveau digestif [4, 46]. Seront développés ici les effets indésirables de l'ibuprofène les plus fréquemment décrits dans la littérature.

3.1. Au niveau digestif

Ces effets indésirables sont dus à l'inhibition des PG dont certaines sont protectrices de la muqueuse digestive. Ce sont les effets indésirables les plus fréquents lors d'un traitement par ibuprofène. En France, selon les travaux du CREDES, il y aurait eu en 2001, 25 à 30 millions de prescriptions d'AINS non sélectifs en France, mais le bénéfice attendu de ce traitement est contrebalancé par la fréquence des effets indésirables gastro duodénaux. Ces effets iatrogènes peuvent s'observer à tous les niveaux de l'appareil digestif (œsophage,

estomac, intestin grêle et colon) mais à des fréquences et des degrés de gravité variables [47].

La survenue de symptômes dyspeptiques est fréquemment rapportée avec l'ibuprofène mais l'étude de *Merle et al.* montre que le risque de symptômes dyspeptiques lors d'un traitement par AINS est présent lors d'un traitement au long cours mais mal connu lors d'une prise ponctuelle. En revanche, ces manifestations dyspeptiques ne sont pas prédictives de l'existence de lésions endoscopiques, ni de la survenue de complications gastro-duodénales graves [47].

La prise d'AINS peut exposer à un risque de lésions endoscopiques asymptomatiques qui peut apparaître dans les premiers jours de traitement mais qui passe inaperçu pour le patient et a donc peu d'intérêt d'être dépisté pour un traitement de courte durée. Ce qui pose le plus de problème est le risque d'ulcère gastro-duodéal symptomatique non compliqué voire compliqué (hémorragie digestive, perforation ou sténose gastro-duodénale). Ce risque est non négligeable et impacte la qualité de vie des patients ainsi que l'observance du traitement et le coût global de la prise en charge. On note cependant que le risque d'ulcère gastrique est 2 fois plus important que le risque d'ulcère duodéal. Dans l'étude CLASS, comparant, chez 8059 patients, le célécoxib à l'ibuprofène 2400 mg/j et au diclofénac 150 mg/j, la fréquence des ulcères symptomatiques non compliqués était de 1,64 pour 100 patients-années alors que celle des ulcères gastroduodénaux compliqués était de 1,4 pour 100 patients-années [47].

Cependant, le risque de survenue de ces effets indésirables digestifs dépend de plusieurs facteurs dont le premier est l'AINS utilisé. En effet, l'ibuprofène fait partie des AINS non sélectifs les mieux tolérés en raison de sa demi-vie courte (2 heures) et des doses souvent faibles utilisées (notamment en automédication) par rapport aux posologies plus importantes d'autres AINS [4, 47].

Il faut aussi tenir compte de la posologie car il existe une relation effet/dose c'est-à-dire une relation directe entre la dose utilisée et l'apparition des lésions au niveau digestif. En pratique, il est recommandé de prescrire les AINS à la dose minimale efficace, quelle que soit la molécule choisie [4, 41, 47].

La durée d'utilisation est un facteur important : plus la durée d'utilisation est longue, plus le risque augmente. Cependant, l'étude de *Merle et al.* a rapporté que le risque de complications ulcéreuses était plus élevé au cours du premier mois de traitement et diminuerait ou en tout cas ne s'aggraverait pas ensuite (mais ces études ne disent pas si le risque diminue par l'arrêt d'un traitement finalement mal toléré !). En revanche, ce qu'il faut retenir, c'est le moindre risque d'apparition de symptômes digestifs lors de cures courtes

(moins de 10 jours par mois). Il faut donc conseiller une durée d'utilisation de l'ibuprofène la plus courte possible [47].

L'âge est également à prendre en considération car des études épidémiologiques ont montrée de façon constante une augmentation du risque de complications digestives lors d'un traitement par AINS avec l'âge. En effet, l'âge supérieur à 60 ans majore le risque de toxicité digestive des AINS d'un facteur 2 à 3,5 [46].

Il paraît évident que la prise simultanée de 2 AINS expose à un risque plus élevé de complications digestives sévères [4, 41, 47].

Le risque de complications gastro-duodénales associé à la prise d'AINS en automédication a été très peu étudié. En revanche, l'enquête de *Merle et al.* évoque l'absence de complications associées à l'ibuprofène à la dose inférieure à 1200 mg/j correspondant aux pratiques de l'automédication [47].

Enfin, une consommation excessive d'alcool et de tabac augmente le risque de complications gastro-duodénales [47].

3.2. Au niveau cutané

Les effets indésirables au niveau cutané restent très rares sous ibuprofène (< 1/10 000 cas) [12]. Néanmoins, on peut répertorier des réactions cutanées à type de rash, prurit, œdème, urticaire et aggravation d'urticaire chronique, pouvant être lié à une réaction d'hypersensibilité individu dépendante, mais également des syndromes de Stevens-Johnson ou de Lyell qui sont des éruptions bulleuses d'évolution potentiellement létale pour le patient [11, 12]. De plus, l'ANSM, suite à une enquête de pharmacovigilance lancée en 2004, recommande de ne pas administrer d'AINS (dont l'ibuprofène) chez les patients atteints de varicelle et plus particulièrement chez les enfants. En effet, des cas de surinfections bactériennes des tissus mous ont été rapportées (abcès cutanés, cellulite, fasciite et fasciite nécrosante, infection et nécrose cutanées, pyodermite et pyodermite gangréneuse). Les taux de notification auprès des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) ont montré que ces manifestations cutanées étaient exceptionnelles et la responsabilité des AINS quant à la survenue de ces effets indésirables n'est ni exclue ni affirmée. Cependant, par mesure de précaution et devant la gravité de ces manifestations, le RCP des AINS concernés a été modifié et ainsi, la fièvre et la douleur induite par la varicelle doivent être prises en charge par le paracétamol et les mesures physiques visant à diminuer la température corporelle [42, 48].

3.3. Au niveau rénal

La survenue d'insuffisance rénale aiguë sous ibuprofène a lieu principalement lorsque le maintien de la perfusion rénale est sous la dépendance du système rénine-angiotensine-aldostérone et des PG vasodilatatrices. Autrement dit, elle survient chez des patients ayant des facteurs de risque qui sont à l'heure actuelle bien connus (cirrhose, insuffisance cardiaque, hypovolémie, sepsis, traitement par diurétiques, IEC ou ARA II, personne âgée de plus de 75 ans, néphropathie lupique, syndrome néphrotique). L'atteinte rénale est de type fonctionnelle et se fait par inhibition de la synthèse des PG et les atteintes rénales organiques (néphrite interstitielle aiguë, nécrose papillaire, atteintes glomérulaires, IRC), toxiques ou immuno-allergiques restent très exceptionnelles [49]. Une enquête nationale de pharmacovigilance menée par l'AFSSAPS a regroupé tous les cas d'effets secondaires rénaux graves sous AINS notifiés entre janvier 1995 et décembre 2002. Pour l'ibuprofène, il en ressort que l'IRA fonctionnelle est probablement dose-dépendante. Cependant, la dose seuil provoquant une atteinte rénale n'est pas établie. Les patients ayant développé une IRA cumulaient plusieurs facteurs de risques (patients âgés, antécédents cardiaques et rénaux). Enfin, selon les données EPPM (données de l'étude permanente de la prescription médicale, ex-DOREMA), il y a une très large prescription des AINS par les médecins généralistes et le nombre de cas d'atteinte rénale signalés est très faible en regard du nombre de boîtes dispensées. Néanmoins, il est indispensable de dépister la présence des facteurs de risque d'atteinte rénale au moment de l'interrogatoire du patient lors d'un conseil pharmaceutique [50].

3.4. Autres effets indésirables

La prise d'AINS est susceptible d'engendrer d'autres effets indésirables non cités précédemment. Ils sont regroupés dans le tableau ci-dessous et classés par fréquence d'apparition (la liste n'est pas exhaustive) [4, 11, 12].

Fréquents	Peu fréquents	Rares ou exceptionnels
- Ulcère gastro-duodéal - Nausées, vomissements - Gastralgie - Dyspepsie - Troubles du transit	- Rash cutané - Réaction d'hypersensibilité avec démangeaison et urticaire - Troubles digestifs compliqués (stomatite ulcéreuse, UGD avec hémorragie ou perforation) - Poussées de colite ou de maladie de Crohn - Somnolence, maux de tête, étourdissement - Agitation, irritabilité	- Vertiges, céphalées - Syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson - Complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle - Méningite aseptique - Hypersensibilité généralisée - Asthme, bronchospasme, dyspnée - Anémie, agranulocytose - Troubles de la vision - Acouphènes - Œsophagite - Pancréatite - Hépatite (avec élévation des transaminases) - Troubles rénaux - Hypertension artérielle - Troubles cardiaques - Troubles psychiatriques, dépression - Alopécie

TABEAU 2 : AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

4) RISQUE IATROGENE

On parle de **iatrogénie médicamenteuse** ou **d'événement iatrogène médicamenteux** (EIM) dès lors que la prise d'un ou plusieurs médicaments entraîne une manifestation clinique indésirable pour le patient. Les **effets indésirables** qui sont définis comme étant « une réaction nocive et non voulue à un médicament aux posologies normalement utilisées chez l'homme » (OMS, 1972), font partie des EIM, mais cette notion est plus large et

englobe également la notion d'**erreur médicamenteuse**, liée à un dysfonctionnement dans le circuit du médicament, de sa conception, en passant par sa dispensation jusqu'à la prise par le patient [51, 52].

Les effets indésirables cités précédemment et liés spécifiquement à la prise d'ibuprofène font partie du risque iatrogène de ce médicament. Ils peuvent être minimisés par des modalités de prise particulières précisées au patient par le pharmacien lors de la délivrance d'ibuprofène. Par exemple, la prise de l'anti-inflammatoire au milieu du repas permet de limiter l'apparition de douleurs gastriques [4, 12, 16]. Ces effets indésirables sont recensés durant les essais cliniques du médicament, avant sa mise sur le marché puis ce sont les CRPV qui ont pour mission de recueillir les effets indésirables mais aussi les erreurs médicamenteuses, après la mise sur le marché. Il est du devoir de tout professionnel de santé (médecin, pharmacien, dentiste, sage-femme, ...) de notifier les effets indésirables relatés par leurs patients au CRPV de leur région [53]. C'est ainsi que des cas liés à une prise d'ibuprofène ont été relevés par les CRPV mentionnant des tableaux de surinfections bactériennes à point de départ ORL, cutané ou dentaire, imposant aux professionnels de santé une vigilance particulière quant à l'utilisation d'ibuprofène dans ces contextes. Des exemples de cas notifiés auprès de CRPV viennent illustrer ce risque.

- 1^{er} cas : Aureline, 5 ans, souffre d'une varicelle avec fièvre et lésions inflammatoires pelviennes traitée par antiseptiques locaux et **ibuprofène 400 mg/j** prescrits par le médecin traitant. Quarante-huit heures plus tard, elle est admise aux urgences pédiatriques devant l'aggravation du tableau clinique : fièvre à 39°C, lésions œdémateuses, érythémateuses et bulleuses, présence d'une lésion nécrotique et d'une infiltration sous-cutanée. Le diagnostic de dermo-hypodermite bactérienne avec fasciite nécrosante est posé et l'enfant est rapidement mise sous antibiothérapie (vancomycine + céfotaxime + métronidazole). Malgré cette triple association d'antibiotiques, les lésions s'étendent à J5 et la fièvre persiste. L'apyrexie est obtenue à J20 et les lésions sont cicatrisées à J40. [54] De nombreux cas similaires de complications de varicelle avec prise d'ibuprofène chez l'enfant ont été rapportés aux CRPV ces dernières années amenant les autorités de santé à proscrire l'utilisation de l'AINS en cas de varicelle et à modifier le RCP de l'ibuprofène [48].
- 2^{ème} cas : Une femme de 75 ans, sans antécédent particulier, est hospitalisée en urgence dans un service ORL pour une dysphagie avec dyspnée et trismus. A l'interrogatoire elle mentionne souffrir d'une pharyngite depuis quelques jours qu'elle soigne elle-même avec de **l'ibuprofène** (posologie non relatée). Le scanner met alors en évidence des collections cervicales nécessitant une

chirurgie puis une antibiothérapie et se compliquant quelques jours plus tard par une extension médiastinale. La durée de son hospitalisation dura plus de 2 mois. Les ORL français ont constaté de nombreux cas d'infections compliquées comme celui-ci ces dernières années. Les AINS sont souvent incriminés mais leur rôle n'est pas clairement démontré, ne donnant pour le moment pas lieu à une modification de leur RCP [55].

- 3^{ème} cas : un homme de 47 ans alcoolotabagique est admis aux urgences pour une infection buccofaciale sévère. Il dit s'automédiquer depuis 7 jours avec de **l'ibuprofène** (posologie non relatée) pour des odontalgies fébriles. Le patient est fébrile et l'examen révèle au niveau de la région maxillaire droite, un volumineux abcès qui va évoluer vers une fistulisation et se compliquer d'une nécrose cutanée. Une antibiothérapie est instaurée. L'infection buccodentaire de ce patient s'est compliquée vers une cellulite faciale extensive avec septicémie à *Peptostreptococcus*. De-même, le rôle de l'ibuprofène dans l'évolution de cette infection à point de départ dentaire est soulevé et discuté à travers ce cas [56].

Ces 3 cas ont en commun une complication d'infection bactérienne ou virale à point de départ ORL, dentaire ou cutané avec prise d'ibuprofène en automédication ou sur prescription d'un médecin.

Pour les cas de varicelle notifiés, cela à engendré une modification du RCP de l'ibuprofène, invitant les professionnels de santé à ne pas utiliser cet AINS chez les enfants atteints de varicelle [42, 48]. En ce qui concerne les autres cas à point de départ ORL ou dentaire, ces notification n'ont pas engendré à ce jour de modification du RCP de l'ibuprofène.

On observe une banalisation de l'automédication qui est en cours actuellement en France, de part la mise à disposition en libre accès à l'officine et la vente sur internet. Devant ce constat, le pharmacien est-il conscient de ce risque iatrogène ? Avant la délivrance de ces médicaments, recueille-t-il l'ensemble des informations nécessaires auprès du patient pour sécuriser la prise médicamenteuse ?

VI – L'IBUPROFÈNE EN VENTE LIBRE

En pharmacie, on peut distinguer 2 types de médicaments : les médicaments listés qui sont sur prescription médicale obligatoire (PMO), remboursables ou non. Les médicaments hors liste ou sur prescription médicale facultative (PMF) qui peuvent être ou non remboursables. Dans ce dernier cas, les médicaments font partie des médicaments OTC (Over The

Counter). Dans le cadre de l'automédication, seuls les médicaments PMF sont proposés aux patients [57].

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire disponible dans les officines avec ou sans prescription médicale. Il fait donc partie à la fois, des médicaments PMO pour certains conditionnements et des médicaments PMF, pour d'autres. Ici, seuls les produits PMF concernent notre étude. Différentes formes galéniques sont proposées ainsi que de nombreuses spécialités. En effet, il existe 68 spécialités PMF (hors liste) contenant de l'ibuprofène dont 58 spécialités par voie orale (comprimés secs ou effervescents, gélules, sirops, capsules) et 10 par voie cutanée (gel) [12]. Dans la suite de l'exposé, nous nous intéresserons exclusivement aux spécialités administrées par voie orale.

1) UTILISATION DE L'IBUPROFENE EN VENTE LIBRE EN QUELQUES CHIFFRES

Selon une enquête réalisée en 2012 par l'Afipa (association française de l'industrie pharmaceutique pour une automédication responsable) par la méthode des quotas (462 questionnaires exploitables), il en résulte que 70,5% des individus déclarent acheter entre 1 à 6 fois par an un médicament sans ordonnance et 60,5%, réutiliser ceux dont ils disposent dans leur armoire à pharmacie. Même si le nombre de participants reste moindre, on peut penser que nombreux sont les français qui agissent de la sorte. Il faut donc être vigilant, en tant que pharmaciens d'officine, aux pratiques d'automédication de nos patients [58].

De plus, le baromètre Afipa de 2012, montre que le leader de l'OTC strict en nombre de boîtes vendues est le Nurofen® du laboratoire Reckitt Benckiser Healthcare et que le marché de l'antalgie fait partie du top 3 des marchés les plus importants de l'automédication [28].

D'autre part, dans l'enquête réalisée par l'IPSOS pour le Leem sur 1002 personnes, 64% des répondants déclarent qu'en dehors des informations données par le médecin ou le pharmacien, ils vont chercher des informations supplémentaires sur la notice (48%) et/ou sur internet (46%). Vingt deux pourcent (22%) des français achètent un médicament sans ordonnance au moins une fois par mois et ce sont principalement des médicaments contre la toux, le rhume (65%) ou pour traiter des maux de tête ou migraines (59%) [3].

Selon le Leem, le marché de l'automédication représente 6,4% du marché des médicaments [59].

L'ensemble de ces chiffres recueillis montre non seulement que la pratique de l'automédication en France est devenue une pratique courante mais que l'ibuprofène tient une place importante dans les armoires à pharmacie des français. De plus, les patients vont

régulièrement rechercher des informations supplémentaires sur internet ainsi que sur la notice du médicament. [3, 58].

PARTIE II : ENQUETE AUPRES DES OFFICINES DE LA REGION

I- INTRODUCTION

L'ibuprofène est une des molécules les plus demandées et les plus vendues en officine. En effet, selon les données de l'AFIPA 2012, la marque Nurofen® arrive en 3^{ème} position des ventes en volume en officine juste derrière le Doliprane® et l'Effergal® mais arrive en tête du top 10 des marques d'OTC strict, en volume. Ces chiffres prouvent que l'ibuprofène fait partie des médicaments régulièrement utilisés en automédication par la population française [28].

L'objectif de cette étude est :

- d'une part, d'évaluer la fréquence de la demande spontanée d'ibuprofène par les patients ;
- d'autre part, de savoir si l'ibuprofène est actuellement délivré dans des conditions de sécurité optimales (connaissance du patient, de sa pathologie et conseils adéquats).

II- MATERIEL ET METHODES

1) ÉLABORATION DES QUESTIONNAIRES

Deux questionnaires ont été proposés afin de :

- faire un état des lieux des connaissances générales des équipes officinales sur l'ibuprofène ;
- d'évaluer la fréquence des demandes spontanées d'ibuprofène comparées à celle de paracétamol (enquête un jour donné).

Le questionnaire n°1 (*Annexe 2*) porte sur des généralités sur l'ibuprofène. Neufs items sont déroulés. Le tableau 3 donne par question les objectifs voulus.

Items	Objectifs
1 et 2	Connaître la profession du répondant et la situation géographique de la pharmacie.
3	Hiérarchiser la demande d'ibuprofène par type de pathologies.
4	Déterminer la posologie couramment recommandée par les équipes officinales lors d'un conseil d'ibuprofène.
5 et 6	Connaitre l'attitude adoptée par la personne délivrant l'ibuprofène face à la demande spontanée d'un patient et s'il lui est arrivé de refuser d'en délivrer et dans quels cas.
7	Savoir si la personne connaît les indications dans lesquelles l'ibuprofène est recommandé et indirectement, dans lesquelles il ne l'est pas.
8	Cerner les principaux effets indésirables de l'ibuprofène selon les équipes officinales (question ouverte).
9	Déterminer la démarche adoptée par les officinaux et les conseils apportés, à l'aide de cas de comptoirs.

TABLEAU 3 : OBJECTIFS DU QUESTIONNAIRE 1

Le questionnaire n°2 (*Annexe 3*) a été renseigné sur une journée donnée, au choix du pharmacien dans chaque officine, initialement dans la semaine du 2 au 7 décembre 2013. Durant cette journée, un formulaire était renseigné par un membre de l'officine à chaque délivrance (hors prescription) d'une spécialité contenant soit du paracétamol et exclusivement du paracétamol, soit d'une spécialité contenant exclusivement de l'ibuprofène (étaient exclues de l'étude les spécialités type Fervex® ou Rhinadvil®, composées d'une association de principes actifs). L'objectif de cette enquête est d'une part, d'évaluer la fréquence de la demande d'ibuprofène versus paracétamol en conseil et d'autre part, d'évaluer l'attitude des équipes officinales face à cette demande spontanée ou lors d'un conseil de leur part.

Ce questionnaire commence par une première partie de 4 items, identiques pour chaque délivrance puis se décline en 2 parties distinctes :

- dans le cadre d'une demande spontanée du patient
- dans le cadre d'un conseil de la part de l'équipe officinale.

Le tableau 4 donne par question les objectifs voulus.

Items partie commune	Objectifs
1	Connaître la profession du répondant.
2, 3 et 4	Renseigner le sexe, l'âge, le poids du patient pour les enfants.
5 et 6	Connaitre la composition de la spécialité délivrée (paracétamol ou ibuprofène) et savoir s'il s'agissait d'une demande spontanée du patient ou bien d'un conseil de la part du répondant.
Items partie « demande spontanée »	Objectifs
1	Savoir si la personne pose des questions à son patient afin d'en savoir plus.
2 et 3	Savoir si l'officinal rappelle la posologie du médicament à son patient et si oui, quelle a été la réaction du patient (permet de savoir si le patient est réceptif).
4	Savoir si le professionnel de santé sait dans quelle indication le patient utilise cette spécialité (question ouverte)
Items partie « conseil du professionnel de santé »	Objectifs
1	Décrire les symptômes évoqués par le patient. Permet indirectement de savoir dans quelle indication le professionnel donne plutôt l'un ou l'autre des principes actifs. Question ouverte
2 et 3	Même items que précédemment pour savoir si la personne a bien rappelé la posologie du médicament et si oui, quelle a été la réaction de son patient.
4 et 5	Savoir si la personne a eu besoin de poser d'autres questions à son patient et si elle a apporté d'autres conseils en plus de la délivrance de paracétamol ou d'ibuprofène.

TABEAU 4 : OBJECTIFS DU QUESTIONNAIRE 2

2) POPULATION CIBLEE

Les pharmacies ciblées sont des pharmacies de la région des Pays de la Loire et dans un premier temps, celles accueillant des étudiants en 6^{ème} année de pharmacie.

Pour informer les pharmaciens maitres de stage, une réunion de présentation a été réalisée par mes soins (à l'aide d'un diaporama) afin de présenter l'objectif de cette enquête. Les modalités de mise en œuvre ont été également détaillés (utilisation des questionnaires, retour d'informations).

De plus, un mail a été envoyé à l'ensemble de ces pharmacies avec un courrier récapitulatif présentant mon projet (*Annexe 4*).

Le questionnaire 1 était destiné à toutes les personnes de l'équipe officinale (préparateur, pharmacien, étudiant et apprenti) et était renseigné de manière individuelle et anonyme sans support d'information.

Le questionnaire 2 était renseigné dès que le personnel de l'équipe officinale délivrait, soit une spécialité contenant du paracétamol (et exclusivement du paracétamol) soit une spécialité ne contenant que de l'ibuprofène et cela hors prescription. Les réponses étaient anonymes tant pour le patient concerné par la délivrance que pour la personne renseignant le formulaire.

Les questionnaires étaient disponibles en version informatisée pour :

- éviter les erreurs de saisie permettant de diminuer le risque d'erreur ;
- faciliter l'analyse des données (réponses directement comptabilisées informatiquement) ;
- optimiser le temps de réponse pour les équipes pharmaceutiques afin de recueillir un maximum de questionnaires.

L'analyse a été effectuée sur tableur Excel®.

3) PERIODE

L'ensemble de l'enquête a été diffusée à des officines de la région des Pays de la Loire. La période choisie (mois de décembre) coïncide avec le pic des épidémies virales telles que la grippe, les gastro-entérites, pathologies virales ORL (rhume, rhinopharyngite, angine,...) et en parallèle, une demande potentiellement plus importante d'antalgique/antipyrétique par les patients. Cela permettait également de mettre l'équipe officinale face à ces cas de comptoir de saison, en plus des demandes d'antalgiques per annuelle (migraine, douleurs diverses, ...).

Les questionnaires ont été diffusés via les étudiants de 5^{ème} et de 6^{ème} année de pharmacie de la faculté de Nantes travaillant en officine ou y faisant leur stage, sur la période du 2 décembre 2013 au 17 mai 2014.

4) PHASE PILOTE

Une phase pilote a été conduite dans l'officine qui m'accueillait en stage ainsi qu'auprès de 3 autres officines :

- afin de déterminer le temps de renseignement des questionnaires ;
- de valider la pertinence, la compréhension des questions et le temps passé à y répondre.

Il s'est avéré qu'il fallait compter 5 minutes maximum pour remplir le questionnaire n°1 et moins d'1 minute pour renseigner le questionnaire n°2.

5) PLAN D'ACTION ET ECHEANCIER

La démarche effectuée est résumée dans le tableau ci-dessous.

Date	Actions
25/11/2013	Présentation des questionnaires aux pharmaciens maîtres de stage et aux étudiants en 6 ^{ème} année officine. Pour le questionnaire n°2, semaine du 2 au 7 décembre 2013 fixée initialement pour faire l'enquête.
09/12/2013	1 ^{ère} relance des étudiants pour le questionnaire n°2, sur une journée donnée
12/01/2014	2 ^{ème} relance pour le questionnaire n°1
26/02/2014	Utilisation d'une autre source de diffusion : présentation et envoi des questionnaires aux étudiants en 5 ^{ème} année officine.
07/04/2014	Bilan des retours mitigé Une dernière diffusion des enquêtes par l'intermédiaire du réseau MedQual et de collègues de travail, vers des officines de la région ne recevant pas d'étudiants en stage.
17/05/2014	Clôture des questionnaires.

TABEAU 5 : PLAN D'ACTION ET ECHEANCIER

III- RÉSULTATS

1) REPRESENTATIVITE

Les formulaires n°1 et 2 ont été initialement envoyés dans 35 pharmacies de la région Pays de la Loire accueillant soit des étudiants stagiaires en 6^{ème} année officine soit des étudiants en 5^{ème} année officine travaillant les week-ends et les vacances. N'ayant recueilli que 41 questionnaires n°1 et 62 questionnaires n°2 par cet intermédiaire il a fallu élargir la diffusion des enquêtes à des pharmacies n'accueillant pas d'étudiant. C'est grâce au réseau Medqual, où j'avais effectué un stage de 3 mois durant mon année hospitalo-universitaire, que j'ai pu relancer mon enquête ainsi que par l'intermédiaire des pharmacies connues par mes collègues de la pharmacie où j'effectuais mon stage de 6^{ème} année. Grâce à ces derniers envois, j'ai pu comptabiliser au final 61 questionnaires n°1 et 136 questionnaires n°2. Ainsi, mon enquête est plus représentative et exploitable. Au total, 52 officines ont été sollicitées pour répondre à cette enquête. La région des Pays de la Loire compte 1189 officines [60], le nombre d'officines ciblées par cette enquête représente 4,3% des officines de la région.

2) QUESTIONNAIRE N°1 : CONNAISSANCES DE L'EQUIPE OFFICINALE

2.1. Données de population

Sur les 61 participants, il y a 36% de pharmaciens, 25% de préparateurs, 39% d'étudiants (5^{ème} ou 6^{ème} année).

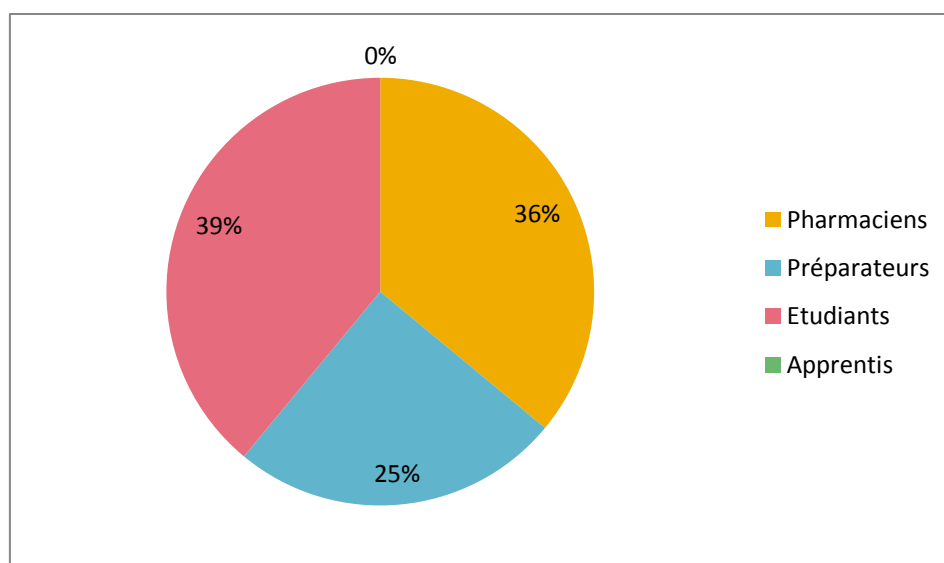


FIGURE 3 : REPARTITION DE LA QUALIFICATION DES REpondANTS DANS LES EQUIPES OFFICINALES

Les officines, au niveau de leur répartition géographique, se situent pour la majorité en centre ville, mais la répartition semble relativement homogène (fig. 3).

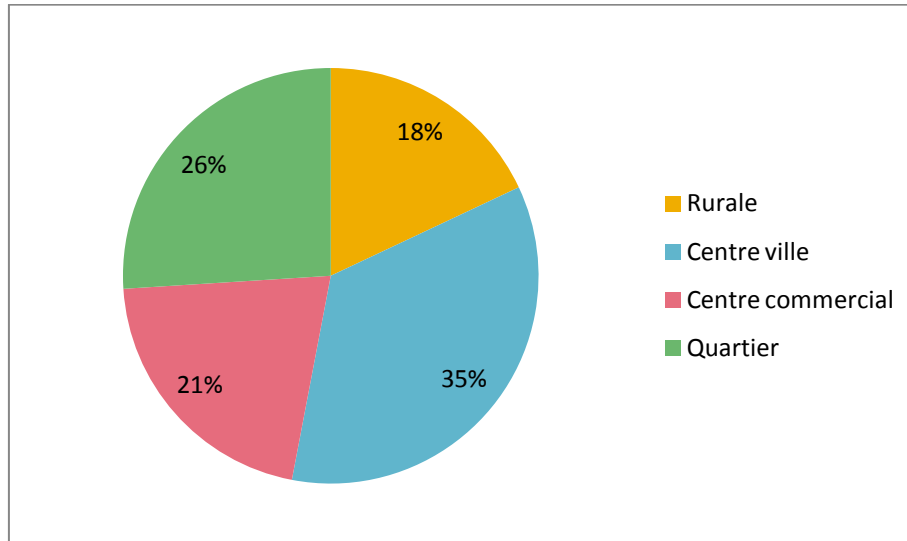


FIGURE 4 : REPARTITION GEOGRAPHIQUE DES PHARMACIES PARTICIPANTES

2.2. Données pharmaceutiques

La 3^{ème} question portait sur la fréquence des délivrances en fonction de la pathologie. Les résultats sont développés ci-après à l'aide de graphiques (figures 4 à 10).

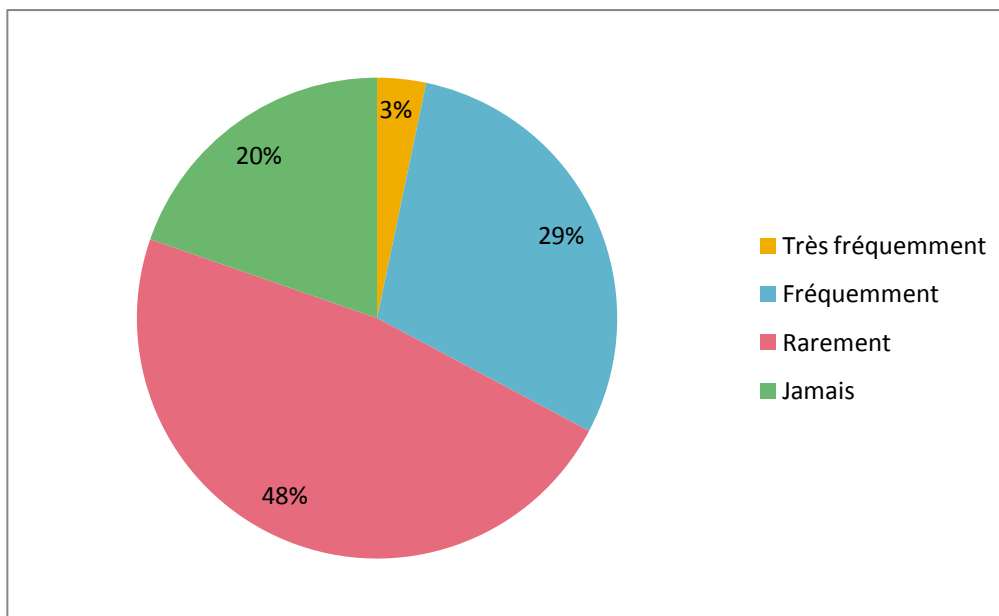


FIGURE 5 : FREQUENCE DE DELIVRANCE D'IBUPROFENE DANS L'INDICATION ORL

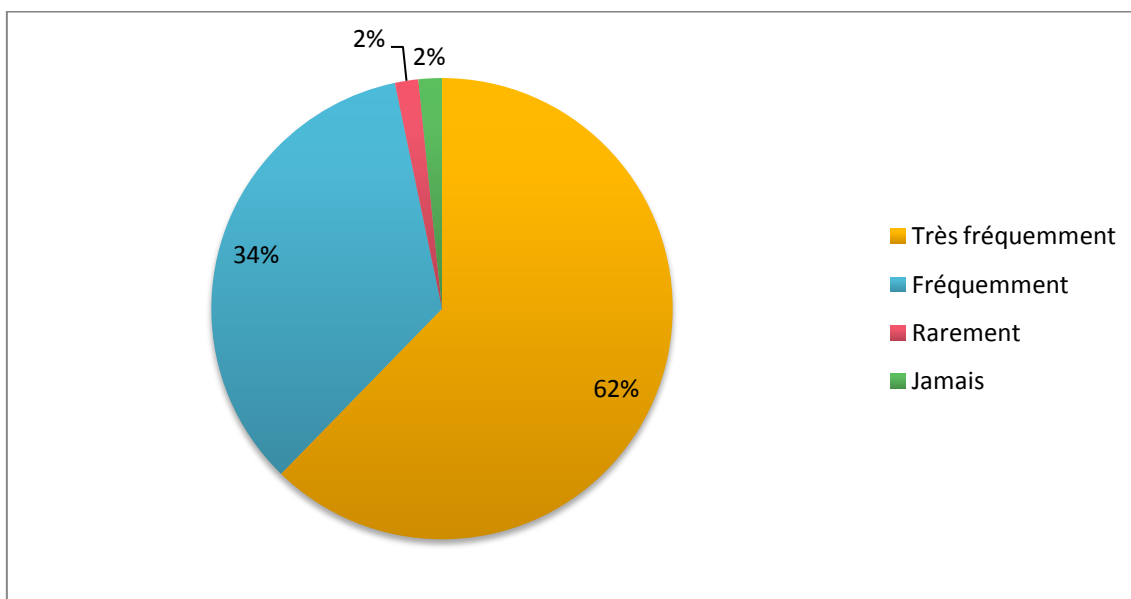


FIGURE 6 : FREQUENCE DE DELIVRANCE D'IBUPROFENE DANS L'INDICATION MAUX DE TETE/MIGRAINE

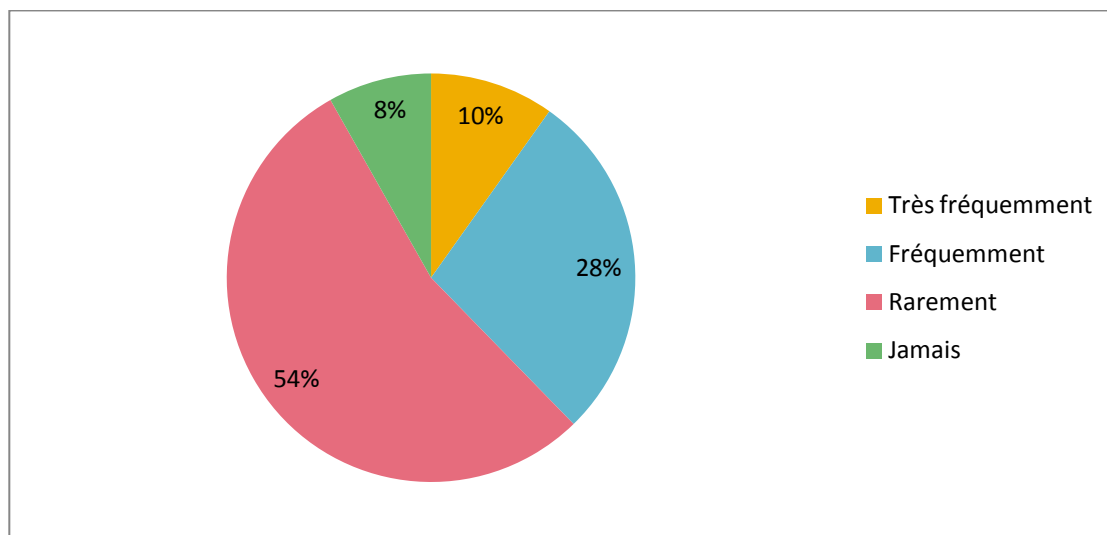


FIGURE 7 : FREQUENCE DE DELIVRANCE D'IBUPROFENE DANS L'INDICATION PRISE EN CHARGE DE LA FIEVRE

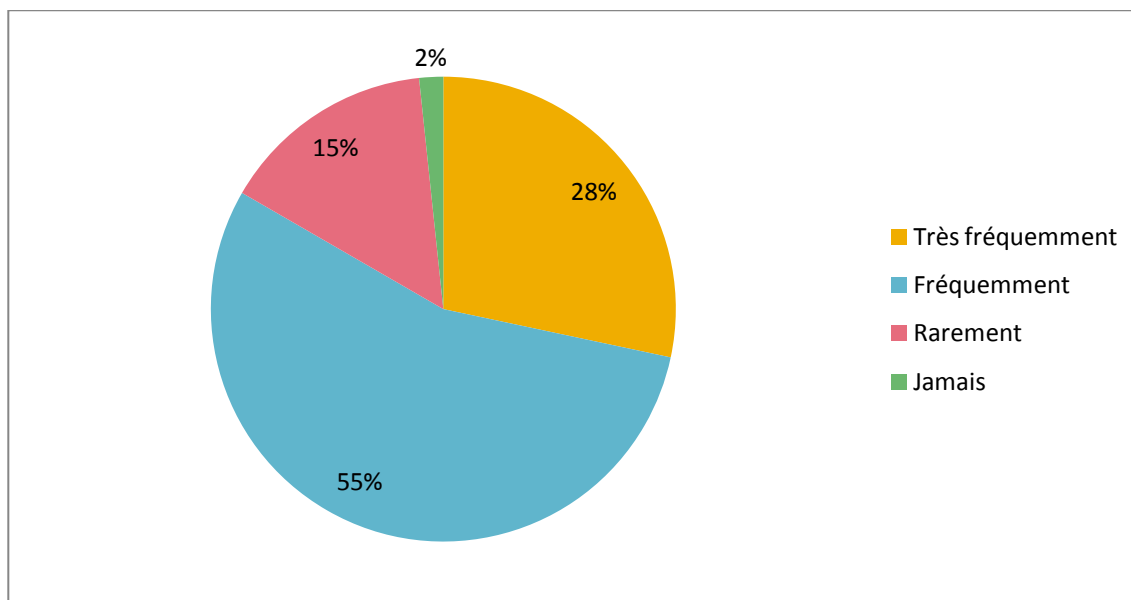


FIGURE 8 : FREQUENCE DE DELIVRANCE D'IBUPROFENE DANS LE CAS DE DOULEURS TRAUMATIQUES, MUSCULAIRES OU OSSEUSES

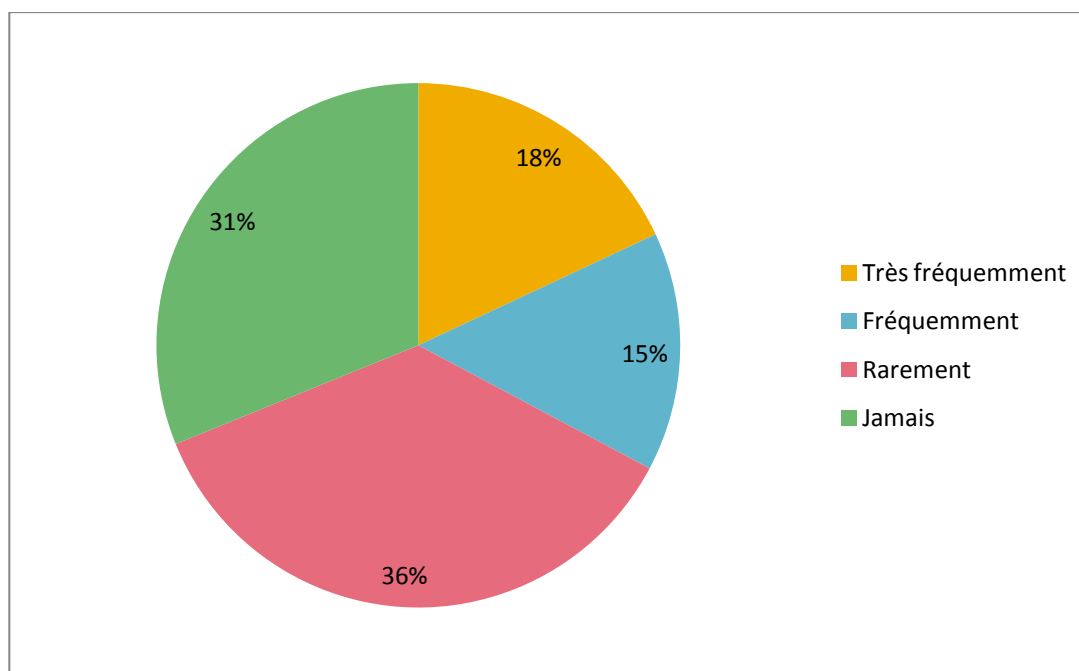


FIGURE 9 : FREQUENCE DE DELIVRANCE D'IBUPROFENE DANS L'INDICATION DE DOULEURS DENTAIRES

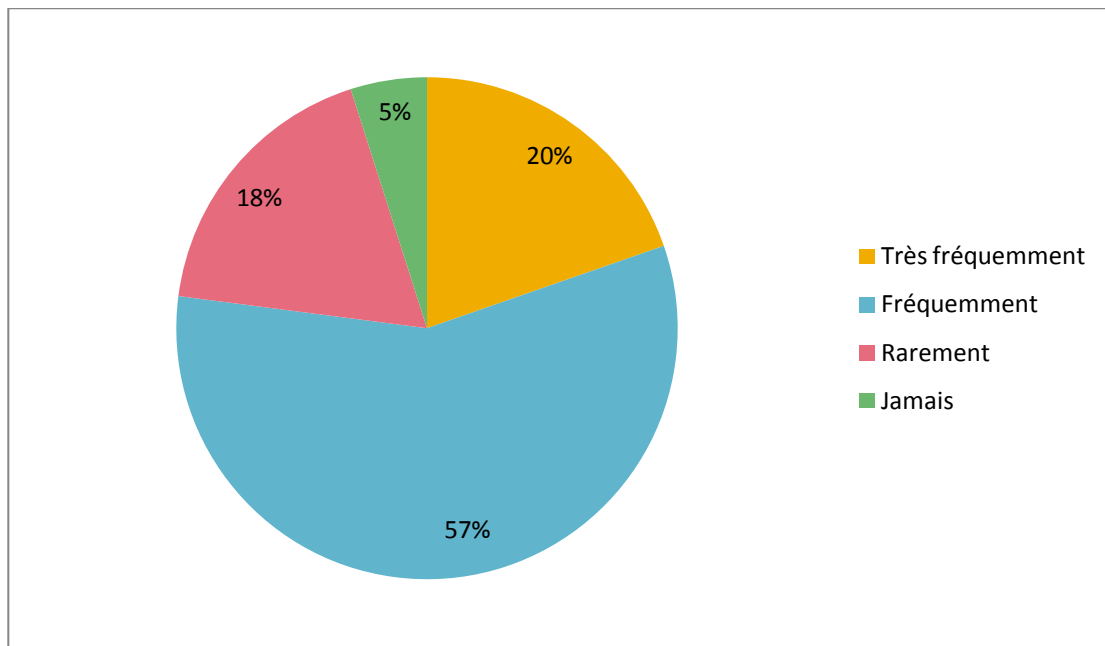


FIGURE 10 : FREQUENCE DE DELIVRANCE D'IBUPROFENE DANS L'INDICATION DE DOULEURS RHUMATOLOGIQUES

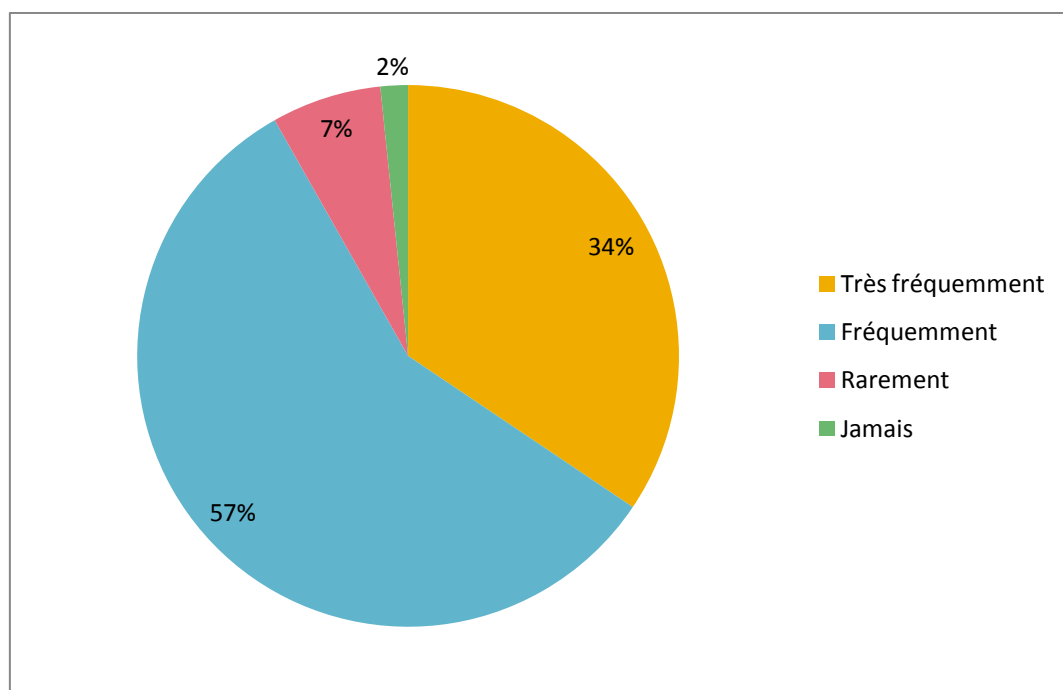


FIGURE 11 : FREQUENCE DE DELIVRANCE D'IBUPROFENE DANS L'INDICATION DES DOULEURS MENSTRUELLES

Pour permettre une meilleure lisibilité, les résultats ont été regroupés par fréquence de délivrance :

- très fréquentes et fréquentes ;
- délivrances rares et inexistantes ;

en deux graphiques distincts afin de voir quelles sont les indications retenues par les professionnels de santé délivrant de l'ibuprofène (figures 12 et 13).

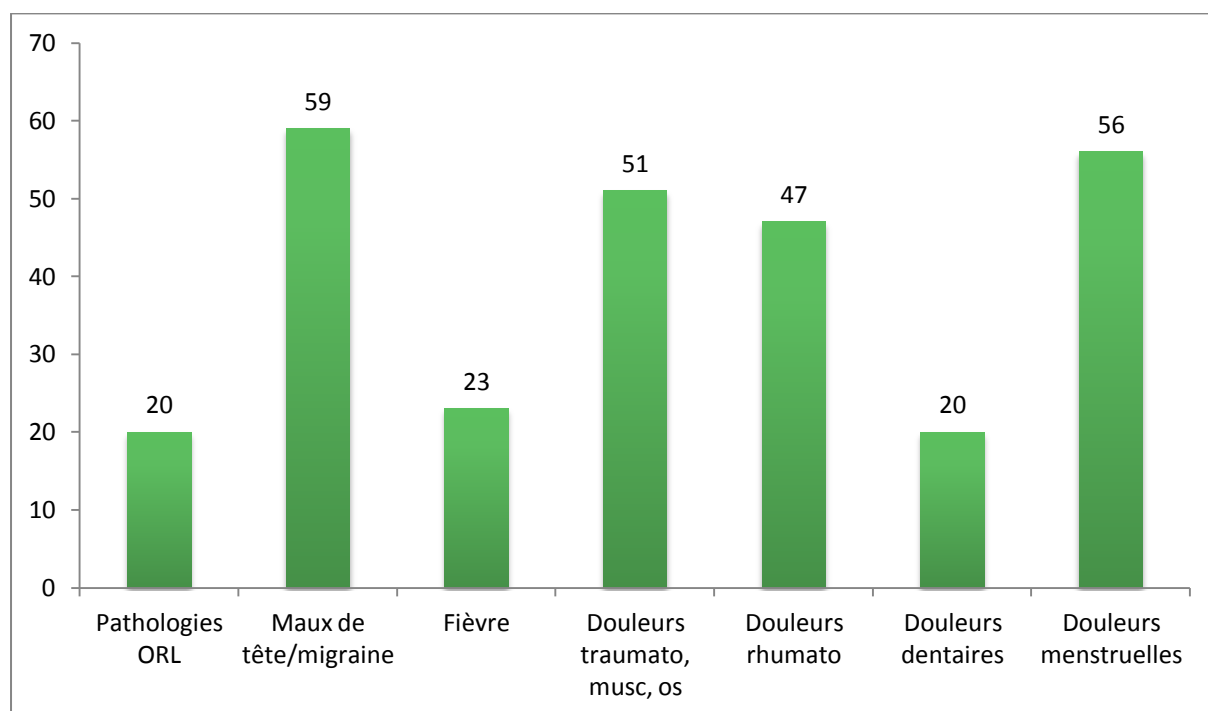


FIGURE 12 : DELIVRANCES FREQUENTES ET TRES FREQUENTES D'IBUPROFENE PAR INDICATION (EXPRIMEES EN NOMBRE).

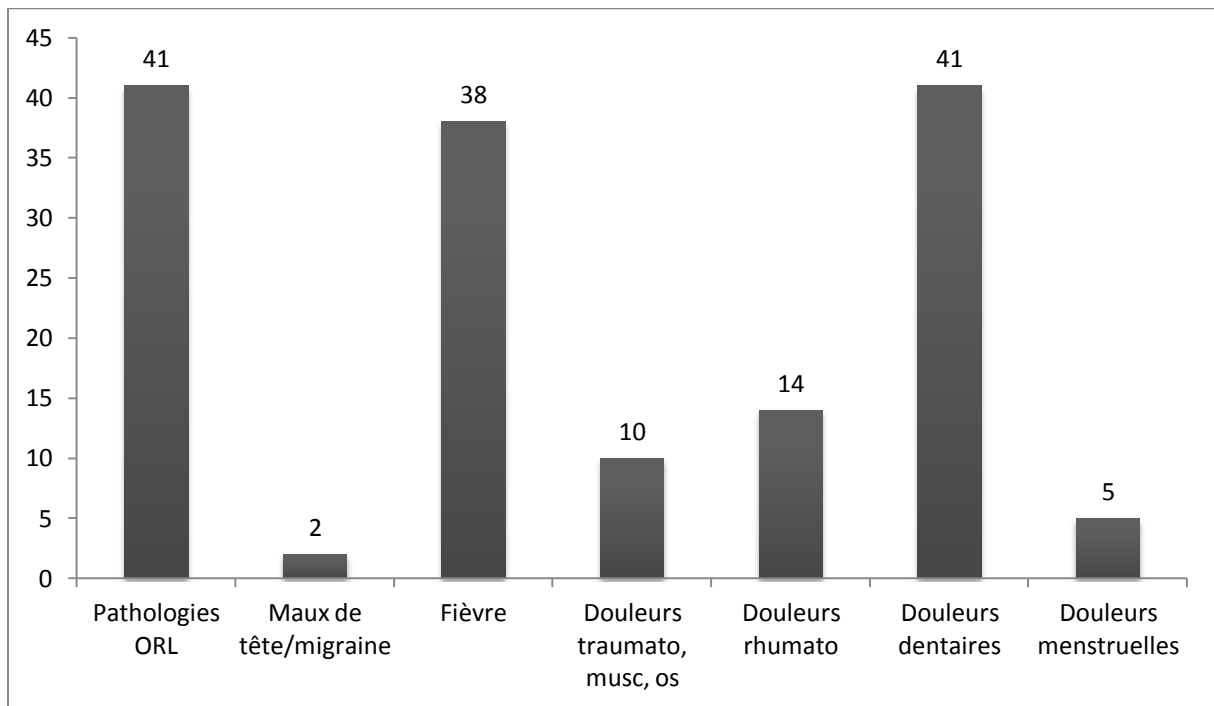


FIGURE 13 : DELIVRANCES RARES VOIRE INEXISTANTES D'IBUPROFENE PAR INDICATION

La question n°4 replaçait le professionnel de santé dans un contexte de conseil où il devait choisir la posologie d'ibuprofène à recommander à son patient. Dans la majorité des cas, la posologie retenue est celle d'1 comprimé de 400mg matin, midi et soir sur une durée maximale de 10 jours (figure 13).

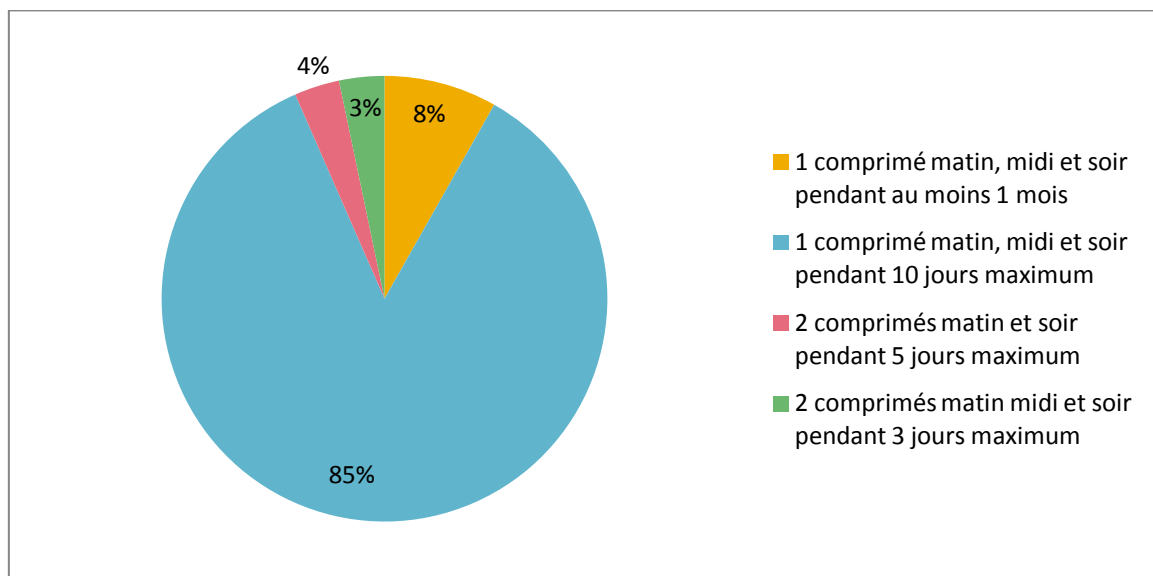


FIGURE 14 : POSOLOGIE D'IBUPROFENE 400 MG UTILISEE EN CONSEIL POUR DES DOULEURS RHUMATOLOGIQUES

La question n°5 mettait le professionnel de santé face à une demande spontanée de Nurofen® 400 mg. Le graphique ci-dessous montre les différentes attitudes adoptées et la fréquence par les participants dans ce contexte (figure 14).

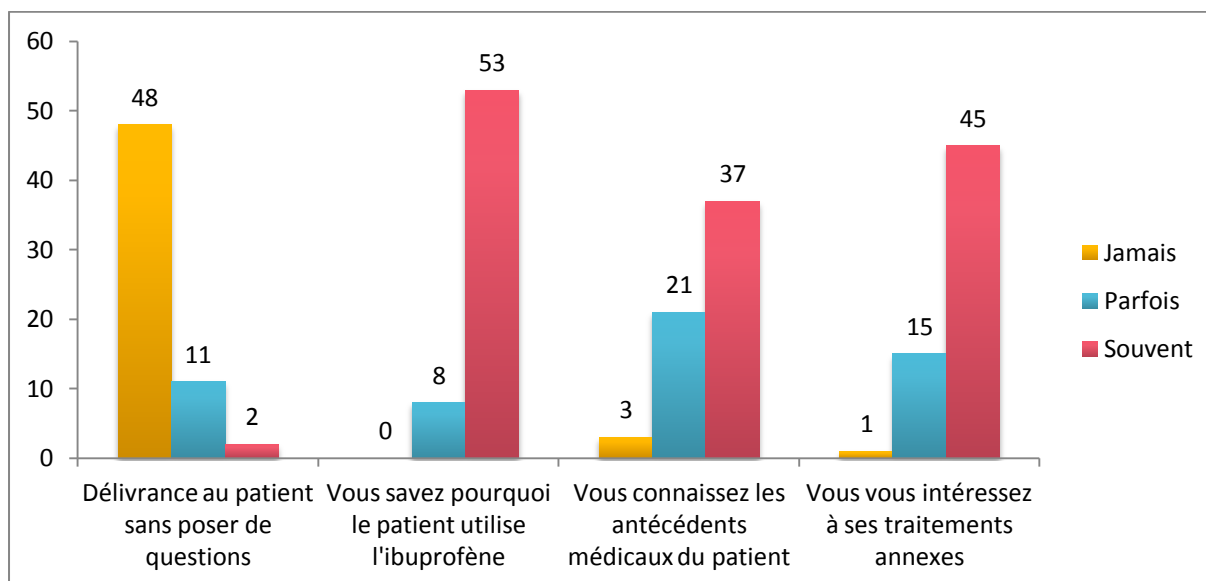


FIGURE 15 : ATTITUDE DU PROFESSIONNEL DE SANTE FACE A UNE DEMANDE SPONTANEE DU PATIENT

L'item n°6 était une question ouverte permettant de savoir si la personne avait déjà eu l'occasion de refuser la délivrance d'ibuprofène et dans quelles circonstances. J'ai répertorié 9 réponses négatives, de personnes n'ayant jamais refusé de délivrer l'ibuprofène et 52 réponses positives (soit 85%) détaillées ci-après. Le résumé des cas de refus se trouve dans le graphique ci-dessous (figure 15).

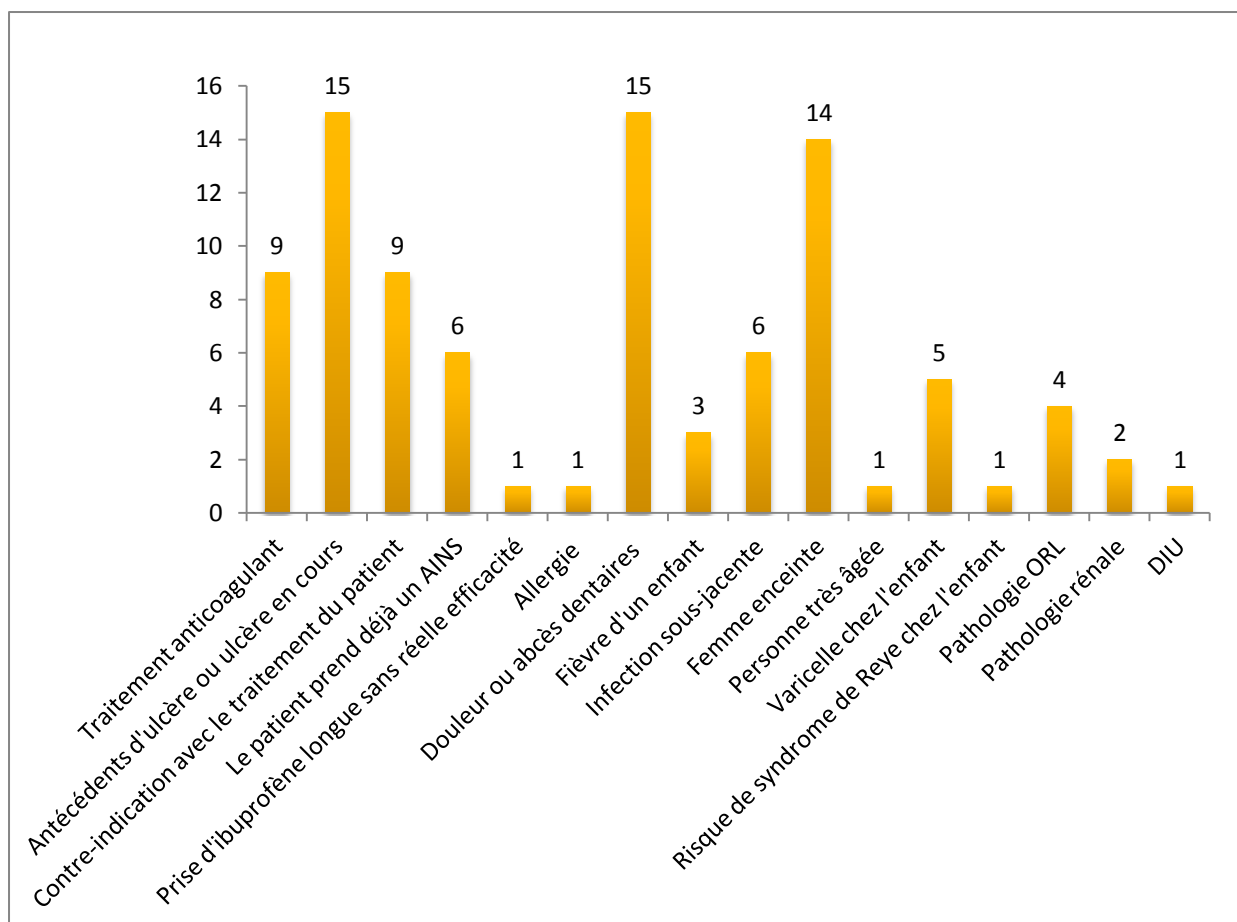


FIGURE 16 : CAS DE REFUS DE DELIVRANCE D'IBUPROFENE

L'objectif de la question suivante était de savoir si le répondant connaissait les principales indications dans lesquelles l'ibuprofène est recommandé et indirectement, dans lesquelles il ne l'est pas. Cette question permet aussi de voir si les résultats concordent avec les réponses précédemment données notamment avec les cas de refus de délivrance et les fréquences de délivrance en fonction des pathologies (figures 12, 13 et 16). Les résultats recueillis sont résumés dans un graphique (figure 17).

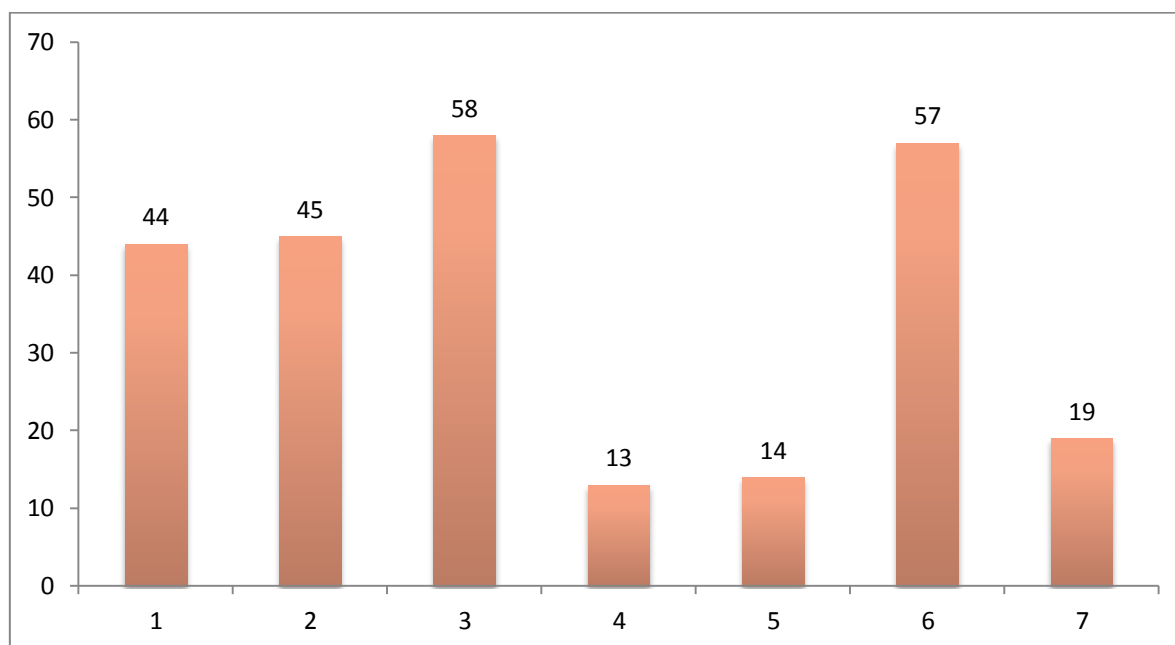


FIGURE 17 : INDICATIONS DANS LESQUELLES L'IBUPROFENE EST RECOMMANDE

Légende :

- | | |
|--|---|
| 1. Douleurs d'origine rhumatologique | 5. Fièvre (dans tous les types d'infections ou pathologies) |
| 2. Douleurs d'origine traumatique, musculaire ou osseuse | 6. Douleurs menstruelles |
| 3. Migraine | 7. Douleurs dentaires |
| 4. Pathologies ORL (angine, rhume, otite,...) | |

La question 8, portant sur les principaux effets indésirables liés à une prise d'ibuprofène, était une question ouverte. Il apparaît nettement que les atteintes gastriques sont les plus largement citées (figure 17).

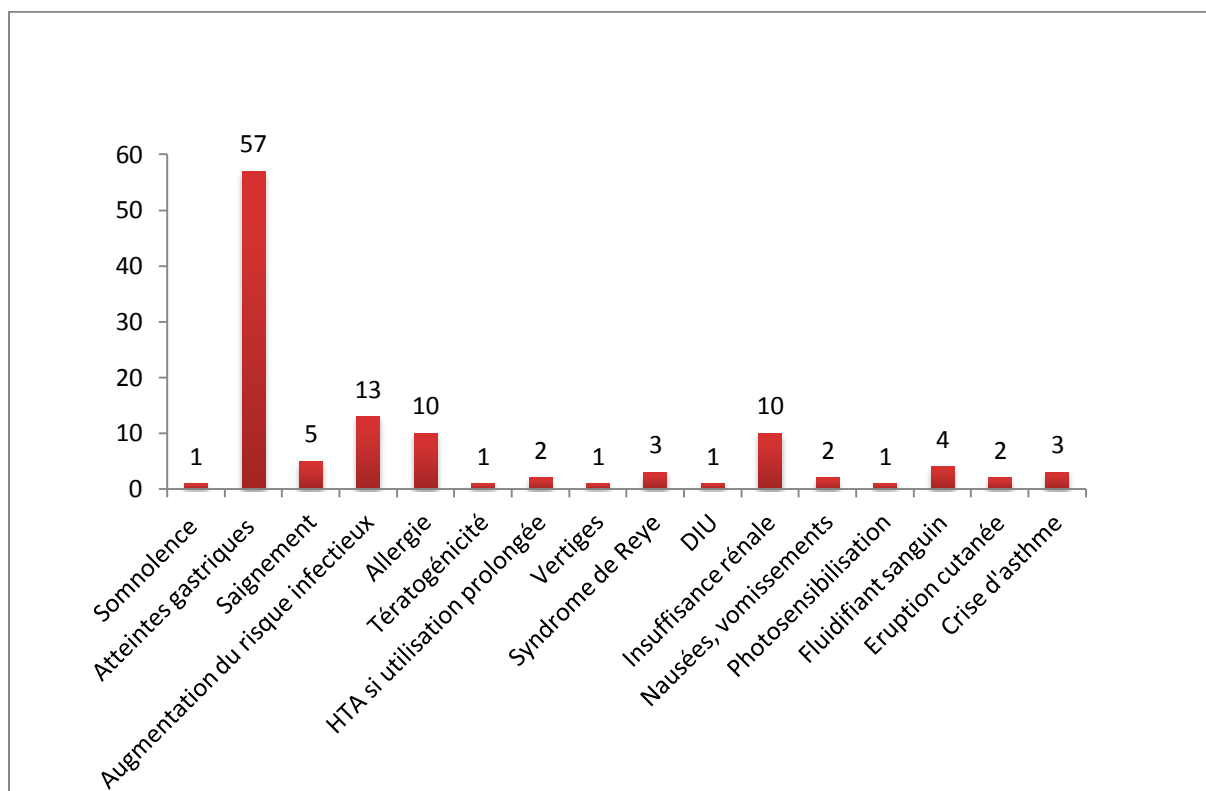


FIGURE 18 : PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES DE L'IBUPROFENE MENTIONNES PAR LES REPONDANTS

Les 2 derniers items du questionnaire 1 sont deux cas de comptoir mettant en situation les équipes officinales. Plusieurs réponses leur étaient proposées, cependant un item « autre » leur permettait d'envisager une réponse courte et personnalisée.

Le 1^{er} cas de comptoir est un cas de pédiatrie.

« Une maman se présente dans votre officine et vous dit que son fils de 5 ans a une fièvre à 38.8°C depuis la veille et qu'elle ne diminue pas malgré la prise de paracétamol (dont la posologie est respectée). Il n'a pas d'autres symptômes ni d'autres pathologies. Elle voudrait de l'Advil® sirop. Que faites-vous ? ».

Trois solutions étaient proposées en plus de l'item « autres ». Cette question permet de connaître l'attitude adoptée par l'officinal et également de savoir si celui-ci connaît la conduite à tenir face à une fièvre chez l'enfant et les recommandations générales dans ce cas de figure (fig. 18). La réponse attendue était « ne pas prendre d'Advil® et consulter un médecin. Cette réponse a été la plus souvent citée. En effet, la prise en charge de la fièvre chez l'enfant a fait l'objet de récentes recommandations et mentionne une vigilance

particulière vis-à-vis de l'utilisation d'ibuprofène surtout en cas de varicelle. Cependant, il paraît raisonnable de limiter la délivrance d'ibuprofène chez la population pédiatrique dans un contexte de conseil pharmaceutique où l'origine de la fièvre n'est pas établie [21, 42, 48].

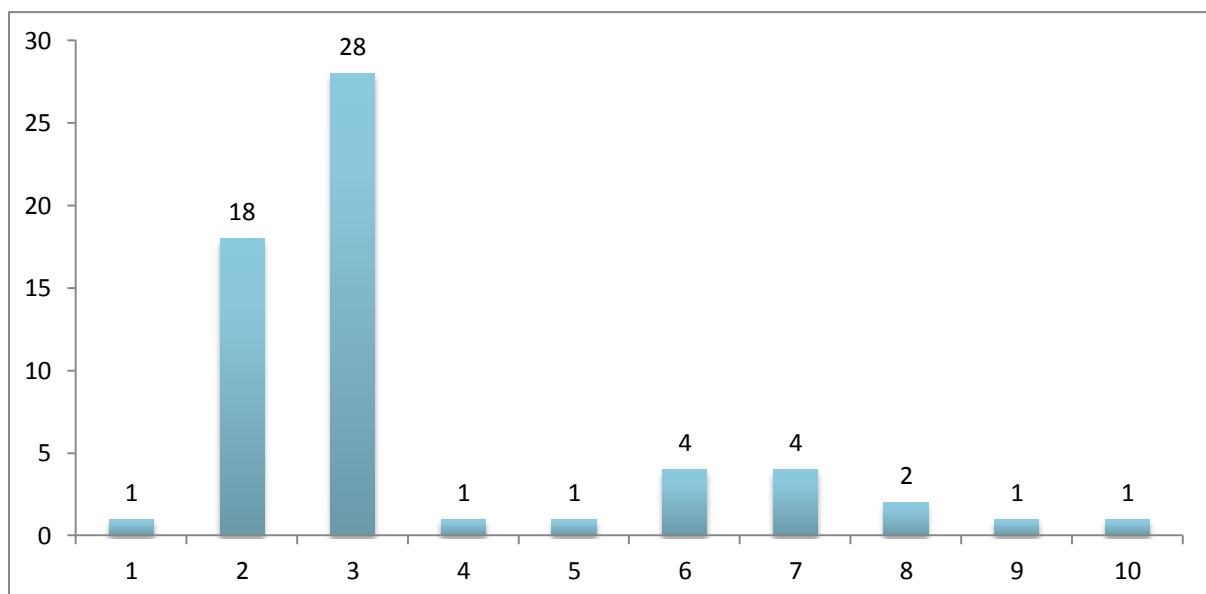


FIGURE 19 : REPONSES APPORTEES AU CAS DE COMPTOIR PEDIATRIQUE

Légende :

- | | |
|--|--|
| 1. Ne prendre que de l'Advil® | 7. Ne prendre que l'Advil® sauf si varicelle |
| 2. Alternier paracétamol et Advil® | 8. Pas d'Advil® mais consulter et appliquer les moyens physiques pour faire baisser la fièvre et arrêt des antipyrétiques si fièvre bien tolérée |
| 3. Ne pas prendre d'Advil® mais consulter | 9. Prendre que l'Advil® mais surveillance de l'évolution des symptômes, arrêt de l'Advil® et consultation si aggravation |
| 4. Ne pas prendre d'Advil®, consulter mais vérifier qu'il n'y ait pas de varicelle | 10. Alternier Paracétamol/Advil® sauf si problème de peau, ORL ou dentaire |
| 5. Pas d'Advil® mais alternier paracétamol/aspirine en attendant une consultation | |
| 6. Alternier paracétamol/Advil® et consulter si pas d'amélioration dans les 48h | |

Le cas de comptoir n°2 consiste à proposer un conseil officinal pour un patient souffrant de douleurs dentaires.

« Un homme de 32 ans se plaint d'une rage de dent. Il n'a pas d'antécédents médicaux particuliers, ni d'autres symptômes. Pour le moment, il n'a rien pris pour soulager sa douleur. Que lui proposez-vous ? ».

Plusieurs propositions étaient données, le répondant pouvait cocher plusieurs cases et avait également la possibilité de donner d'autres solutions. Ce cas pratique permet de cerner le ou les antalgique(s) utilisé(s) par l'équipe officinale et de mettre en corrélation ses choix avec les recommandations d'utilisation de l'ibuprofène dans ce cadre-là.

Les réponses sont regroupées dans deux graphiques : le 1^{er} (figure 20) qui reprend chaque réponse dans sa globalité et le 2^{ème} (figure 21) qui montre l'antalgique ou l'association d'antalgiques les plus souvent utilisés dans ce cas.

Les réponses les plus appropriées dans ce cas étaient le paracétamol à la posologie de un gramme voire le paracétamol codéiné, associé à un bain de bouche en attendant une consultation. Très peu d'officinaux ont choisi l'ibuprofène comme antalgique dans ce contexte ce qui correspond aux dernières recommandations de la société francophone de médecine buccale. L'ibuprofène n'est pas contre-indiqué, mais comme dans le cas précédent, l'origine de la douleur dentaire n'est pas établie. Il est alors plus prudent de la part de l'équipe officinale d'orienter le patient vers son dentiste et de choisir un antalgique dont le profil de sécurité est plus rassurant [4, 36].

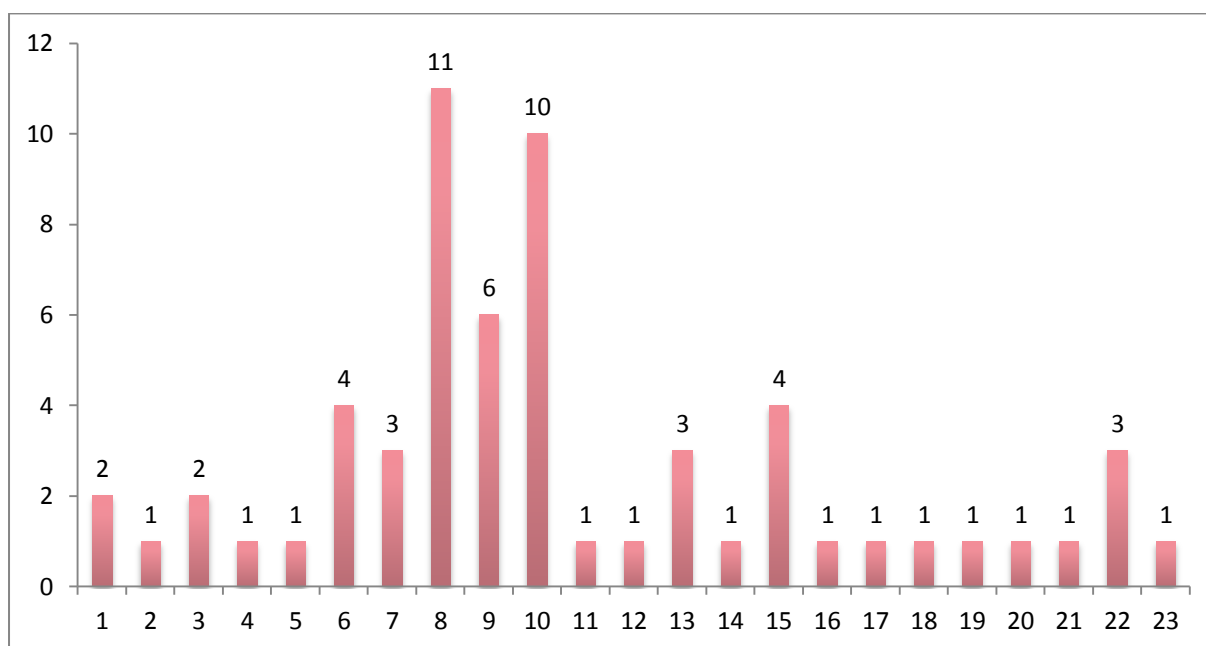


FIGURE 20 : REPONSES APORTEES AU CAS DE COMPTOIR DENTAIRE

Légende :

1. Paracétamol 1g seul
2. Paracétamol 1g + bain de bouche
3. Paracétamol 1g + consultation
4. Paracétamol codéiné seul
5. Paracétamol codéiné + bain de bouche
6. Paracétamol codéiné + consultation
7. Paracétamol 1g + paracétamol codéiné + consultation
8. Paracétamol 1g + bain de bouche + consultation
9. Paracétamol codéiné + bain de bouche + consultation
10. Paracétamol 1g + paracétamol codéiné + bain de bouche + consultation
11. Paracétamol 1g + ibuprofène + bain de bouche
12. Paracétamol 1g + ibuprofène + consultation
13. Paracétamol 1g + ibuprofène + bain de bouche + consultation
14. Ibuprofène + paracétamol codéiné + bain de bouche
15. Ibuprofène + bain de bouche + consultation
16. Ibuprofène + paracétamol codéiné + bain de bouche + consultation
17. Paracétamol codéiné + bain de bouche + consultation + brosse à dent et dentifrice spéciaux
18. Paracétamol 1g + paracétamol codéiné + consultation + aspirine 1g en bain de bouche
19. Paracétamol 1g + consultation + appliquer du froid localement
20. Paracétamol 1g + bain de bouche + consultation + huile essentielle de giroflier ou de Tea tree
21. Paracétamol codéiné + bain de bouche + consultation + huile essentielle de giroflier
22. Paracétamol 1g + paracétamol codéiné + bain de bouche + consultation + huile essentielle de giroflier
23. Paracétamol 1g + collutoire en local

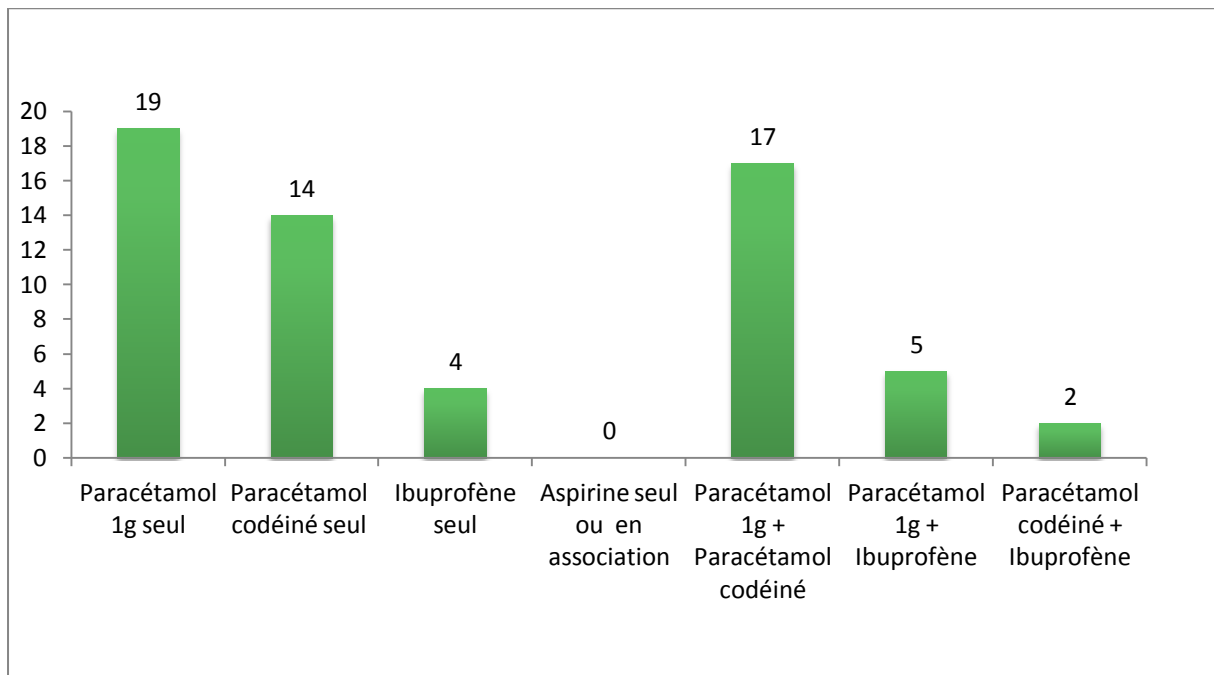


FIGURE 21 : ANTALGIQUE(S) UTILISE(S) DANS LE CAS DE COMPTOIR N°2

3) QUESTIONNAIRE N°2 : ETUDE SUR UN JOUR DONNE

Ce questionnaire était renseigné par les membres de l'équipe officinale dès lors qu'ils étaient amenés à délivrer une spécialité contenant du paracétamol ou de l'ibuprofène.

3.1. Données de population

Le questionnaire a été complété pour 136 patients dont 67 % de femmes.

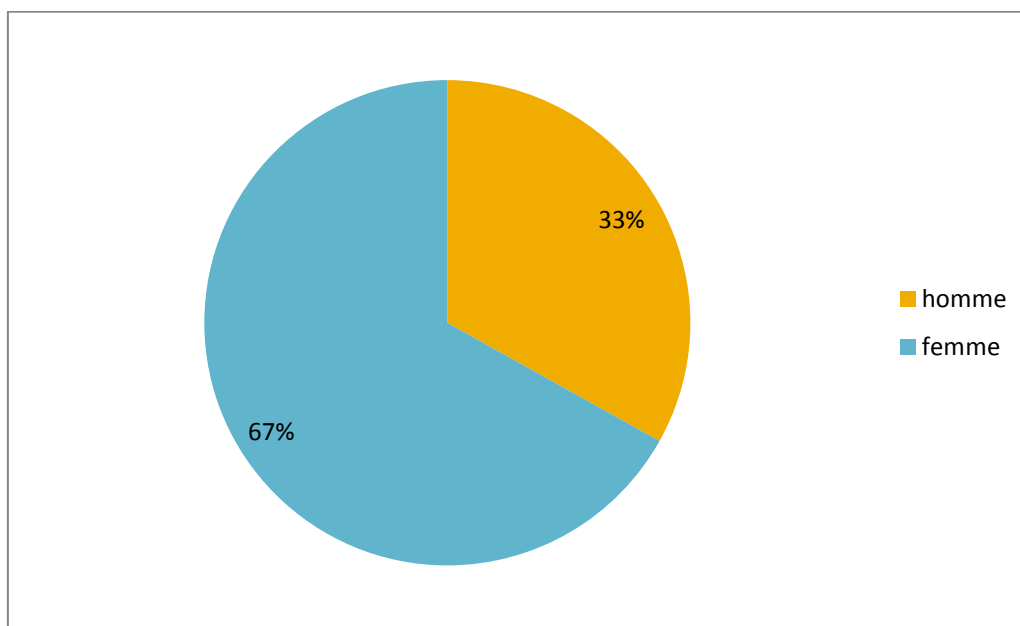


FIGURE 22 : REPARTITION DES PATIENTS

Trente deux questionnaires ne renseignaient pas l'âge du patient (23,5%) et 104 le précisaient (76,5%). La moyenne d'âge est de 41,7 ans.

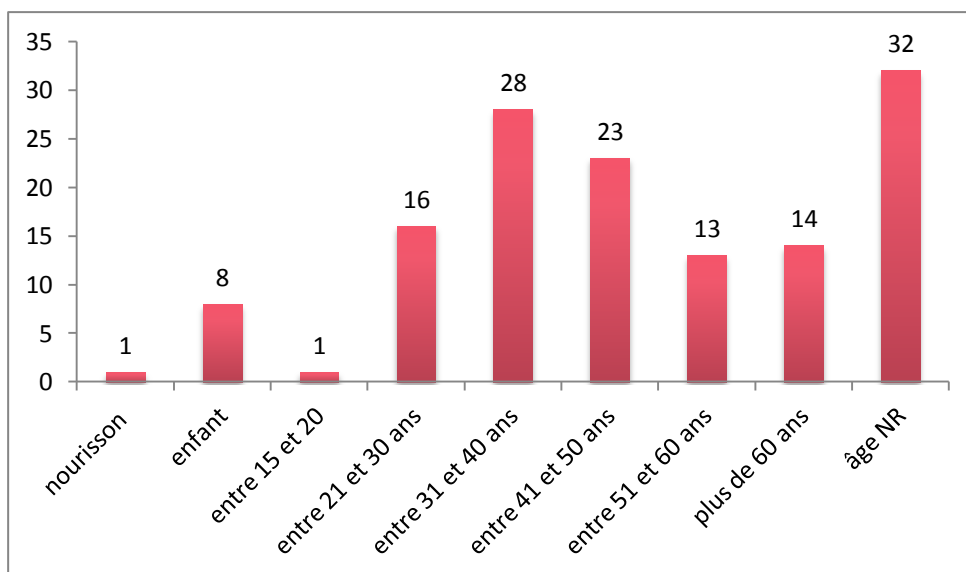


FIGURE 23 : AGE DES PATIENTS

Les enquêteurs sont majoritairement représentés par les étudiants en pharmacie.

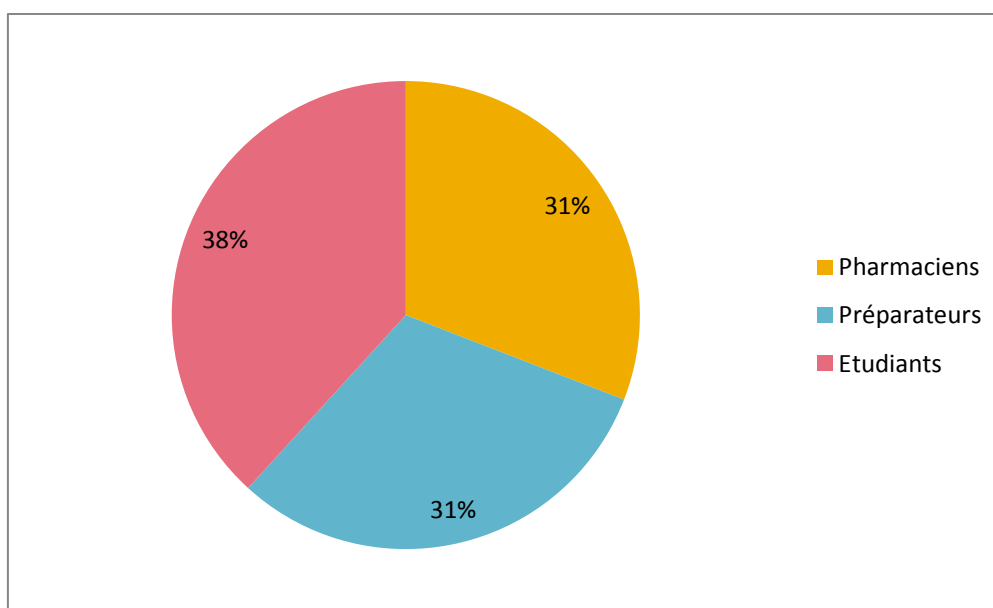


FIGURE 24 : PROFESSION DES ENQUETEURS

3.2. Données pharmaceutiques

Dans la majorité des cas, la délivrance de paracétamol ou d'ibuprofène fait suite à une demande spontanée du patient. Parmi ces demandes spontanées, 90 sont du paracétamol et seulement 29 d'ibuprofène. En ce qui concerne les conseils pharmaceutiques, 9 concernent l'ibuprofène et 8 le paracétamol (figure 25).

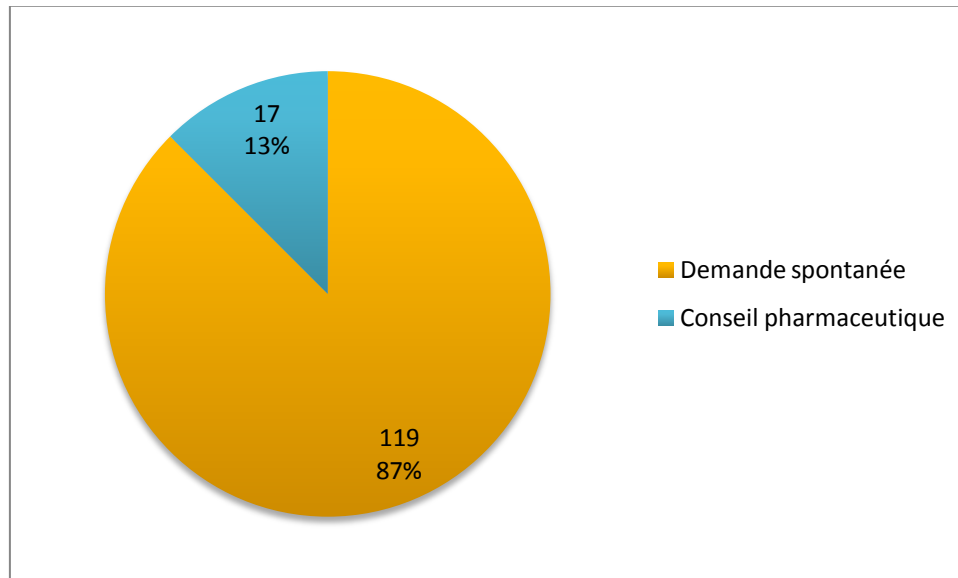


FIGURE 25 : RATIO DEMANDE SPONTANEE/CONSEIL

3.2.1. Cas de la demande spontanée

Cent dix neuf réponses ont été obtenues.

La première question de cette partie vérifiait si le professionnel de santé posait ou non des questions au client suite à la demande spontanée de ce dernier. Seize professionnels officinaux n'ont posé aucune question au client. Pour les 103 autres participants, les types de questions posées sont rassemblés dans le graphique ci-dessous (figure 26).

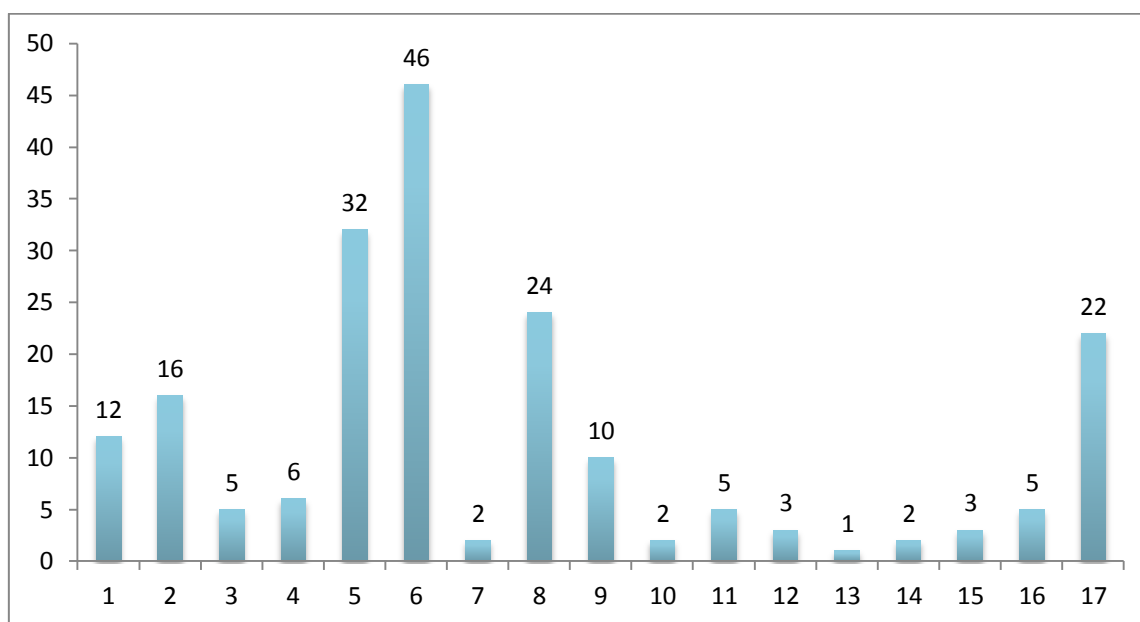


FIGURE 26 : QUESTIONS POSEES PAR LES EQUIPES OFFICINALES LORS D'UNE DEMANDE SPONTANEE

Légende :

- | | |
|--|--|
| 1. Allergies ? | 9. Connaissance de la posologie par le patient ? |
| 2. Connaissance du produit par le patient ? | 10. Prise régulière ? |
| 3. Quelle forme ? | 11. Quel poids ? (que pour des enfants) |
| 4. Quel dosage ? | 12. Quel âge ? (que pour des enfants) |
| 5. C'est pour qui ? | 13. Symptômes associés ? |
| 6. C'est pour quoi ? | 14. Depuis combien de temps ? |
| 7. Le produit est-il efficace habituellement ? | 15. Grossesse ? |
| 8. Autres traitements ? | 16. Quel type de douleurs ? |
| | 17. Autres pathologies ? |

La question suivante vérifiait si le professionnel répondant avait rappelé la posologie du médicament délivré au client et si oui, quelle avait été l'attitude du client face à ce rappel. Dans la majorité des cas, la posologie a été énoncée (figure 27) et la majorité des patients est assez attentive au discours du professionnel de santé (47%) mais certains (42%) lui font remarquer qu'ils connaissent déjà la posologie et qu'un rappel n'est pas nécessaire. Enfin, un petit nombre de patients semble pressé et peu réceptif à ce rappel (11%) (figure 28).

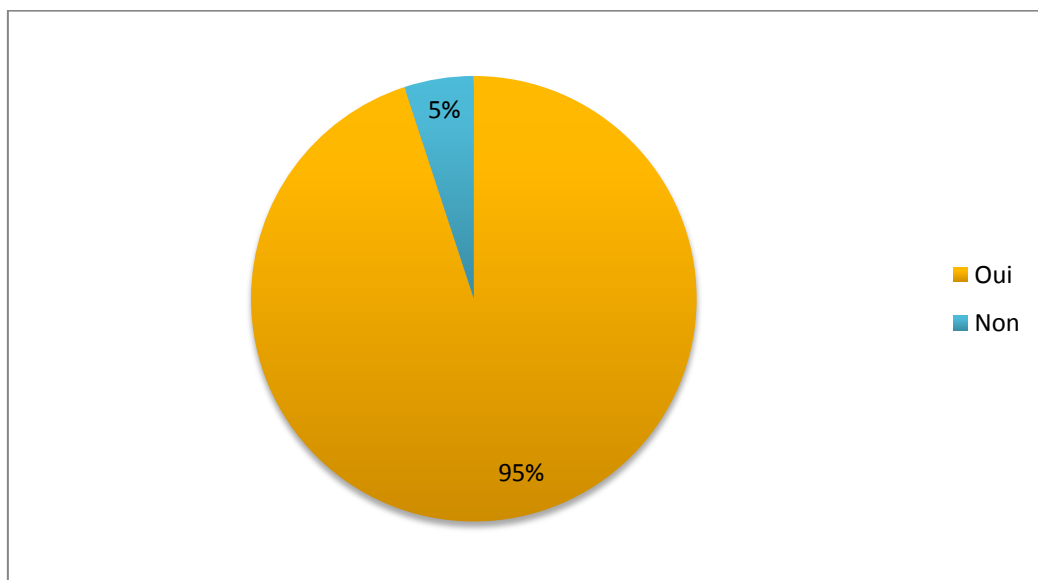


FIGURE 27 : RAPPEL DE LA POSOLOGIE AU PATIENT ?

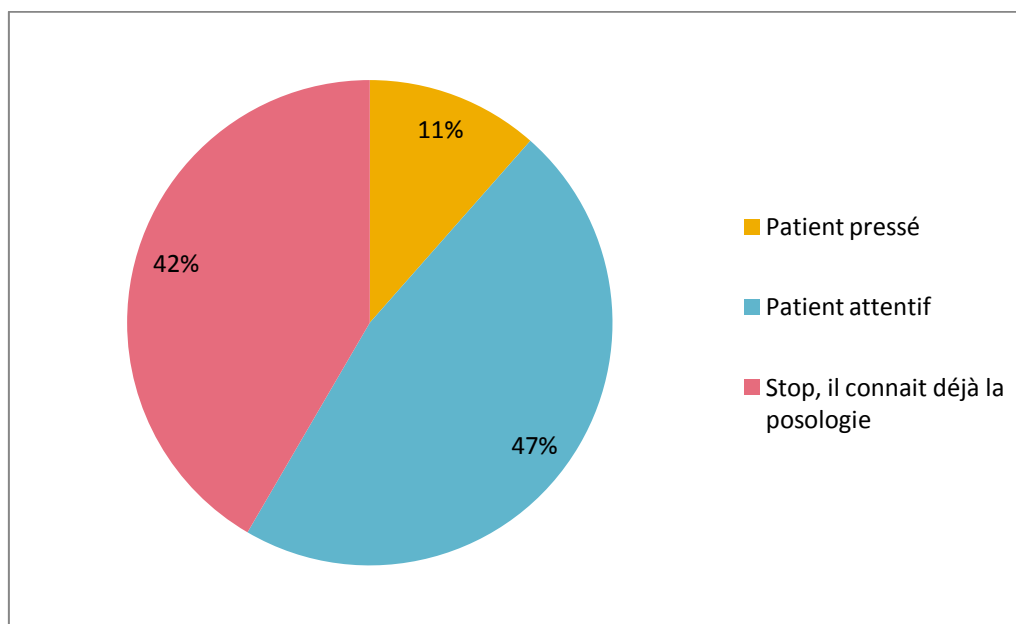


FIGURE 28 : ATTITUDE DU PATIENT LORS D'UNE DEMANDE SPONTANEE

L'item suivant vise à savoir si l'officinal sait pourquoi il délivre le médicament demandé, c'est-à-dire, s'il a vérifié l'indication. Dans $\frac{1}{4}$ des cas, le professionnel de santé ne demande pas pourquoi le patient veut utiliser ce principe actif (figure 29).

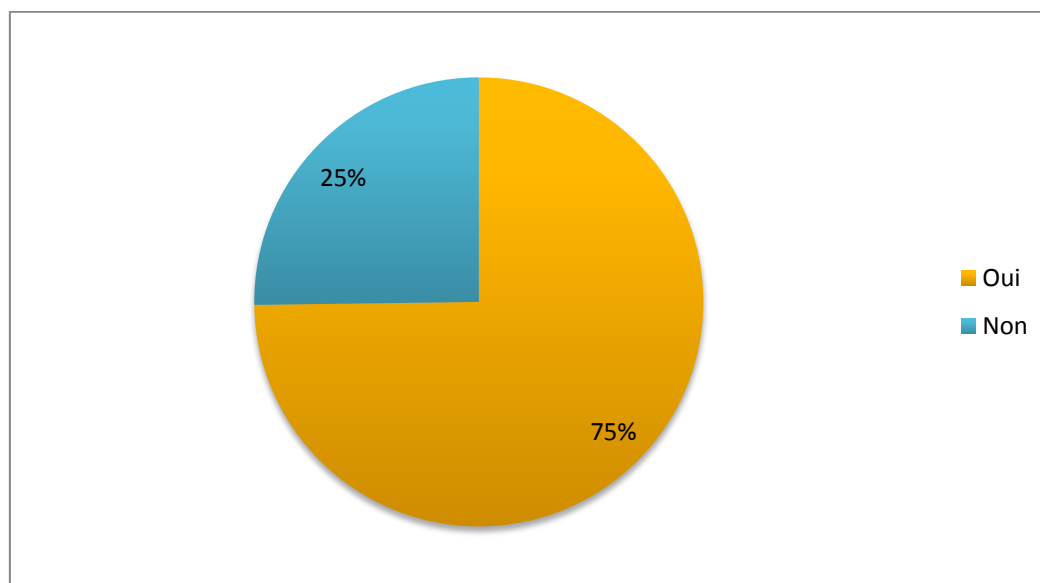


FIGURE 29 : UTILISATION DEMANDEE AU PATIENT?

La figure 30 reprend les indications mentionnées par les patients demandant spontanément soit de l'ibuprofène soit du paracétamol.

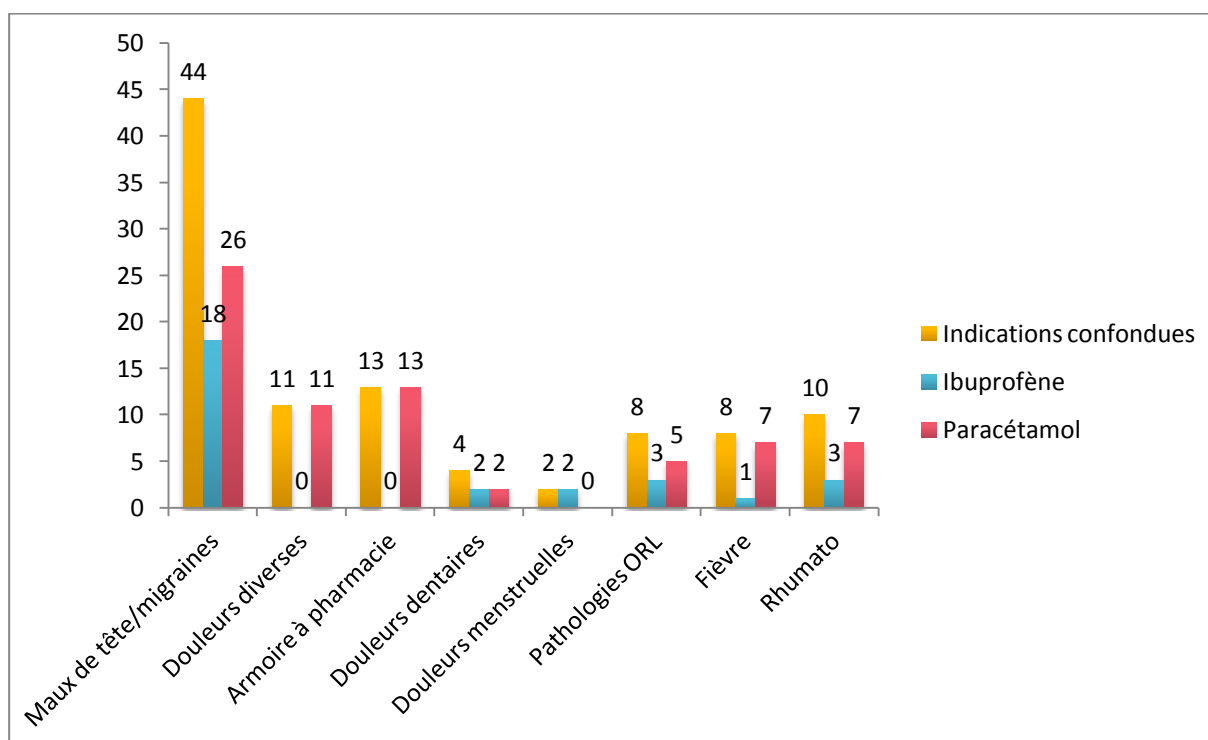


FIGURE 30 : DEMANDES SPONTANEEES : INDICATIONS RETROUVEES EN FONCTION DU MEDICAMENT

3.2.2. Cas du conseil pharmaceutique

En reprenant la figure 6, déjà développée précédemment, on peut comptabiliser 17 conseils pharmaceutiques, 9 concernant l'ibuprofène et 8 le paracétamol.

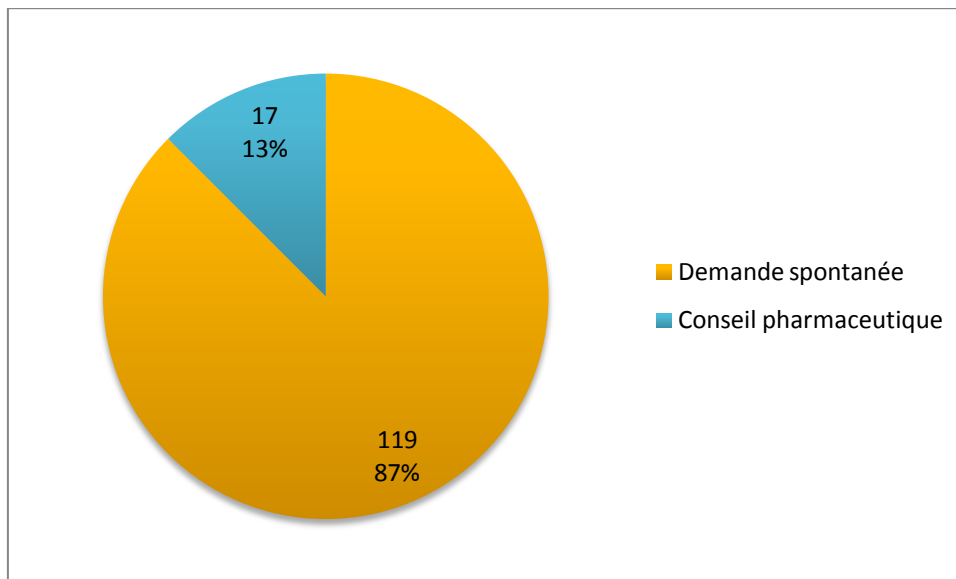


FIGURE 31 : RATIO DEMANDE/CONSEIL

La première question de cette rubrique « conseil pharmaceutique » reprend les symptômes décrits par le patient et parallèlement, la molécule choisie par le professionnel de santé. Indirectement, on peut voir si l'officinal respecte les recommandations des 2 antalgiques à travers son choix.

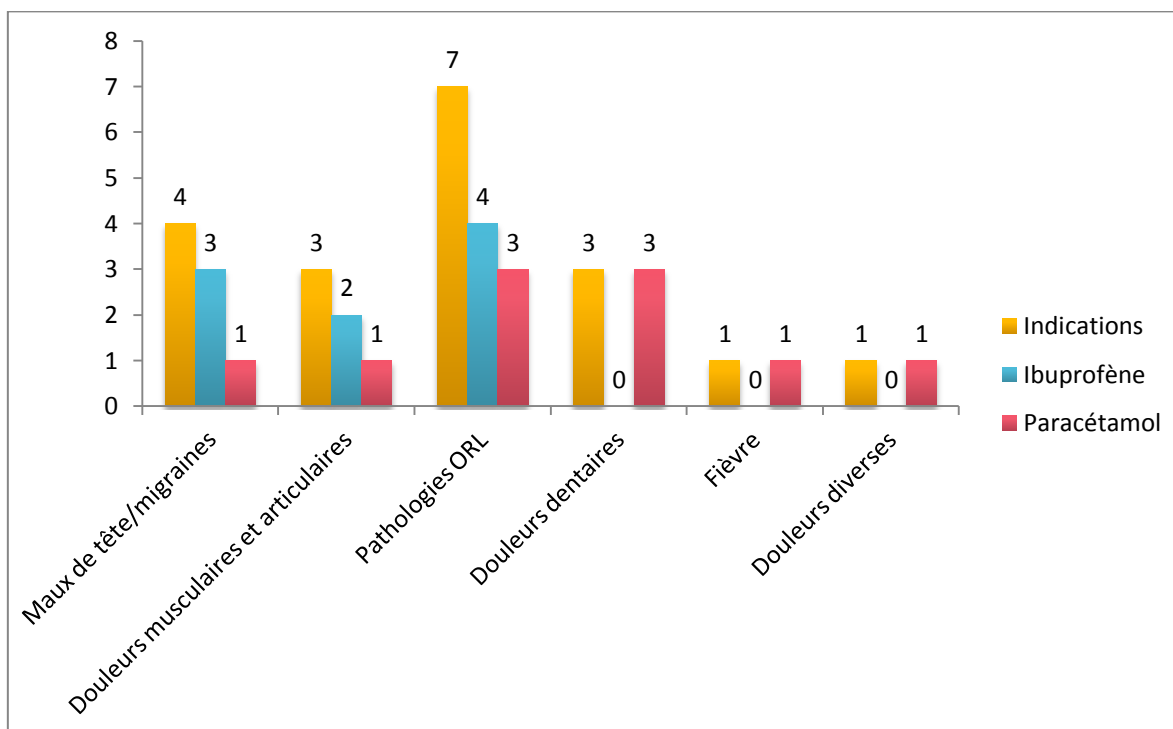


FIGURE 32 : CONSEIL PHARMACEUTIQUE : SYMPTOMES ET MOLECULE CONSEILLEE ?

A chaque conseil donné, la posologie de la spécialité choisie a été rappelée par le professionnel de santé (soit 100%). Le graphique suivant (figure 32) montre l'attitude des patients face au rappel de posologie.

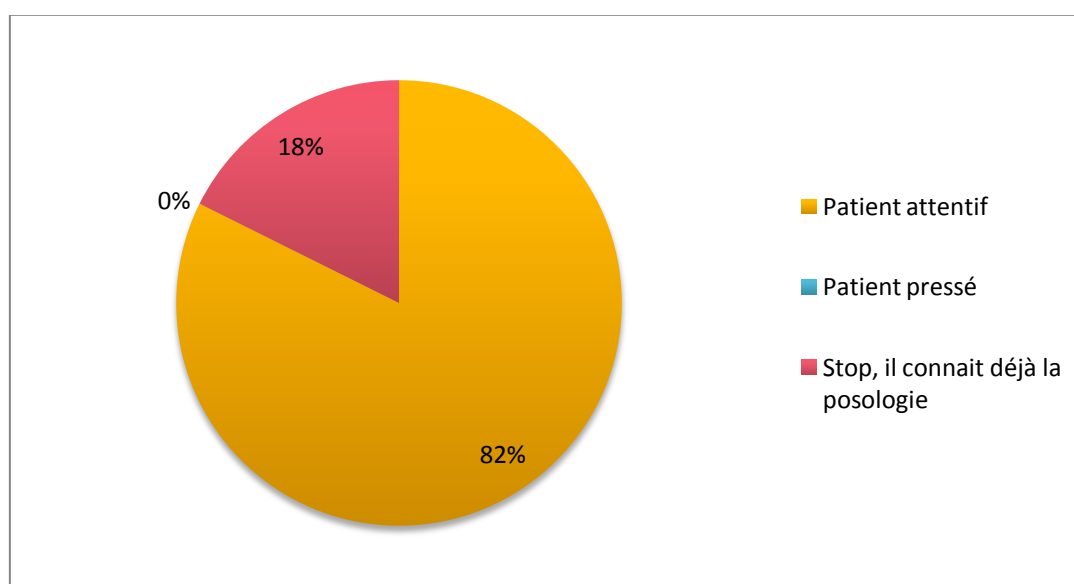


FIGURE 33 : ATTITUDE DU PATIENT LORS D'UN CONSEIL PHARMACEUTIQUE

La question suivante permettait de savoir si le répondant posait d'autres questions au patient ou s'il se contentait du récit initial de ce dernier. Dans la majorité des cas, le professionnel de santé avait besoin d'en savoir plus avant de délivrer le médicament. L'ensemble des questions supplémentaires posées est regroupé dans le graphique ci-après (figure 34).

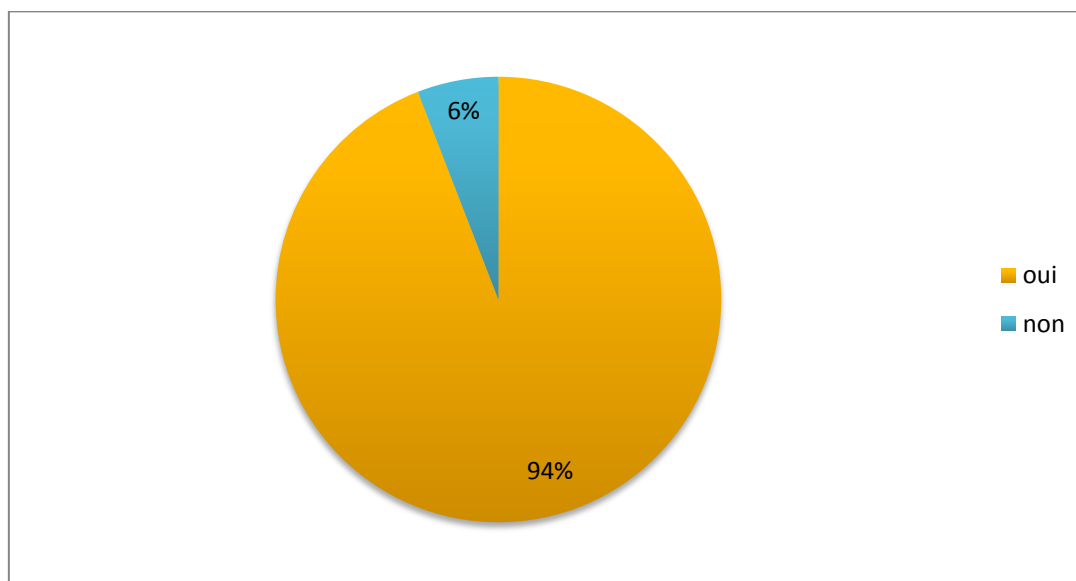


FIGURE 34 : POSEZ-VOUS D'AUTRES QUESTIONS AU PATIENT ?

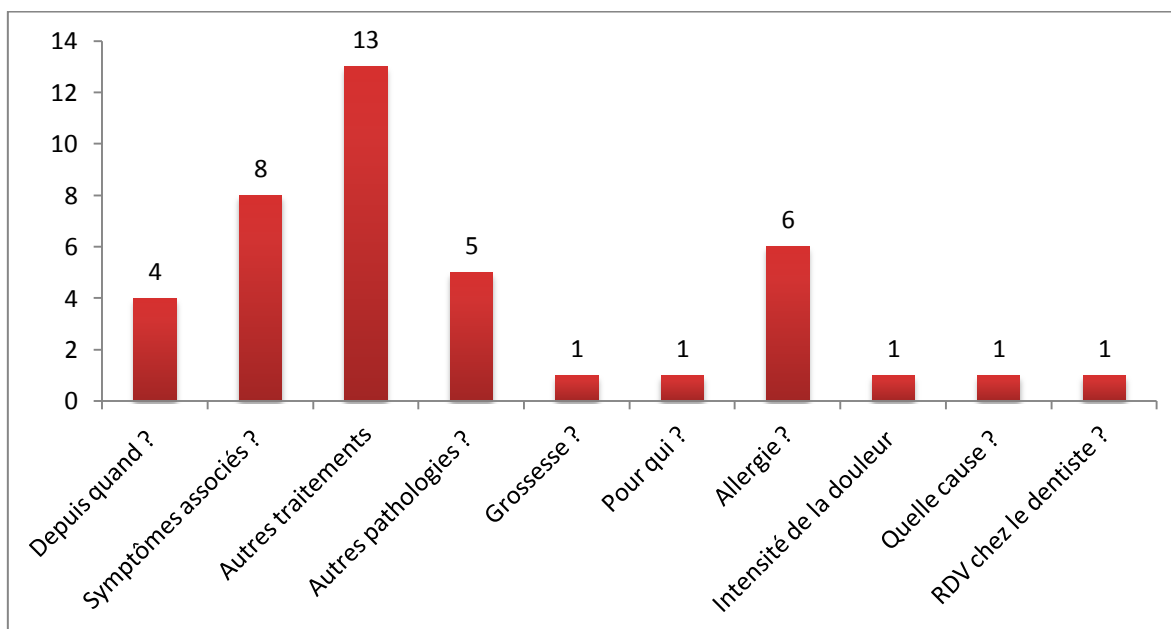


FIGURE 35 : QUESTIONS COMPLEMENTAIRES POSEES PAR L'ENQUETEUR

Enfin, le dernier item permettait d'indiquer quel(s) conseil(s) supplémentaire(s) donnait l'officinal en délivrant le médicament.

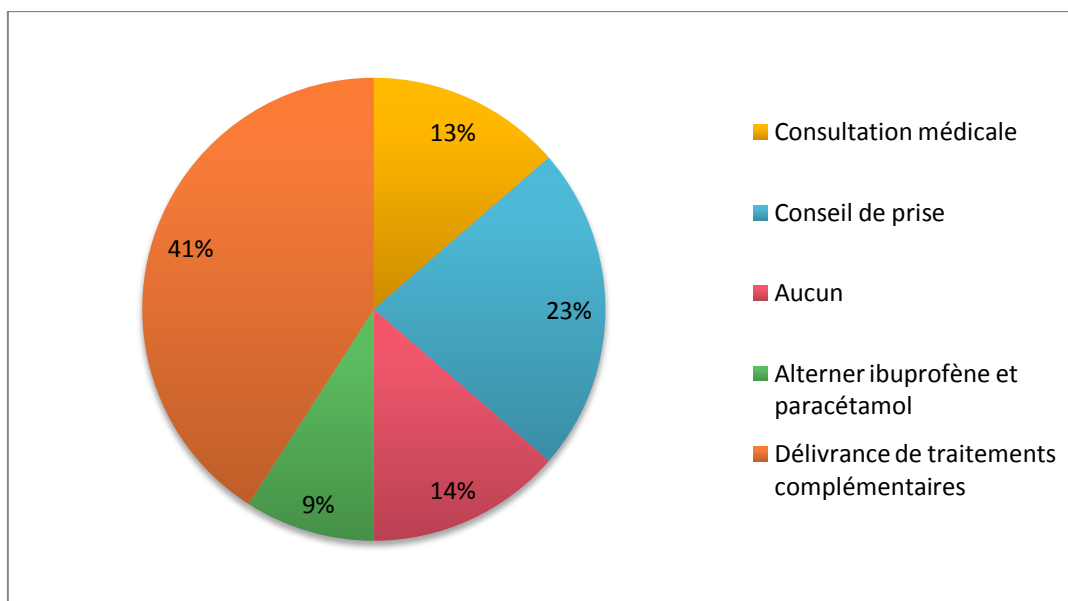


FIGURE 36 : CONSEILS COMPLEMENTAIRES DONNES PAR L'ENQUETEUR

10 points à retenir suite à l'enquête :

1. L'ibuprofène est fréquemment délivré dans le cadre de maux de tête ou de migraine, de douleurs d'origine traumatique, musculaire, osseuse ou rhumatologique, et pour des douleurs menstruelles et l'est plus rarement pour des pathologies ORL, dentaires ou pour la fièvre.
2. La posologie majoritairement retenue est celle de 400 mg, 3 fois par jour pendant une durée maximale de 10 jours.
3. Les membres de l'équipe officinale posent fréquemment des questions au patient, mais leur interrogatoire est rarement complet.
4. Pour l'enquête sur 1 jour donné, 87% des cas recueillis découlent d'une demande spontanée du patient.
5. Sur l'ensemble des demandes spontanées recensées dans l'enquête sur 1 jour donné, 76% sont des demandes de paracétamol.
6. Les équipes officinales rappellent de manière systématique la posologie à un patient demandant un conseil contre 95% lors d'une demande spontanée.
7. Dans le cadre de la demande spontanée, une partie des patients ne prête pas attention au rappel de posologie énoncé par les équipes (11%).
8. La majorité des demandes spontanées d'ibuprofène a pour but de soulager une céphalée ou une migraine (62%).

9. La majorité des conseils d'ibuprofène par l'équipe officinale a pour objectif de traiter une pathologie ORL (44%).

10. Dans le cadre d'une demande spontanée, 25% des participants ne demande pas à son patient pourquoi il souhaite ce médicament, autrement dit, les équipes ne valident pas systématiquement la cohérence entre la demande du patient et l'indication décrite.

IV- DISCUSSION

1) L'ENQUETE

L'enquête s'est principalement appuyée sur la participation des étudiants de 6ème année, ce qui constitue un biais important car on le voit bien, l'assiduité n'est pas importante et plusieurs relances et l'activation d'autres réseaux ont été nécessaires. De plus, cela sélectionne certaines pharmacies par rapport à d'autres et limite le nombre de pharmacies participantes.

D'autre part, cette méthodologie ne garantit pas la qualité et la transmission de l'information au titulaire de l'officine. La faible participation conditionne la puissance de l'enquête, or dans ce cas, le manque de réponses collectées rend l'étude peu représentative par rapport à l'échelle régionale.

Une des limites également est le fait que cette enquête a sensibilisé les équipes officinales à un meilleur questionnement du patient notamment de par les questions à renseigner dans le questionnaire 2.

Les points forts à retirer de la méthodologie de cette enquête sont :

- sa construction en 2 parties distinctes permettant de faire un état des lieux des connaissances sur les généralités sur l'ibuprofène au sein des équipes officinales à travers le questionnaire 1. En parallèle, cela a permis d'évaluer la fréquence de délivrance d'ibuprofène qu'il soit demandé spontanément par le patient ou conseillé par le pharmacien, tout cela comparé à la fréquence de délivrance de paracétamol, à travers l'enquête sur 1 jour donné dont le support était le questionnaire 2 ;
- la mise en ligne des questionnaires évitant ainsi les erreurs de retranscription et de saisie, facilitant le retour des questionnaires, et

optimisant le temps de réponse nécessaire pour chacun des 2 formulaires.

2) L'IBUPROFENE : UN MEDICAMENT PAS SI ANODIN ?

L'ibuprofène, à travers la spécialité Nurofen®, se place en tête des ventes de médicaments OTC stricts en volume pour l'année 2012 et l'antalgie est le second marché de l'automédication [28, 61]. Depuis quelques années, le système de soin français veut promouvoir l'automédication qui permettrait d'entrevoir des enjeux économiques (diminuer les dépenses de santé pour l'assurance maladie) et de santé publique (désengorger les urgences et diminuer le nombre de consultations médicales pour des pathologies bénignes) [1]. Cependant, l'automédication peut soulever certains risques si elle n'est pas bien encadrée :

- banaliser la prise de médicaments ;
- donner au médicament la seule image d'un produit marketing, publicitaire et d'en oublier les effets néfastes qu'il peut avoir sur l'organisme s'il est pris dans de mauvaises conditions (erreur de posologie, interactions avec d'autres traitements, contre-indications, ...);
- l'augmentation des accidents liés à la prise médicamenteuse pouvant entraîner une prise en charge médicale voire une hospitalisation du patient engendrant également un coût important pour la société.

Il est donc facile de comprendre que l'accompagnement des patients dans la prise en charge de leur santé est indispensable car le médicament quel qu'il soit, n'est pas un produit anodin [62].

Au niveau national, la réduction des risques liés aux soins fait partie des priorités de la politique de santé publique [63]. Plusieurs études ont été mises en place afin de cerner la fréquence de survenue de ces risques en soins primaires, de les analyser et de réfléchir à des mesures correctives afin de limiter ce risque. Trois études : ENEIS, analysant des événements indésirables graves (EIG) associés aux soins dans les établissements de santé, EVISA, étudiant des événements indésirables liés aux soins extra-hospitaliers et ESPRIT, ciblant des événements indésirables associés aux soins (EIAS) en médecine générale, permettent de faire les constats suivants :

- sur les 374 EIG identifiés lors de l'étude ENEIS, 214 sont survenus pendant l'hospitalisation et 160 étaient la cause de l'hospitalisation [63] ;

- quatre virgule cinq pour cent (4,5%) des séjours hospitaliers sont dus à des EIG, soit entre 330 000 et 490 000 par an dont 160 000 à 290 000 sont considérés comme des EIG évitables (étude ENEIS) [63] ;
- parmi ces EIG évitables, 1,3% sont liés à un médicament dans l'étude ENEIS et sur les 47 analyses retenues de l'étude EVISA, 38 étaient associés à un médicament (les plus cités étant les AVK, les neuroleptiques et les diurétiques) [63, 64].
- L'étude ESPRIT, dont l'objectif principal est d'estimer l'incidence des (EIAS) évitables en médecine générale, révèle que sur les 475 EIAS recueillis, 344 ont été jugés évitables (soit 72%). Parmi ces 475 EIAS :
 - soixante et onze (14.9%) sont attribués à des erreurs liés aux traitements médicamenteux (comprenant les erreurs dans la réalisation de l'ordonnance, les erreurs de délivrances et l'automédication du patient) dont 66 étaient évitables ;
 - quarante (8,4%) sont dus à une erreur dans la gestion du traitement médicamenteux (par le patient lui-même ou par une tierce personne) dont 38 étaient évitables ;
 - soixante-quatorze (15,6 %) sont liés aux effets indésirables des médicaments qui, par définition, sont classés dans les EIAS non évitables [65].

A travers ces 3 études, on remarque dans un premier temps, que les EIG sont fréquents et responsables de préjudices pour le patient (hospitalisation, prolongation d'hospitalisation, conséquences sur la santé du patient, ...) et pour la société (coûts induits par la prise en charge des ces EIG) et dans un deuxième temps, que le médicament fait partie, de façon non négligeable, des causes de survenue d'EIG ou d'EIAS. Le pharmacien, non directement impliqué dans ces études, doit pourtant se sentir concerné et s'impliquer pour lutter contre ce risque iatrogène.

Précédemment, il a été relevé que le principal risque lié à la prise d'ibuprofène était le risque iatrogène qui comprend les effets indésirables intrinsèques à cet AINS et les erreurs médicamenteuses susceptibles d'être commises à chacune des étapes du circuit du médicament.

Dans un premier temps, reprenons l'effet indésirable majeur de l'ibuprofène : des douleurs gastriques voire, dans les cas les plus graves, des ulcères gastroduodénaux [47, 48]. Ce risque étant bien connu, car depuis longtemps démontré, le pharmacien doit le prendre en considération et à chaque délivrance d'ibuprofène se soucier des antécédents de son patient

à ce niveau. En effet, le RCP de l'ibuprofène inclut dans les contre-indications absolues l'antécédent d'ulcère ou d'hémorragie digestive. A la question ouverte n°8 du formulaire 1 concernant les principaux effets indésirables de l'ibuprofène, 93% des répondants citent les atteintes gastriques. Ce risque est donc bien connu des équipes officinales. De même, on peut remarquer à la question 6 de cette enquête que 15 d'entre eux ont déjà été amenés à refuser de l'ibuprofène chez un patient ayant un antécédent d'ulcère ou un ulcère en cours de traitement. Cependant seulement 18% des participants posent la question « avez-vous une autre pathologie ? » lors d'une demande spontanée de médicament pour un patient, contre 29% dans le cadre d'un conseil de leur part (figure 26). Est ensuite évoqué l'effet indésirable touchant le rein. Par l'inhibition des PG vasodilatatrices au niveau rénal, l'ibuprofène peut engendrer des insuffisances rénales fonctionnelles notamment chez les personnes prédisposées telles que les insuffisants rénaux, les personnes en situation d'hypovolémie (déshydratation, gastroentérite, diarrhée, ...) avec traitement IEC, diurétiques ... [48, 49]. Il est alors important que le pharmacien fasse la recherche de ces situations à risque devant une dispensation d'ibuprofène.

Nous verrons par la suite que le pharmacien doit reprendre son rôle d'acteur de santé publique et ne doit pas « vendre un médicament » comme le ferait un simple vendeur.

En ce qui concerne le risque infectieux, il n'a jamais été formellement contre-indiqué de délivrer de l'ibuprofène pour traiter une fièvre, une pathologie ORL ou dentaire. Cependant, il apparaît plus raisonnable de proposer systématiquement en 1^{ère} intention le paracétamol dont le profil de sécurité semble meilleur par rapport à l'ibuprofène. En effet, de récentes polémiques remettent en question l'utilisation de l'ibuprofène dans ces contextes infectieux, notamment chez l'enfant fébrile, attribuant à cette molécule le risque d'engendrer des effets secondaires potentiellement graves (surinfection bactériennes, insuffisances rénales, ulcère gastro-duodéal). Cependant le niveau de preuve permettant d'incriminer l'ibuprofène est faible car les complications observées restent rares. Le Dr Vrignaud, pédiatre au CHU de Nantes, fait une revue systématique de la littérature concernant ce risque lié à la prise d'ibuprofène chez l'enfant fébrile [66]. Les complications étudiées sont les insuffisances rénales, les hémorragies digestives et les surinfections bactériennes. En ce qui concerne les insuffisances rénales, il en ressort que celles observées chez les enfants surviennent chez des patients à risque (situation d'hypovolémie, pathologies annexes ou co-administration d'un médicament néphrotoxique). Dans ce contexte, le paracétamol doit être la molécule administrée pour traiter la fièvre de l'enfant. Les cas d'hémorragies digestives chez l'enfant après la prise d'ibuprofène restent rares mais cet effet indésirable est déjà bien connu et avéré, il paraît donc nécessaire de rester vigilant notamment lors de prescription d'ibuprofène au long cours chez l'enfant comme chez l'adulte. Enfin, les cas de surinfections

bactériennes liés à la prise d'ibuprofène ont été fréquemment observés depuis ces dernières années aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. Cependant, cet effet indésirable attribué à la prise d'ibuprofène relève plutôt d'observations cliniques, sans qu'aucune preuve scientifique n'ait encore été établie. En revanche, la sévérité de certains tableaux cliniques amène les professionnels de santé à être vigilants quant à la prescription et la délivrance d'ibuprofène face à une fièvre ou une pathologie infectieuse notamment au niveau de la sphère ORL et dentaire. En effet, la société française d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie de la face et du cou recommande d'éviter l'administration d'AINS dans des pathologies ORL courantes telles que la pharyngite afin d'éviter le risque de surinfection [67]. Plusieurs hypothèses permettent d'évoquer la responsabilité de l'ibuprofène dans la survenue de ces effets secondaires :

- il masquerait les signes de l'inflammation engendré par l'infection et en retarderait alors le diagnostic et la prise en charge ;
- par son mécanisme d'action, il diminuerait la réponse macrophagique et immunitaire de l'organisme, favorisant ainsi le développement de l'agent infectieux. [4, 36]

En parallèle, une étude parue dans *la Revue du Praticien* en 2010 montre que l'automédication des enfants par leurs parents est une pratique courante en France et que celle-ci n'est pas sans risque. En effet, sur les 425 questionnaires exploitables, 405 parents (soit 96%) ont déjà automédiqué leur enfant au moins une fois. Les raisons les plus souvent citées sont la fièvre (44%), une rhinopharyngite (31%), des douleurs, toutes causes confondues (30%). Les médicaments les plus fréquemment utilisés en automédication chez les enfants sont donc les antalgiques et antipyrétiques, avec en tête de liste le Doliprane® cité à 94%, l'Advil® à 80% et le paracétamol (6%). Cette étude met donc en relief les nombreuses utilisations d'ibuprofène chez l'enfant dans un contexte d'automédication puisque l'Advil® est cité par les parents dans 80% des cas [68]. Suite à la diffusion du questionnaire 2, seuls 9 cas concernent des nourrissons (1 cas) ou des enfants (8 cas). Pour chacun de ces cas, il s'agissait d'une demande spontanée des parents pour du paracétamol afin de traiter des fièvres, des douleurs ou pour avoir d'avance dans l'armoire à pharmacie. Aucune demande d'ibuprofène n'a été faite et aucun pharmacien n'a été amené à en conseiller pour un enfant. Les résultats de mon enquête ne reflètent donc pas la réalité en ce qui concerne l'automédication des enfants par l'ibuprofène, en comparaison avec l'étude citée précédemment. Cependant, on pourrait expliquer l'absence de demande à l'officine par la présence de l'Advil® pédiatrique dans leur armoire à pharmacie, résultant d'une prescription antérieure du médecin. En effet, cette même étude montre d'une part, que les médicaments utilisés en automédication sont ceux qui ont été déjà prescrits par le médecin

(92%) ou ceux gardés dans l'armoire à pharmacie (42%), ceux conseillés par le pharmacien n'arrivant qu'en 3^{ème} position (41%). Et d'autre part, que la demande de conseil aux pharmaciens par les parents est fréquente (56%) mais elle arrive derrière la demande d'informations auprès du médecin (85%) qui reste le 1^{er} réflexe des parents, leur 2^{ème} réflexe étant de lire la notice du médicament (77%). Le pharmacien a donc un rôle important à jouer auprès des parents pour sécuriser l'automédication en pédiatrie. La non-demande d'ibuprofène ne signifie pas pour autant que les parents n'en administreront pas à leurs enfants. Il est donc important de spécifier à chaque conseil que le paracétamol doit rester l'antalgique/antipyrétique de 1^{ère} intention chez l'enfant et de rappeler les conseils d'utilisation du médicament délivré. Le médicament, de manière générale, est à l'origine de 40% des intoxications accidentelles chez l'enfant et les erreurs d'utilisation des médicaments représentent une part importante de ces accidents de la vie courante. En 2000, sur 1108 appels aux centres antipoison pour intoxication par un médicament, 31.5% survenait dans le cadre d'une automédication par les parents. L'étude parue dans la *Revue du praticien* révèle également des problèmes importants à ce niveau :

- 10% des parents ont déjà échangé de pipette => risque de sur ou sous-dosage du médicament donné à l'enfant ;
- 21% des parents ont déjà utilisé une association de médicaments contre-indiqués (la plus fréquente étant Advil®/Céléstène® (8.4%)) ;
- certains parents ne connaissent pas la dose à administrer et se fient aux anciennes ordonnances ou se réfèrent à la notice (46%) [68].

Ces problèmes relèvent d'erreurs médicamenteuses faisant partie des EIM et ont pour le patient des répercussions parfois graves. Il est important que les équipes officinales aient ces notions à l'esprit car ces erreurs sont évitables par des recommandations simples et des rappels sur l'utilisation des médicaments.

Si on reprend ensuite la mise en situation n°2 du questionnaire 1 qui proposait le cas d'un patient jeune, sans antécédents particuliers, souffrant d'une rage de dent, nous étions dans le cadre cette fois-ci d'une demande de conseil par le patient. Le choix des médicaments antalgiques utilisés revient entièrement au pharmacien puisqu'ici, le patient ne formule pas de demande spontanée pour un médicament particulier. Dans la majorité des cas, les équipes officinales ont proposé de traiter la douleur dentaire par du paracétamol 1 gramme seul (31%), par du paracétamol codéiné seul (23%) ou par une association de paracétamol 1 gramme avec du paracétamol codéine (28%, les modalités de prise n'étant pas clairement détaillées, on imagine que dans ces cas il s'agit d'une alternance de prise et non d'une prise concomitante des 2 médicaments !). Dix huit pourcent (18%) des participants utilise l'ibuprofène soit seul soit associé au paracétamol simple ou codéiné. L'ibuprofène, pris pour

soulager des douleurs dentaires dont parfois des foyers infectieux en sont l'origine, peut entraîner le développement de complications bactériennes graves nécessitant par la suite une prise en charge lourde pour le patient (antibiothérapie à large spectre, actes chirurgicaux, séquelles esthétiques ...). Ces cas restent évidemment rares mais il est préférable pour le pharmacien d'officine d'éviter autant que possible la dispensation d'ibuprofène en conseil pour des douleurs d'origine dentaire comme le conseille l'article de la revue *Actualités pharmaceutiques* et de préférer le conseil de paracétamol voire de paracétamol codéine (antalgique de palier 2) et de soins locaux (bains de bouche, huiles essentielles de giroflier, ...) en attendant la consultation chez le dentiste [69]. Devant le caractère récent de ces alertes vis-à-vis de l'ibuprofène dans un contexte infectieux, on pourrait craindre que les équipes officinales n'en aient pas connaissance ou n'en tiennent pas compte dans leur exercice puisque ces alertes n'ont pas fait l'objet de modification dans les recommandations d'utilisation de l'ibuprofène. Cependant, à la question 8 du questionnaire 1, l'augmentation du risque infectieux par l'AINS est citée en 2^{ème} position des effets indésirables par 21% des répondants (dont 23% sont des pharmaciens, 23% des préparateurs et 54% des étudiants) derrière les atteintes gastriques. De plus, 15 personnes (soit 25% du panel) ont déjà refusé la dispensation d'ibuprofène pour des douleurs ou abcès dentaires et 6 (10%) pour des cas de pathologie avec suspicion d'infection sous-jacente. Ces réponses prouvent qu'une partie des équipes officinales, non seulement connaît ce risque posé par l'ibuprofène mais en tient compte dans son exercice professionnel et cela, quelque soit sa profession au sein de l'équipe.

Le développement professionnel continu (DPC) doit en partie contribuer à la mise à jour des connaissances des équipes officinales. Il a été imposé par la nouvelle loi Hôpital, Patient, Santé et Territoire (HPST) publiée au journal officiel (JO) le 22/07/2009 et oblige les pharmaciens et leurs équipes à se former régulièrement et à suivre au moins 1 programme de DPC par an. Cela permet aux équipes officinales :

- d'améliorer et d'élargir ses connaissances ;
- d'optimiser la sécurité et la qualité des soins qu'elle offre ;
- d'être dans une démarche d'évaluation des pratiques professionnelles ;
- de prendre en compte les priorités de santé publique et la maîtrise médicalisée des dépenses de santé [70].

3) LE PHARMACIEN : UN ACTEUR CENTRAL ET PRIMORDIAL DE SANTE PUBLIQUE

De nos jours, en France, les médicaments font toujours partie du monopole pharmaceutique c'est-à-dire que, selon le Code de la Santé Publique (CSP), « la préparation, la vente en gros et au détail, et la dispensation au public » des produits de ce monopole pharmaceutique cités à l'article L-4211-1, sont réservés aux pharmaciens. En effet, il est admis que la dispensation des médicaments est réservée aux personnes qui en connaissent la composition, l'action pharmacologique et thérapeutique, le mode d'administration, les effets indésirables, la toxicité... c'est-à-dire aux pharmaciens, formés et indépendants, dont le diplôme garantit les connaissances scientifiques et la compétence et dont l'inscription à l'Ordre garantit la morale professionnelle. Néanmoins, en mars 2012, l'association de consommateurs *UFC-Que Choisir* publie une étude dans laquelle elle veut démontrer que le monopole pharmaceutique n'est plus justifié à cause notamment d'une qualité de conseil médiocre de la part des équipes officinales. Pour cela, ses enquêteurs avaient pour objectif de demander en pharmacie de l'Aspirine 330mg vitaminée C® et du Rhinureflex® contenant de l'ibuprofène, pour traiter un état grippal. L'association d'aspirine et d'ibuprofène n'est pas conseillée car ils font tous les 2 parties de la classe des AINS et pris ensemble, ils en potentialisent les effets indésirables notamment au niveau digestif. De cette étude résulte que 48% des pharmaciens interrogés ne donnent pas de précision sur l'incompatibilité entre ces 2 médicaments s'ils sont pris en même temps. Il est également mis en évidence que 88% des pharmaciens interrogés ne questionnent pas le patient sur ses antécédents médicaux [71]. Il est vrai que ce manque d'attention et de rigueur de la part du pharmacien dans son interrogatoire n'est pas acceptable car il est de son devoir d'apporter un conseil sécurisé au patient comme décrit à l'article R.4235-48 du code de déontologie : « Le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance :

- l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe ;
- la préparation éventuelle des doses à administrer ;
- la mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament. Il a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale. Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient. » [72].

La publication de cette enquête et ces résultats ont fait réagir la profession et ont amené les pharmaciens à se remettre en question [73]. En effet, le pharmacien d'aujourd'hui doit prendre conscience qu'il est de plus en plus confronté à la dispensation de médicaments en vente libre, afin de soigner les maux courants de ses patients, là où il était autrefois simplement cantonné à la délivrance de médicaments sur ordonnance, prescrits par le médecin. Face à ces nouvelles missions d'éducation pour la santé, le pharmacien doit donc s'adapter et se mobiliser pour garantir une automédication responsable et sécurisée afin de ne pas laisser ses patients seuls face au choix d'un médicament et à son utilisation [62, 74].

Le pharmacien doit par des questions simples et précises connaître le patient (ses antécédents, s'il prend des médicaments) et son besoin afin d'y répondre au mieux. Un article paru dans la revue *Prescrire*, propose l'outil de questionnement **QUIDAM** qui consiste à poser, systématiquement à chaque dispensation de médicament hors prescription :

- C'est pour **qui** ?
- Depuis quand existe les symptômes ?
- Quelles **actions** ont été entreprises ?
- Quels autres **médicaments** sont utilisés ? [75]

A ces questions pourrait se rajouter celle des autres pathologies du patient afin de pouvoir cerner l'état physiopathologique de celui-ci et de détecter d'éventuelles contre-indications à certains traitements (insuffisants hépatiques, rénaux, immunodéprimés, ...).

Dans le cas d'une demande spontanée de paracétamol ou d'ibuprofène, ils ne sont que 20% à demander au patient s'il prend un traitement annexe contre 76% dans le cadre d'un conseil pharmaceutique et toujours 18% à se renseigner sur les pathologies annexes dans le cadre d'une demande spontanée contre 29% pour un conseil. Ils ne sont que 15 (soit seulement 11%), dont 10 étudiants, à avoir fait un interrogatoire complet à leur patient devant une demande spontanée. Le pharmacien apparaît plus précis et plus professionnel dans son interrogatoire dès lors que son patient vient chercher un conseil. Ceci pourrait s'expliquer en partie par l'attitude de certains patients qui, parfois pressés ou disant connaître le médicament qu'ils viennent chercher, ne souhaitent pas recevoir les recommandations d'utilisation énoncées par le pharmacien. En effet, que ce soit lors d'une demande spontanée ou d'un conseil, la majorité des participants prend le temps de rappeler la posologie du médicament délivré à son patient (95% dans le 1^{er} cas et 100% dans le 2^{ème}). En revanche, ce qui diffère, c'est l'attitude du patient qui, dans la 1^{ère} situation, est pressé pour 11% d'entre eux et, connaît déjà le médicament donc n'a pas besoin de rappel dans 42% des cas, 47% seulement étant entièrement attentif aux conseils apportés par le

pharmacien (figure 28). Leur attitude est différente quand on se situe dans une demande de conseil : 82% des patients est attentif au rappel de posologie même si 18% n'en voit pas l'utilité puisqu'il connaît déjà ce médicament. Cependant, aucun des patients n'est apparu pressé. Cette attitude peut faire l'objet d'un frein pour que l'équipe officinale puisse mener à bien un interrogatoire complet et donner les recommandations nécessaires aux patients. L'arrivée dans les officines du libre accès peut en partie être responsable de ce frein et de l'attitude des patients qui veut un médicament efficace, au moindre prix et acheté rapidement. Créé en 2008, le libre accès a permis de faire sortir des comptoirs (aussi repris par le terme anglais *Over the counter*) certains médicaments, et de les placer à portée des patients dans une zone bien délimitée, tout de même à proximité des comptoirs [76]. Une étude sur le libre accès menée par l'Afipa en 2013 montre que le grand public est réceptif face à ce mode de commercialisation du médicament puisqu'il permet « un gain de temps, plus d'autonomie dans le choix du médicament, de meilleures offres promotionnelles et la découverte de nouveaux produits » [77].

Le pharmacien de par son exercice doit trouver le juste équilibre entre la vente de médicaments qui assure la pérennité de son entreprise et son rôle d'acteur de santé qui assure une prise en charge thérapeutique optimale du patient. Le patient qui est « client » exprime un besoin que le pharmacien doit satisfaire. Le patient est bien sûr confronté à une pression médiatique qu'exercent les industriels par le biais de réclames publicitaires. Le patient se comporte alors comme un consommateur et non plus comme un patient.

Une étude conduite par l'Afipa a montré que la marque du médicament et son prix sont 2 critères qui viennent impacter le choix du médicament par le patient-consommateur [76]. Les publicités retrouvées à la télévision, dans les journaux ou à la radio ne sont évidemment pas étrangères aux succès des marques leaders de médicaments en vente libre. Là où le médicament remboursé n'a pas le droit d'être soumis à publicité, les publicités des médicaments OTC, comme en fait partie l'ibuprofène, sont largement diffusées avec des spots marquant les esprits et des slogans accrocheurs et vendeurs [78]. L'engouement du consommateur pour ces produits, généré par ces méthodes marketing, met parfois le pharmacien dans une situation complexe, face à un patient venu chercher le médicament qu'il a vu à la télé (et pas un autre) et qui correspond, selon lui, à son problème de santé mais qui parfois selon le pharmacien ne serait pas adapté ! Il est dans ce cas, du devoir du pharmacien, dans un premier temps, d'expliquer à son patient les risques encourus par la prise du médicament en question et dans un deuxième temps, de lui proposer une alternative thérapeutique efficace mais surtout plus sûre pour sa santé. Si on reprend l'exemple du cas de comptoir n°1, exposé dans le questionnaire 1, nous étions en présence d'une maman venant chercher de l'Advil® sirop pour son enfant de 5 ans puisque le

paracétamol n'avait pas permis de faire baisser la fièvre. Nous nous retrouvons dans ce même cas, où la demande d'ibuprofène est spontanée et où il est légitime pour le pharmacien de refuser la dispensation d'ibuprofène si on se réfère, entre autres, aux recommandations de l'ANSM pour le traitement de la fièvre de l'enfant [20, 21]. Ils sont 46% à avoir choisi de ne pas répondre à la requête de la maman mais à conseiller une consultation médicale. 30% conseillent d'alterner paracétamol et ibuprofène. Cette pratique n'a pas démontré d'intérêt supérieur par rapport à l'utilisation d'un seul antipyrétique mais elle semble rester courante. Ils ne sont cependant que 2 (soit 3%) à avoir suggérer d'appliquer les moyens physiques pour faire baisser la fièvre (donner à boire, découvrir l'enfant, aérer la pièce) et d'arrêter le paracétamol si la fièvre semblait bien tolérée par l'enfant, alors que ces conseils font partis de la prise en charge de la fièvre prévue par l'ANSM. En outre, l'utilisation de l'Advil® comme seul antipyrétique chez l'enfant n'est que rarement proposé par les équipes officinales (10%).

Par conséquent, le pharmacien doit avoir un rôle éducatif auprès des parents confrontés à la fièvre de leur enfant en leur rappelant systématiquement les mesures physiques à employer et en les rassurant si aucun critère de gravité n'est présent (signes de déshydratation, convulsions, enfant abattu, ...). Une étude lyonnaise révèle que la fièvre d'un enfant est source d'angoisse chez les parents et les amène donc à traiter d'emblée une fièvre qui parfois pourrait être tolérée par l'enfant sans avoir recours à un médicament. Sur les 202 parents questionnés, 94% donnent un médicament à leur enfant pour soulager la fièvre avant de consulter un médecin. Les médicaments les plus souvent utilisés sont le paracétamol à 64% et l'ibuprofène à 39% [79].

Enfin, pour en revenir aux risques de surinfections bactériennes, rappelons qu'il ne peut néanmoins être reproché aux pharmaciens de continuer à délivrer l'AINS pour une douleur dentaire ou ORL puisque son rôle dans les surinfections observées n'est pas démontré scientifiquement, seules des observations cliniques répétées tendent à nous montrer vigilants quant à son utilisation [15]. Pour ma part, j'insisterai encore une fois sur le fait que dans un contexte de conseil officinal, le pharmacien a assez de médicaments à sa disposition pour proposer une alternative à l'ibuprofène quand son utilisation paraît controversée et d'en laisser le médecin ou le dentiste, qui auront vu le patient en consultation et poser un diagnostic, seuls juges de le prescrire ou non.

Conclusion

Le médicament, nous l'avons vu, ne peut pas être considéré comme un produit de consommation comme les autres. Il nécessite des précautions d'emploi. L'ibuprofène, appartenant à cette catégorie de produit, est loin de déroger à cette règle au vu du risque iatrogène potentiellement encouru par ses consommateurs. Pour limiter ce risque, le pharmacien est l'acteur de santé de choix de par sa connaissance des médicaments, ses compétences et sa proximité vis-à-vis des patients.

D'une part, les résultats de l'enquête 1 sont plutôt satisfaisants et montrent que le pharmacien a d'une part, des connaissances acquises sur l'ibuprofène (indications, posologie à recommander, principaux effets indésirables, ...) et d'autre part des connaissances mises à jour (connaissance des risques iatrogènes récemment constatés). La mise en place du DPC permet certainement de contribuer à l'actualisation des connaissances des équipes officinales.

D'autre part, les résultats de l'enquête 2 montrent que le pharmacien est effectivement fréquemment confronté à une demande spontanée de médicaments par ses patients (paracétamol ou ibuprofène) et que dans ce contexte, il doit améliorer la pertinence de son interrogatoire. Souvent, les équipes officinales omettent de poser des questions essentielles à leur patient ce qui leur permettrait pourtant d'optimiser leur conseil et de minimiser le risque iatrogène. Il est important que le pharmacien ne tombe pas dans le piège de la banalisation de l'image du médicament qu'il dispense comme le font les médias, les patients et les politiciens. Dans leurs esprits, le pharmacien est encore trop lié aux quantités de produits vendus et aux marges générées par leurs ventes lui faisant perdre sa crédibilité en tant que professionnel de santé à part entière. Il serait donc intéressant que la profession change de mode de rémunération afin de se libérer de ce poids, comme il l'a été fait en Suisse [80].

Le pharmacien est aussi de plus en plus confronté à un client qui se comporte moins comme un patient venu chercher un conseil ou un soin que comme un consommateur qui compare les prix, téléphone pour connaître les tarifs, s'informe sur internet, exprime son mécontentement sur un produit. L'autorisation du libre accès et de la vente de médicaments sur internet, renforcent l'impression que l'officine donne parfois d'être davantage un commerce, plutôt qu'un lieu où le pharmacien, prodiguant des conseils, est une valeur ajoutée en matière de santé, même s'il doit faire cohabiter cette dualité. Il doit donc sans cesse rappeler son rôle de professionnel de santé en étant disponible, à l'écoute mais surtout un conseiller irréprochable. Ainsi, en privilégiant son rôle de santé publique, le pharmacien pourra faire face aux pressions extérieures et empêcher l'ouverture du

monopole sur la vente des médicaments sans ordonnance dans les grandes et moyennes surfaces (GMS).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Afipa. L'automédication : un rôle possible de régulation de l'offre des soins ? 2012.
- [2] Afipa. 12ème baromètre Afipa 2013 des produits du selfcare. 2014.
- [3] Ipsos, leem. L'observatoire sociétal du médicament 2013. 19 mars 2013.
- [4] Muster D. Médicaments de l'inflammation. EMC - Stomatologie. 2005 Mar;1(1):21–9.
- [5] Valderrama P, Poppi RJ. Second order standard addition method and fluorescence spectroscopy in the quantification of ibuprofen enantiomers in biological fluids. Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems. 2011 Apr 15;106(2):160–5.
- [6] Fletcher D. Inhibition des cyclooxygénases sélective et non sélective : perspectives thérapeutiques. evaluation et traitement de la douleur. 2002;109–18.
- [7] Monassier L. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens. www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/.../DCEM3-Pharmacologie_Chap21a. 2005.
- [8] Vergne P, Bertin P, Trèves R. Aspirine, douleurs et inflammation. La Revue de Médecine Interne. 2000 Mar;21, Supplement 1:S89–S96.
- [9] Meyer O. Anti-inflammatoires non stéroïdiens. Principes et règles d'utilisation. <http://www.rhumatologie-bichat.com/ains.html>, [dernière consultation le 29/08/2014].
- [10] Robert J-M. Médicaments anti-inflammatoires. Module inflammation et douleur, cours de pharmacie 4^{ème} année, université de Nantes. 2011-2012.
- [11] Vidal 2013 : le dictionnaire. 89^{ème} édition du Vidal. 2013
- [12] “Thériaque.” <http://www.theriaque.com>, [dernière consultation le 12/09/2014]
- [13] Résumé des caractéristiques du produit - Ibuprofen Teva 200 mg.” bijsluiters.fagg-afmps.be/DownloadLeafletServlet?id=120096, n.d.
- [14] Evans AM. Comparative pharmacology of S(+)-ibuprofen and (RS)-ibuprofen. Clinical rheumatology. 2001 Nov;20:9–14.
- [15] Elliot V., Hersh. Over-the-counter analgesics and antipyretics : a critical assessment. Clinical Therapeutics. 2000;22(5).
- [16] Dorosz. Guide pratique des médicaments. 31^{ème} édition. Maloine. Paris, 2012.

- [17] Thébault C. Attention à l'ibuprofène ! Le parisien. 2004 Sep 9;
- [18] Leroy S, Mosca A, Landre-Peigne C, Cosson M-A, Pons G. Quel niveau de preuve de l'efficacité et de la sécurité de l'ibuprofène dans ses indications pédiatriques ? Archives de Pédiatrie. 2007 May;14(5):477–84.
- [19] Annequin D. Prise en charge médicamenteuse de la douleur aiguë et chronique chez l'enfant. Recommandations AFSSAPS de bonne pratique (RBP). Archives de Pédiatrie. 2010 Jun;17(6):663–4.
- [20] Société Française de Pédiatrie. Prise en charge symptomatique de la fièvre du jeune enfant. 2004.
- [21] Afssaps. Mise au point sur la prise en charge de la fièvre chez l'enfant. 2004.
- [22] Groupe référent médecins généralistes de l'Afssaps. Mise au point - Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses. 2011.
- [23] ANAES. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques. 2002.
- [24] Cuvellier JC, Joriot S, Auvin S, Vallée L. Traitement médicamenteux de l'accès migraineux chez l'enfant. Archives de Pédiatrie. 2005 Mar;12(3):316–25.
- [25] Donnet A. Crise de migraine chez le grand enfant : conduite à tenir. Journal de Pédiatrie et de Puériculture. 2004 Aug;17(5):262–6.
- [26] Kolhe S, Deb S. Dysmenorrhoea. Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine. 2011 Nov;21(11):311–6.
- [27] Lumsden MA. Dysmenorrhoea. Women's Health Medicine. 2005 Jan;2(1):40–3.
- [28] Afipa. 11ème baromètre Afipa 2012 de l'automédication : une tendance de fond au service du système de soins. 2013.
- [29] Afssaps. Douleur de l'adulte - Bien vous soigner avec des médicaments disponibles sans ordonnance. 2008.
- [30] Nantes- médecine physique et de réadaptation. Entorse de cheville. http://www.nantes-mpr.com/cheville/entorse_de_cheville.htm. 2012, [dernière consultation le 25/07/2014].
- [31] Leuret A., Sommereisen J.P., Philippe J.M. L'entorse de cheville au service d'urgence - 5ème conférence de consensus. 2004.

- [32] Coudreuse J-M, Bryand F. Conduite à tenir devant une lésion musculaire du sportif. *Science & Sports*. 2010 Jul;25(3):168–72.
- [33] Guillodo Y, Jousse-Joulin S, Madouas G, Devauchelle-Pensec V, Saraux A. Pathologie musculaire et sport. *Revue du Rhumatisme*. 2007 Jun;74(6):553–62.
- [34] Croze J. Les douleurs bucco-dentaires. www3.chu-rouen.fr/.../LES_DOULEURS_BUCCODENTAIRES_AIGUE. 2012, [dernière consultation le 25/07/2014].
- [35] Mateo J, Petipas F, Payen D. Dermohypodermes bactériennes nécrosantes et fasciites nécrosantes. *Cellulites ORL. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2006 Sep;25(9):975–7.
- [36] Société francophone de médecine buccale et chirurgie buccale. Recommandations pour la prescription des anti-inflammatoires en chirurgie buccale chez l'adulte. *Médecine buccale chirurgie buccale*. 2008;14(3).
- [37] Pinaud V, Ballereau F, Corvec S, Ferron C, Bordure P, Caillon J, et al. Analyse de l'exposition préalable aux anti-inflammatoires et aux antibiotiques d'une cohorte de 34 patients hospitalisés au CHU de Nantes pour phlegmon périamygdalien. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2009 Dec;39(12):886–90.
- [38] Afssaps. Recommandations de bonnes pratiques - Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant. 2005.
- [39] Afssaps. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante : angine. 2002.
- [40] HAS. Rhumatismes inflammatoires chroniques de l'adulte : diagnostic et prise en charge initiale par le généraliste. 2013.
- [41] ANSM. Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). 2013.
- [42] ANSM. 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. <http://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>. 2004, [dernière consultation le 28/08/2014].
- [43] HAS. Méthodes contraceptives : focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles. 2013.

- [44] Gronier H, Letombe B, Collier F, Dewailly D, Robin G. Mise au point sur la contraception intra-utérine en 15 questions-réponses. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2012 Jan;40(1):37–42.
- [45] Godfrey EM, Folger SG, Jeng G, Jamieson DJ, Curtis KM. Treatment of bleeding irregularities in women with copper-containing IUDs: a systematic review. *Contraception*. 2013 May;87(5):549–66.
- [46] Bardou M, Barkun AN. Prévention des complications digestives des anti-inflammatoires non stéroïdiens : de la connaissance des facteurs de risque à leur prise en compte. *Revue du Rhumatisme*. 2010 Jan;77(1):7–13.
- [47] Merle V, Thiéfin G, Czernichow P. Épidémiologie des complications gastro-duodénales associées aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2004 Apr;28, Supplement 2:27–36.
- [48] Ollagnier M, Guy C. Bulletin de la pharmacovigilance stéphanoise. 2004;1(17).
- [49] Karie S, Launay-Vacher V, Deray G, Isnard-Bagnis C. Toxicité rénale des médicaments. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2010 Feb;6(1):58–74.
- [50] Mounier G, Guy C, Berthoux F. Atteintes rénales graves au cours d'un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens arylcarboxyliques : bilan d'une enquête nationale de pharmacovigilance. *Thérapie*. 2006 May;61(3):255–66.
- [51] Bedouch P. L'iatrogénie médicamenteuse. http://www.uvp5.univ-paris5.fr/WIKINU/docvideos/lfsiGrenoble_1011/bedouch_pierrick_p02/index.htm. 2010, [dernière consultation le 12/09/2014].
- [52] Ageneau E. Le patient et son traitement : entre connaissance et perception. Résultat d'une étude dans un service d'urgences. Faculté de Pharmacie de Nantes; 2014.
- [53] Santé.gouv.fr. La pharmacovigilance. <http://www.sante.gouv.fr/la-pharmacovigilance.html>. 2013, [dernière consultation le 11/09/2014].
- [54] Billiemaz K, Lavocat MP, Teyssier G, Chavrier Y, Allard D, Varlet F. Varicelle compliquée d'une fasciite nécrosante à streptocoque hémolytique du groupe A. *Archives de Pédiatrie*. 2002 Mar;9(3):262–5.
- [55] CRPV du grand-ouest. Echos de pharmacovigilance. 2013 Nov;(5).

- [56] Bernard P, Landais C, Gisserot O, Brisou P, de Jaureguiberry JP. Cellulite faciale compliquée après automédication par ibuprofène. La Revue de Médecine Interne. 2003 Dec;24, Supplement 4:490s.
- [57] Bulletin officiel - ministère de la santé et des solidarités. Avis du 27 mai 2005 aux fabricants concernant les demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments de prescription médicale facultative. 2005.
- [58] Afipa. Etude libre accès 2012 - etude quantitative auprès du grand public. 2012.
- [59] Leem. Les médicaments d'automédication sont-ils des médicaments comme les autres ? <http://www.leem.org/article/les-medicaments-d-automedication-sont-ils-des-medicaments-comme-les-autres>. 2012 ; [dernière consultation le 11/09/2014].
- [60] Ordre national des pharmaciens. Cartes régionales - Officine. <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Secteurs-d-activite/Pharmacie/Cartes-regionales-Officine/Donnees-regionales#>. 2014 ; [dernière consultation le 11/09/2014].
- [61] ANSM. Liste des médicaments de médication officinale à l'exclusion des médicaments homéopathiques et des médicaments à base de plantes. 2014.
- [62] Ordre national des médecins, Pouillard J. L'automédication. 2011.
- [63] Michel P. Les événements indésirables graves associés aux soins observés dans les établissements de santé - Résultats des enquêtes nationales menées en 2009 et 2004. Solidarité santé. 2010;(17).
- [64] Michel P. Les événements indésirables liés aux soins extra-hospitaliers : fréquence et analyse approfondie des causes. 2009.
- [65] Michel P., Kret M. Etude nationale en soins primaires sur les événements indésirables. 2013.
- [66] Vrignaud B. Faut-il reconsidérer le profil de sécurité de l'ibuprofène pour le traitement de la fièvre de l'enfant ? Une revue systématique de la littérature. 2012.
- [67] Société française d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie de la face et du cou. Recommandations pour la pratique clinique - Complications locorégionales des pharyngites. 2008.
- [68] Escourrou B, Bouville B, Bismuth M, Durrieu G, Oustric S. Automédication des enfants par les parents : un vrai risque ? Supplément de la revue du praticien. 2010 Jun 20;60:27–34.

- [69] Bonnot J, Pillon F. Revue des prescriptions odontologiques à l'officine. Actualités Pharmaceutiques. 2013 May;52(526):45–8.
- [70] Ordre national des pharmaciens. Le développement professionnel continu (DPC). 2014.
- [71] UFC-Que Choisir. Automédication : contre les maux diagnostiqués, l'UFC-Que Choisir propose son antidote. 2012.
- [72] Ordre national des pharmaciens. Code de déontologie des pharmaciens. 2009.
- [73] Desjardins C. Automédication : l'ordre des pharmaciens répond à UFC-QueChoisir. France soir. 2012 Mar 28;
- [74] Deccache A. Education pour la santé : reconnaître les “nouveaux rôles” des médecins et pharmaciens. La santé de l'homme. 2005 Apr;(376):9–13.
- [75] Cornély M-H. “Automédication” en Europe : état des lieux et enjeux. Pilule d'Or prescrire. 2009;
- [76] Ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative. Libre accès à certains médicaments devant le comptoir. 2008.
- [77] Afipa. Baromètre sur le libre accès 2013. 2013.
- [78] HAS. Description de la régulation de la promotion des produits de santé en France. 2013.
- [79] Stagnara J, Vermont J, Dürr F, Ferradji K, Mege L, Duquesne A, et al. L'attitude des parents face à la fièvre de leurs enfants: Une enquête transversale des résidents de l'agglomération lyonnaise (202 cas). La Presse Médicale. 2005 Sep;34(16, Part 1):1129–36.
- [80] Buchmann M. Pharmacien d'officine : vision d'avenir. La revue Prescrire. 2014 Aug;34(370):561–640.
- [81] Lechat P. les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/Pharmaco.pdf>. 2006 ; [dernière consultation le 10/09/2014].

Annexe 1 : Résumé des propriétés pharmacologiques des prostaglandines et par conséquent de l'ibuprofène [81]

CIBLES	COX mises en jeu	EFFET DES PROSTAGLANDINES	EFFET DE L'IBUPROFENE
SNC	COX 1 et 2	Elève le seuil auquel les régulations hypothermisantes se déclenchent	Antipyrétique
DOULEUR	COX 1 et 2	+	Antalgique
PLAQUETTES	Cox-1 seulement	Prostacycline : antiagrégant Thromboxane : pro-agrégant	Antiagrégant
ESTOMAC	COX 1 et 2	Inhibition de la sécrétion acide et augmentation de la sécrétion de mucus	Ulcérogène
REIN	COX 1 et 2	Si déplétion hydro-électrolytique, vasodilatation pré-glomérulaire et modification du débit sanguin rénal	Peut potentiellement augmenter la créatininémie et entraîner une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle
BRONCHES	COX 1 et 2	Dilatation	Bronchoconstriction
INFLAMMATION	COX 1 et 2	Douleur, rougeur, chaleur, œdème	Anti-inflammatoire
REPARATION TISSULAIRE	COX 1 et 2	Cicatrisation	Peut ralentir le processus de cicatrisation
UTERUS	COX 1 et 2	Contraction	Retarde et diminue les contractions douloureuses des règles ou de l'accouchement
CANAL ARTERIEL	COX 1 et 2	Le canal artériel reste ouvert	Fermeture du canal artériel in utero

QUESTIONNAIRE N°1

(1) Vous êtes :

☐ Pharmacien ☐ Préparateur ☐ Etudiant ☐ Apprenti

(2) Vous exercez dans une officine :

☐ Rurale ☐ De centre ville ☐ De quartier ☐ De centre commercial

(3) Pour les indications suivantes, vous êtes amenés à délivrer de l'ibuprofène ... (hors prescription) ?

	Très fréquemment	Fréquemment	Rarement	Jamais
Pathologies ORL	☐	☐	☐	☐
Maux de tête/migraine	☐	☐	☐	☐
Fièvre	☐	☐	☐	☐
Douleurs traumatologiques, musculaires ou osseuses	☐	☐	☐	☐
Douleurs rhumatologiques	☐	☐	☐	☐
Douleurs dentaires	☐	☐	☐	☐
Douleurs menstruelles	☐	☐	☐	☐

(4) Lors d'un conseil d'ibuprofène pour des douleurs d'origine rhumatologique, si la posologie par prise est de 400 mg, quelle posologie journalière préconisez-vous, en règle générale ?

- ☐ 1 comprimé matin, midi et soir pendant au moins 1 mois
☐ 1 comprimé matin, midi et soir pendant 10 jours maximum
☐ 2 comprimés matin et soir pendant 5 jours maximum
☐ 2 comprimés matin, midi et soir pendant 3 jours maximum

(5) Quand un patient vous demande une boîte de Nurofen® 400 mg, quelle attitude adoptez-vous la plupart du temps ?

Jamais Parfois Souvent

Vous lui délivrez sans lui poser de questions ☐ ☐ ☐
Vous lui demandez pour quelle indication il veut l'utiliser ☐ ☐ ☐
Vous lui demandez ses antécédents médicaux ☐ ☐ ☐
Vous vous intéressez à ses traitements annexes ☐ ☐ ☐

(6) Vous est il déjà arrivé de refuser de délivrer de l'ibuprofène ?

☐ Oui ☐ Non

Si oui, pourquoi ?

.....

(7) Selon vous, dans quelle(s) indication(s) les AINS sont-ils recommandés ?

- ☐ Douleurs d'origine rhumatologique
☐ Douleurs d'origine traumatologique, musculaire ou osseuse
☐ Migraine
☐ Pathologies ORL (angine, rhume, otite...)
☐ Fièvre (dans tous types d'infections ou pathologies)
☐ Douleurs dentaires
☐ Douleurs menstruelles

(8) Quels sont les principaux effets indésirables des AINS ?

.....
.....
.....

(9) Cas pratiques

Une maman se présente dans votre officine et vous dit que son fils de 5 ans a une fièvre à 38,8° depuis la veille et qu'elle ne diminue pas malgré la prise de paracétamol (dont la posologie est respectée). Il n'a pas d'autres symptômes ni d'autres pathologies. Elle voudrait de l'Advil® sirop. Que faites-vous ?

- ☐ Vous lui délivrez l'Advil® en lui rappelant les posologies à respecter et lui dites d'arrêter le paracétamol.
☐ Vous lui délivrez l'Advil® en lui conseillant d'alterner la prise avec le paracétamol.
☐ Vous ne délivrez pas d'Advil® et lui conseillez de consulter son médecin traitant.
☐ Autres
.....
.....

Un homme de 32 ans se plaint d'une rage de dent. Il n'a pas d'antécédents médicaux particuliers, ni autres symptômes. Pour le moment, il n'a rien pris pour soulager sa douleur. Que lui proposez-vous ? (Vous pouvez cocher plusieurs réponses)

- ☐ Paracétamol 1g
☐ Ibuprofène 400 mg
☐ Paracétamol codéiné (type Prontalgine®)
☐ Aspirine 1g
☐ Bain de bouche
☐ Consulter un dentiste rapidement
☐ Autres
.....

QUESTIONNAIRE n°2 (UN JOUR DONNÉ)

Le patient est ☐ un homme ☐ une femme

Age du patient : Si c'est un enfant, connaissez-vous le poids ?.....

La spécialité que vous délivrez contient exclusivement :

☐ Du paracétamol OU ☐ De l'ibuprofène

Vous êtes dans le cadre : (pour la suite du questionnaire, répondre seulement aux questions situées dans la partie correspondante).

D'une demande spontanée du patient ☐
(« Une boîte de..... svp »)

OU

D'un conseil de votre part ☐
(suite à la description de symptômes)

***Posez-vous des questions au patient ?**

Oui,
lesquelles ?.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Non, pourquoi ?.....
.....
.....
.....
.....

***Avez-vous rappelé la posologie du médicament demandé ?**

☐ Oui ☐ Non

Si oui, quelle a été la réaction de la personne ?

Pas besoin de lui rappeler, elle a déjà pris ce médicament ☐

Elle était attentive ☐

Elle paraissait pressée et non réceptive ☐

***Savez-vous pourquoi le patient veut utiliser ce médicament (quelle indication) ?**

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

***Quels sont les symptômes du patient ?**

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

***Avez-vous rappelé la posologie du médicament ?**

☐ Oui ☐ Non

Si oui, quelle a été la réaction de la personne ?

Pas besoin de lui rappeler, elle a déjà pris ce médicament ☐

Elle était attentive ☐

Elle paraissait pressée et non réceptive ☐

***Avez-vous posé d'autres questions au patient. Si oui, lesquelles ?**

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

***Quel(s) conseil(s) supplémentaire(s) avez-vous donné au patient ?**

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Questionnaire renseigné par : ☐ Pharmacien

☐ Préparateur

☐ Etudiant

L'IBUPROFÈNE EN VENTE LIBRE A L'OFFICINE : DE LA DEMANDE SPONTANÉE AU CONSEIL PHARMACEUTIQUE

Madame, Monsieur,

Etudiante en 6^{ème} année à la faculté de pharmacie de Nantes, je réalise ma thèse sur l'ibuprofène en vente libre à l'officine. L'objectif est de connaître les principales indications pour lesquelles l'ibuprofène en spécialité-conseil est demandé et de savoir si c'est une demande spontanée du patient ou un conseil.

Afin de faire un état des lieux, je vous serais très reconnaissante de bien vouloir accepter de recueillir quelques données en utilisant les questionnaires en ligne. Deux types de questionnaires sont à compléter :

- le premier est à remplir individuellement par une partie ou l'ensemble des membres de votre équipe officinale. Il vise à évaluer comment l'ibuprofène est utilisé hors prescription médicale.
- le deuxième est à remplir sur une journée de votre choix, avant le 30 avril 2014. Le but est ici de cerner la fréquence des demandes d'ibuprofène *versus* paracétamol. Un questionnaire devra donc être rempli à chaque fois que vous délivrerez une spécialité contenant exclusivement l'un ou l'autre de ces 2 principes actifs (hors prescription et hors spécialités composées de plusieurs principes actifs telles que Fervex® ou Rhinadvil® par exemple).

Les données recueillies sont anonymes pour ces 2 formulaires.

Si vous avez des questions, n'hésitez pas à me contacter par mail à l'adresse suivante : charlotte.beaupeux@hotmail.fr

A la fin de l'enquête, un document indiquant les principaux résultats sera mis en ligne sur le site Internet de MedQual.

Je vous remercie d'avance de votre participation.

Charlotte BEAUPEUX

Vu, le Président du jury,

Vu, le Directeur de thèse

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom - Prénoms : BEAUPEUX Charlotte

Titre de la thèse :

L'ibuprofène en vente libre en pharmacie, de la demande spontanée au conseil pharmaceutique. Enquête auprès d'officines de la région des Pays de la Loire.

Résumé de la thèse :

L'ibuprofène est un médicament disponible en vente libre en pharmacie et largement dispensé par les équipes officinales. En effet, la demande spontanée des patients à l'officine est très fréquente et place l'ibuprofène dans le top 3 des ventes en pharmacie.

A l'heure où la profession de pharmacien et son rôle dans le système de santé français sont remis en question, il apparaît évident que celui-ci a une place primordiale pour sécuriser la démarche d'automédication des patients venant à l'officine, notamment lorsqu'il dispense de l'ibuprofène. L'ibuprofène est-il demandé spontanément en officine ou provient-il d'un conseil ? Le pharmacien assure-t-il une délivrance dans des conditions optimales en questionnant le patient sur lui et sur son besoin ? Afin de répondre à ses problématiques, une enquête a été diffusée dans des officines de la région et montre que les équipes officinales ont de bonnes connaissances concernant l'ibuprofène mais que le temps consacré au questionnement du patient reste limité et devrait être renforcé.

MOTS CLÉS : ANTI-INFLAMMATOIRE NON-STÉROÏDIEN, PHARMACIEN, AUTOMÉDICATION

JURY

Président : Mr Jean-Michel ROBERT, Professeur de Chimie thérapeutique

Directeur de thèse : Mme Françoise BALLEREAU, Professeur de Santé publique- Pharmacie clinique – Pharmacien hospitalier - MedQual

Co-directeur de thèse : Mme Aurélie MARQUET, Pharmacien hospitalier à MedQual

Membres du jury :

Mme Bénédicte VRIGNAUD, Pédiatre au service des urgences du CHU de Nantes

Mr Julien NIZARD, Chef de service du centre d'évaluation et traitement de la douleur et du service de soins palliatifs au CHU de Nantes – Professeur à l'Université de Nantes

Mr Olivier LUCAS, Pharmacien d'officine
