



HAL
open science

Automédication par AINS : avantages et inconvénients

Anne-Laure Lecocq-Verdin

► **To cite this version:**

Anne-Laure Lecocq-Verdin. Automédication par AINS : avantages et inconvénients. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01085533

HAL Id: dumas-01085533

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01085533v1>

Submitted on 21 Nov 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2014

N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 21 octobre 2014

par

LECOCQ-VERDIN Anne-Laure

Née le 11 juillet 1990 à Pont-Audemer (27)

AUTOMEDICATION PAR AINS :
avantages et inconvénients

Directeur de thèse : *Mme THARASSE Christine, Maître de Conférences*

Président du jury : *M. GARGALA Gilles, Maître de Conférences*

Membres du jury : *Mme GROULT Marie-Laure, Maître de Conférences*
Mme DRIFI Hanane, Docteur en pharmacie

**L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen
n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions
émises dans cette thèse.**

Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2013 - 2014
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Benoit VEBER

Professeur Pascal JOLY

DOYENS HONORAIRES : **Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET - C. THUILLEZ**

PROFESSEURS HONORAIRES : **M-P. AUGUSTIN – J. ANDRIEU-GUITRANCOURT – M. BENOZIO – J. BORDE – P. BRASSEUR – R. COLIN – E. COMOY – J. DALION – DESHAYES – C. FESSARD – J-P. FILLASTRE - P FRIGOT – J. GARNIER – J. HEMET – B. HILLEMAND – G. HUMBERT – J-M. JOUANY – R. LAUMONIER – P. LAURET – M. LE FUR – J-P. LEMERCIER – J-P. LEMOINE – H. MAGARD – B. MAITROT – M. MAISONNET – F. MATRAY – P. MITROFANOFF – A-M. ORECCHIONI – P. PASQUIS – H. PIGUET – M. SAMSON – D. SAMSON-DOLLFUS – J-C. SCHRUB – R. SOYER – B. TARDIF-J. TESTART – J-M. THOMINE – C. THUILLEZ – P. TRON – C. WINCKLER – L-M. WOLF**

I - MEDECINE

PROFESSEURS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (<i>sumombre</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>sumombre</i>)	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr Jean-François CAILLARD (<i>sumombre</i>)	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (gériatrie)

Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>sumombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Jean DOUCET	HB	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE	HCN	Urologie
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mr Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile

Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
Mr Bruno MIHOUT (<i>sumombre</i>)	HCN	Neurologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>mise en dispo</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme. Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mme Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr François TRON (<i>sumombre</i>)	UFR	Immunologie

Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoit VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIE	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Pierre-Hugues VIVIER	HCN	Imagerie Médicale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Cristina BADULESCU	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
Mr Paul MULDER	Sciences du médicament
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mr Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique

Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCC	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEURS CONTRACTUELS

Mme Elizabeth DE PAOLIS	Anglais
Mr Thierry WABLE	Communication

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
----------------------------	-------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Imane EL MEOUCHE	Microbiologie
Mme Juliette GAUTIER	Pharmacie galénique
Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup HERMIL UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Pierre FAINSILBER UFR Médecine générale

Mr Alain MERCIER UFR Médecine générale

Mr Philippe NGUYEN THANH UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Emmanuel LEFEBVRE UFR Médecine générale

Mme Elisabeth MAUVIARD UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse THUEUX UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Sergueï FETISSOV Physiologie (ADEN)

Mme Su RUAN Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine CLEREN Neurosciences (Néovasc)

Mme Pascaline GAILDRAT Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mme Isabelle TOURNIER Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier vivement **Madame Christine THARASSE** qui s'est fortement impliquée dans l'encadrement de ma thèse, tant par le temps passé aux lectures et corrections, que par la rapidité de ses réponses et les précieux conseils apportés. Merci également pour votre disponibilité et réactivité tout au long de ce parcours.

Je souhaite également remercier l'ensemble des membres de ce jury.

Monsieur Gilles GARGALA qui a tout de suite accepté de présider cette thèse malgré un emploi du temps chargé.

Madame Marie-Laure GROULT qui a bien voulu faire partie de mon jury et qui a assisté l'évaluation et la mise en œuvre du questionnaire. De plus, je vous remercie d'avoir gentiment accepté de faire l'intermédiaire pour les transferts de fichiers et documents avec Mme THARASSE.

Je souhaite aussi remercier **Madame Hanane DRIFI** pour me faire l'honneur de sa présence dans mon jury de thèse. Hanane tu le sais, merci pour l'année fort agréable passée à travailler à tes côtés et pour nos petits voyages et pauses repas du samedi.

Il convient aussi de remercier chaleureusement **Monsieur FREMOND, Madame GUERARD** et **l'ensemble du personnel de la pharmacie FREMOND-GUERARD** pour la confiance dont ils ont fait preuve tout au long de mon parcours universitaire. Merci pour ce bon stage de fin d'études et pour cette année passée ensemble. Une pharmacie qui me forme et m'accompagne depuis mes débuts...

Un grand merci aussi à toute l'équipe pour son ambiance de travail mais aussi pour son soutien et son implication dans la mise en œuvre du questionnaire de cette thèse.

Mes remerciements sont évidemment aussi dirigés vers mes **amis** qui m'ont accompagné durant mes études, que nous nous connaissions depuis le collège, le lycée ou bien rencontrés sur les bancs de la fac. Merci à certains d'entre vous de me faire l'honneur de venir assister à la soutenance de cette thèse !

Je décerne ici une mention spéciale à mes amis de fac sans qui ces six années d'études n'auraient pas été les mêmes.

Une attention toute particulière pour mon acolyte **Karen** avec qui nous nous suivons depuis le lycée et qui a traversé entièrement avec moi ces six années de pharmacie (surtout la mémorable première année !) ; mais aussi pour **Amélie, Marie et Marie-Pierre**. Les filles ce n'est pas fini, un nouveau monde s'ouvre à nous !

Un grand merci aussi à **Hélène** pour avoir été mon assistante informatique !

Enfin, je tiens à remercier **mes parents et ma sœur** pour m'avoir soutenue, assistée et supportée pendant ces longues années d'études, et sans lesquels je ne serais certainement pas là aujourd'hui.

J'adresserais un ultime remerciement à toutes les personnes venues me soutenir aujourd'hui en assistant à la soutenance de cette thèse, un dernier travail qui marque bel et bien la fin de ces études de pharmacie et le passage dans un autre univers.

LISTE DES FIGURES

- ◆ **Figure 1** : Statut des médicaments en France
- ◆ **Figure 2** : Résumé des actions des deux types de COX
- ◆ **Figure 3** : Résumé de la voie des COX
- ◆ **Figure 4** : Mécanisme d'action des AINS : effets thérapeutiques et effets indésirables
- ◆ **Figure 5** : Exemple illustrant la multiplicité des spécialités et formes pharmaceutiques disponibles
- ◆ **Figure 6** : Effets des AINS et des IEC sur la régulation de l'hémodynamique rénale via le système des prostaglandines et de l'angiotensine
- ◆ **Figure 7** : Physiopathologie des effets secondaires rénaux des AINS
- ◆ **Figure 8** : Dermites de contact liées à l'utilisation d'AINS sous forme topique
- ◆ **Figure 9** : Syndrome de Lyell
- ◆ **Figure 10** : Photosensibilité aux AINS
- ◆ **Figure 11** : Logo avertissant du risque de photosensibilisation lié à l'utilisation d'AINS
- ◆ **Figure 12** : Exemple de présentoir publicitaire dans les pharmacies
- ◆ **Figure 13** : Exemples de publicités en faveur des AINS

LISTE DES TABLEAUX

- ◆ **Tableau 1** : Principales spécialités à base d'ibuprofène commercialisées pour l'automédication
- ◆ **Tableau 2** : Différentes spécialités à base d'ibuprofène en suspension disponibles sur le marché

LISTE DES GRAPHIQUES

- **Graphique 1** : Répartition des utilisateurs d'AINS en automédication.
- **Graphique 2** : Répartition des patients s'automédiquant par AINS.
- **Graphique 3** : Répartition des femmes par tranches d'âge.
- **Graphique 4** : Répartition des hommes par tranches d'âge.
- **Graphique 5** : Spécialités pharmaceutiques à base d'AINS utilisées dans la cadre de l'automédication.
- **Graphique 6** : Répartition des destinataires d'AINS achetés en automédication par des femmes.
- **Graphique 7** : Répartition des destinataires d'AINS achetés en automédication par des hommes.
- **Graphique 8** : Répartition des utilisations des AINS dans le cadre de l'automédication.
- **Graphique 9** : Rythme d'utilisation des AINS dans le cadre de l'automédication.
- **Graphique 10** : Répartition du nombre de boîtes d'AINS achetées mensuellement dans le cadre de l'automédication.
- **Graphique 11** : Stratégies d'utilisation des AINS par les patients en automédication.
- **Graphique 12** : Motifs d'utilisation des AINS par les patients dans le cadre de l'automédication.
- **Graphique 13** : Réponses à la question : « Avez-vous précisé vos problèmes de santé et/ou traitements habituels à votre pharmacien lors de votre achat? »
- **Graphique 14** : Réponses à la question : « Si NON, vous les a-t-il demandés ? »
- **Graphique 15** : Répartition des effets indésirables évoqués par les patients concernant les AINS.

ABREVIATIONS

AFIPA : Association Française de l'Industrie Pharmaceutique pour une Automédication responsable

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé

AUT : Autorisation d'Utilisation Temporaire

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Anti-vitamine K

COX : Cyclooxygénase

CSP : Code de la Santé Publique

DCI : Dénomination Commune Internationale

DIU : Dispositif Intra-Utérin

DP : Dossier Pharmaceutique

GMS : Grandes et Moyennes Surfaces

GP : Grand Public

GREC : Glace, Repos, Élévation, Compression

IPP: Inhibiteur de Pompe à Protons

IRSS : Inhibiteur Sélectif de Recapture de la Sérotonine

NFS : Numération Formule Sanguine

OAP : Œdème Aigu du Poumon

OTC : *Over The Counter*

PG : Prostaglandine

PM : Publicité Médicale (visa publicitaire destiné aux professionnels de Santé)

PMF : Prescription Médicale Facultative

PNN : Polynucléaire neutrophile

RCH: Rectocolite hémorragique

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RGO : Reflux Gastro-Œsophagien

TNF : Tumor Necrosis Factor

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine (SIDA)

TABLE DES MATIERES

Introduction	5
<u>PARTIE 1 : Rappels sur l'automédication</u>	7
<u>PARTIE 2 : Rappels sur les AINS</u>	13
1. Présentation des AINS utilisés en automédication	14
2. Propriétés pharmacologiques	14
2.1. Action antalgique	15
2.2. Action antipyrétique	15
2.3. Action anti-inflammatoire	15
<u>PARTIE 3: Avantages et inconvénients de l'automédication par AINS</u>	22
AVANTAGES DE L'AUTOMEDICATION PAR AINS	23
1. Avantages généraux de l'automédication	23
2. Avantages de l'automédication spécifiques aux AINS	27
2.1. Prise en charge de la douleur	29
2.2. Prise en charge de l'épisode fébrile	29
2.3. Prise en charge des phénomènes inflammatoires	29
2.4. Prise en charge de la crise migraineuse	30
2.5. Multiplicité des formes pharmaceutiques	31
2.6. Stratégies thérapeutiques	32
2.7. Prise en charge des affections de la sphère ORL	34
2.8. Prise en charge des affections rhumatologiques	35
2.9. AINS sous forme topique	36
INCONVENIENTS DE L'AUTOMEDICATION PAR AINS	38
1 Interactions médicamenteuses	38
1.1 Les anticoagulants	38
1.1.1 Les anticoagulants oraux	38
1.1.2 Les autres anticoagulants	40

1.2	Les salicylés	41
1.3	Les antiagrégants plaquettaires	42
1.4	Le méthotrexate	43
1.5	Les antihypertenseurs	45
1.5.1	Les diurétiques	46
1.5.2	Les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC)	46
1.5.3	Les bêta-bloquants	49
1.6	Le lithium	51
1.7	La digoxine	53
1.8	Les antirétroviraux	53
1.9	Les immunosuppresseurs	54
1.10	Les glucocorticoïdes	55
1.11	Les Inhibiteurs Sélectifs de Recapture de la Sérotonine (IRSS)	56
1.12	Les sulfamides	56
1.12.1	Sulfamides antibactériens	57
1.12.2	Sulfamides antidiabétiques	58
1.12.3	Interactions avec les AINS	58
1.13	Autres interactions médicamenteuses	59
1.14	Conclusion sur les interactions médicamenteuses avec les AINS	60
2	Toxicité digestive	61
2.1	Toxicité digestive haute	62
2.1.1	Syndrome dyspeptique	62
2.1.2	Toxicité sur l'œsophage	62
2.1.3	Toxicité gastrique	63
2.2	Toxicité digestive basse	63
2.2.1	Toxicité sur l'intestin grêle	64
2.2.2	Toxicité intestinale	64
2.2.3	Toxicité sur le rectum	65
2.3	Caractéristiques de la toxicité digestive des AINS	66
2.4	Caractérisation des lésions induites par les AINS	67
2.5	Mécanismes de la toxicité digestive des AINS	67
2.5.1	Généralités	67
2.5.2	Toxicité gastrique	68
2.5.3	Toxicité intestinale	69

2.6	Prise en charge des lésions induites par les AINS	70
2.7	Facteurs de risque de toxicité digestive	72
2.7.1	Facteurs de risque liés au patient	72
2.7.1.1	Les antécédents	72
2.7.1.2	L'âge	72
2.7.1.3	Le sexe	73
2.7.1.4	Le rôle d' <i>Helicobacter pylori</i>	73
2.7.1.5	Le tabac	74
2.7.1.6	L'alcool	74
2.7.1.7	L'influence de certaines pathologies	74
2.7.1.8	La variabilité interindividuelle	74
2.7.2	Facteurs de risque liés aux AINS	74
2.7.2.1	La dose	75
2.7.2.2	Les associations médicamenteuses	75
2.8	Conduite à tenir lors de la délivrance d'un AINS en automédication	75
3	Toxicité rénale	77
4	Toxicité cardiaque	80
5	Sujets diabétiques	82
5.1	Hypoglycémie	82
5.2	Insuffisance rénale	83
6	Terrains atopiques	84
6.1	Asthme	84
6.2	Allergie	84
7	AINS et peau	86
7.1	Toxicité cutanée	85
7.2	Phototoxicité	89
8	AINS et infections	90
8.1	Varicelle	92
8.2	Erysipèle	93
9	Sujets atteints de cancer et traités par chimiothérapie	94
10	Troubles neurologiques	97
11	Nourrissons	97
12	Femmes enceintes	99
13	Femmes porteuses de dispositifs intra-utérins (DIU)	102

14	AINS et sportifs	104
14.1	Sport et médicament	104
14.2	Sport et automédication	105
14.3	Rôle du pharmacien	106
14.4	Sport et dopage	107
14.5	Sport et AINS	108
15	Personnes âgées	110
<u>PARTIE 4: Publicité en faveur des AINS</u>		113
1	Généralités sur la publicité en faveur des médicaments	114
2	Publicité en faveur des AINS	120
<u>PARTIE 5 : Mise en place d'un questionnaire local</u>		123
1	Présentation	124
2	Méthode	124
3	Limites	125
4	Résultats	126
4.1	Sexe des patients pratiquant l'automédication par AINS	126
4.2	Âge des patients s'automédiquant par AINS	127
4.3	Produits achetés en automédication	128
4.4	Utilisateurs des AINS achetés en automédication	130
4.5	Indications et utilisations des AINS achetés en automédication	132
4.6	Fréquence d'utilisations des AINS obtenus en automédication	133
4.7	Nombre de boîtes d'AINS achetées par mois	135
4.8	Stratégies d'utilisation des AINS en automédication	136
4.9	Motifs d'utilisation des AINS en automédication	136
4.10	État de santé et traitements de l'utilisateur d'AINS	138
4.11	Effets indésirables médicamenteux	139
5	Discussion	140
6	Conclusion	146
Conclusion		149
Bibliographie		151
Annexes		157

INTRODUCTION

Le bilan de la consommation des AINS en France est édifiant : 20 à 25% des accidents liés aux médicaments, 15% des atteintes rénales iatrogènes (1) , 60% des décès par hémorragie digestive, 1000 à 1500 décès par an d'origine digestive, une multiplication du risque d'accident vasculaire... (2)

Autant d'effets indésirables qui pourraient être considérablement réduits si l'accès à cette classe médicamenteuse était plus limité.

Pourtant, malgré des effets indésirables notables, certaines molécules sont disponibles en libre accès dans les officines. Ces effets indésirables sont d'autant plus fréquents que le sujet est polymédiqué ou qu'il s'agit de personnes vulnérables comme les personnes âgées, les enfants, les femmes enceintes ou les sujets atteints de pathologie chronique.

Malgré ces constats, il est inéluctable de voir arriver sur le marché de l'automédication une multitude de spécialités contenant des AINS faisant l'objet d'une ample diversification dans les formes pharmaceutiques. Cette multiplication des spécialités est pourtant susceptible de semer le trouble dans l'esprit des patients, et de conduire à un risque accru d'accident iatrogénique.

Actuellement, il est nécessaire de prendre en compte la volonté de se soigner seul et vite et la dangerosité potentielle de certains médicaments.

C'est pourquoi, après avoir fait quelques rappels sur les principes et modalités de l'automédication, dans une deuxième partie nous rappellerons les principales caractéristiques de la classe des AINS : modes d'action, activités pharmacologiques et utilisations qui en découlent, ainsi que les molécules de cette classe accessibles en dehors de toute prescription médicale.

Une troisième partie est consacrée aux avantages de l'automédication, et plus particulièrement aux avantages de l'automédication par AINS.

Puis une quatrième partie évoque les nombreux problèmes et inconvénients liés à l'utilisation de ces AINS sans avis médical.

Enfin, une étude menée à l'échelle locale en officine est présentée dans une cinquième partie et clôture ce travail. Proposée sous forme d'un questionnaire aux personnes achetant des AINS hors ordonnance, elle a pour vocation d'étudier les usages des AINS vendus en dehors de toute prescription médicale en fonction du profil de patient, mais aussi de s'interroger sur l'attitude du personnel pharmaceutique lors de cette dispensation. Les résultats obtenus ont ensuite été comparés aux statistiques nationales réalisées à plus grande échelle.

La finalité est d'étudier les comportements et de pouvoir réagir en conséquence afin de limiter au maximum la survenue d'effets indésirables et de contre-indications potentiellement graves.

Les résultats de cette étude nous ont permis de détecter chez les patients des lacunes en matière de connaissance des médicaments. Ces constats nous ont donc mené à la réalisation d'un guide d'accompagnement des professionnels de Santé à la délivrance des AINS en automédication.

PARTIE 1:

Rappels sur l'automédication.

« Nous avons tous acheté des médicaments sans passer par un médecin pour la toux, un rhume, un mal de tête » affirmait, dans le *Moniteur des Pharmacies* (3), la Ministre de la Santé Marisol Touraine en avril 2013. L'« automédication responsable » est cette pratique qui consiste « pour les individus à soigner leurs maladies grâce à des médicaments autorisés, accessibles sans ordonnance, sûrs et efficaces dans les conditions d'utilisation indiquées, avec le conseil du pharmacien » (définition de l'AFIPA, l'Association Française de l'Industrie Pharmaceutique pour une Automédication responsable). (4)

Si la définition de l'automédication semble aujourd'hui bien encadrée, elle ne cesse cependant d'évoluer, comme le montre le récent débat sur la mise à disposition de produits OTC. Et pourtant, l'automédication est loin d'être un phénomène nouveau..., les zoopharmacognosistes affirmant que, bien avant l'Homme, les chimpanzés utilisaient déjà des substances issues des plantes pour s'automédiquer . Du côté de l'Espèce Humaine, les écrits sur l'automédication remontent aussi bien loin: *Medicinal Experiments, A Collection of Choice and Safes Remedies, for the most part simple and easily prepared* au XVII^{ème} siècle par l'irlandais Robert Boyle; *Domestic Medicine Modernize* de William Buchan entre autres multiples ouvrages du XIX^{ème} siècle. Sans compter le développement de conférences sur ce thème à l'image de la première conférence internationale sur les soins de santé primaires de Alma-Ata en 1978. Plus récemment, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) pose lors d'un groupe consultatif à La Hague la définition de l'automédication et publie dans la foulée, en 2000, le *Guidelines for the Regulatory Assessment of Medicinal Products in self-medication* (Genève), un guide pratique sur les méthodes et critères permettant de choisir les médicaments destinés à l'automédication. Et pourtant, l'automédication française est en retard par rapport à ses voisins européens...

Si l'automédication fait aujourd'hui bien parler d'elle, c'est parce qu'elle est en pleine mutation et qu'elle est devenue plus que jamais d'actualité: « Il y a là un vrai phénomène de fond: l'automédication s'installe enfin en France » (Pascal Voisin, directeur OTC d'IMS Health France).

Cette définition de l'automédication impose de différencier plusieurs nuances. Tout d'abord, en matière de produits, plusieurs classes sont à distinguer: les médicaments dits PMF, pour médicaments à **Prescription Médicale Facultative**, statut qui autorise le pharmacien à délivrer ce médicament sans prescription médicale; les médicaments **Grand Public**,

médicaments de prescription médicale facultative (PMF) non remboursables qui bénéficient d'un visa publicitaire (GP) délivré par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé) autorisant la publicité auprès du grand public; les médicaments dits de **médication familiale ou de médication officinale ou encore médicaments OTC** (*Over The Counter*) disponibles sans ordonnance et pouvant être présentés en accès direct pour le public au sein des officines et les médicaments **vignettés** remboursés s'ils sont délivrés sur prescription médicale mais non listés et pouvant donc être acquis en dehors de toute ordonnance. (5)

Cependant, il existe une liste précise d'indications pouvant être prises en charge par des médicaments disponibles sans ordonnance. Ainsi, un médicament ne peut obtenir le statut de PMF que si l'indication revendiquée lors de la demande d'AMM entre bien dans le champ des indications mentionnées sur la liste. (4) Le cas échéant, il acquiert le statut de médicament de non-prescription mais pas de médicament PMF. Au total, environ 3000 spécialités pourraient être obtenues auprès des pharmaciens en dehors de toute prescription.

L'automédication résulte aussi bien souvent de l'utilisation de produits antérieurement prescrits, conservés par le patient dans son armoire à pharmacie et qu'il réutilise au besoin s'il estime que les symptômes dont il souffre sont semblables à ceux de la fois précédente. C'est cette forme d'automédication qui est la plus dangereuse dans la mesure où le patient utilise des produits listés sans aucun avis extérieur, ni médical ni pharmaceutique. Il serait certainement opportun de mieux sensibiliser le public sur les dangers de la conservation et de la réutilisation de produits listés et prescrits. A ce sujet d'ailleurs, l'AFIPA (Association Française de l'Industrie Pharmaceutique pour une Automédication responsable) envisage la mise en place d'une meilleure éducation des patients via notamment des campagnes d'information qui reprendraient les principaux thèmes de l'automédication dans le but de promouvoir les bons réflexes et de lutter contre les mésusages.

Les médicaments accessibles à la vente sans ordonnance doivent répondre à des critères stricts autorisés par leur AMM: (6)

1° L'autorisation de mise sur le marché n'indique pas qu'ils sont soumis à prescription au titre d'une des catégories prévues à l'article R-5121-36;

2° Les indications thérapeutiques, la durée de traitement et les informations figurant dans la notice permettent leur utilisation, avec le conseil particulier du pharmacien d'officine prévu à

l'article R-4235-48, sans qu'une prescription médicale n'ait été établie ;

3° Le contenu du conditionnement en poids, en volume ou en nombre d'unités de prise est adapté à la posologie et à la durée de traitement recommandées dans la notice ;

4° L'autorisation de mise sur le marché ou la décision d'enregistrement ne comporte pas d'interdiction ou de restriction en matière de publicité auprès du public en raison d'un risque possible pour la Santé Publique.

Ce sont des médicaments ne figurant sur aucune liste (ni liste I, ni liste II, ni produits stupéfiants), ne présentant pas de danger direct ou indirect lié à la substance active aux doses recommandées même s'ils sont utilisés sans surveillance médicale.

Le conditionnement et la notice doivent être bien adaptés à une compréhension facile par l'utilisateur en vue d'optimiser l'emploi du produit. Ils doivent également mentionner de façon claire et précise les posologies et durée courantes de traitement. Les caractéristiques des destinataires du produit doivent également être mises en avant.

Ces spécialités achetées par le patient dans le cadre de l'automédication peuvent être le fruit d'une demande formulée expressément par le patient à son pharmacien ou associé ou peuvent être délivrées par le pharmacien sur une sollicitation de conseil du patient.

L'automédication semble être actuellement en vogue. En effet, selon l'étude annuelle de 2013 menée par IMS Health France en collaboration avec Celtipharm, le marché du « sans-ordonnance » a progressé de 2%, soit environ deux milliards d'euros. (7)

Quelles sont les raisons de cet engouement ?

Elles tiennent à la fois à des avantages apportés par cette « vente libre » de médicaments (Cf paragraphe « Avantages de l'automédication »), à une tendance de plus en plus marquée et ancrée dans la population française, à l'autorisation pour certaines spécialités de publicité auprès du public via différents supports , aussi bien papiers que médias; mais aussi à la possibilité et au développement de l'OTC, source de libéralisation de l'automédication en France.

En effet, depuis le décret 2008-647 du 30 juin 2008, les pharmaciens français ont la possibilité de pratiquer l'OTC ou « accès direct », c'est-à-dire de mettre à disposition du public dans leur officine, certains médicaments en "libre accès" dont la liste a été communiquée par l'ANSM. Cette liste, depuis sa parution en 2008, a été régulièrement revue et mise à jour et comporte

aujourd'hui 455 spécialités. Cette éventualité offerte aux pharmaciens est cependant strictement encadrée par le texte puisque les médicaments en "libre accès" « *doivent être présentés dans un espace dédié, clairement identifié et situé à proximité immédiate des postes de dispensation des médicaments (...), de façon à permettre un contrôle effectif du pharmacien* », « *les indications thérapeutiques, la durée de traitement et les informations figurant dans la notice permettent leur utilisation (...) sans qu'une prescription médicale n'ait été établie* » ; « *le contenu du conditionnement (...) est adapté à la posologie et à la durée de traitement recommandés dans la notice* » et l'ANSM a élaboré, en collaboration avec l'Ordre des pharmaciens, des associations de patients, des syndicats de pharmaciens et des firmes pharmaceutiques, des fiches d'informations à destination des patients pour « *[mettre] à la disposition du public les informations émanant des autorités de Santé relatives au bon usage des médicaments de médication officinale* ». Bien que strictement encadré, l'OTC semble être une bonne opportunité pour doper l'automédication: les chiffres indiquent en effet une augmentation de 5,2% des ventes de médicaments d'automédication dans les 70% d'officines ayant aménagé un espace dédié à cette activité, ce qui représente 442 milliards d'euros. Cette progression semble nette puisqu'en 2013, l'OTC compte plus de 40% d'utilisateurs réguliers, un chiffre doublé par rapport à l'année 2012 (données du Quotidien du Pharmacien (8)). Il permet en outre de « *créer un dialogue entre l'officinal et le patient qui est profitable* » selon Pascal Brossard, président de Zambon France et de l'AFIPA, lequel ajoute que « *Les conditions sont réunies pour que l'automédication se développe* ». (9)

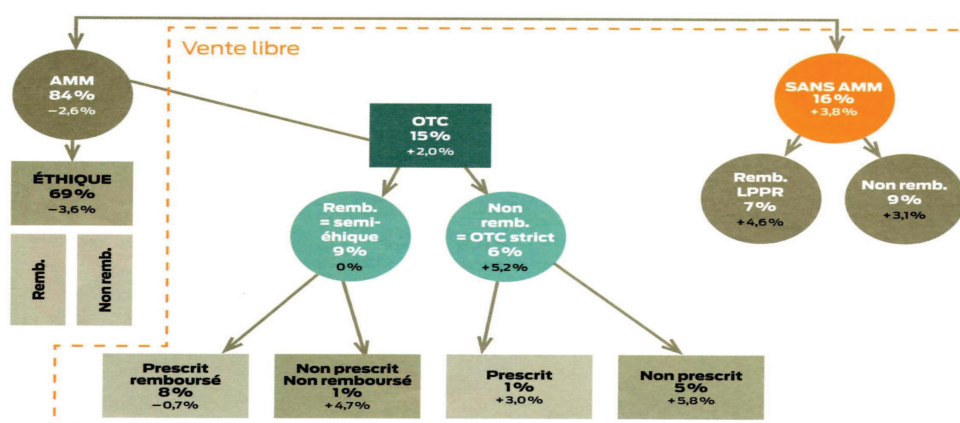


Figure 1 : Statuts des médicaments en France (source: IMS Health 2013)

Quoi qu'il en soit, l'automédication s'adresse à la prise en charge de pathologies bénignes et courantes, ne nécessitant pas forcément le recours à un avis médical. Cette pratique est devenue si populaire et courante que le dictionnaire Vidal® a même sorti, en 2007,

soit avant même le décret sur le libre accès, la deuxième édition de son « *Guide de l'automédication* », accompagné d'un site Internet gratuit sur les médicaments sans ordonnance: www.automedication.fr. (10)

Quelles que soient les conditions de la vente d'un médicament sans ordonnance, celle-ci doit toujours être assortie d'un contrôle des conditions d'utilisation par le pharmacien. Il est en effet tenu de questionner son client sur la/les personne(s) utilisatrice(s), les raisons de l'emploi, et doit également rappeler les modalités d'utilisation, les posologies, la nécessité de prendre un avis médical en cas de persistance et/ou d'aggravation des symptômes. La vente doit être complétée de conseils et le pharmacien a toujours l'obligation de refuser la dispensation « *lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger* » (art. R. 4235-61 du CSP).

PARTIE 2:
Rappels sur les AINS.

Les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) sont des médicaments très utilisés, du fait d'une part de leur prescription, notamment dans des affections rhumatologiques ou stomatologiques; mais aussi de leur très large usage dans le cadre de l'automédication. En automédication, ces molécules sont surtout convoitées pour leurs propriétés antalgiques et anti-inflammatoires.

1 Présentation des AINS utilisés en automédication:

Les AINS constituent une classe médicamenteuse très vaste. Cependant, parmi cet arsenal thérapeutique large, seules quelques molécules sont disponibles en dehors de toute prescription médicale. L'ibuprofène reste la molécule phare disponible par voie orale et très demandée en automédication. Elle représente ainsi la quasi-totalité des ventes d'AINS en libre accès. Cette molécule entre dans de très nombreuses spécialités aux noms désormais bien connus du grand public.

A côté, d'autres molécules moins connues mais en essor telles que le diclofénac en gel utilisé sous forme topique ou encore le flurbiprofène, plus récent, présent dans des pastilles utilisées pour le traitement de maux de gorge aigüs, commencent à se développer.

2 Propriétés pharmacologiques :

Cette classe de molécules est dotée de trois grandes indications: antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Les deux premiers effets surviennent à des doses relativement faibles et l'effet anti-inflammatoire n'apparaît généralement qu'à des posologies doubles des précédentes. Ainsi, pour la principale molécule de cette classe utilisée en automédication, à savoir l'ibuprofène, les effets antalgiques et antipyrétiques surviennent à des doses comprises entre 400 et 1200 mg par jour réparties en trois à quatre prises, alors que son potentiel anti-inflammatoire ne se manifeste qu'à des posologies supérieures, comprises entre 1200 et 2400 mg par jour administrées selon le même schéma.

2.1 Action antalgique :

Les AINS ont une action antalgique: ils s'opposent au phénomène douloureux. La douleur est définie comme étant « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, due à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite par les termes d'une telle lésion ». Elle associe donc des phénomènes physiques et psychiques. La douleur peut être divisée en trois composantes: facteur sensori-discriminatif, facteur affectivo-émotionnel et comportemental, et facteur cognitif.

Cette douleur peut être un phénomène aigu ou prolongé, alors qualifié de chronique.

Les AINS exercent leur action analgésique essentiellement au niveau périphérique, même si un effet central n'est pas exclu. Cette activité est liée à leur composante anti-inflammatoire résultant de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. En effet, si les prostaglandines ne sont pas proprement dites à l'origine de douleurs, elles participent en revanche à la douleur provoquée par d'autres médiateurs de l'inflammation.

2.2 Action antipyrétique :

Les AINS sont également dotés d'une activité antipyrétique. La fièvre est définie comme « une élévation de la température du corps au-dessus de la normale (hyperthermie), accompagnée le plus souvent d'un malaise général et de divers symptômes » (Dictionnaire Larousse). La fièvre est perçue comme une réaction de défense de l'organisme. Elle est donc souvent associée à un phénomène infectieux, viral ou bactérien.

A ce niveau, les AINS interviennent à la fois en réduisant les prostaglandines cérébrales qui sont pyrogènes et en réduisant la sécrétion d'interleukine-I par les leucocytes.

2.3 Action anti-inflammatoire:

Enfin, les AINS sont aussi dotés d'une composante anti-inflammatoire. L'inflammation est définie comme « une réaction immédiate de défense de notre organisme à

toute agression tissulaire menaçant l'intégrité de notre corps, que cette agression soit exogène (traumatisme, infection, agent chimique, physique) ou endogène (réaction d'hypersensibilité) ». Celle-ci est classiquement caractérisée par la tétrade de Celse : **Rubor** (rougeur) – **Tumor** (gonflement) – **Calor** (chaleur) – **Dolor** (douleur).

L'inflammation associe donc des phénomènes locaux tels que la douleur, la rougeur, l'œdème, la chaleur; et des signes plus généraux à l'image de la fièvre, un amaigrissement voire même anorexie, une certaine asthénie plus ou moins accompagnée de troubles du sommeil.

La réaction inflammatoire, comme précédemment la douleur, est un signal d'alarme de l'organisme vis-à-vis d'un danger. Elle est en effet le résultat d'une réaction immunitaire complexe impliquant de très nombreux médiateurs dans un but de protection des tissus attaqués. (11) L'inflammation, qu'elle soit aiguë c'est-à-dire de courte durée (quelques minutes à quelques jours), ou chronique prolongée (plusieurs semaines à plusieurs années), est généralement très douloureuse, d'où un recours fréquent aux anti-inflammatoires. Comme nous le verrons par la suite, cette utilisation peut cependant être à double tranchant et se révéler néfaste dans certaines situations puisque la réaction inflammatoire est avant tout un phénomène physiologique développé dans un but de protection de l'organisme et de signal d'alerte en cas de danger.

L'utilisation des AINS en automédication est destinée le plus souvent à pallier une inflammation aiguë et d'apparition récente. Ce mécanisme inflammatoire se décompose en trois temps : (12)

- Une phase vasculaire d'initiation qui fait aussitôt suite au signalement du danger et aboutit à l'activation de molécules appelées effecteurs primaires d'origines variées: ATP, substance P, histamine, sérotonine, acide arachidonique, facteurs de coagulation (facteur XII surtout) qui jouent un rôle majeur dans le phénomène inflammatoire par de multiples actions, et en particulier par la production de cytokines pro-inflammatoires.
- Une phase cellulaire d'amplification faisant intervenir des effecteurs secondaires, essentiellement représentés par les cellules du système immunitaire, tels que les leucocytes (responsables du phénomène de diapédèse), les monocytes-macrophages ainsi que les polynucléaires neutrophiles.

- Une phase de cicatrisation de résolution et réparation assurant la régénération du tissu attaqué et de ce fait lésé. Elle débute par l'élimination des reliquats des étapes précédentes, permettant ainsi de faire place neuve à une « reconstruction ». Celle-ci prend forme grâce à différents mécanismes, notamment l'angiogenèse et l'intervention des fibroblastes qui régénèrent le tissu conjonctif et le collagène.

Le mécanisme inflammatoire subit aussi le jeu d'une régulation assurée par des anti-inflammatoires stéroïdiens, à savoir les glucocorticoïdes surrénaliens dont le principal représentant reste le cortisol, chargé tout particulièrement d'opérer sur l'action pro-inflammatoire des cytokines sécrétées. Le cortisol agit dès la base du mécanisme inflammatoire par inhibition de la phospholipase A2 enzyme assurant la biotransformation des phospholipides membranaires en acide arachidonique.

Tous les AINS agissent selon le même mécanisme d'action. Ce sont des inhibiteurs réversibles d'enzymes: les cyclooxygénases (COX), intervenant dans le métabolisme des phospholipides et de l'acide arachidonique.

En effet, les phospholipides membranaires, sous l'action d'enzymes, et notamment de la phospholipase A2, sont hydrolysés en lysophosphatidylcholine et acide arachidonique autrement nommé acide eicosatétraénoïque (AG en C20 et 4 doubles liaisons). Cette phospholipase A2 est active dans l'état basal physiologique, mais son activité serait amplifiée sous l'influence de certains stimuli, dont l'inflammation. Elle n'est pas exclusive de cette réaction puisqu'elle est aussi responsable de la genèse d'autres médiateurs de l'inflammation, à l'image notamment des Platelet Activating Factor (PAF).

L'acide arachidonique subit ensuite l'action soit des lipooxygénases (notamment la 5-lipooxygénase) conduisant à la formation des leucotriènes, soit l'action de COX l'entraînant dans la synthèse des prostaglandines et thromboxanes. C'est cette dernière voie qui est particulièrement intéressante dans le cadre de l'inflammation et du mécanisme d'action des AINS.

Il existe deux isoformes de COX, très proches sur le plan structural, mais aux propriétés divergentes:

- La COX-1, enzyme constitutive active à l'état basal et peu affectée par les différents stimuli exogènes. Cette isoenzyme est présente intrinsèquement dans de nombreux tissus

tels que l'estomac, le rein, le système nerveux, ainsi que sur les plaquettes.

Elle intervient ainsi dans l'homéostasie de l'organisme, via la synthèse de prostaglandines, en contrôlant au-niveau de ces organes de nombreux processus physiologiques comme la cytoprotection gastrique, l'hémostase primaire (effet proagrégant plaquettaire), l'équilibre vasculaire, l'hémodynamique rénale ou encore le déclenchement de la douleur.

C'est le plus souvent l'inhibition de cette isoforme qui est à l'origine des effets néfastes de cette classe médicamenteuse.

- La COX-2, enzyme inductible non exprimée à l'état basal (excepté au-niveau de rares tissus comme le rein ou la prostate). Les stimuli inflammatoires représentés par certains facteurs de croissance, mais aussi et surtout par les cytokines de l'inflammation sont à l'origine de son induction. Dans ces circonstances, son expression se fait alors de façon quasi-ubiquitaire à tous les étages de l'organisme: elle se traduit par la synthèse de prostaglandines aux multiples effets, et notamment dotées d'un effet régulateur du processus inflammatoire ainsi que d'un effet antiagrégant plaquettaire par action sur les cellules endothéliales, s'opposant ainsi aux effets induits par la COX-1. Cette isoenzyme est préférentiellement localisée dans les tissus et cellules impliqués dans l'inflammation. Elle joue un rôle majeur dans le processus inflammatoire, la douleur (d'origine inflammatoire) et la survenue de la fièvre. C'est l'inhibition de cette COX-2 qui est mise à profit pour l'obtention de l'effet anti-inflammatoire des AINS. (13)

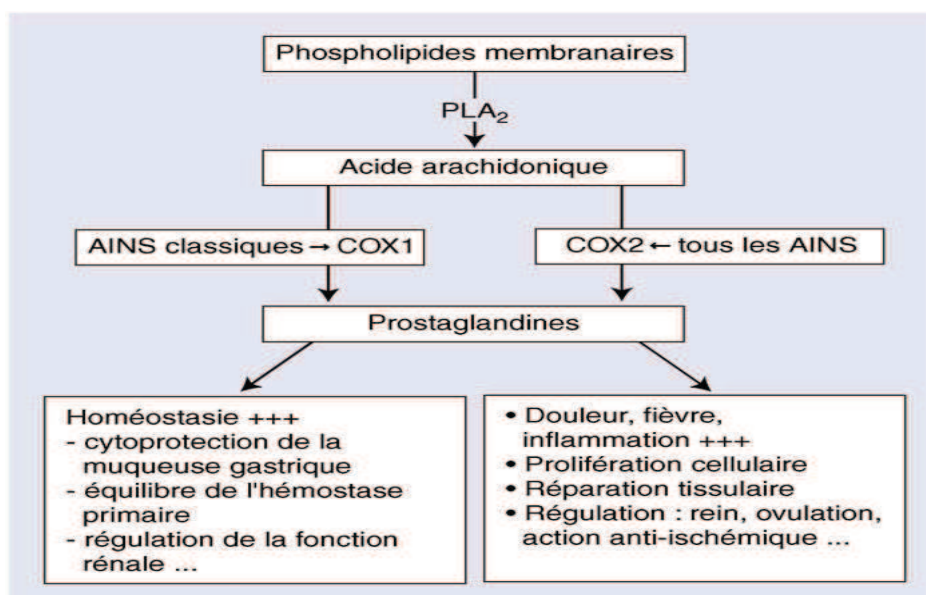


Figure 2 : Résumé des actions des deux types de COX (14)

Ces enzymes COX ont pour effet de catalyser l'insertion d'une molécule d'oxygène sur l'acide arachidonique en position 11, induisant ainsi sa cyclisation (ce qui donne alors naissance à un endoperoxyde cyclique).

La COX, par son activité dite dioxygénasique, induit donc une oxydation de l'acide arachidonique en une première prostaglandine: l'endoperoxyde G2 (PGG2). Il s'ensuit une seconde activité, dite elle peroxydasique, qui consiste en une réduction de la PGG2 en une deuxième prostaglandine: la prostaglandine H2 (PGH2). Ces deux molécules formées sont dotées d'une structure endoperoxyde.

La PGH2 constitue la plaque tournante de la synthèse des autres prostanoïdes. Sous l'action de diverses enzymes, notamment représentées par des synthases et des isomérases, elle conduit à la formation des prostacyclines PGE2 et PGF2 α , du thromboxane A2 TXA2 ainsi que de la prostacycline PGI2. Cette réaction permet donc la synthèse de molécules appelées prostanoïdes que sont les prostaglandines, prostacyclines et thromboxanes.

Les enzymes responsables de ces réactions ne semblent exprimées que dans des tissus spécifiques et agissent rapidement après action de la COX. L'état de PGH2 n'est donc très souvent qu'un état temporaire de transition dans la synthèse des prostaglandines.

Comme cela a été mentionné précédemment, les enzymes catalysant ces réactions ne sont pas exprimées de façon identique dans l'ensemble des tissus de l'organisme. Ainsi, on peut distinguer trois grands territoires de spécialisation:

- La prostacycline, ou PGI2, est synthétisée de façon préférentielle au niveau de l'endothélium vasculaire où elle exerce un rôle de vasodilatateur et d'antiagrégant.
- Le thromboxane A2, ou TXA2, est produit majoritairement au niveau des plaquettes. Par ses actions vasoconstrictrices et proagrégantes, il s'oppose ainsi aux effets de la PGI2. En circonstances basales, il existe un équilibre physiologique entre les synthèses de PGI2 endothéliale et de TXA2 plaquettaire.
- Les prostaglandines PGE et PGF sont quant à elles surtout produites dans les vésicules séminales.

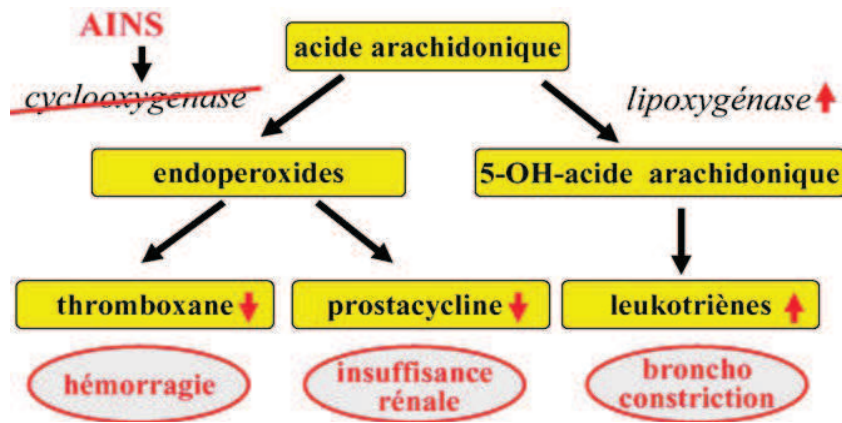


Figure 3 : Résumé de la voie des COX (15)

Cependant, l'acide arachidonique peut aussi être le substrat de lipoxygénases. Comme dans la voie précédente, il subit l'action d'enzymes qui catalysent l'insertion d'une molécule d'oxygène sur le précurseur, conduisant de la même façon à la formation d'un endoperoxyde cyclique. La différence entre ses enzymes est la localisation de la molécule d'oxygène sur l'acide arachidonique.

Les produits formés par ces deux voies métaboliques de l'acide arachidonique, à savoir les prostaglandines, thromboxanes et prostacyclines, ont des durées de vie généralement très courtes, même si celles-ci peuvent parfois se trouver considérablement augmentées.

De ces mécanismes d'action découlent les principaux effets indésirables des AINS. Comme déjà évoqués ci-dessus, ils résultent majoritairement de l'inhibition de l'enzyme COX-1.

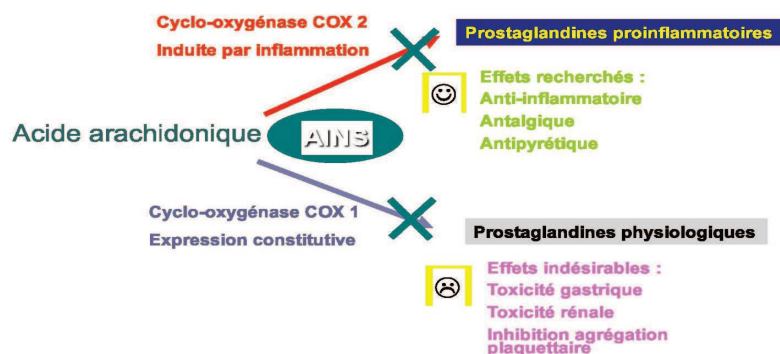


Figure 4 : Mécanisme d'action des AINS : effets thérapeutiques et effets indésirables

Parmi les principaux effets retrouvés figurent en premier lieu les troubles gastro-intestinaux (la COX-1 ayant un effet cytoprotecteur gastrique). Les troubles hémorragiques sont également très courants en raison de l'impact des AINS sur la prostacycline PGI₂ et le thromboxane A₂, bouleversant ainsi l'équilibre physiologique. D'autres effets indésirables sont fréquents: les atteintes rénales à type d'insuffisance rénale et/ou oligoanurie. Elles sont là encore liées à leur action sur les prostaglandines.

D'autres effets non négligeables sont également à prendre en compte. Les AINS en inhibant la synthèse des prostaglandines détournent le métabolisme de l'acide arachidonique vers la voie des leucotriènes, lesquels sont pro-asthmatiformes. Des précautions sont donc à prendre chez les sujets à tendance asthmatique ou fragiles sur le plan respiratoire. De même, des troubles dermatologiques à type d'allergie, d'hypersensibilité et de photosensibilisation sont souvent rencontrés. (13)

Autre conséquence de leur mécanisme d'action large et multiple, les AINS ont aussi une influence non négligeable sur la pression artérielle dans le sens d'une augmentation de celle-ci, particulièrement chez les sujets déjà préalablement hypertendus. Sur le plan biologique, des modifications des facteurs hépatiques sont également retrouvés.

Du fait de la modification et de l'inhibition des mécanismes inflammatoires et autres mécanismes de défense de l'organisme, les AINS sont aussi capables d'induire ou du moins d'aggraver des phénomènes infectieux, notamment chez des sujets déjà fragiles.

PARTIE 3:
Avantages et inconvénients
de l'automédication
par AINS.

AVANTAGES DE L'AUTOMÉDICATION PAR AINS

1 Avantages généraux de l'automédication:

Comme nous avons pu le voir précédemment, l'automédication semble être actuellement un secteur en pleine extension. Cette évolution n'est pas liée au hasard mais résulte à la fois d'un courant de changement de pensée et de multiples attraits.

Le baromètre 2013 sur le libre accès publié par l'AFIPA (16) indique que plus de 70% de la population de l'étude achète au moins une fois par an des médicaments sans ordonnance et que 74% ne font pas appel au médecin pour traiter des pathologies bénignes.

Le marché de l'automédication semble porté par plusieurs grands secteurs que sont en premiers lieux le segment des voies respiratoires (+7,5% en 2013) et de l'antalgie (+8,6%). Viennent ensuite les secteurs des vitamines, les substituts nicotiques, les pathologies digestives et les veinotoniques.

Le profil type du patient pratiquant l'achat de médicaments en pharmacie hors prescription médicale est la femme jeune (entre 30 et 50 ans), ayant fait des études (baccalauréat au minimum), en activité, avec un ou plusieurs enfants au foyer et vivant en milieu urbain.

Ainsi selon l'étude « Information et Automédication » de l'AFIPA réalisée en 2001 (17), 61% de la population qui s'automédique a entre 18 et 45 ans. 61% également sont des foyers avec au moins un enfant. 87% de la population prenant des médicaments sans ordonnance y a recours souvent ou de temps en temps, dont 92% de sujets âgés de 18 à 45 ans. D'une façon générale, ils sont 80% à estimer que l'automédication a résolu leur problème de santé.

Dans 81% des cas, ce sont des médicaments ne requérant pas d'ordonnance, dont 40% des produits non vignettés.

Les français semblent demander dans 87% des cas des médicaments qu'ils connaissent, mais dans 76% des cas, le conseil du pharmacien est tout de même sollicité.

Les deux critères majeurs motivant l'achat sont l'indication et l'efficacité du produit, que ce dernier soit acheté sur sa propre demande ou sur conseil du pharmacien: la question « Est-ce

efficace? » est posée quasi-systématiquement.

Tout d'abord, l'automédication est appropriée pour la prise en charge de pathologies bénignes et courantes. Ces situations sont fréquemment rencontrées aussi bien chez le jeune enfant que chez l'adulte ou encore le sujet plus âgé. Ce sont des circonstances se traduisant par un individu blessé, fragilisé, ayant des douleurs ou une petite affection,...

Elle peut être une solution de premier recours appréciée des patients pour les pathologies hivernales (rhume, toux, diarrhée,...), mais se trouve aussi tout à fait appropriée pour le traitement de douleurs et rhumatismes, de plaies, de la fatigue,... Ainsi selon une récente étude menée en septembre 2013 par TNS SOFRES (18), 64% des français pensent qu'il faudrait davantage laisser les gens acheter leurs médicaments directement en pharmacie avec le conseil du pharmacien pour le traitement des petites maladies courantes. La vente de médicaments hors ordonnance, qu'elle soit faite à la demande du patient ou sur conseil du pharmacien, est donc habilitée à la prise en charge d'une gamme étendue de symptômes divers et variés, ce qui en fait l'un de ses points forts.

Par simple visite chez le pharmacien, le patient peut acquérir un médicament permettant de traiter ses symptômes. Cette opportunité offerte aux patients permet une prise en charge particulièrement rapide dès la phase aiguë de l'affection. C'est notamment une solution appréciée de la population active qui peut passer rapidement dans une pharmacie chercher un remède alors qu'elle n'aurait pas forcément eu le temps, le jour même, de consulter un médecin.

Cette opportunité est également recherchée par les personnes ayant une activité professionnelle physique. En effet, ces catégories professionnelles sont particulièrement exposées à la survenue de douleurs, traumatismes, entorses, froissements musculaires, lombalgies ou lumbagos ou encore cervicalgies. Là encore, les journées souvent longues et la nécessité de reprendre son activité dès le lendemain matin sont souvent des motifs favorisant l'automédication. Ce n'est donc pas un hasard si ce sont ces catégories professionnelles et tranches d'âge (population active et/ou en âge de travailler) qui ont le plus fréquemment recours à l'automédication. Toujours selon le baromètre 2013 de l'AFIPA (16), la notion de gain de temps semble encore plus renforcée avec le développement du libre accès, même si la sollicitation du pharmacien se trouve elle aussi visiblement renforcée.

Cette offre de médicaments hors prescription médicale permet donc une prise en charge rapide, dès la phase aiguë et donc un soulagement dans les plus brefs délais. La précocité de la

prise en charge peut également permettre d'éviter l'évolution et/ou la complication de la pathologie.

Comme nous l'avons vu ci-dessus, l'automédication peut permettre d'éviter une consultation médicale. Cette éviction peut être conçue comme un gain de temps pour des pathologies bénignes, ne nécessitant pas forcément un avis médical lorsque les signes cliniques survenant chez un sujet sain sont clairs et typiques. Ce gain de temps est apprécié par la population active. En revanche lors de la délivrance du ou des produits, le pharmacien doit insister sur la nécessité de recourir à un avis médical en cas d'aggravation des symptômes ou de leur persistance au-delà de la durée « normale » préconisée de traitement. A ce niveau, il faut rester prudent devant le risque d'échappement aux soins de certains patients préférant s'automédiquer plutôt que d'aller voir leur médecin.

Le fait de ne pas recourir systématiquement à la consultation du médecin pour des pathologies bénignes et sans gravité est aussi apprécié par le corps médical. Cela permet en effet de diminuer la fréquentation des salles d'attente des médecins généralistes, de ne pas créer de surcharge de travail pour les médecins, et cela leur permet ainsi de préserver leur temps pour des patients atteints de pathologies lourdes et graves nécessitant un accompagnement et suivi réguliers.

Il est vrai que si jusqu'alors les français allaient facilement voir leur médecin pour de petites pathologies, c'est aussi parce que la consultation aboutissait à la prescription de médicaments remboursés. Or, les vagues successives de déremboursements sont en train de changer la donne et participent de ce fait à l'essor de l'automédication.

Le fait que le patient puisse se soigner lui-même en allant seul et de son plein gré à la pharmacie pour acheter ses médicaments s'inscrit aussi dans une logique favorable de responsabilisation du patient et de regain d'intérêt pour sa santé, comme c'est déjà le cas outre Manche. En effet, il semble qu'actuellement la population française ait une attention particulière pour sa santé.

Pourtant, la responsabilisation du patient vis-à-vis de sa santé ne fait que renforcer le rôle et l'importance du pharmacien auprès du consommateur, peut-être justement par peur de mésusages du Médicament. Selon le baromètre AFIPA 2013 (16), le conseil du pharmacien est utile voire indispensable pour 8 personnes sur 10. En l'absence de prescription, la

connaissance et le conseil du pharmacien sont sollicités dans 62% des cas.

Parmi les personnes interrogées pratiquant l'automédication, plus de 80% affirment lire la notice du médicament acheté avant de l'utiliser. Les principales sources d'information sur les médicaments sont le médecin, le pharmacien et la notice du médicament.

Bien que de plus en plus favorables à la pratique de l'automédication et à la prise en charge de sa santé, une personne sur deux ne se sent pas suffisamment à l'aise pour soigner des enfants, et sept personnes sur dix ne se considèrent pas assez informées pour conseiller des produits d'automédication à leur entourage. Ces quelques réticences pourraient donc laisser penser que les personnes pratiquant l'automédication le font de façon responsable.

A l'inverse, 75% des français se sentent suffisamment informés pour utiliser des médicaments sans aller voir le médecin et il semblerait que les leaders du marché du médicament sans ordonnance soient maîtrisés par 90% des clients. Responsabilisation oui, mais toujours sous l'œil pharmaceutique puisque 70% et 86% des français respectivement ne se sentent pas prêts à acheter des médicaments en grandes et moyennes surfaces (GMS) et sur Internet.

Enfin, le développement de l'automédication permet de faire diminuer les dépenses de Santé Publique à l'heure où les stratégies d'économie prônent. Ainsi l'attrait de la population pour l'automédication, favorable d'un point de vue pratique, s'inscrit dans la continuité de la logique de réduction des dépenses de Santé. Cette réduction des dépenses de Santé réside dans le fait que ce sont des médicaments achetés par le patient et non pris en charge par la Sécurité Sociale, que cet achat permet d'éviter une consultation médicale et que le recours rapide à des médicaments sans ordonnance permet d'éviter des phénomènes d'absentéisme et d'arrêt de travail pour rendez-vous médical ou défaut de prise en charge rapide des symptômes. Selon Claude Le Pen, économiste de la Santé, à propos de l'automédication, « *Quelles qu'en soient les raisons, les Français achètent de plus en plus de médicaments en les payant de leur poche. Cela fait partie de la nouvelle donne. (...) Pour la première fois, les choses changent: on quitte la culture du médicament gratuit. C'est du jamais vu* ». (19)

Sur ce point, il est nécessaire de bien rappeler le rôle et l'importance du pharmacien en termes de destinataires du produit, d'indications, de précautions d'emploi, de conseils et de rappel des posologies afin d'éviter tout effet indésirable, et plus généralement tout effet iatrogène pouvant pour sa correction, requérir une hospitalisation, un traitement correcteur au long cours, un problème de santé chronique (IR, ...). Ces derniers auraient un effet inverse et

procureraient des dépenses de Santé évitables du fait d'un défaut de questionnement et d'indications au patient. S'agissant de ce risque, une attention toute particulière du pharmacien est recommandée pour des classes médicamenteuses pouvant être vendues sans ordonnance mais présentant de multiples interactions médicamenteuses et effets indésirables, spécialement chez des personnes fragilisées. Ces précautions s'appliquent notamment aux AINS.

Par les multiples avantages qu'elle peut apporter, et en dépit du contexte économique, l'automédication semble être désormais adoptée par les Français. Elle a également permis de modifier le rapport des Français aux médicaments et de renforcer le rôle du pharmacien en temps que conseiller et acteur de Santé Publique.

Ainsi l'automédication semble de plus en plus plébiscitée des français en raison de ses multiples points forts. Traitement rapide et efficace de pathologies bénignes, courantes et/ou saisonnières, prise en charge de l'affection à un stade précoce, accès facilité pour la population active, gain de temps, diminution des dépenses de Santé, proximité et conseil pharmaceutiques, prise de conscience par la population de l'importance de sa santé, développement de l'information sur le médicament : autant de raisons qui incitent à l'essor d'une automédication responsable.

2 Avantages de l'automédication spécifiques aux AINS:

Après avoir vu les avantages généraux de l'automédication, voyons maintenant plus précisément ceux attribués à la classe des AINS.

La tendance actuelle au développement de l'automédication est sous-tendue par plusieurs grandes indications, les deux principales étant les pathologies des voies respiratoires et l'antalgie. Cette dernière a d'ailleurs connu la plus forte croissance en 2013 avec une hausse de 8,6%. (19)

Dans le domaine de l'antalgie, plusieurs indications peuvent être retenues: rhume et maux de tête sont principalement cités, mais aussi douleurs dentaires, entorse ou bien mal de dos. Si dans l'indication de l'antalgie le paracétamol reste la molécule la plus plébiscitée, les AINS semblent être de mieux en mieux connus et reconnus par le public. A ce niveau, il est

nécessaire de rappeler leur double avantage: une action antalgique (et antipyrétique) à faible dose (jusqu'à 1200 mg par jour, accompagnée d'un léger effet anti-inflammatoire) et une action anti-inflammatoire marquée à forte dose (jusqu'à 2400mg par jour).

La molécule phare des AINS disponibles en automédication est l'ibuprofène (ANNEXE VI). Trois dosages sont disponibles: 100mg, 200mg et 400mg. Ce produit est commercialisé sous forme de conditionnements adaptés à la vente sans ordonnance, sous de nombreux noms de marque par différents laboratoires. Les spécialités les plus connues sont Advil®, Nurofen® et Spedifen®, mais il commence aussi à être développé par des marques générique-conseil à l'image de Ibuprofène Mylan Conseil®.

Tableau 1 : Principales spécialités à base d'ibuprofène commercialisées pour l'automédication

Nom de spécialité	<i>Advil®</i>	<i>Nurofen®</i>	<i>Spedifen®</i>	<i>Ibuprofène®</i>
Laboratoire	Pfizer	Reckitt Benckiser	Zambon	Mylan

Les conditionnements, présentations et noms sont très diversifiés (Cf rubrique « Publicité »), créant ainsi un large panel de spécialités. De ce fait, une attention particulière du pharmacien et l'information du patient sont requises afin d'éviter tout risque de surdosage.

Ces spécialités figurent sur la liste des 455 spécialités autorisées à la vente OTC en libre accès au public. (20)

L'ibuprofène a d'ailleurs été l'une des premières molécules à passer du statut de prescription médicale obligatoire (PMO) à celui de prescription médicale facultative (PMF), dès 1983 au Royaume Uni.

L'ibuprofène est régulièrement acheté sur demande directe du patient, et ce d'autant plus que c'est un médicament bien connu puisque certaines spécialités renfermant de l'ibuprofène ont le statut de prescription médicale obligatoire (PMO) et sont donc régulièrement prescrites par les médecins, généralistes et spécialistes.

2.1 Prise en charge de la douleur:

Du fait de son pouvoir antalgique, l'ibuprofène est régulièrement utilisé en cas de douleurs telles que les courbatures, douleurs dentaires, dorsalgies, torticolis, lombagos et autres douleurs diverses. A ces faibles doses, l'effet antalgique serait suppléé par un léger effet anti-inflammatoire.

2.2 Prise en charge de l'épisode fébrile:

Toujours à faibles doses, la molécule d'ibuprofène est également dotée d'un effet antipyrétique.

La fièvre est définie comme une élévation de la température du corps au-dessus de la normale (hyperthermie), fréquemment accompagnée d'un malaise général et de divers symptômes. Elle est une composante de la réponse immunitaire de l'organisme.

L'ibuprofène est utilisé, au même titre que le paracétamol, dans la prise en charge des épisodes fébriles. Son potentiel antipyrétique se manifestant aux mêmes doses que l'antalgie, cette molécule a l'avantage d'agir à la fois sur la fièvre, mais aussi sur les maux de tête et les courbatures faisant partie intégrante du syndrome grippal. L'apyrexie est souvent rapidement atteinte.

2.3 Prise en charge des phénomènes inflammatoires:

A doses plus fortes, en tant qu'anti-inflammatoire, l'ibuprofène est utilisé pour la prise en charge des entorses, tendinites et douleurs tendino-ligamentaires (toutes sans critères de gravité), douleurs menstruelles, douleurs dentaires et ORL (attention cependant au risque d'otite infectieuse) et même dans les douleurs rhumatismales (arthrite, arthrose, goutte et autres arthrites micro-cristallines, poussées de polyarthrite rhumatoïde ou de spondylarthrite ankylosante). Du fait d'une importante implication des prostaglandines au niveau utérin, les AINS semblent être des médicaments de choix pour le soulagement rapide et efficace des douleurs menstruelles.

2.4 Prise en charge de la crise migraineuse:

Les anti-inflammatoires occupent également une place de choix en automédication dans la prise en charge de la crise migraineuse, qu'elle soit avec ou sans aura, en complément des mesures d'hygiène telles que l'éviction du bruit, de la lumière, le repos au calme,...

La migraine est une pathologie fréquente dans la population adulte puisqu'elle touche environ 15% des 18-60 ans. Il s'agit d'une pathologie à prédominance féminine (trois femmes pour un homme). La crise, lorsque sa fréquence ne justifie pas le recours à un traitement de fond, et avant la mise en place de traitements spécifiques (ou en cas de contre-indications), peut être soulagée par l'utilisation d'AINS. La crise migraineuse, survenant souvent sur terrain génétique prédisposé, est définie comme des crises de céphalées récurrentes, changeant de côté au fil des crises, d'une durée inférieure à 72h. La céphalée est unilatérale, souvent pulsatile, aggravée par les activités de routine de la vie quotidienne, souvent associée à des nausées/vomissements, une photo-phonophobie, précédée ou non d'un aura. C'est une pathologie invalidante ayant des répercussions socio-professionnelles.

La migraine de l'adulte reste une pathologie sous-diagnostiquée puisqu'on estime que 30 à 45% des migraineux n'ont jamais consulté pour cette raison. Il en résulte une surconsommation d'antalgiques en période de crise ne permettant pas forcément un soulagement. Cette population migraineuse « non étiquetée » a très fréquemment recours à l'automédication et surtout aux AINS puisque ceux-ci sont utilisés comme traitements non spécifiques de la crise migraineuse. Ils constituent aussi le traitement de première intention après établissement d'un diagnostic médical.

C'est par ce recours fréquent à l'automédication que le pharmacien, en posant des questions sur une telle consommation d'anti-inflammatoires, peut parfois lever le tabou sur la pathologie et inciter à consulter un médecin. Dans tous les cas, que le patient soit compliant à prendre un avis médical ou qu'il préfère continuer l'automédication, il est nécessaire de rappeler les posologies maximales des AINS et de mettre en garde quant à un éventuel surdosage. Cette population a en effet tendance à multiplier les prises dans un intervalle de temps bref dans l'espérance d'un soulagement plus rapide et plus efficace.

De plus en plus, et notamment en automédication, les AINS s'imposent dans la prise en

charge de la pathologie migraineuse en phase aiguë.

2.5 Multiplicité des formes pharmaceutiques:

La diversité des dosages permet de s'adapter à l'intensité de la douleur et les multiples formes galéniques (comprimés, capsules, sachets, suspensions buvables) sont à même de satisfaire tous types de patients. Les durées de traitement préconisées sont de trois jours pour la fièvre et de cinq jours pour les douleurs. Il est primordial de rappeler au patient la nécessité de consulter un médecin en l'absence d'apyrexie après trois jours ou en cas de persistance des douleurs au-delà de cinq jours. Toute aggravation ou extension de la douleur ainsi qu'une forte poussée de température doivent amener le patient à consulter rapidement, sans attendre la durée de traitement préconisée.



Figure 5 : Exemple illustrant la multiplicité des spécialités et formes pharmaceutiques disponibles

Concernant les enfants, il n'existe pas de spécialité sirop ou suspension buvable en forme conseil, l'automédication étant délicate chez le nourrisson et le jeune enfant. En revanche, les formes vignettées telles que l'Advil suspension 20mg/mL nourrisson et enfant® peuvent être achetées sur simple demande du patient. Pour l'enfant de plus de 6 ans capable d'avaler un comprimé sans faire de fausse route et ayant le poids requis, la forme comprimé peut être utilisée. L'ibuprofène en suspension pour nourrissons et enfants est utilisé à la posologie de 30mg/kg/jour (jusqu'à 40mg/kg/jour), administré à l'aide de la pipette graduée en dose-poids pour un effet antalgique, ou le plus souvent pour son effet antipyrétique.

2.6 Stratégies thérapeutiques:

L'alternance ibuprofène/paracétamol est souvent préconisée chez le nourrisson et le jeune enfant pour faire chuter rapidement la fièvre. La chute s'avère rapide, mais pas aussi radicale qu'avec l'aspirine dont l'emploi chez l'enfant est fortement déconseillé en raison d'une chute trop brutale de la température qui expose le sujet à un risque élevé de convulsions et parce que l'aspirine peut induire un syndrome de Reye potentiellement léthal chez certains enfants fébriles.

Cette stratégie est régulièrement expliquée par les pharmaciens aux parents venant chercher du paracétamol ou de l'ibuprofène pour un enfant fébrile. Dans ce cas, la prise de l'ibuprofène est plutôt préconisée au moment des repas pour améliorer la tolérance digestive du produit, et celle du paracétamol dans les intervalles pour créer une alternance favorable à une baisse rapide de la fièvre, tout en respectant les posologies de chacun des médicaments utilisés. Cette association est d'autant plus appropriée qu'il n'existe aucune interaction néfaste entre le paracétamol et l'ibuprofène. Là encore, pour effectuer pleinement sa mission de Santé Publique et de conseil, il est opportun que le pharmacien avertisse les parents qu'une montée brutale de la fièvre ou une élévation très forte malgré le traitement antipyrétique nécessite une consultation médicale en urgence en raison du risque élevé de convulsions notamment.

Bien que très fréquemment proposée, cette stratégie semble pourtant parfois remise en question. En effet diverses études (dont une menée par le *British Medical Journal* (21) publiée en 2008) auraient démontré que l'association du paracétamol et de l'ibuprofène ne serait finalement pas plus bénéfique que l'un d'entre eux pris seul. Dans cette étude où était étudiée la durée d'apyrexie, l'association du paracétamol et de l'ibuprofène s'est montrée aussi efficace que la prise de l'ibuprofène seul, mais cependant plus efficace que l'administration du seul paracétamol. De même, il semblerait que le phénomène d'alternance n'ait pas un meilleur effet que les deux médicaments pris ensemble. Ainsi, prendre ces deux médicaments ensemble ou en alternance aurait finalement le même effet final sur la baisse de la température corporelle. L'alternance a cependant l'avantage de mieux couvrir le nyctémère en répartissant les prises au cours de la journée.

A l'inverse, une étude publiée en 2006 (dans les *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* (22)) confirme, elle, l'intérêt de l'alternance des deux spécialités. En effet, cette analyse met en évidence que la modulation des deux antipyrétiques permet une diminution

plus rapide de la fièvre en comparaison à l'utilisation d'un seul d'entre eux, une baisse de la consommation d'antalgiques et une réduction du risque de récurrences d'épisodes fébriles. Cette stratégie a donc été évaluée sûre et efficace.

Quoi qu'il en soit, le paracétamol et l'ibuprofène restent les deux molécules de référence et accessibles sans ordonnance dans la prise en charge de l'hyperthermie, aussi bien de l'adulte que de l'enfant. De ces deux molécules, l'ibuprofène a l'avantage de posséder une durée d'action plus longue que celle du paracétamol et un effet plus rapide. En revanche les effets indésirables sont aussi plus nombreux, la balance bénéfique/risque doit donc, comme toujours, être adaptée au type de patient. Les principaux effets indésirables redoutés avec les AINS sont représentés par les troubles digestifs, mais aussi les réactions d'hypersensibilité, les complications infectieuses (notamment en cas de doute sur une varicelle) et les atteintes rénales, surtout dans un contexte de fièvre associée à un risque majoré de déshydratation. Certaines études ont aussi montré que l'utilisation du paracétamol dans la première année de vie serait associée à un risque majoré d'asthme.

Cependant aucune de ces deux molécules n'a montré une efficacité largement supérieure en terme d'apyrexie, même si le paracétamol est privilégié en première intention en raison d'un risque moindre d'événements indésirables. L'alternance paracétamol/ibuprofène continue d'être régulièrement utilisée sur conseil du pharmacien mais l'est aussi sur prescription médicale.

L'ANSM attire l'attention sur la nécessité de se montrer particulièrement vigilant sur la prise en charge de la fièvre. Chez l'enfant, l'ANSM recommande aux parents de n'utiliser qu'un seul médicament pour faire baisser la fièvre de l'enfant, de ne pas instaurer sans avis une alternance ou complémentarité, et d'être attentif à la composition des produits administrés dans la mesure où plusieurs noms de spécialités correspondent à un même principe actif. Là encore, le pharmacien joue un rôle primordial en matière de conseil et d'information.

Les dernières recommandations établies par la Société Française de Pédiatrie datent de 2004. (23) Elles concernent la prise en charge de la fièvre chez l'enfant en ambulatoire, mentionnent que le principal objectif est de lutter contre l'inconfort de l'enfant. Ainsi, en complément des mesures d'hygiène telles que ne pas trop couvrir l'enfant et bien l'hydrater, un traitement symptomatique peut être débuté rapidement, accompagné d'un traitement de la

cause si celle-ci est identifiée.

Ces dernières directives recommandent de ne traiter la fièvre légère (jusqu'à 38°C) que si celle-ci est mal tolérée. Là encore, la Société Française de Pédiatrie affirme que, bien que très utilisée en pratique courante, l'alternance ibuprofène/paracétamol ne semble pas justifiée et qu'un traitement en monothérapie par l'une de ces deux molécules est bénéfique (pas de données sur une éventuelle supériorité de l'une ou l'autre).

Donc, pour la prise en charge d'un épisode fébrile à l'officine, qu'il s'agisse d'un enfant ou d'un adulte, l'ibuprofène est tout à fait approprié même si le paracétamol doit rester la première intention. L'alternance ibuprofène/paracétamol ne semble finalement pas plus efficace dans le contrôle de l'épisode fébrile que l'une des de ces deux molécules prise isolément. La prise en charge d'une hyperthermie à l'officine, et plus encore s'il s'agit d'un enfant, nécessite cependant une grande prudence et doit être accompagnée d'un message d'orientation vers une consultation médicale rapide en cas de persistance et/ou d'aggravation.

Dans tous les cas, si cette association n'est peut-être pas justifiée dans la prise en charge de l'épisode fébrile, elle reste cependant utilisable, notamment chez l'adulte, dans la prise en charge de la douleur. Ainsi il est possible d'associer, ensemble ou en alternance, ces deux molécules à action complémentaire pour potentialiser l'effet antalgique et l'accompagner d'un effet anti-inflammatoire. L'utilisation conjointe de ces principes actifs permet d'en renforcer l'effet et ainsi de couvrir la totalité du nyctémère, sans pour autant dépasser les doses préconisées pour chacune d'entre elles. Cela a donc l'avantage d'offrir un soulagement durable sans surdosage, avec un risque moindre de développer un événement indésirable. Cette association a aussi l'avantage d'éviter l'augmentation des doses de paracétamol au-delà des doses maximales et permet ainsi de limiter les risques de surdosage en paracétamol et par conséquent son hépatotoxicité.

2.7 Prise en charge des affections de la sphère ORL:

Parmi les AINS disponibles à l'officine dans l'arsenal des médicaments PMF, la dernière molécule ayant fait son entrée sur le marché est le flurbiprofène, commercialisé sous le nom de Strefen® (Laboratoire Reckitt-Benckiser). Cet anti-inflammatoire, aussi disponible dans l'espace « accès direct », a obtenu l'AMM dans une indication particulière: le traitement

des maux de gorge aigus chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans. Il est indiqué à une posologie de 1 à 5 pastilles par jour chez l'adulte pendant trois jours.

Il agit par l'intermédiaire de son effet anti-inflammatoire local au niveau des muqueuses de la gorge. Là encore, l'absence d'amélioration après trois jours doit conduire l'utilisateur à prendre un avis médical puisqu'un traitement antibiotique par exemple peut s'avérer nécessaire en cas d'angine bactérienne. Les précautions d'emploi et contre-indications communes à l'ensemble des AINS s'appliquent au Strefen®.

Les AINS *per os* sont aussi préconisés dans les douleurs auriculaires liées aux otites.

2.8 Prise en charge des affections rhumatologiques:

Les AINS sont très efficaces dans la prise en charge des affections rhumatologiques. Ils sont en effet très actifs dans les rhumatismes tels que l'arthrite, l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde ou encore la spondylarthrite ankylosante. Ces pathologies courantes font souvent l'objet d'une prise en charge spécifique en milieu rhumatologique. Des AINS sont souvent prescrits dans ce cadre. Les patients sont, dans ce contexte, souvent bien informés sur les risques et effets indésirables de ces traitements, mais il est nécessaire de ne pas hésiter à leur rappeler de ne surtout pas augmenter les doses ni d'associer plusieurs anti-inflammatoires entre eux dans l'espoir d'un meilleur soulagement de la douleur. Si les associations d'AINS sur prescription et en automédication sont fortement déconseillées, en revanche, les AINS en automédication peuvent être favorables pour soulager un accès douloureux aigu de poussée inflammatoire chez un sujet dont le traitement AINS prescrit est terminé.

Les AINS sont également très actifs dans les phénomènes microcristallins tels que les crises de goutte ou autres arthrites microcristallines par dépôts calciques au niveau des articulations. Les AINS en automédication peuvent dans ce cas constituer une thérapeutique de première ligne, précoce dans le soulagement de la douleur liée à la crise de goutte, dans l'attente d'une consultation médicale pour une exploration et une thérapeutique éventuellement plus appropriée.

2.9 AINS sous forme topique:

Enfin, les AINS en automédication sont aussi utilisés sous forme topique. Deux molécules de cette classe sont disponibles en vente libre sans ordonnance et en accès direct au public: il s'agit du diclofénac et de l'ibuprofène. Ils existent respectivement à une concentration de 1% et 2% et de 5% sous forme de gel anti-inflammatoire à appliquer localement. L'une de ces deux molécules, le diclofénac, est également disponible sous forme d'emplâtre médicamenteux à 1%. Ces présentations sont destinées à exercer une action locale, le passage systémique étant quasi-inexistant.

Les gels, commercialisés par exemple sous les noms de Voltarenactigo[®] (diclofénac) ou encore de Nurofen gel 5%[®] (ibuprofène) et Ibuprofène gel 5% Urgo[®], sont indiqués pour la prise en charge des douleurs articulaires et musculaires sur de courtes durées. Leur action locale résulte de la combinaison d'un effet antalgique et anti-inflammatoire.

Ils peuvent être conseillés et utilisés seuls ou, pour une meilleure prise en charge de la douleur, en association avec d'autres antalgiques ou anti-inflammatoires *per os*. Il n'y a pas de risque de surdosage lié à l'association de ces deux formes puisqu'il n'y a pas de passage systémique de la molécule appliquée localement. L'association de ces deux formes permet de renforcer l'action au niveau du point douloureux. Ils sont utilisables dans la prise en charge des entorses en plus du traitement classique GREC, dans les tendinites, les douleurs rhumatismales telles que l'arthrite, les douleurs, courbatures, froissements ou autres atteintes musculaires.

Comme tous les médicaments disponibles en automédication, ils ne s'adressent qu'aux formes bénignes, les cas plus critiques ou compliqués requérant un avis médical.

Ces formes topiques peuvent être conseillées et sont même préférées chez le sujet âgé puisque l'action étant locale, ils exposent moins aux effets délétères de cette classe médicamenteuse. De plus, cette population âgée est souvent concernée par les douleurs articulaires. Il convient cependant de vérifier l'absence de spécialité équivalente qui pourrait être utilisée sur prescription.

Les gels doivent être appliqués localement sur une peau saine, à raison d'une à trois fois par jour pendant quatre jours. L'application doit se faire sous forme de massages doux au

niveau de la zone douloureuse et/ou inflammatoire. Cela permet à la fois une bonne pénétration du topique et en même temps un « effet massage » permettant d'accentuer la rapidité du soulagement de la douleur. Le pharmacien doit cependant indiquer au patient la nécessité de bien se laver les mains après l'application du produit. Ils peuvent être conseillés et utilisés chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans.

Comme tous les AINS, ces molécules sont photosensibilisantes. L'exposition solaire de la zone traitée est donc à éviter. S'il est impossible d'éviter l'exposition solaire, il convient alors d'utiliser une protection solaire par des vêtements couvrants, ou sinon par l'application régulière d'un produit solaire de forte protection d'indice 50+, protection qui doit être poursuivie après l'arrêt du traitement.

Les emplâtres de diclofénac, par exemple commercialisés sous le nom de VoltarenPlast® sont plus adaptés à la prise en charge des traumatismes bénins à type d'entorses, foulures, contusions ou encore dorsalgies de l'adulte. Il s'agit en fait de compresses imprégnées de gel libérant progressivement la substance à visée antalgique et anti-inflammatoire. Là encore, l'action est purement locale. L'application se fait sur peau nettoyée, saine non lésée à raison d'une application par jour pendant sept jours. Au-delà de trois jours sans amélioration, une consultation médicale devient nécessaire. Les mêmes précautions que précédemment concernant le lavage des mains et l'exposition solaire s'appliquent.

Ainsi, la diversité des formes et des présentations commercialisées, associée à des effets et indications multiples, fait que les AINS disponibles en automédication et même en accès direct au public, deviennent des médicaments connus et reconnus dans le traitement de douleurs diverses et d'affections aiguës bénignes sans critères de gravité.

INCONVÉNIENTS DE L'AUTOMÉDICATION PAR AINS

1 Interactions médicamenteuses: (24)

Les AINS, du fait de leurs propriétés, sont des molécules fortement impliquées dans de très nombreuses interactions médicamenteuses. Ainsi, dans une étude menée au CHU de Limoges entre février 2003 et décembre 2004 sur les effets indésirables médicamenteux et leurs facteurs de risque détectés au service des Urgences, l'automédication par les AINS était à l'origine de 6% des effets indésirables totaux. Ces effets indésirables étaient évitables dans 36% des cas, dont la moitié était causée par des interactions médicamenteuses. (25)

Tout d'abord, les molécules appartenant à la classe des AINS sont des molécules possédant un caractère acide. De ce fait, elles se lient et sont transportées dans le système sanguin par fixation sur des protéines sériques et notamment l'albumine. Cette fixation leur permet ainsi de rejoindre leur compartiment d'action. Or, de nombreux médicaments, dont certains à marge thérapeutique étroite, sont également transportés par fixation à l'albumine. Cela concerne des substances présentant un caractère acide. La capacité de fixation à l'albumine présentant un caractère saturable, l'interaction se fait par déplacement de la molécule de sa liaison à la protéine plasmatique et se traduit ainsi par une augmentation de sa forme libre dans le compartiment sanguin. Or c'est cette forme libre du médicament, c'est-à-dire non liée sur des protéines, qui constitue la forme active du médicament. Le fait d'augmenter la forme libre active du médicament a donc pour effet d'en augmenter voire d'en potentialiser l'action. Ce type d'interaction justifie une adaptation posologique, ou à défaut des recommandations, des précautions d'emploi voire des contre-indications. (26)

1.1 Les anticoagulants:

1.1.1 Les anticoagulants oraux:

Parmi ces médicaments transportés par l'albumine et donc interagissant avec les AINS dans le compartiment sanguin, figure la grande classe des anticoagulants oraux représentée

par les anti-vitamines K (AVK). Trois molécules entrent dans cette catégorie: l'acénocoumarol (Minisintrom[®], Sintrom[®]), la fluindione (Previscan[®]) et la warfarine (Coumadine[®]). Ces médicaments, indiqués en prévention et traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse ainsi que dans les cardiopathies emboligènes et les infarctus du myocarde, constituent une classe thérapeutique extrêmement prescrite, notamment chez le sujet âgé. Environ 1,5% de la population française est traitée par AVK. C'est aussi une classe à haut risque iatrogène conduisant à la survenue d'hémorragies d'importances variables par surdosages, source de très nombreuses hospitalisations chaque année.

Ce sont des substances très liées aux protéines plasmatiques, à hauteur de 97% à l'albumine. De ce fait, l'interaction avec les AINS est majeure puisque les AINS, en se liant à l'albumine, déplacent les AVK de leur liaison protéique. Cela augmente leur fraction libre et donc potentialise leur effet, conduisant à la survenue d'un surdosage caractérisé par une augmentation de l'INR et à l'apparition de phénomènes hémorragiques d'intensités variables en fonction de l'ampleur du déplacement et de la dose. (27) Ce risque hémorragique est encore renforcé par l'effet antiagrégant des AINS, conséquence de leur action sur les plaquettes dans la circulation sanguine.

De plus, les AINS présentent une toxicité rénale par modification de l'hémodynamique liée à l'inhibition des COX. Ce blocage des COX se traduit par une altération de la fonction rénale. Or, les AVK étant éliminés par voie rénale, leur excrétion peut s'en trouver perturbée, ralentie, conduisant là encore à une augmentation de leur durée d'action et donc de leur effet.

Cette association est vivement déconseillée en prescription et contre-indiquée en automédication en raison de la gravité potentielle des troubles engendrés, pouvant même parfois s'avérer fatale en raison d'un risque hémorragique très fortement accru. (28) En effet, si l'augmentation de l'effet de l'AVK s'avère majeure, la survenue d'hématomes peut être extrêmement rapide, y compris pour les hématomes cérébraux. Des contrôles accrus de l'INR sont requis dans ces situations.

C'est pourquoi il est absolument nécessaire pour le pharmacien d'être particulièrement vigilant quant à l'automédication. Devant toute demande d'achat d'AINS en automédication ou avant de conseiller au patient un AINS, le pharmacien doit impérativement s'assurer que le sujet n'est pas sous AVK, à la fois en le questionnant sur ses traitements habituels, et si

possible en consultant l'historique médicamenteux et le Dossier Pharmaceutique (DP) s'il existe. La notion d' « AVK » n'étant pas toujours bien connue, il semble plutôt opportun de demander au patient s'il prend un « médicament pour le sang », et le cas échéant de lui proposer des noms de spécialités voire de lui montrer les boîtes correspondantes. Si une prise d'AINS a eu lieu, il est nécessaire de faire pratiquer en urgence un contrôle de l'INR pour s'assurer qu'il n'y a pas de surdosage en AVK.

1.1.2 Les autres anticoagulants:

S'agissant des autres anticoagulants, à savoir la calciparine et les diverses héparines (héparine sodique, HBPM), l'association avec les AINS est également déconseillée.

En revanche, cette interaction ne se situe pas au niveau de la liaison protéique à l'albumine. Elle est due au fait que les AINS, par inhibition de la COX-1 plaquettaire, présentent un effet antiagrégant plaquettaire. Dans le cadre de cette association, l'effet antiagrégant vient s'ajouter aux effets anticoagulants, ce qui majore considérablement le risque hémorragique. De plus, les AINS induisent une agression de la muqueuse gastro-duodénale ce qui constitue un risque accru de survenue d'ulcérations gastro-duodénales.

La combinaison de ces deux propriétés constitue donc un risque particulièrement élevé de survenue d'un événement indésirable de type hémorragique, ce qui justifie la notion d'association fortement déconseillée. Si elle a eu lieu, une surveillance clinique et biologique stricte doit être mise en place.

Dans le cadre de l'automédication, là encore une grande vigilance et une grande prudence s'imposent. Le pharmacien doit bien s'assurer, avant toute dispensation d'AINS en automédication, que le patient ne présente pas un traitement anticoagulant en général. Ainsi, lorsque les AINS sont désirés dans un but antalgique, le pharmacien est tenu d'expliquer au patient que cette classe médicamenteuse est déconseillée dans sa situation en raison du risque d'interaction avec son traitement, de survenue d'accidents hémorragiques et de troubles digestifs à type d'hémorragies digestives. Il est alors nécessaire de discuter avec le patient pour l'informer qu'en cas de douleurs, il peut avoir recours au paracétamol, dépourvu du risque d'interaction avec ses médicaments (sauf à des doses de quatre grammes par jour sur une durée supérieure à quatre jours).

1.2 Les salicylés:

De même, l'association des AINS entre eux ou avec les salicylés à doses antalgiques est formellement déconseillée. Cette restriction est justifiée par différents phénomènes.

D'abord, comme nous l'avons vu précédemment avec les AVK, les AINS tout comme l'aspirine (acide acétylsalicylique) sont des médicaments à caractère acide. Cette caractéristique implique donc leur liaison sur l'albumine d'où un phénomène de compétition pour la fixation et donc une augmentation de la forme libre active de l'un d'entre eux. Il en résulte une augmentation des effets indésirables par potentialisation. Cela se traduit entre autres par une très forte augmentation du risque hémorragique, mais aussi et surtout de la toxicité gastro-intestinale avec majoration du risque de perforation et d'ulcération. (29) Ainsi, selon l'étude cas témoins de Weil et al ensuite confirmée par l'étude Success-1, l'association d'un AINS à de l'aspirine, même à faible dose dans son indication cardiovasculaire, implique un risque relatif d'hémorragies digestives de 7,7 chez le sujet âgé. (30)

Plus généralement, ce sont tous les effets indésirables qui voient leur risque s'accroître. La gravité des effets indésirables potentiels est très largement supérieure aux effets bénéfiques escomptés, aboutissant fréquemment à l'hospitalisation. Pourtant, l'idée d'associer les spécialités pour en augmenter l'effet et le soulagement est plus que tentant pour de nombreux patients...

C'est pourquoi, lors de la dispensation de spécialités à base d'AINS en automédication, le pharmacien est tenu de mettre en garde les patients quant à d'éventuelles associations effectuées par les utilisateurs de leur propre initiative. A ce titre, il est tenu de leur préciser de ne pas associer d'autres spécialités équivalentes en précisant des noms de produits puisque les patients semblent connaître les noms de marque mais pas les DCI. Cette opération doit être répétée de la même façon avec les spécialités contenant de l'aspirine.

Le pharmacien est également tenu de préciser de ne surtout pas augmenter les prises et la dose des AINS, ainsi que d'informer le patient qu'à défaut de soulagement il peut utiliser du paracétamol, soit pris en même temps, soit pris en alternance pour couvrir la totalité du nyctémère. Dans tous les cas cette association AINS/paracétamol ne pose pas de problème du point de vue de la sécurité pour le patient, dans la mesure où il n'existe aucune interaction

entre ces deux médicaments, sous réserve du respect des posologies maximales de chacun d'entre eux.

1.3 Les antiagrégants plaquettaires:

D'une manière générale, la prise d'AINS est déconseillée et à prendre en compte avec tous les antiagrégants plaquettaires: acide acétylsalicylique (Kardégic®), clopidogrel (Plavix®), dipyridamole (Cléridium®, Persantine®) prasugrel (Efient®), ticlopidine (Ticlid®). Cette interaction est liée aux effets antiagrégants des AINS par inhibition des enzymes COX. Il en résulte de fait une potentialisation des effets antiagrégants plaquettaires se traduisant par une nette majoration du risque hémorragique, déjà élevé avec les seuls AINS.

Cependant, l'aspirine à faibles doses à visée antiagrégante se situe un petit peu à part du fait des grandes similitudes entre l'aspirine et les AINS. En effet, l'aspirine est un inhibiteur sélectif de la COX-1 (par acétylation du résidu sérine en position 530) dont l'effet est irréversible de sorte que l'effet antiagrégant se prolonge pendant toute la durée de vie de la plaquette (diminution de la synthèse du thromboxane A2 proagrégant à hauteur de plus de 95%). A l'inverse, les AINS « classiques » sont des inhibiteurs réversibles, par compétition avec l'acide arachidonique, non sélectifs des deux isoformes COX-1 et COX-2.

Ainsi lorsqu'un patient prend de l'aspirine à visée cardiopréventive et des AINS, l'ordre de prise des deux médicaments est primordial. Si l'AINS est pris en premier, il se fixe préférentiellement sur son site actif (le canal hydrophobique) au niveau de la COX-1. L'aspirine arrivant ensuite ne peut donc pas se fixer. Or, l'inhibition induite par les AINS étant réversible, l'effet n'est que fugace et le patient perd ainsi les effets cardioprotecteurs prolongés de l'aspirine. Il a été démontré dans l'étude PHS (30) que le bénéfice cardiopréventif de l'aspirine était annulé lors de l'association à un AINS même pour des durées de traitement très courtes. L'administration moins de trente jours par an de cette co-association suffit largement pour annuler la cardioprotection de l'aspirine.

Lorsque cette association doit impérativement avoir lieu, il est nécessaire de bien informer le patient de prendre l'AINS à distance de l'aspirine en commençant par cette dernière.

1.4 Le méthotrexate:

Il existe une forte interaction entre les AINS et le méthotrexate, association qui constitue dans certaines situations une contre-indication formelle.

Le méthotrexate est un antifolique agissant comme faux substrat de la tétrahydrofolate réductase qui catalyse la transformation de l'acide folique en acide tétrahydrofolique, élément intervenant dans la synthèse des acides nucléiques (synthèse des bases puriques et pyrimidiques). Ce médicament est utilisé en oncologie à fortes doses dans le traitement des leucémies, lymphomes, et divers cancers tels que les cancers du sein, de l'ovaire, de la vessie, des bronches à petites cellules ou encore dans certains cancers des voies aérodigestives. A plus faibles doses, il est utilisé en traitement de fond de certaines pathologies inflammatoires telle que la polyarthrite rhumatoïde. Dans cette indication, la prise se fait de façon régulière, à hauteur d'une seule administration par semaine.

Le méthotrexate est une molécule présentant une très forte toxicité. La plus importante est représentée par un risque majeur de toxicité hématologique à type de pancytopenie. Les autres effets indésirables consistent en une forte toxicité hépatique, un risque de pneumopathie interstitielle, de troubles neurologiques et gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées, ulcérations gastro-intestinales). En raison de toutes ces toxicités, le traitement doit faire l'objet d'une surveillance très régulière avec la réalisation de bilans NFS, hépatiques (transaminases) et rénaux (créatininémie). Son antidote, l'acide folique, doit être pris les deux jours suivant la prise du méthotrexate afin de minorer les risques de toxicité hématologique.

Sur le plan des interactions médicamenteuses, le méthotrexate, tout comme les AINS, se lie aux protéines plasmatiques et notamment à l'albumine dans une proportion de 60%. Ainsi comme c'est le cas avec les AVK, il existe un phénomène de compétition entre les AINS et le méthotrexate pour la liaison à l'albumine. Ce phénomène tend à augmenter la forme non liée donc libre et active du méthotrexate, conduisant alors à une augmentation des doses disponibles et par conséquent à une majoration de sa toxicité.

C'est pourquoi, en cas de douleurs nécessitant le recours à des AINS, il est nécessaire de bien préciser au patient de ne pas prendre d'AINS le jour de la prise du méthotrexate. Dans le cas

où les douleurs seraient vraiment trop intenses, il est recommandé de prendre le méthotrexate avant les AINS et à distance de ces derniers. Cela permet que le méthotrexate se lie à l'albumine avant l'arrivée des AINS (et non pas l'inverse), permettant l'obtention de effet thérapeutique du méthotrexate.

De plus, les AINS sont des médicaments inhibiteurs des COX. Or au niveau rénal, les COX sont impliquées dans le maintien de l'hémodynamique rénale. L'inhibition des COX a donc pour conséquence d'altérer le fonctionnement rénal.

Or, le méthotrexate subit une élimination urinaire sous forme inchangée active à hauteur de 60 à 90% en 24h. Les AINS modifiant la fonction rénale, ils altèrent l'excrétion urinaire du méthotrexate. Il en résulte une augmentation de sa concentration plasmatique sous forme active, ce qui potentialise aussi sa toxicité et le risque de survenue d'effets indésirables souvent majeurs.

Par ailleurs le méthotrexate peut être à l'origine de très nombreux événements indésirables. Parmi ces effets sont décrits des troubles digestifs à type de nausées et vomissements (très fréquents), diarrhées, ulcérations buccales et intestinales. Or, les AINS, par l'inhibition des prostaglandines via la neutralisation des COX, et ici surtout de la COX-1 impliquée dans la cytoprotection gastrique, génèrent fréquemment des troubles digestifs à type d'ulcérations. L'utilisation concomitante de ces deux types de molécules pourrait donc encore accroître leur mauvaise tolérance gastrique et potentialiser la survenue d'ulcérations gastriques.

Enfin, le méthotrexate tout comme les AINS est un médicament photosensibilisant. Leur association ne fait donc que potentialiser le risque de réactions lors de l'exposition aux rayonnements solaires. (24)

Ainsi, le pharmacien, déjà très attentif vis-à-vis des sujets traités par méthotrexate en raison des risques majeurs de toxicité, doit encore renforcer son attention quant à la pratique de l'automédication chez ces personnes. Si l'automédication en général est déconseillée, il est bien nécessaire d'insister sur les risques potentiels encourus en cas de prise d'AINS, même ponctuelle et occasionnelle, médicaments pourtant banalisés dans l'esprit des patients en raison de leur vente sans ordonnance.

En cas de douleurs, très fréquentes dans les affections traitées par méthotrexate (douleurs

cancéreuses, métastases, douleurs de polyarthrite rhumatoïde), il semble préférable d'avoir recours à un antalgique de palier 1, le paracétamol, et si nécessaire à la codéine ou des morphiniques de paliers supérieurs. Cependant, il est aussi nécessaire de bien sensibiliser le patient quant à cette utilisation: l'hépatotoxicité est commune au paracétamol et au méthotrexate. Il en résulte une augmentation de l'agression des hépatocytes pouvant induire une cytolyse hépatique. Donc, cette association reste possible à condition de bien respecter les doses de paracétamol, de proscrire l'utilisation d'alcool (hépatotoxique – déjà déconseillé avec la prise de médicaments en général), et de procéder régulièrement aux contrôles de la fonction hépatique.

Si toutefois la prise d'un AINS est inévitable, elle doit être faite avant celle de méthotrexate en raison de l'interaction avec l'albumine. Dans tous les cas, pour les traitements par anticancéreux et immunosuppresseurs, le pharmacien a un rôle crucial d'éducation thérapeutique à jouer pour sensibiliser le patient en relais du médecin sur les risques encourus, et notamment sur ceux engendrés par la prise de médicaments de sa propre initiative et en automédication.

1.5 Les antihypertenseurs:

Les AINS, du fait de leur mécanisme d'action, agissent au niveau du rein. En effet, la COX-2 agit sur le rein en régulant la réabsorption tubulaire du sodium et de l'eau. Son inhibition se traduit par une augmentation de cette réabsorption, ce qui conduit à la survenue d'une rétention hydrosodée. Celle-ci peut être source d'œdèmes, mais aussi et surtout, elle conduit à une augmentation de la pression rénale. Il en résulte une activation du système rénine-angiotensine ce qui provoque une augmentation de la pression artérielle globale. C'est pourquoi les AINS peuvent causer des dommages chez des sujets déjà hypertendus.

Sur le plan des interactions médicamenteuses, les AINS sont de ce fait antagonistes avec les traitements antihypertenseurs; cette interaction donne lieu à des précautions d'emploi. Une grande prudence s'impose vis-à-vis de cette pathologie à taux de prévalence élevé puisque l'hypertension touche un adulte sur quatre (pression artérielle supérieure à 140/90mm de Hg, sujets diabétiques 130/80mm de Hg).

1.5.1 Les diurétiques:

Tout d'abord les AINS interagissent avec les diurétiques. Deux familles de diurétiques sont utilisées: les diurétiques de l'anse essentiellement représentés en ville par le furosémide (Lasilix®), et les diurétiques thiazidiques, notamment l'hydrochlorothiazide (Esidrex®). Comme nous l'avons déjà évoqué, les AINS en modifiant l'hémodynamique rénale, altèrent l'action des diurétiques. Il en résulte une diminution de leur efficacité et donc une diminution de l'effet antihypertenseur, ceci d'autant plus que les AINS ont tendance à induire une rétention hydrosodée. Les diurétiques thiazidiques sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale, les diurétiques de l'anse étant les diurétiques de choix chez l'insuffisant rénal.

Dans ce contexte, une vigilance particulière est requise par les pharmaciens quant à la prise d'AINS en automédication. En effet, non seulement les AINS interagissent avec les traitements antihypertenseurs en diminuant leur efficacité, mais en plus ils sont particulièrement déconseillés chez les insuffisants rénaux en raison d'un risque d'aggravation de la fonction rénale à court et/ou long terme. Il convient donc d'être prudent chez les sujets hypertendus de tout âge, mais plus particulièrement chez les sujets âgés en raison d'une fréquente altération de la fonction rénale, et de l'utilisation des diurétiques comme traitements antihypertenseurs en première intention chez la personne âgée.

1.5.2 Les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC):

Les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'angiotensine (IEC) sont des médicaments antihypertenseurs de référence recommandés en première intention dans la prise en charge de l'hypertension artérielle après échec des seules mesures hygiéno-diététiques. Ces médicaments agissent directement au niveau du système rénine-angiotensine. En effet, une baisse de la pression intra-rénale se traduit par la synthèse de rénine par le rein. Celle-ci va cliver l'angiotensinogène (treize acides aminés) sécrété par le foie en angiotensine-I (décapeptide), substrat de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (surtout dans la petite circulation sanguine) qui aboutit à la libération d'angiotensine-II (octapeptide). L'angiotensine est un des principaux hypertenseurs physiologiques par des mécanismes d'action multiples. En effet, l'angiotensine-II agit directement sur la paroi des vaisseaux au niveau des fibres musculaires lisses de la media vasculaire par stimulation de récepteurs de type 1 conduisant à

la survenue d'une vasoconstriction avec diminution du contenant qui augmente la pression artérielle. De plus, elle agit également par stimulation de récepteurs de type 1 associés aux boutons synaptiques des neurones sympathiques. Cela induit une augmentation de la libération de noradrénaline qui stimule les récepteurs α -1 vasculaires à l'origine d'une vasoconstriction qui fait augmenter la pression artérielle. Enfin, au niveau de la glomérulée surrénalienne (zone externe de la corticosurrénale), l'angiotensine-II favorise la production et la libération d'un minéralocorticoïde, l'aldostérone qui, au-niveau du tube contourné distal du rein, favorise la réabsorption du sodium et de l'eau d'où une augmentation de la volémie qui tend à faire augmenter la pression artérielle.

De plus, les IEC ont également des effets directement au niveau rénal. En effet, en empêchant la synthèse de l'angiotensine-II, ils induisent une vasodilatation de l'artériole efférente rénale. C'est pourquoi l'association AINS et IEC est fortement néfaste pour le rein dans la mesure où elle occasionne à la fois une vasoconstriction de l'artériole afférente (AINS) et une vasodilatation de l'artériole efférente (IEC). (31)

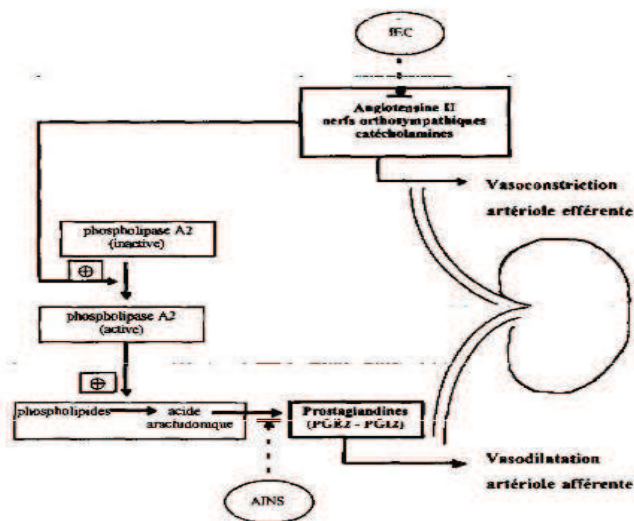


Figure 6: Effets des AINS et des IEC sur la régulation de l'hémodynamique rénale via le système des prostaglandines et de l'angiotensine (31)

Le débit de filtration glomérulaire s'en trouve considérablement déséquilibré, ce qui peut occasionner la survenue d'une insuffisance rénale aiguë de type oligoanurique. Son installation peut être très rapide en deux à six jours, certaines ont même été décrites dès vingt-quatre heures. Cette dernière est d'autant plus probable chez des sujets ayant des facteurs de risque tels qu'un âge avancé, une néphropathie préexistante ou encore une hypovolémie et/ou

une déshydratation. En effet les prostaglandines jouent un rôle relativement mineur dans le contrôle de l'hémodynamique rénale chez le sujet normovolémique et à fonction rénale normale, mais elles jouent un rôle primordial lorsque le flux sanguin rénal se trouve diminué. Enfin, il a également été montré expérimentalement sur modèle animal que l'angiotensine avait tendance à augmenter la synthèse de prostaglandines vasodilatatrices et que parallèlement l'administration d'AINS diminuait la synthèse réactionnelle d'angiotensine-II. Il existe donc de multiples interactions entre AINS et IEC.

Les AINS agissent sur le rein par modification de l'hémodynamique rénale et induisent une vasoconstriction de l'artériole afférente via l'inhibition de la synthèse des prostaglandines (notamment PGE2 et PGI2 au niveau rénal). Ainsi, l'utilisation concomitante des AINS et des IEC expose à un risque de survenue d'une insuffisance rénale aiguë, qui peut même parfois, et ce malgré l'arrêt des médicaments, se compliquer d'une insuffisance rénale chronique persistante. Ce risque est majoré chez les sujets âgés et/ou déshydratés et/ou présentant déjà une fonction rénale diminuée. De plus, les IEC, agissant sur le système rénine-angiotensine, ils sont contre-indiqués en cas de sténose de l'artériole afférente, phénomène pouvant être occasionné sous AINS.

Les AINS et les IEC constituent donc une association déconseillée en raison du risque lié à la détérioration de la fonction rénale.

De même, l'un des grands effets indésirables des IEC est la survenue d'une hyperkaliémie. Or, les AINS sont déconseillés en cas d'hyperkaliémie. Cette association AINS/IEC doit donc être manipulée avec grande prudence. Là encore la vigilance du pharmacien s'impose lorsqu'il est sollicité pour l'obtention d'AINS en automédication. Si les sartans (ARA II=Antagonistes des Récepteurs de type 1 de l'angiotensine-II) et les diurétiques d'épargne potassique (amiloride=Modamide®, éplérénone=Inspra®, spironolactone=Aldactone®) ne comportent pas d'interactions avec les AINS au niveau de la fonction rénale, ils restent cependant des médicaments hyperkaliémisants.

D'une manière générale, les AINS induisent par augmentation de la rétention hydrosodée une augmentation de la pression artérielle, notamment chez les sujets déjà préalablement hypertendus. Ils constituent de ce fait une classe thérapeutique minorant l'effet des traitements antihypertenseurs.

Leur utilisation est donc déconseillée chez les sujets hypertendus, traités ou non, surtout en

cas de pression mal stabilisée. Cette précaution d'emploi est particulièrement importante chez les sujets traités par IEC.

Dans tous les cas, les AINS, par diminution de la filtration glomérulaire, interagissent avec la majeure partie des médicaments antihypertenseurs, à savoir les IEC, sartans, diurétiques de l'anse et anti-aldostérone. (32) Sur le plan de l'automédication, la dispensation d'un AINS en vente libre doit être précédée d'un questionnement du patient sur l'éventuelle existence d'une hypertension artérielle. Dans le cas où cette réponse s'avère positive, l'interrogatoire doit être poursuivi afin d'avoir connaissance, éventuellement par le recours à l'historique du patient voire au Dossier Pharmaceutique, du traitement hypertenseur. Il est également nécessaire dans ce cas de demander au patient si sa pression artérielle est bien équilibrée avec le traitement. Au vu de toutes les informations délivrées par le patient lors de son interrogatoire et du profil du patient, le pharmacien est tenu d'effectuer la balance bénéfice/risque afin de déterminer si la délivrance d'un tel produit est judicieuse. Le cas échéant, il se doit de proposer une alternative représentée par le paracétamol en justifiant et en expliquant au patient les raisons de sa réticence.

1.5.3 Les bêta-bloquants:

Comme nous avons pu le voir ci-dessus, les AINS sont dotés d'un effet hypertenseur. Ils interagissent de ce fait avec la plupart des grands médicaments antihypertenseurs.

A ce titre, il existe également une interaction avec les bêta-bloquants, antagonistes des récepteurs β -adrénergiques des catécholamines. Ces derniers constituent une classe thérapeutique majeure dans le domaine cardiovasculaire. Ils regroupent un très grand nombre de molécules réparties en différents groupes et sous-groupes selon qu'elles possèdent des propriétés cardiosélectives ou non (action sur les récepteurs β -1 seuls cardiosélectifs, β -2 seuls ou non spécifiques β -1 et β -2), avec ou sans Activité Sympatho-mimétique Intrinsèque (ASI), hydrosolubles ou liposolubles. Du fait de leurs propriétés antihypertensives, les bêta-bloquants sont des molécules utilisées dans la prise en charge de l'hypertension artérielle. Pendant longtemps ils ont constitué les molécules de référence dans le traitement de cette affection chez le sujet âgé. Ils restent encore très utilisés dans cette population, même s'ils ont été supplantés par les IEC et sartans.

L'interaction avec les AINS est due à la survenue de la rétention hydrosodée par les AINS et de l'effet hypertenseur qui en résulte. Elle est également attribuée à une inhibition de la synthèse de prostaglandines vasodilatatrices par les AINS.

Cependant, les bêta-bloquants n'ont pas pour seule indication l'hypertension artérielle. Ils sont des médicaments de choix dans la plupart des affections cardiovasculaires: angor, infarctus du myocarde (à la fois à la phase aiguë et en prévention secondaire au long cours), insuffisance cardiaque (pour les quatre molécules cardiosélectives), troubles du rythme. Il en résulte des précautions d'emploi avec les AINS. En effet, les AINS peuvent être à l'origine de troubles cardiovasculaires, ceci d'autant plus que le patient présente déjà des antécédents ou facteurs de risque cardiovasculaires. L'association à des AINS dans ce contexte est donc à éviter.

De plus, les bêta-bloquants liposolubles (le propranolol par exemple) passant la barrière hémato-encéphalique, ils ont également une indication en traitement de fond de la migraine. La migraine est une pathologie invalidante courante chez l'adulte, affectant un tiers de cette population. C'est une affection récidivante caractérisée par la survenue de crises, pouvant parfois être fréquentes, répétées et devenant de ce fait handicapantes avec des répercussions sur la vie quotidienne. La migraine est la conséquence d'un phénomène neurovasculaire se traduisant par une constriction suivie d'une dilatation et d'une inflammation transitoire des artères de la dure-mère à l'origine de la douleur ressentie lors de la crise migraineuse. Celle-ci est déclenchée par des facteurs favorisants qui vont stimuler l'hypothalamus et les neurones innervant les artères de la dure-mère. Il en résulte une libération de neuropeptides au-niveau des vaisseaux méningés, à l'origine de l'inflammation et de la vasodilatation. Les messages douloureux sont ensuite transmis via les nerfs au centre nerveux: c'est la douloureuse crise migraineuse.

La douleur associée à la crise est souvent prise en charge par le patient en automédication par l'utilisation d'AINS particulièrement efficaces à la phase aiguë. De nombreux migraineux ne font que s'automédiquer et n'ont jamais évoqué ce problème avec leur médecin. Le cas échéant, sauf contre-indication, est mis en place un traitement spécifique par triptan (agoniste des récepteurs 5-HT_{1B/1D}). Cependant lorsque les crises continuent d'être répétées malgré l'utilisation des traitements spécifiques, un traitement de fond au long cours peut être mis en œuvre. Il est de plus en plus représenté par les bêta-bloquants à faible dose

(propranolol essentiellement entre 40 et 160mg/jour), et ce d'autant plus depuis le retrait du marché des dérivés de l'ergot de seigle. Ainsi, dans cette pathologie il peut être fréquent de voir les patients associer à leur traitement de fond par bêta-bloquant un AINS pris en automédication pour le contrôle de la douleur lors de la crise, avec les conséquences que cela peut entraîner.

Ainsi lors de la délivrance d'AINS en automédication, le pharmacien est tenu d'interroger les patients sur une éventuelle hypertension artérielle (surtout mal équilibrée) et la prise de traitement antihypertenseur. Il doit également s'assurer que le patient ne présente pas d'affection ou de facteur de risque cardiovasculaire. Le cas échéant, il est tenu de dialoguer avec le patient pour déterminer les raisons qui le poussent à prendre un AINS et l'inciter à s'orienter vers le paracétamol, sinon l'informer et l'avertir des risques encourus sur le plan cardiaque, voire même s'il l'estime nécessaire de refuser la délivrance.

Concernant la migraine, le pharmacien doit être vigilant vis-à-vis des patients achetant régulièrement des AINS en automédication. Là encore un dialogue et une sensibilisation du patient doivent s'établir pour inciter le patient sous bêta-bloquant à rediscuter de son traitement anti-migraineux avec son médecin.

1.6 Le lithium:

Le lithium (Téralithe®) est un normothymique indiqué dans la prise en charge des psychoses maniaco-dépressives. Ce médicament présente un double intérêt: il permet d'éviter la survenue de virages maniaques et en même temps, il permet de contenir les épisodes dépressifs même majeurs. Il est actif à la fois en curatif et en prévention des rechutes, sur les épisodes maniaques et dépressifs. Ce médicament est délicat d'utilisation dans la mesure où il possède une marge thérapeutique très faible. Il est donc nécessaire de contrôler régulièrement la lithiémie (N: 0,6-0,9 mmol/L).

Ce métal, chef de file des thymorégulateurs, est à l'origine de très nombreux effets indésirables. Parmi les effets les plus fréquents et les plus graves surviennent des troubles neuro-psychiques à type de tremblement digital fin, des troubles mnésiques, des troubles endocriniens tels que des prises de poids, la formation de goitre et hypo- ou hyperthyroïdie, des troubles cutanés, cardiaques, hématologiques, et plus rarement digestifs.

Certains de ces signes peuvent également constituer des signaux d'alerte en cas de surdosage (tremblements, hypotonie musculaire, soif, troubles digestifs, confusion, ataxie, dysarthrie,...).

Le lithium est un métal rapidement et complètement absorbé par l'intestin à 99%, qui ne subit aucun processus de métabolisation dans l'organisme et est donc entièrement éliminé par voie urinaire sous forme inchangée active à hauteur de 95%. Une évaluation de la fonction rénale (clairance de la créatinine, protéinurie), mais aussi un bilan hépatique, thyroïdien, une NFS, un ionogramme plasmatique sont nécessaires avant la mise en route d'un tel traitement.

Or, les AINS en agissant sur les COX et donc sur les prostaglandines (PGE2 et PGI2 surtout au niveau du rein), modifient l'hémodynamique rénale en perturbant la filtration glomérulaire. Il en résulte une modification de la fonction rénale qui va se traduire par des perturbations de l'excrétion de substances éliminées de l'organisme par voie urinaire, dont le lithium.

Au niveau du tubule rénal, le lithium se trouve en compétition avec le sodium pour sa réabsorption. Ainsi, lorsque le sodium est réabsorbé, le lithium ne l'est pas et inversement. A ce niveau, les AINS perturbent la réabsorption du sodium. Les transporteurs assurant la réabsorption se trouvent disponibles pour transporter le lithium. Il en résulte alors une augmentation de la réabsorption du lithium. Celui-ci n'étant pas métabolisé dans l'organisme, il est réabsorbé sous forme inchangée active, son taux plasmatique s'en trouve donc augmenté. Cette augmentation de la lithiémie expose à un fort risque de surdosage dans la mesure où le lithium possède une très faible marge thérapeutique.

C'est pourquoi, au moindre doute il est nécessaire de faire pratiquer une lithiémie en urgence.

L'association AINS et lithium est déconseillée. Les sujets sous lithium sont normalement avertis des risques encourus et précautions d'emploi à prendre avec les AINS. Cependant le pharmacien d'officine doit être particulièrement attentif avec ce type de patient, notamment dans le domaine de l'automédication pour des affections bénignes. La prise d'AINS étant fortement déconseillée, en cas de sollicitation à visée antalgique ou antipyrétique, il est tenu de détourner le patient de l'utilisation d'AINS au profit du paracétamol dénué d'interactions avec ce traitement thymorégulateur, sous réserve du bon respect des posologies.

1.7 La digoxine:

Toujours dans la catégorie des médicaments à faible marge thérapeutique se trouvent certains médicaments cardiovasculaires, et tout particulièrement la digoxine. La digoxine est une molécule de la famille des digitaliques dotée d'un effet inotrope positif par inhibition de l'ATPase Na-K dépendante. Elle est utilisée pour la prise en charge de troubles cardiaques tels que les troubles du rythme ou l'insuffisance cardiaque, surtout si elle est symptomatique. Sa marge thérapeutique étant faible, son utilisation nécessite une bonne surveillance clinique et biologique, avec notamment la réalisation de contrôles de la digoxinémie. La posologie doit être adaptée en fonction des besoins propres à chaque patient.

Cette molécule n'est que faiblement liée aux protéines plasmatiques (20% seulement), ce qui en limite les interactions médicamenteuses par compétition. En revanche, elle est éliminée complètement par voie rénale dans une proportion de 90%. Là encore, les AINS modifiant l'hémodynamique rénale, ils vont en modifier l'excrétion. Il en résulte que la digoxinémie peut se trouver parfois très fortement augmentée lors de l'utilisation conjointe aux AINS et cette interaction semble particulièrement élevée avec l'ibuprofène, principale molécule disponible en vente libre dans les pharmacies.

En cas de troubles cardiaques, la prise d'AINS doit être évitée dans la mesure où ils sont eux-mêmes dotés d'une toxicité cardiaque. De ce fait, la question relative à l'existence de troubles cardiaques doit être posée par le pharmacien avant la délivrance d'AINS en automédication. Les AINS sont particulièrement déconseillés en cas d'insuffisance cardiaque, d'hypertension artérielle et de facteurs de risque cardiovasculaires. A cela, s'ajoutent les interactions médicamenteuses potentielles, liées essentiellement à la modification de la fonction rénale avec les antihypertenseurs et les digitaliques.

1.8 Les antirétroviraux:

Les antirétroviraux sont aussi des médicaments à marge thérapeutique très étroite. Parmi ceux-ci, l'un d'entre eux, la zidovudine (Rétrovir[®]), semble particulièrement interagir avec les AINS. Il s'agit d'un Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse (INTI). Comme tout antirétroviral, il est utilisé en association avec d'autres antirétroviraux. Il permet

de réduire la mortalité due au VIH en diminuant la réplication virale mais aussi de diminuer la fréquence et la gravité des infections opportunistes.

Comme tous les antirétroviraux, les effets indésirables sont multiples et fréquents. Les plus souvent rencontrés sont une toxicité hématologique surtout au début du traitement pour la zidovudine (anémie, neutropénie), céphalées, nausées, douleurs abdominales. Ces médicaments sont relativement difficiles à manier, et pourtant, des taux constants doivent être obtenus afin de garantir la bonne efficacité du traitement.

La prise d'AINS nécessite des précautions d'emploi dans la mesure où elle modifie le métabolisme de la zidovudine.

De plus, les patients séropositifs pour le VIH sont des patients immunodéprimés et de ce fait particulièrement exposés au risque d'infections opportunistes et de contamination. Or, les AINS, en inhibant la réaction inflammatoire, vont masquer les signes de l'infection qui peut alors s'étendre de façon parfois considérable et ce d'autant plus que l'on est déjà chez des patients immunodéprimés. Les AINS pourraient donc inhiber les seules réponses immunitaires restant à l'organisme pour se défendre contre les infections.

Si la sensibilisation et l'éducation thérapeutique exercées par le médecin et relayées par le pharmacien, sont primordiales chez les patients VIH positifs, il appartient au pharmacien de bien insister sur les risques liés à la prise de médicaments en automédication en général pour cette population. S'agissant de l'automédication par AINS, le pharmacien doit redoubler de vigilance en raison de la gravité potentielle des troubles occasionnés, pouvant parfois avoir une issue fatale. Dans tous les cas, la prise d'AINS doit être proscrite pour cette population séropositive pour le VIH, à la fois du fait des interactions potentielles avec les traitements, mais aussi en raison des risques liés à l'inhibition de la réponse immunitaire.

1.9 Les immunosuppresseurs:

Ces constatations évoquées quant à l'inhibition de la réponse immunitaire de l'organisme se retrouvent avec des médicaments immunosuppresseurs tels que l'interféron- α , la ciclosporine ou encore le tacrolimus.

Pour ces deux derniers médicaments utilisés en post-greffe dans la prévention du rejet du greffon, l'association d'AINS nécessite des précautions d'emploi. Ces médicaments étant fortement liés aux protéines plasmatiques (95%), il en résulte un phénomène de compétition avec les AINS, mais aussi et surtout, ces molécules sont excrétées par voie rénale urinaire et donc les AINS vont altérer leur élimination. Or, ces médicaments sont dotés d'une marge thérapeutique étroite. Il est donc nécessaire de vérifier régulièrement les taux plasmatiques pour en garantir l'efficacité sans pour autant atteindre la zone toxique. L'association avec les AINS conduit à une diminution de leur excrétion, leur taux plasmatique se trouve alors accru, avec donc une majoration de leur toxicité surtout rénale. A cela s'ajoutent les problèmes liés à l'immunosuppression précédemment évoqués.

1.10 Les glucocorticoïdes:

Il semblerait aussi que les AINS interagissent avec les glucocorticoïdes de synthèse. Ces deux classes médicamenteuses sont des traitements de référence dans les pathologies rhumatologiques du fait de leur composante anti-inflammatoire. En effet, ils sont tous dotés d'une puissante activité anti-inflammatoire, la différence provenant de leur structure. Les premiers ont une structure non stéroïdienne, les seconds possédant une structure stéroïdienne. Il en résulte des mécanismes d'action différents et complémentaires.

De ce fait, l'association de ces deux types de molécules peut être tentante. Pourtant, il semblerait que de leur association résulterait une diminution de la concentration plasmatique en AINS, conduisant à un risque de surdosage en cas d'arrêt du corticoïde. Cette interaction serait liée à un phénomène de compétition.

Si ces constatations ont été faites, il faut toutefois souligner que le mécanisme de cette interaction est quant à lui plutôt mal établi. (32)

De plus, les glucocorticoïdes, sont aussi dotés de multiples effets indésirables dont certains majeurs peuvent nécessiter l'arrêt du traitement. Parmi ces effets indésirables citons notamment des troubles surrénaliens, une hyperglycémie, une rétention hydrosodée, des œdèmes et des troubles digestifs. Or, ces derniers effets sont partagés avec les AINS.

Pour ces deux classes, les effets gastro-intestinaux sont majeurs. Leur association conduit donc à une potentialisation des risques de survenue d'ulcérations et/ou d'hémorragies gastro-intestinales. Il en est de même pour la rétention hydrosodée et l'effet hypertenseur.

1.11 Les Inhibiteurs Sélectifs de Recapture de la Sérotonine (IRSS):

Une autre interaction moins connue mais ne devant pas pour autant pas être négligée, est l'interaction avec les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRSS). Cela concerne le citalopram (Seroplex[®], Seropram[®]), la fluoxétine (Prozac[®]), la paroxétine (Deroxat[®]) et la sertraline (Zoloft[®]). Cette classe d'antidépresseurs est de plus en plus utilisée parce que nettement mieux tolérée et dotée d'effets indésirables moindres comparativement aux molécules de première génération tels que les antidépresseurs tricycliques.

De l'association de ces deux types de médicaments résulte une majoration du risque de survenue de troubles digestifs et notamment d'hémorragies digestives.

De plus les IRSS, du fait de leur action sur la sérotonine ont aussi une action plaquettaire (la sérotonine libérée par les plaquettes est importante pour l'hémostase) et induisent une majoration du risque hémorragique en général.

Face à l'incidence grandissante de la part de la population traitée par antidépresseurs notamment par IRSS, il est nécessaire d'être vigilant et prudent quant à l'utilisation d'AINS en automédication chez des patients à l'humeur déprimée, ceci d'autant plus que la survenue d'hémorragies digestives est lourde de conséquences. Elle implique parfois une hospitalisation et la réalisation de multiples examens complémentaires pour déterminer l'étendue et la gravité des lésions. Elle nécessite parfois la mise en place de restrictions pour le patient, voire de traitements au long cours.

1.12 Les sulfamides:

Les sulfamides possèdent tous une structure commune de base dérivée de l'acide para-aminobenzène sulfonique (ou sulfanilamide). Ils constituent une grande classe chimique de molécules utilisées dans des domaines thérapeutiques divers.

Deux grandes indications se distinguent: certains sont utilisés comme antidiabétiques oraux,

d'autres comme anti-infectieux.

Tous les sulfamides présentent des propriétés acides. Par conséquent, ils se lient à l'albumine dans le compartiment sanguin afin d'être transportés dans l'organisme jusqu'à leur lieu et cible d'action. De cette liaison saturable résulte un phénomène de compétition avec les AINS. Les AINS ont une plus forte affinité pour l'albumine que les sulfamides. Il en résulte une augmentation de la forme libre active de ces derniers. Cela conduit à une augmentation importante de leur effet et du risque de survenue d'effets indésirables.

Les sulfamides sont en effet des médicaments relativement mal tolérés, les principaux risques étant représentés par des réactions cutanées fréquentes et potentiellement sévères pouvant aller jusqu'au syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson, des troubles hématologiques (anémie, thrombopénie voire pancytopenie), des troubles digestifs ainsi que des réactions d'intolérance rénale conduisant à des cristalluries ou néphrites allergiques.

1.12.1 Sulfamides antibactériens:

Les sulfamides antibactériens agissent par inhibition de la synthèse de l'acide folique. Ils sont essentiellement représentés par le Bactrim[®] (sulfaméthoxazole et triméthoprime) en ville. Ils sont utilisés dans le traitement des infections urogénitales notamment chez l'homme (très bonne diffusion), la prévention et le traitement de la pneumocystose chez l'immunodéprimé. Situations plus courantes à l'officine, ils sont également prescrits en deuxième intention dans la prise en charge d'infections digestives et otites.

Les phénomènes de compétition et de déplacement conduisent surtout à une majoration des effets indésirables des sulfamides, effets indésirables dont la fréquence est déjà élevée dans la population générale à type de troubles digestifs, hépatites et troubles hématologiques (nécessitant parfois une surveillance NFS pendant le traitement), troubles cutanés allergiques très fréquents ainsi que des troubles rénaux tels que la formation de calculs avec colite néphrétique (d'où la nécessité de bien s'hydrater pendant le traitement). Ces troubles viennent s'ajouter à ceux causés par les AINS et leur risque de survenue s'en trouve donc accru.

1.12.2 Sulfamides antidiabétiques:

Les sulfamides antidiabétiques ont longtemps été utilisés en première intention après échec des mesures hygiéno-diététiques parce qu'ils sont très efficaces. Leur utilisation est aujourd'hui moins fréquente du fait de l'arrivée sur le marché de nouvelles molécules toutes aussi efficaces mais plus sûres et accompagnées d'effets indésirables moindres. Ils ne constituent donc plus les molécules de première intention chez le diabétique de type 2. Parmi eux se trouvent le glibenclamide (Daonil[®], Hemi-Daonil[®]), le gliclazide (Diamicron[®]), le glimépiride (Amarel[®]). Ces molécules sont cependant encore très fréquemment prescrites chez le diabétiques, le plus souvent en association.

1.12.3 Interactions avec les AINS:

Là encore survient un phénomène de compétition pour la liaison à l'albumine. L'augmentation de la fraction libre active en sulfamide accroît son effet. Il en résulte un risque majeur de survenue d'hypoglycémie. C'est à cause de ce risque que les sulfamides sont moins utilisés comme antidiabétiques.

De plus, ces hypoglycémies sont également favorisées par l'insuffisance rénale. La diminution de l'excrétion urinaire qui en résulte augmente les concentrations plasmatiques en sulfamides. Cette situation peut être induite et/ou aggravée par les AINS. Les hypoglycémies sont susceptibles d'être sévères en particulier chez le sujet âgé.

Une interaction métabolique existe également avec les AINS. En effet, les AINS sont des médicaments métabolisés par le cytochrome P450 2C9. (24) Or ce cytochrome est également impliqué dans la métabolisation des sulfamides et des AVK. Il en résulte donc là encore un phénomène de compétition pour la métabolisation, ce qui tend encore à accroître les concentrations plasmatiques des formes actives. Une adaptation posologique est d'ailleurs souvent préconisée.

1.13 Autres interactions médicamenteuses:

Enfin, d'une façon moins importante, il semblerait que les AINS interagissent de nombreux autres médicaments. Sont notamment concernés:

- la cimétidine, anti-histaminique H2 utilisé en prévention et traitement des ulcérations gastro-duodénales par son action réductrice de la sécrétion gastrique;
- l'enoxacine, antibiotique de la famille des fluoroquinolones de deuxième génération;
- le probénécide, uricosurique par diminution de la réabsorption tubulaire des urates utilisé comme anti-goutteux en traitement de fond et plus généralement dans la prise en charge des hyperuricémies symptomatiques. Son effet disparaît en cas d'insuffisance rénale avec une valeur de clairance de la créatinine inférieure à 80mL/min, d'où l'interaction avec les AINS;
- le ciprofibrate et le fénofibrate, hypolipémiants transportés dans le compartiment sanguin par fixation à l'albumine d'où un phénomène de compétition avec les AINS conduisant à une augmentation de leur fraction libre active et donc à une nette majoration du risque de survenue d'effets indésirables potentiellement graves à type de myalgies pouvant aller jusqu'à la rhabdomyolyse;
- la propafénone;
- le tolbutamide;
- le valproate de sodium (fixation à 90% aux protéines plasmatiques, effets indésirables à type de troubles digestifs et risque de réactions cutanées tels que des rashes cutanés, érythèmes polymorphes et même beaucoup plus graves, des syndromes de Stevens-Johnson). (24) (33) (34)

Ils interagissent aussi avec les aminosides (antibiotiques présentant une très forte néphrotoxicité), cependant ce risque de potentialisation ne se rencontre que très rarement en automédication puisque les aminosides sont des antibiotiques dont l'utilisation en milieu extra-hospitalier est extrêmement limitée.

1.14 Conclusion sur les interactions médicamenteuses avec les AINS:

Les AINS, du fait de leur mécanisme d'action, sont à l'origine de très nombreuses interactions médicamenteuses.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS, PGE2 et PGI2 surtout au niveau du rein, a pour conséquence de perturber la fonction rénale. Cette altération est essentiellement la résultante de l'inhibition de la COX-2, enzyme assurant l'homéostasie rénale. Cela va se traduire par une diminution de la diurèse avec augmentation de la réabsorption du sodium et donc aussi de l'eau, d'où la survenue d'une rétention hydrosodée ayant pour conséquence un effet hypertenseur.

L'altération de la fonction rénale réside aussi dans le fait que les prostaglandines ont des propriétés vasodilatatrices, notamment au-niveau de l'artériole afférente rénale. L'inhibition de leur synthèse implique donc la survenue d'une vasoconstriction de cette artériole afférente. Cela provoque une hypoperfusion rénale, d'où l'activation du système rénine-angiotensine.

D'une manière générale, la réabsorption excessive du sodium (et de l'eau) s'accompagne d'une réabsorption de potassium: les AINS sont donc potentiellement responsables de la survenue d'une hyperkaliémie. De ce fait, ils interagissent avec la plupart des médicaments hyperkaliémiants, en potentialisant l'hyperkaliémie. Ainsi les AINS sont à utiliser avec précautions avec les IEC, sartans, héparines, ciclosporine et tacrolimus (néphrotoxiques), triméthoprime, diurétiques hyperkaliémiants. Ces interactions sont d'autant plus visibles que plusieurs de ces médicaments sont associés entre eux ou avec des sels de potassium (être vigilant vis-à-vis des substituts de sels à base de potassium).

Ainsi, le pharmacien doit se montrer particulièrement vigilant quant à la vente d'AINS hors prescription médicale, notamment chez des patients polypathologiques et de ce fait polymédiqués: c'est le cas de la plupart des sujets âgés.

Un dialogue doit s'instaurer entre le patient et le pharmacien afin d'alerter sur des pathologies ou des traitements dont bénéficierait le patient qui seraient susceptibles d'interagir avec le

médicament utilisé en automédication.

Les principales interactions induites par les AINS sont liées à leur fixation aux protéines plasmatiques, à leurs effets digestifs et à leur pouvoir de modification de la fonction rénale. Une vigilance s'impose donc, puisque les mécanismes de ces interactions médicamenteuses peuvent survenir dès les premières prises et ne nécessitent pas forcément des durées de traitement prolongées.

Une vigilance s'impose aussi chez les patients présentant des affections rhumatologiques suivis et traités au long cours par des AINS. Les patients connaissant souvent mal leurs traitements, ils pourraient acheter des AINS disponibles en vente libre pour améliorer le soulagement de la douleur alors même que leur médecin référent leur en prescrit.

L'alternative du paracétamol paraît donc judicieuse dans ces situations délicates. Il convient alors au pharmacien d'orienter le patient vers cette molécule et d'expliquer au patient les raisons de ce choix.

Par conséquent une grande prudence s'impose chez les sujets traités au long cours et souhaitant s'automédiquer. Si malgré les précautions prises des troubles venaient à apparaître, il faudrait réagir rapidement en stoppant le ou les médicaments imputés, voire même en ayant recours à une prise en charge hospitalière.

2 Toxicité digestive:

Les AINS sont des médicaments très utilisés dans le monde entier non seulement sur prescription mais aussi en automédication, dans diverses indications. Ainsi en France, 25% des sujets de plus de quarante ans reçoivent chaque année des AINS. Pourtant, leur utilisation est potentiellement source de survenue de très nombreux effets indésirables parfois majeurs, ce qui limite considérablement les bénéfices thérapeutiques. Les troubles digestifs gastro-intestinaux sont l'un des exemples les plus fréquents et les plus représentatifs. Cette toxicité peut se manifester à tous les étages du tube digestif: elle peut se rencontrer au niveau de la muqueuse buccale, l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle et le rectum. Les parties du tube digestif les plus touchées restent l'estomac et le duodénum.

2.1 Toxicité digestive haute:

2.1.1 Syndrome dyspeptique:

Des symptômes dyspeptiques (caractérisés par des douleurs gastriques et/ou épigastriques survenant au moment des repas) peuvent survenir et concernent 30 à 40% des usagers, soit deux fois plus que dans une population non traitée. Ils se manifestent même lors de traitements courts et sont d'autant plus fréquents chez le sujet âgé. Ces symptômes ne sont pour autant pas prédictifs de l'existence de lésions endoscopiques ni de complications gastro-intestinales graves. Une étude (35) a en effet montré que 80% des patients hospitalisés pour complication digestive grave n'avaient pas présenté préalablement de troubles dyspeptiques et la fréquence d'hospitalisations pour complications est similaire chez les sujets ayant présenté une dyspepsie ou non.

De la même façon, les lésions endoscopiques sont présentes quasi-systématiquement alors que dans plus de 90% des cas elles passent inaperçues et n'évoluent pas vers des complications graves. Ce phénomène douloureux conduit dans 12% des cas à l'arrêt du traitement par le malade et dans 30% des cas à la prise d'un anti-ulcéreux.

Lors des prises courtes dans le cadre de l'automédication, ces symptômes surviennent préférentiellement chez des sujets à risque. Il serait donc judicieux chez ces sujets d'associer systématiquement un inhibiteur de pompe à proton lors de l'utilisation d'AINS, et ce même en automédication dans la mesure où les AINS ont tendance à aggraver une dyspepsie déjà existante.

2.1.2 Toxicité sur l'œsophage:

L'œsophage reste relativement épargné par la toxicité des AINS. A ce niveau, les AINS sont capables d'aggraver un reflux gastro-œsophagien déjà existant mais n'ont pas la capacité de l'induire chez un sujet initialement exempt. (36)

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) se manifeste par un pyrosis (sensation de brûlure épigastrique) accompagné de régurgitations acides. La prise en charge est alors facile sous inhibiteurs de pompe à proton. Des lésions endoscopiques érosives œsophagiennes sont également fréquentes surtout chez les sujets âgés, mais ne présentent pas forcément de

traduction clinique ni de critère de gravité.

Les AINS pourraient également accroître le risque de sténose œsophagienne bénigne. Le mécanisme de ces effets est relativement mal connu, mais dans tous les cas sûrement différent de celui causant les troubles gastriques. Il passerait non seulement par l'action sur les prostaglandines, mais aussi par une action sur la motricité du sphincter inférieur de l'œsophage ou encore par une altération de la barrière épithéliale œsophagienne. Ces risques sont d'autant plus fréquents que le sujet est âgé, féminin, qu'il présente un reflux gastro-œsophagien ou une hernie hiatale, qu'il est alcoolo-tabagique, obèse ou asthmatique et que le médicament est pris sans eau, à jeun ou en décubitus.

2.1.3 Toxicité gastrique:

Cette toxicité digestive haute peut aussi se manifester par la survenue de troubles au niveau de l'estomac à type d'hémorragies, de perforations ou d'ulcérations gastriques. C'est cette toxicité touchant l'appareil digestif haut qui est la plus fréquemment rencontrée.

2.2 Toxicité digestive basse:

La toxicité digestive basse s'exprime à l'étage suivant du tube digestif à savoir au niveau de l'intestin grêle et du côlon. Là encore surviennent essentiellement des troubles à type d'hémorragies (parfois occultes) et d'ulcérations du grêle ou du côlon, qui touchent préférentiellement le duodénum. Cette toxicité prend la forme de diverticulites, sigmoïdites, rectites, colites, augmentations de la perméabilité de la muqueuse intestinale avec inflammation de celle-ci ou encore sténoses du grêle et du côlon (davantage lors des traitements prolongés).

Si ces effets sont moins fréquents que les précédents, leur gravité n'en est cependant pas moindre et leur fréquence de survenue pourrait être très largement sous-estimée. On estime que les complications digestives basses ne représentent que 15% des complications digestives hautes alors que leurs taux de mortalité sont équivalents. Ces deux types de toxicités peuvent même se trouver associées chez certains patients conduisant à la survenue d'hémorragies gastro-duodénales par exemple.

2.2.1 Toxicité sur l'intestin grêle:

A l'échelle du grêle, des phénomènes d'augmentation de la perméabilité et d'inflammation sont très fréquemment rencontrés; en revanche les complications sévères telles que les hémorragies, ulcérations et perforations restent relativement rares. Il semblerait que cette augmentation de la perméabilité survienne très rapidement après la prise (au bout de douze heures) et qu'elle soit spontanément résolutive dans les quelques jours suivant l'arrêt du médicament.

S'agissant des phénomènes inflammatoires et des sténoses (caractérisées par des diarrhées, amaigrissements et épisodes occlusifs), il semblerait qu'ils soient davantage le sort des traitements au long cours. (37)

Ces altérations de la muqueuse de l'intestin grêle peuvent ensuite se compliquer pour évoluer vers des phénomènes hémorragiques (ou des pertes sanguines plus modérées) ou encore ulcéreux. L'anémie peut parfois être le seul signe visible des atteintes de l'intestin grêle sous AINS. La conséquence peut être la survenue d'une anémie ferriprive chez le patient.

2.2.2 Toxicité intestinale:

Les complications intestinales sous AINS sont extrêmement fréquentes puisqu'elles représentent 10 à 40% des complications digestives sérieuses. Elles sont quasi constantes même en l'absence de manifestation clinique. Cette toxicité intestinale est particulièrement préoccupante.

Au niveau du côlon toujours, les AINS ont aussi la capacité d'induire des poussées de rectocolite hémorragique et de maladie de Crohn, notamment à type de poussée inaugurale de révélation de la pathologie. Cependant ils favorisent aussi les poussées chez des patients déjà étiquetés pour ces maladies chroniques. Bien que non disponibles en automédication, cette toxicité colorectale est particulièrement élevée avec l'utilisation de suppositoires à base d'AINS.

La majorité des troubles rencontrés à ce niveau sont à type de colites, caractérisées par des diarrhées sanglantes accompagnées de douleurs abdominales, pouvant survenir aussi bien

au bout de quelques jours de traitement que de plusieurs mois ou plusieurs années.

La diverticulite est quant à elle représentée par des douleurs abdominales et troubles du transit associés à la présence de fièvre.

Des complications aiguës, parfois même inaugurales à type d'hémorragies peuvent se produire. Ces troubles sont généralement rapidement résolutifs à l'arrêt du médicament.

De façon moins spécifique, il semblerait que la prise récente d'AINS multiplierait par deux le risque de survenue de diarrhées. Compte tenu d'une symptomatologie assez banale, la fréquence de ces effets est très largement sous-estimée, et le diagnostic de colite est toujours difficile à affirmer. Des colites (notamment colite ulcéreuse ischémique avec survenue brutale de douleurs abdominales accompagnées de diarrhées sanglantes chez les sujets âgés – elles sont d'évolution rapidement favorable à l'arrêt de l'AINS), sténoses et ulcérations sont aussi rencontrées.

Les AINS sont aussi associés à une augmentation du risque de complications sévères de la diverticulose colique, particulièrement à type de perforations et fistules ainsi que d'augmentation du risque de complications septiques chez les patients atteints de diverticulose. Ils sont également source de récurrences de diverticulose chez des patients présentant déjà des antécédents, ceci d'autant plus que d'une manière générale les AINS multiplieraient par quatre le risque de perforation diverticulaire. (38)

Ces troubles sont même parfois source de découverte d'une affection intestinale préexistante mais non révélée. La survenue d'hémorragie, même occulte, peut induire en conséquence une anémie ferriprive.

2.2.3 Toxicité sur le rectum:

Enfin, le rectum n'est pas épargné par la toxicité des AINS, bien que celle-ci soit nettement moins fréquente. Elle prend essentiellement la forme de rectites.

Si les AINS accentuent l'évolution de lésions préexistantes au niveau digestif (ulcère, maladie chronique du tube digestif, diverticulite, sigmoïdite, rectite, colite,...), ils sont aussi capables de les induire *de novo*, y compris pour les troubles graves tels que les hémorragies, perforations et ulcères.

2.3 Caractéristiques de la toxicité digestive des AINS:

On estime que 20 à 25% des ulcères gastro-duodénaux hémorragiques seraient attribuables aux AINS. Pourtant l'AINS le plus répandu en automédication, l'ibuprofène, semble être l'AINS le mieux toléré sur le plan digestif. Ce phénomène est en partie expliqué par sa demi-vie courte de deux heures. Le kétoprofène (Toprec®) est quant à lui celui qui présente la plus mauvaise tolérance.

Ces toxicités ne sont pas temps-dépendantes puisqu'elles peuvent survenir aussi bien lors de traitements courts et prises ponctuelles (comme c'est notamment le cas avec l'automédication) qu'avec des traitements pris au long cours. D'ailleurs ces risques sembleraient maximaux en tout début de traitement (dans les traitements au long cours, il a été évoqué un risque maximal au cours de la première semaine d'utilisation).

En revanche, cette toxicité est très fortement dose-dépendante: on estime en effet que les risques de ce type de complications varient d'un facteur trois à sept pour une même molécule en-fonction des doses employées. C'est pourquoi il est toujours préconisé d'utiliser la dose minimale efficace.

La survenue de ces effets indésirables est d'autant plus fréquente que le sujet présente préalablement des facteurs de risque.

Cependant ces lésions gastro-intestinales ne se manifestent pas toujours expressément. En effet, nombre d'entre elles sont des lésions endoscopiques asymptomatiques, retrouvées uniquement en cas de réalisation d'examens complémentaires, lesquelles sont extrêmement fréquentes. Ces lésions endoscopiques sont définies comme étant des lésions superficielles à type d'hémorragies intramuqueuses et d'érosions, ou encore des ulcérations (c'est-à-dire des pertes de substances creusantes) de taille minimale de trois à cinq millimètres. Il a été démontré chez le volontaire sain que ces lésions pouvaient survenir dès les premiers jours de traitements, elles n'épargnent donc pas les sujets prenant des AINS ponctuellement dans le cadre d'une automédication. (35)

S'agissant des ulcérations symptomatiques, celles-ci peuvent être compliquées ou non. Dans tous les cas, elles induisent une altération de la qualité de vie des patients affectés. La

localisation gastrique de ces ulcères prédomine largement sur la localisation duodénale. Ces complications ulcéreuses peuvent aussi être sévères et aller jusqu'à l'hémorragie, la perforation ou la sténose. Plusieurs études s'accordent pour affirmer que le risque de complications gastro-intestinales graves sous AINS s'élève entre 0,7 et 1,5 pour cent patients-année. Ces complications ulcéreuses survenant sous AINS peuvent parfois s'avérer fatales pour les patients.

S'agissant de l'automédication, une étude a montré que le risque d'hémorragie digestive était multiplié par deux à trois aux doses habituelles. Une autre étude tend cependant à dire que le risque s'avérerait relativement faible avec l'ibuprofène à faible dose, c'est-à-dire inférieure à 1200mg par jour.

2.4 Caractérisation des lésions induites par les AINS:

Lorsque des troubles symptomatiques apparaissent, ils conduisent fréquemment à la réalisation d'examens complémentaires afin d'établir le type de lésions, leur étendue ainsi que leur gravité. Il s'agit le plus souvent d'une gastroscopie afin d'aller *in situ* visualiser la lésion. Ces examens peuvent également être à type de fibroscopie œso-gastro-duodénale, coloscopie, test d'acidité gastrique, échographie, scanner selon la localisation et le type de désagrément suspectés. Ces imageries et tests sont la conséquence du risque iatrogène attaché aux AINS. Ils constituent un surcoût évitable de prise en charge.

La mise en place d'un traitement gastroprotecteur prolongé est souvent aussi préconisé par un inhibiteur de la pompe à protons le plus souvent ou par un anti-histaminique H2. (39) (40)

2.5 Mécanismes de la toxicité digestive des AINS:

2.5.1 Généralités:

Ces troubles digestifs sont liés au mécanisme d'action même des AINS. Comme déjà évoqué précédemment, les AINS agissent par inhibition d'enzymes, les COX (cyclooxygénases) chargées de la transformation de l'acide arachidonique (acide eicosatétraénoïque, acide gras insaturé en C20 comportant quatre doubles liaisons en positions

5,8,11 et 14) et de l'orienter vers la voie de synthèse des prostaglandines. Il existe deux types de COX 1 et 2 aux caractéristiques totalement différentes. La COX-2 inductible est principalement impliquée dans la réponse inflammatoire de l'organisme, alors que la COX-1 est elle constitutive et par conséquent exprimée en permanence, participant ainsi à l'homéostasie corporelle.

2.5.2 Toxicité gastrique:

Cette COX-1 agit principalement au niveau de l'estomac où elle permet la synthèse de prostaglandines impliquées dans la cytoprotection gastrique dite directe par leur action anti-ulcéreuse. Ces prostaglandines, essentiellement PGE2 et PGI2 au niveau gastrique, agissent par plusieurs mécanismes complémentaires.

D'abord, elles induisent la sécrétion de bicarbonates qui agissent comme tampon en s'opposant à l'acide chlorhydrique sécrété par les cellules bordantes des glandes fundiques: cela permet d'augmenter le gradient de pH dans la couche muqueuse, donc le pH gastrique et de ce fait d'en diminuer l'acidité.

Les bicarbonates ainsi libérés, en plus de neutraliser l'acide chlorhydrique (neutralisation seulement à hauteur de un dixième), sont abondants au niveau de la couche muqueuse, ce qui leur permet de s'opposer à la rétro-pénétration des ions H⁺.

Ces prostaglandines favorisent également la sécrétion des glycoprotéines du mucus gastrique permettant alors d'accroître l'épaisseur de la couche muqueuse et de s'opposer aux effets acides agressifs des sécrétions.

Elles sont également dotées d'un rôle de stimulation de la mitose des cellules du fundus gastrique.

De plus, ces prostaglandines gastriques augmentent l'efficacité hydrophobe des phospholipides apicaux au niveau des cellules épithéliales, ce qui a pour conséquence de renforcer l'effet protecteur. Ces prostaglandines sont également dotées d'un effet anti-sécrétoire vis-à-vis de substances agressives telles que l'histamine ou la pentagastrine mais aussi vis-à-vis d'aliments tels que le café ou encore les repas protéiques.

Enfin les prostaglandines permettent une augmentation de l'apport sanguin au-niveau de la muqueuse gastrique, ce qui conduit à une augmentation de la trophicité de la muqueuse.

Tous ces phénomènes sont favorables à l'homéostasie gastrique, permettant à la fois de

combiner les effets nécessaires et indispensables des sécrétions acides tout en garantissant la protection de l'estomac de leurs effets néfastes et des agressions en général. C'est d'ailleurs pour toutes ces raisons que certaines prostaglandines sont utilisées à des fins thérapeutiques pour la prévention et le traitement des ulcères gastriques et duodénaux (misoprostol, enprostil).

2.5.3 Toxicité intestinale:

L'expression de la toxicité intestinale des AINS survient par contact direct de ces molécules avec les muqueuses du tube digestif.

Elle se manifeste d'abord par une augmentation de la perméabilité de la muqueuse concernée. Celle-ci résulte d'un blocage de la phosphorylation oxydative se produisant au niveau des entérocytes, induisant un déficit en ATP intracellulaire qui conduit à un dysfonctionnement des jonctions très serrées reliant les entérocytes. Ceci est la conséquence de la présence de grandes concentrations en AINS dans la lumière du tube digestif et de cycles entérohépatiques répétés pour nombre d'entre eux (à l'origine d'une irritation topique intestinale).

De cette augmentation de la perméabilité résulte une agression de la muqueuse affaiblie par le contenu intraluminal (bactéries, sels biliaires par exemple). Cela se traduit par la survenue d'une réaction inflammatoire locale. A terme elle aboutit à la survenue d'ulcérations plus ou moins compliquées par la suite. Ces phénomènes seraient aussi dus à l'inhibition non spécifique des enzymes COX-1 et COX-2, mais les mécanismes exacts de cette action ne sont pas encore totalement élucidés (il a cependant été montré par diverses études réalisées chez l'animal un rôle protecteur de l'administration de prostaglandines). Cependant ce déficit en prostaglandines n'est pas suffisant pour expliquer à lui seul la survenue de tels troubles et ne semble pas le facteur dominant de ce genre de perturbations.

L'agression de la muqueuse intestinale qui fait suite est le fait d'une action irritante causée par les substances présentes initialement dans le compartiment intraluminal du tube digestif. L'un des grands moteurs de cet effet réside dans les bactéries. Via des translocations et libération d'endotoxines, elles induisent une libération de cytokines (notamment interleukine et TNF- α) ainsi que de NO-synthase (enzyme dans ce cas inductible). Sont par la

suite recrutés des polynucléaires neutrophiles présents dans la micro-circulation intestinale. Ils vont adhérer à l'endothélium de la muqueuse, être activés et vont migrer, phénomène à l'origine du mécanisme pathogénétique. Les sels biliaires auraient également un impact sur cette toxicité intestinale.

La conjonction de tous ces phénomènes conduit à la survenue d'une inflammation et à la survenue de lésions au-niveau de la muqueuse, lésions qui peuvent évoluer vers l'hémorragie, l'ulcération ou encore la perforation. Ainsi, l'altération de la barrière muqueuse et l'acidité semblent être les deux facteurs majeurs et prédominants de la survenue de troubles digestifs sous AINS.

2.6 Prise en charge des lésions induites par les AINS:

Le problème de ces troubles digestifs induits par les AINS réside dans le fait que les lésions peuvent être insidieuses, sans traduction clinique, et de ce fait déjà présentes lors de l'apparition d'une symptomatologie, voire même une absence de découverte en cas de non réalisation d'examen complémentaires. La conséquence est régulièrement une découverte à un stade déjà avancé requérant bien souvent la réalisation d'examen complémentaires pour apprécier l'étendue et la gravité des lésions. L'hospitalisation et la prise en charge médicale voire chirurgicale sont aussi fréquemment nécessaires. (37)

Dans une étude conduite en Espagne en 2005 (41) , il a été démontré que la mortalité globale liée aux complications digestives (tous types confondus, à la fois hautes et basses) s'élevait à 5,7%. Bien que le nombre de complications hautes soit beaucoup plus élevé que celui des complications basses, les chiffres en terme de mortalité sont cependant similaires. Les hospitalisations consécutives à une perforation digestive représentent 2,4% de l'ensemble des complications induites par les AINS mais sont dotées de la plus forte mortalité avec un taux s'élevant à 30%. Les durées d'hospitalisation étaient variables, allant en moyenne de six à dix-huit jours selon les problèmes.

90% des patients avaient plus de 60 ans et les personnes décédées étaient âgées (avec un âge moyen de 76 ans). La moitié de ces décès était la conséquence directe d'une complication digestive, l'autre moitié survenait à la suite de complications. Pourtant, 40% de la population étudiée avait pris des Inhibiteurs de Pompe à Proton (IPP) conjointement à celle d'AINS.

Environ 50% de ces patients décédés avaient des antécédents digestifs connus, principalement à type d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal ou d'hémorragie digestive, mais aussi de dyspepsie. Nombre d'entre eux avaient également des comorbidités, majoritairement des troubles cardiaques ou une hypertension artérielle.

Plus globalement, la prise d'AINS est associée à un taux de complications digestives graves de 480 pour 100 000 habitants par an, ce qui représente un taux quatre fois plus élevé que dans la population générale. La proportion de complications digestives et/ou de décès est estimée à 36% (ce qui représente 850 à 1000 décès chaque année en Espagne). Les AINS (et l'aspirine prise à faible dose à visée cardioprotectrice) sont responsables d'un tiers des perforations et hémorragies digestives (hautes et basses) nécessitant une hospitalisation ainsi que d'un tiers des décès par hémorragies digestives.

De façon très exceptionnelle, les AINS ont également été incriminés dans la survenue d'hépatites biologiques caractérisées par des anomalies des transaminases et/ou la survenue de cholestase.

Les effets indésirables liés aux AINS ont un taux de létalité variant de 2,3 à 9% et seuls 25% d'entre eux sont considérés comme non évitables. Aucune forme galénique *per os* (gélules, comprimés, capsules,...) n'est plus favorable en terme de réduction des effets indésirables digestifs.

Devant l'ensemble de ces risques potentiels sur le tube digestif, tous les AINS sont formellement contre-indiqués en cas d'ulcère gastro-duodéal évolutif, d'antécédent de saignements et/ou de perforations digestifs survenus sous AINS ou encore en cas d'antécédent d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente. Toutes ces recommandations sont également à prendre en compte lors de la vente de ces produits en automédication. Les patients doivent être avertis des risques encourus et l'arrêt du traitement est impératif en cas de survenue d'épigastralgies et/ou autres symptômes digestifs.

2.7 Facteurs de risque de toxicité digestive:

S'agissant des effets indésirables gastro-intestinaux causés par les AINS, de nombreux facteurs de risque ont été mis en évidence, même si déjà le seul fait de prendre un AINS majore le risque d'ulcère gastro-duodéal d'un facteur trois à cinq. (41) (35)

2.7.1 Facteurs de risque liés au patient:

Parmi ces facteurs de risque, tout d'abord certains sont liés au patient lui-même.

2.7.1.1 Les antécédents:

L'un des grands facteurs de risque de troubles digestifs sous AINS provient du fait que le patient présente des antécédents digestifs avec des antécédents d'hémorragies, de perforations ou encore d'ulcérations. Ce risque existe dès lors qu'il y a antécédent, que cet événement ait été en relation avec une prise d'AINS ou d'aspirine ou non. C'est l'un des facteurs de risque majeur en terme de toxicité digestive des AINS. Que le précédent ulcère ait été compliqué ou non, dans tous les cas il expose le patient à un risque majeur de récurrence et/ou de complications digestives graves.

2.7.1.2 L'âge:

De même, le facteur de risque de développer des troubles digestifs lors de la prise d'AINS le plus fréquemment retrouvé est l'âge du patient. En effet, le risque d'atteinte digestive est fortement accru chez les sujets de plus de 65 ans (augmentation du risque de façon exponentielle au-delà de 60 ans), et se trouve encore nettement majoré chez les patients de plus de 80 ans. (35) Cette augmentation serait la résultante à la fois d'une moindre résistance de la muqueuse gastro-intestinale vis-à-vis des agressions, mais tient aussi à des modifications de la pharmacocinétique des médicaments chez le sujet âgé. Ainsi le danger de développer des complications gastro-intestinales graves augmenterait proportionnellement à l'âge, jusqu'à atteindre un doublement de ce risque tous les dix ans après soixante ans.

2.7.1.3 Le sexe:

Il semblerait aussi que ce risque soit accru chez les hommes.

2.7.1.4 Le rôle d'*Helicobacter pylori*:

A ces facteurs de risque s'ajoute une autre affection gastrique fréquente: l'infection à *Helicobacter pylori*. La prise d'AINS et l'infection à *Helicobacter pylori* constituent des facteurs additifs voire synergiques du risque de survenue d'événements gastro-intestinaux. Il a été montré lors d'une prise d'AINS chez un sujet positif à *Helicobacter pylori* une multiplication par dix-sept du risque de développer un ulcère non compliqué comparativement aux sujets négatifs à *Helicobacter* et ne prenant pas d'AINS. (42)

Cependant, si ces facteurs sont intriqués et additifs, ils ne sont cependant pas exclusifs et par conséquent l'éradication d'*Helicobacter pylori* ne garantit en aucun cas l'absence de survenue de troubles sous AINS.

En cas d'association, il semblerait qu'*Helicobacter pylori* soit davantage impliqué dans la survenue des ulcères, alors que les AINS sont plus impliqués dans l'apparition des perforations. Il semblerait également que dans le cadre de traitements aigus et à court terme par AINS, l'éradication d'*Helicobacter pylori* soit un facteur important de diminution du risque de survenue de complications digestives.

De ce fait, la Société Française de Gastro-entérologie a durci ses recommandations. Au vu des résultats encourageants montrant une très nette diminution des ulcères induits par la prise d'AINS chez des patients ayant subi une éradication d'*Helicobacter pylori*, les recommandations actuelles préconisent un élargissement des recherches préventives d'infections à *Helicobacter pylori*. Ainsi, la recherche de l'infection à *Helicobacter pylori* doit être systématiquement réalisée avant de commencer chez un patient un traitement prolongé par AINS. Cette recherche n'est cependant pas encore systématique en l'absence de facteur de risque majeur. Il convient de souligner que lors d'un traitement prolongé par AINS, l'éradication d'*Helicobacter pylori* n'est bénéfique que si celle-ci est réalisée avant le début du traitement anti-inflammatoire. Elle se révèle sans effet lorsqu'elle est réalisée en cours de traitement. (43)

2.7.1.5 Le tabac:

Le tabac semble également être un facteur favorisant la survenue de troubles digestifs sous AINS même si cette augmentation semble relativement modérée.

2.7.1.6 L'alcool:

La prise d'alcool de façon excessive a également été identifiée comme un facteur de risque de survenue de complications digestives sous AINS qui se trouveraient multipliées par un facteur trois.

2.7.1.7 L'influence de certaines pathologies:

De plus certaines pathologies induiraient aussi une augmentation du risque, notamment les pathologies cardiovasculaires et tout particulièrement l'insuffisance cardiaque, ainsi que l'insuffisance respiratoire ou encore le diabète. D'une façon plus générale, la présence d'une maladie chronique et de comorbidités constitue un facteur de risque de développer des troubles digestifs. Ces risques de complications doivent être systématiquement recherchés, d'autant plus qu'en traitement court les risques digestifs prônent et pèsent de façon majeure dans le choix de la thérapeutique.

2.7.1.8 La variabilité interindividuelle:

Les AINS sont métabolisés par le cytochrome P450 2C9. Ce cytochrome fait l'objet d'une variabilité génétique interindividuelle (vitesses de métabolisation différentes). Il apparaît que les individus ayant un déficit de l'allèle CYP 2C9*3 seraient plus sujets au développement d'hémorragies digestives hautes.

2.7.2 Facteurs de risque liés aux AINS:

A côté de cela sont aussi présents des facteurs de risque liés aux AINS eux-mêmes.

2.7.2.1 La dose:

Le risque d'incident digestif est dose-dépendant et l'augmentation du risque semble corrélée linéairement avec l'augmentation de la dose pour ainsi arriver à un risque passant du simple au double entre les faibles et fortes doses. En revanche lors des traitements prolongés, l'augmentation du risque est simplement liée à l'augmentation de l'exposition aux AINS (par augmentation du nombre de jours de prise), mais en théorie, le risque digestif est similaire lors des traitements de courte et de longue durée.

2.7.2.2 Les associations médicamenteuses:

De même, l'association d'un AINS (y compris en prise ponctuelle) à de l'aspirine à faible dose utilisée en cardioprotection majore considérablement le risque de survenue d'un événement indésirable gastro-intestinal. Il en est de même pour ce qui est de l'association de ces médicaments à des corticoïdes (eux-mêmes toxiques au niveau digestif) ou à des anticoagulants (qui favorisent considérablement le risque d'hémorragies, notamment digestives).

2.8 Conduite à tenir lors de la délivrance d'un AINS en automédication:

Lors d'une demande d'AINS en automédication, il est primordial de bien questionner le patient afin de déterminer la balance bénéfices/risques de cette prise.

Les troubles rencontrés s'étendent sur un large éventail, allant de troubles bénins à des complications graves et même parfois fatales pour les patients, symptomatiques ou non, y compris pour des utilisations de courtes durées. La fréquence de ces effets est aussi liée à la fréquence de consommation de ces produits. Elle se trouve cependant nettement accrue par certains facteurs tels que l'âge, les antécédents, les prises d'alcool et de tabac, certains autres médicaments (effets multiplicatifs avec les AVK, l'aspirine et les corticoïdes), et sont aussi corrélées à la dose utilisée. Il est donc primordial d'apprécier le sujet dans sa globalité et de bien recommander aux patients de toujours prendre le traitement sur la durée la plus brève possible et à la dose efficace la plus faible.

Lorsqu'il s'agit de complications graves symptomatiques, nombre d'entre elles nécessitent une consultation médicale auprès d'un médecin généraliste ou spécialiste. Lorsque les problèmes rencontrés surviennent au niveau de l'estomac, l'utilisation d'un inhibiteur de pompe à proton est souvent requis à la suite de l'arrêt de l'AINS afin de faire disparaître les troubles et d'en corriger l'existence. Les lésions étant parfois étendues, la prise d'AINS même sur une courte durée dans le cadre de l'automédication peut révéler une fragilité et nécessiter la mise en route d'un traitement protecteur gastrique au long cours ainsi que la contre-indication à l'utilisation de tout AINS. Si les troubles et la symptomatologie sont vraiment importants, ils peuvent contraindre à une hospitalisation du patient.

La prise d'AINS même à court terme peut révéler et faire apparaître des troubles digestifs parfois majeurs pouvant ensuite nécessiter une prise en charge thérapeutique et/ou médicale chronique. C'est pourquoi il est absolument nécessaire d'être extrêmement vigilant quant à l'utilisation des AINS en automédication chez des sujets pouvant être potentiellement à risque. Il apparaît donc primordial de bien questionner le patient afin de mettre en évidence d'éventuels facteurs de risque de survenue de troubles gastro-intestinaux, et d'établir la balance bénéfiques/risques relative à cette utilisation.

Devant la fréquence d'apparition des troubles digestifs sous AINS, il serait sûrement opportun d'informer le patient de leur risque de survenue, de leurs critères d'identification et de reconnaissance ainsi que de l'informer d'arrêter le médicament et/ou de consulter au moindre doute. Ces informations sont justifiées par une relative méconnaissance de ces risques par les patients prenant ce type de médicament en automédication.

La question du conseil associé systématique d'un IPP lors de la prise d'un AINS en automédication est également évoquée afin de minimiser les risques d'apparition de perturbations digestives. Ces derniers permettent en effet de réduire les risques de survenue de troubles digestifs: ils diminueraient ainsi de près de 50% les récurrences d'ulcères. Ils ont aussi l'avantage d'être efficaces aussi bien en prévention primaire que secondaire des complications ulcéreuses, même s'ils ne font que réduire le risque de survenue sans le supprimer. (44)

3 Toxicité rénale:

Les enzymes COX-1 et COX-2 ont une implication importante au niveau de la régulation de la fonction rénale. Ces enzymes ne s'expriment normalement pas dans les conditions physiologiques. En revanche, celles-ci prennent un rôle majeur lorsque survient une hypoperfusion rénale. (45)

L'hypoperfusion rénale est une situation pouvant être fréquemment rencontrée notamment en cas de déshydratation ou d'inhibition du système rénine-angiotensine. Les isoenzymes COX entrent alors en jeu pour assurer la régulation et le maintien de la fonction rénale. Ainsi, l'enzyme COX-1 est impliquée dans le maintien de la perfusion rénale et du débit de filtration glomérulaire, alors que la COX-2 assure l'excrétion du sel et de l'eau. Cette hypoperfusion rénale se rencontre aussi en cas d'insuffisance rénale chronique ou d'insuffisance cardiaque. Le bon fonctionnement rénal est alors assuré par les prostaglandines.

Lorsque survient une hypoperfusion rénale, ces enzymes produisent des prostaglandines. Celles-ci ont pour vocation d'exercer une action vasodilatatrice sur les artérioles afférentes et ainsi de permettre le maintien de la perfusion rénale. Un rôle important dans cette fonction est attribué à la prostacycline (PGI₂) et à la PGE₂ sécrétées sous l'action des COX-2. De plus, le système rénine-angiotensine assure quant à lui une vasoconstriction des artérioles efférentes. La perfusion rénale et le débit de filtration glomérulaire se trouvent donc assurés.

Les AINS sont des médicaments agissant par inhibition des enzymes COX, ce qui a pour conséquence d'induire une inhibition de la synthèse des prostaglandines. Au niveau rénal, en cas de déficit de la perfusion rénale, cela va se traduire par une absence de production de prostaglandines vasodilatatrices provoquant ainsi une vasoconstriction pré-glomérulaire d'où une chute de la pression intraglomérulaire et du débit de filtration glomérulaire. Il en résulte alors des perturbations de la fonction rénale.

De plus, les AINS induisent une diminution de la production de rénine ce qui entraîne également une réduction de la libération d'aldostérone. Cette hormone intervenant dans la régulation de l'excrétion du potassium, la réduction de son taux provoque une diminution de

l'excrétion potassique d'où la survenue d'une hyperkaliémie. Il est nécessaire d'être prudent vis-à-vis de certains aliments riches en potassium (bananes, dattes, épinards, noix) chez les sujets à risque. Au niveau de la branche ascendante de Henlé toujours, l'inhibition des COX induit aussi une baisse de la natriurèse et de la diurèse conduisant à la formation d'œdèmes et/ou à une insuffisance rénale aiguë.

Sur le plan rénal, il semble que l'inhibition des enzymes COX-2 soit la plus préjudiciable du fait de leur implication forte dans l'homéostasie rénale. De cette inhibition résulte une rétention hydrosodée qui tend d'une part à élever la pression artérielle, et d'autre part qui est, avec l'hyperkaliémie, à l'origine de la survenue des œdèmes des membres inférieurs. La vasoconstriction artérielle aussi induite renforce encore l'élévation de la pression artérielle. Ce sont ces mécanismes qui sont à l'origine des épisodes de décompensation cardiaque (décompensation d'insuffisance cardiaque congestive). Cette rétention hydrosodée est aussi pourvoyeuse d'œdèmes aigus du poumon (OAP), lesquels peuvent ensuite se compliquer d'une insuffisance cardiaque ou inversement. (45)

Des phénomènes d'insuffisance rénale aiguë peuvent aussi survenir lors de la prise d'AINS. (46) Ils sont le résultat des modifications de la perfusion et de l'hémodynamique rénales. Leur installation est rapide et elles sont de type oligoanuriques. Elles surviennent généralement sur terrain fragile tels que les sujets ayant des antécédents d'insuffisance rénale ou d'insuffisance cardiaque.

L'insuffisance rénale induite par AINS est fréquente en cas d'hypoperfusion rénale. Cette situation se rencontre lors de déshydratation (période estivale, gastro-entérite), de sténoses des artères rénales, de prises de médicaments altérant la fonction rénale (diurétiques épargneurs de potassium, IEC, sartans, ciclosporine tacrolimus) ou encore chez le diabétique (néphrotoxicité diabétique). Fréquente chez le sujet âgé, l'insuffisance rénale aiguë se traduit souvent cliniquement par de la fatigue accompagnée de nausées, dysgueusies, œdèmes, essoufflement ou encore mictions fréquentes et de faible volume. L'insuffisance rénale est généralement transitoire et rapidement résolutive à l'arrêt de l'AINS en cause. (47)

En revanche elle peut aussi être l'élément déclencheur d'une insuffisance rénale chronique chez les sujets âgés. En raison de ces risques, l'utilisation d'AINS est fortement déconseillée chez les insuffisants rénaux connus ainsi que chez les dialysés.

L'insuffisance rénale est d'autant plus fréquente que les sujets consommant des AINS sont traités au long cours par un IEC. Dans ce cas, l'altération de la fonction rénale résulte d'une

vasoconstriction de l'artériole afférente induite par l'AINS venant s'ajouter à la vasodilatation de l'artériole efférente provoquée par l'IEC. (48)

Les sujets âgés sont fortement exposés au risque d'atteinte rénale sous AINS en raison d'une altération physiologique de la fonction rénale avec l'âge mais aussi du fait de prises médicamenteuses souvent multiples et d'une moindre capacité d'adaptation de l'organisme.

Dans le cadre d'une automédication, il est nécessaire de rechercher des facteurs de risque d'altération de la fonction rénale chez les patients. (49) Cette recherche est d'autant plus requise que la néphrotoxicité des AINS est mal connue du public. Ces précautions sont particulièrement valables pour les sujets âgés et diabétiques chez qui la fonction rénale est déjà bien souvent altérée. Il paraît alors nécessaire d'informer le patient des signes d'altération rénale notamment la fatigue, l'œdème, la prise rapide de poids ou encore l'essoufflement, et de la nécessité de stopper la prise du médicament en cas de survenue de tels symptômes. (45)

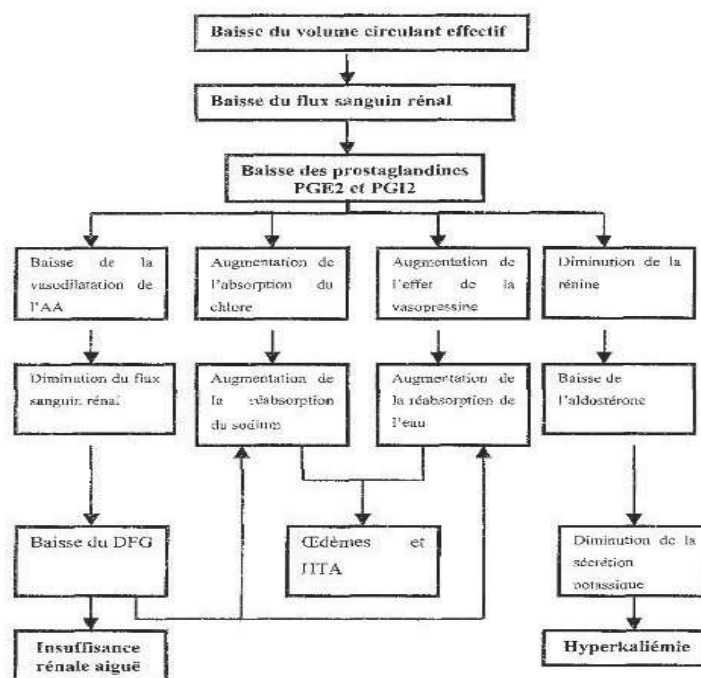


Figure 7 : Physiopathologie des effets secondaires rénaux des AINS (45)

4 Toxicité cardiaque:

L'impact cardiovasculaire des AINS est de mieux en mieux connu et ne doit pas être négligé. Il pourrait tendre dans les années à venir à restreindre considérablement leur utilisation. Bien que la toxicité cardiaque semble surtout décrite pour les coxibs, les AINS classiques non spécifiques ne sont cependant pas dénués de tels effets.

Tout d'abord, les AINS augmentent le risque d'événements vasculaires thrombotiques, notamment cardiaques et cérébraux. Cela est majoritairement dû à l'inhibition de l'isoforme COX-2. En effet, la synthèse du thromboxane A2 (vasoconstricteur et proagrégant) est essentiellement assurée par la COX-1 alors que la production de la prostacycline (ou PGI2 – vasodilatatrice et antiagrégante) est surtout assurée par la COX-2. Bien que les AINS classiques non spécifiques neutralisent ces deux enzymes, il apparaît cependant que les AINS majorent le risque de survenue d'accidents cardiovasculaires. Sont regroupés sous le terme d'événements vasculaires thrombotiques les phénomènes d'angor, d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque, d'accident vasculaire cérébral (AVC), d'accident ischémique transitoire (AIT), de thrombose artérielle ou veineuse ou encore d'embolie pulmonaire. (50) Le risque d'insuffisance cardiaque et de décompensation d'une insuffisance cardiaque préexistante est également augmenté sous AINS. L'inhibition des COX ne serait donc pas le mécanisme de cet effet indésirable. De la même façon, les AINS sont susceptibles d'induire une récurrence d'infarctus du myocarde chez un patient ayant déjà eu un premier épisode. (51) Ce risque est aussi accru lors de prises courtes.

Même si l'ibuprofène, principal AINS accessible en automédication, n'est pas celui présentant la plus forte cardiotoxicité, le risque d'événement cardiovasculaire doit être pris en compte au regard du profil du patient. Il apparaît en effet que ce risque court aussi bien pour un traitement de durée brève que pour un traitement de durée plus longue. C'est le diclofénac qui semble avoir la plus forte toxicité cardiaque. En revanche, le kétoprofène, accessible sans prescription, est l'AINS classique le plus protecteur sur le plan cardiovasculaire. Toutefois, les accidents vasculaires cardiaques et cérébraux sont relativement rares surtout dans le cadre de prises courtes.

De plus, les AINS ont également un impact négatif sur l'hypertension artérielle. En effet, les AINS en modifiant la fonction rénale induisent une rétention hydrosodée (inhibition

de COX-2) qui tend à augmenter la pression artérielle et à créer des œdèmes. Ce phénomène est d'autant plus visible que l'on est déjà chez des sujets hypertendus. Ainsi, si l'augmentation de la pression artérielle n'est généralement que modérée chez le sujet normotendu, aux alentours de 1 à 2mm de mercure, cette élévation est fréquemment supérieure à 3-4mm de mercure chez les sujets précédemment hypertendus. (50) Or l'hypertension est un facteur favorisant la survenue d'accidents vasculaires cardiaques et cérébraux: le risque d'insuffisance cardiaque augmente de 10 à 20%, le risque d'angor s'accroît de 12% et le risque d'AVC augmente quant à lui de 15 à 20%. Cette rétention hydrosodée peut aussi être à l'origine d'un œdème aigu du poumon (OAP). Sa survenue est d'autant plus fréquente que le sujet présente déjà un terrain cardiovasculaire fragile. L'apparition d'œdèmes est aussi favorisée par l'insuffisance rénale. (52)

D'une manière générale, l'augmentation de la pression artérielle est corrélée de façon linéaire à une augmentation du risque de survenue d'accidents vasculaires et cérébraux. (53) Cette toxicité cardiovasculaire est en partie liée à la toxicité rénale de cette classe thérapeutique.

De la même façon, en raison de leur action rénale, les AINS favorisent la survenue d'une hyperkaliémie. Or, celle-ci est à l'origine de troubles cardiaques.

De plus, outre la potentialisation des problèmes rénaux, les AINS s'opposent à l'effet des diurétiques, des IEC et des bêta-bloquants sur la régulation de la pression artérielle. Seuls les effets antihypertenseurs des antagonistes calciques et des antihypertenseurs centraux ne semblent pas affectés.

Le risque cardiovasculaire des AINS peut aussi être lié à une interaction pharmacodynamique avec l'aspirine. (54) En effet, l'aspirine à faibles doses (<325mg/j) est utilisée pour son potentiel antiagrégant plaquettaire en cardioprévention chez les sujets à risque. Or l'aspirine et les AINS ont la même cible d'action sur la COX-1. L'une des différences entre ces molécules est la durée d'action: l'aspirine induit une action prolongée (action irréversible) alors que les AINS ont une durée d'action beaucoup plus courte (action réversible). Si les AINS sont pris avant l'aspirine, ils se fixent sur leur site d'action au niveau de la COX-1 (tunnel hydrophobique), empêchant ainsi l'action de l'aspirine. Leur effet est beaucoup plus bref, l'aspirine ne se fixe pas: les AINS annulent donc la cardioprotection recherchée par l'aspirine. Il en résulte une augmentation du risque de survenue d'événement cardiovasculaire, d'autant plus que les sujets sous aspirine au long cours sont déjà des sujets exposés. Il a aussi été mis en évidence que le risque d'accident cardiovasculaire augmente

avec la dose utilisée. Pour l'ibuprofène par exemple, le risque cardiaque est essentiellement accru pour des posologies supérieures à 1200mg par jour. Cependant le délai de mise en place de cette interaction n'est pas encore tout à fait bien établi.

D'une façon générale, les AINS ont un impact sur le plan cardiovasculaire. La balance bénéfice/risque doit donc être évaluée pour chaque patient en fonction du contexte (terrain du patient et facteurs de risque). Sur des traitements courts, les principaux risques encourus sont la décompensation d'une insuffisance cardiaque ou une hypertension artérielle, qu'elles soient connues ou non, ainsi que l'aggravation ou l'apparition d'une insuffisance rénale, le plus souvent accompagnée d'une hyperkaliémie.

De la même façon, il est préférable de ne pas recourir aux AINS chez les sujets à risque cardiovasculaire et/ou traités par l'aspirine à faible dose. (55) Sinon, il est nécessaire d'indiquer au patient de prendre l'aspirine avant l'AINS sous peine d'une perte de la cardioprotection. Chez les patients ayant des antécédents cardiaques, l'utilisation d'un AINS est à éviter même en prise ponctuelle. Une alternative thérapeutique est donc à envisager dans ces situations.

5 Sujets diabétiques:

5.1 Hypoglycémie:

Le diabète est une maladie chronique de plus en plus fréquente notamment en raison de l'évolution des modes de vie. Le diabète de type 2 est de loin le plus fréquent puisqu'il touche 2,5 millions de personnes en France. L'une des grandes classes médicamenteuses utilisée dans la prise en charge du diabète de type 2 est représentée par les sulfamides hypoglycémiantes. Ces médicaments agissent comme hypoglycémiantes en favorisant la sécrétion d'insuline, hormone hypoglycémiante, par le pancréas et en inhibant la sécrétion de glucagon hyperglycémiant. Le principal problème de cette classe médicamenteuse réside dans le risque d'hypoglycémie résultant de ce mécanisme d'action. (56) Longtemps utilisés en première intention, c'est cet inconvénient qui les a relégués en traitement de seconde intention.

Les sulfamides hypoglycémiantes sont des médicaments acides: ils ont de ce fait une affinité pour l'albumine. Les AINS étant eux aussi des molécules à caractère acide, il se

produit une compétition entre ces deux classes médicamenteuses pour la fixation à l'albumine. La finalité de cette compétition réside dans une augmentation des concentrations plasmatiques en sulfamide hypoglycémiant sous sa forme libre active, donc une majoration de son effet et par conséquent une potentialisation de son activité d'où un risque d'hypoglycémie accru. (24)

Du fait de cette interaction, l'utilisation d'AINS de façon concomitante à un traitement par sulfamide hypoglycémiant est déconseillée et doit être évaluée avec grande prudence.

Devant une demande d'AINS en automédication chez un sujet diabétique pris en charge par sulfamide, il convient d'essayer de détourner la demande vers d'autres classes médicamenteuses dépourvues d'interactions avec le traitement chronique. Si malgré cela les AINS restent les plus adaptés à la prise en charge de l'affection aiguë, il convient de bien mettre en garde l'utilisateur quant au risque majoré d'hypoglycémie. Il paraît alors nécessaire de rappeler les signes annonciateurs d'hypoglycémie que sont notamment la sensation de faim, fatigue, vertiges, vision floue, pâleur, frissons, tremblements, troubles de la parole, de l'équilibre. Il est aussi primordial de bien insister sur la nécessité d'avoir sur soi de quoi corriger cette hypoglycémie potentielle. Le risque d'hypoglycémie, et notamment d'hypoglycémie prolongée, est majoré chez les sujets âgés en raison des apports alimentaires diminués, carencés et inconstants.

5.2 Insuffisance rénale:

De plus le diabète est une pathologie évoluant dans un premier temps de façon insidieuse, puis surviennent ensuite de multiples complications liées à l'altération des vaisseaux. Elles peuvent être à type de micro- ou macroangiopathies. Parmi les complications du diabétique, survient de façon fréquente une insuffisance rénale (40% des insuffisants rénaux chroniques dialysés sont diabétiques). Or les AINS, du fait de leur action inhibitrice sur les prostaglandines, sont des médicaments eux-mêmes capables d'induire et/ou d'aggraver une insuffisance rénale. Celle-ci est liée à la diminution de la perfusion rénale et la diminution du débit de filtration glomérulaire. (57) L'utilisation d'AINS chez un sujet diabétique, même sur une courte durée, peut donc précipiter une insuffisance rénale naissante ou préexistante. Ils ont également la capacité de décompenser une insuffisance rénale déjà installée. Il est alors nécessaire d'être particulièrement vigilant vis-à-vis de sujets diabétiques ayant pris des AINS et se plaignant de fatigue, dysgueusies, œdèmes des paupières et/ou des membres inférieurs,

maux de tête, essoufflements. Tous ces symptômes peuvent signer une insuffisance rénale. L'insuffisance rénale induite par les AINS est généralement réversible à l'arrêt du médicament, même chez le sujet diabétique.

6 Terrains atopiques:

6.1 Asthme:

Les AINS sont des médicaments agissant par inhibition non spécifique des deux isoenzymes COX-1 et COX-2. Comme nous l'avons déjà évoqué précédemment, l'acide arachidonique formé à partir des phospholipides membranaires, peut être engagé dans deux voies différentes: d'un côté la voie des COX qui conduit à la formation de diverses prostaglandines; et de l'autre côté, il peut subir l'action de lipooxygénases qui le transforment en différents leucotriènes. L'inhibition enzymatique des COX tend donc à ralentir l'engagement de l'acide arachidonique vers la formation des prostaglandines et le détourne vers la voie des leucotriènes. (58) Or, les leucotriènes sont des agents pro-asthmatiformes. C'est pourquoi l'utilisation des AINS est globalement déconseillée chez tous les sujets asthmatiques. Cet usage est même contre-indiqué chez les sujets asthmatiques non équilibrés ou en période d'exacerbation de la pathologie, sous peine d'aggravation de la fréquence des crises et de leur gravité potentielle.

6.2 Allergie:

Les AINS se sont également révélés être source de réactions d'hypersensibilité chez certains individus, en particulier chez des sujets prédisposés par un terrain atopique. Elles se manifestent essentiellement par des réactions cutanées pouvant parfois être IgE médiées. Les réactions d'hypersensibilité aux AINS semblent être beaucoup plus importantes en terme de fréquence chez les sujets à tendance atopique, notamment chez les asthmatiques et même encore davantage chez les individus souffrant d'urticaire chronique. (58)

S'agissant des réactions d'hypersensibilité liées à la prise d'AINS, deux grandes catégories sont à distinguer. En effet, ces réactions peuvent être qualifiées d'aiguës lorsqu'elles surviennent dans un délai inférieur à 24 heures après la prise. Elles regroupent des formes très

hétérogènes. Il s'agit principalement d'asthme, urticaire, angio-œdèmes ou encore anaphylaxie. Les terrains atopiques sont les plus concernés par ces réactions. Un œdème péri-orbitaire est notamment très fréquent chez les adolescents atopiques.

Des réactions tardives ou retardées peuvent également survenir. Elles se manifestent alors dans un délai supérieur à 24 heures. Dans ce cas, il s'agit majoritairement de formes cutanées à type d'exanthème maculo-papuleux, mais aussi d'érythème pigmenté fixe ou encore de réactions cutanées bulleuses potentiellement très graves notamment à type de DRESS syndrome. Elles regroupent également certaines réactions d'allergies cutanées ou encore certaines photoallergies cutanées.

Le syndrome de Widal peut aussi être retrouvé chez l'adulte. Il s'agit d'une triade associant asthme, intolérance aux AINS et polypose nasosinusienne.

Cependant, le plus souvent il s'agit tout de même de réactions cutanées bénignes et d'évolution favorable. La certitude de la cause de ces réactions peut être assurée par la mise en œuvre de patchs-tests ou encore dans les cas les plus graves par une réintroduction progressive de l'élément suspecté sous surveillance hospitalière stricte. Leur intérêt est à évaluer selon les cas.

Ainsi le délai d'apparition des symptômes est absolument primordial à déterminer afin d'établir l'imputabilité du médicament et d'estimer l'évolution et la gravité de la réaction.

Les réactions d'hypersensibilité aux AINS étant principalement cutanées, les différentes formes seront davantage développées dans la partie suivante concernant les toxicités cutanées induites par cette classe médicamenteuse.

Les AINS peuvent être aussi à l'origine d'une hypersensibilité respiratoire. Dans ce cas, elle prend la forme d'une rhinite ou d'un asthme. Des réactions d'hypersensibilité graves sont, bien que rares, également possibles prenant alors la forme de choc anaphylactique ou anaphylactoïde.

Les risques de réactions croisées sont à évoquer et à prendre en compte, et ce d'autant plus que les mécanismes régissant l'hypersensibilité aux AINS sont relativement mal connus et sont probablement multiples et variés. Certaines hypersensibilités sont de véritables allergies IgE médiées. Elles sont rares, souvent graves, comme c'est par exemple le cas des réactions anaphylactiques sévères. D'autres en revanche semblent purement liées à l'action anti-COX-1. Elles semblent être notamment le sort des angio-œdèmes, urticaires ou encore

anaphylaxies survenant sur terrain neutre (non atopique). Certaines encore consistent en des réactions d'hypersensibilité sélective à un AINS, non IgE médiées. Elles pourraient être les mécanismes prédominants puisque leur taux est évalué à environ 30% des réactions d'hypersensibilité détectées aux AINS.

Il semble également que tous les enfants intolérants au paracétamol le soient aussi aux AINS parce que le paracétamol présente un faible effet inhibiteur de COX-1.

Ces réactions d'hypersensibilité surviennent surtout chez les adolescents et adultes puisque les indications des AINS sont beaucoup plus fréquentes dans ces tranches d'âge et le recours à l'automédication est plus fréquent. Chez les jeunes enfants, les indications des AINS sont de plus en plus restreintes en raison des risques encourus et l'automédication étant délicate, elle est de ce fait relativement peu utilisée.

La survenue d'une réaction d'hypersensibilité à un AINS contre-indique l'utilisation ultérieure d'AINS de la même famille chimique.

Des alternatives sont donc à trouver par le pharmacien pour de tels sujets souhaitant s'automédiquer.

7 AINS et peau:

Les AINS sont des médicaments fortement pourvoyeurs de toxicités cutanées. Celles-ci peuvent prendre des formes très diverses, survenant parfois dans un contexte particulier tel qu'au-cours de certaines affections ou infections. Si les adultes sont les plus touchés en raison d'une forte utilisation dans cette catégorie de la population, les enfants en revanche sont plus sujets à ce type de réactions.

7.1 Toxicité cutanée:

Comme évoqué ci-dessus dans la partie concernant la prise d'AINS chez les sujets atopiques, les AINS sont fréquemment pourvoyeurs de toxicité cutanée. Si les sujets ayant un terrain atopique sont des cibles privilégiées de ce type de toxicité, celle-ci peut aussi survenir chez tout individu, sans terrain particulier. Ces diverses réactions peuvent apparaître après un délai variable allant de quelques minutes à quelques heures voire quelques jours après la prise.

Les formes sont elles aussi très diversifiées, résultant ou non d'un mécanisme allergique (réaction IgE médiée ou non). Le délai de survenue est un facteur prédictif majeur de l'évolution et de la gravité. (59)

Les réactions cutanées observées sont pour la plupart des réactions d'hypersensibilité et d'intolérance (hypersensibilité non spécifique et non allergique). Elles sont généralement bénignes et d'évolution favorable à l'arrêt de l'agent causal. Elles prennent le plus souvent la forme d'éruptions, rash, prurit, rougeurs, pseudoporphyrie, œdème, urticaire voire aggravation d'urticaire chronique ou encore érythème pigmenté fixe et exanthème maculo-papuleux.

Ces réactions surviennent le plus souvent via un mécanisme pharmacologique lié à l'effet inhibiteur de l'enzyme COX-1, ce qui diminue la production de prostaglandines, et particulièrement celle de PGE2 qui exerce une inhibition de la 5-lipooxygénase. Cela conduit donc à une production accrue de leucotriènes, lesquels sont histaminolibérateurs, vasodilatateurs, vasoperméatifs, pro-inflammatoires et contracteurs des muscles lisses. Ainsi, l'augmentation de la production de leucotriènes se traduit par une libération d'histamine non spécifique accompagnée d'une augmentation des leucotriènes D4 sécrétés par les basophiles, éosinophiles et mastocytes. De plus, les AINS induisent une production accrue de cytokines histaminolibératrices à l'image du TNF- α et d'interleukines (notamment IL-1, IL-5). (60)

L'apparition des différentes manifestations est globalement rapide après la prise.

S'agissant des formes topiques, ces manifestations sont limitées aux zones d'application et correspondent à des phénomènes d'eczéma et/ou d'allergies de contact. Les urticaires et angio-œdèmes sont de loin les plus fréquents, estimés aux alentours de 61% des réactions d'hypersensibilité aux AINS.



Figure 8 : Dermites de contact liées à l'utilisation d'AINS sous forme topique

Des réactions plus sévères peuvent survenir. Elles sont rares mais graves, à type d'éruptions bulleuses telles que les syndromes de Lyell (>30% de la surface cutanée) ou de Stevens Johnson (<10% de la surface cutanée). Dans ces deux cas, il s'agit d'une nécrolyse épidermique toxique accompagnée de manifestations systémiques telles qu'une insuffisance rénale, fièvre, atteinte des muqueuses (oculaires, buccales, ...). L'éruption sous forme de bulles lâches s'étend très rapidement. Le pronostic vital peut être engagé. Ces réactions sont généralement le fait d'un mécanisme immunologique.



Figure 9 : Syndrome de Lyell

L'hypersensibilité aux AINS peut aussi prendre la forme de manifestations respiratoires à type d'asthme, de rhinite ou encore de bronchospasme.

Les hypersensibilités aux AINS sont fréquentes, constituant l'un de leurs grands effets indésirables. Les AINS sont de ce fait la deuxième classe médicamenteuse responsable de réactions d'hypersensibilités. (59)

Quel que soit le type de réaction, l'arrêt du médicament, oral ou topique, doit être immédiat. Afin de confirmer l'implication du médicament suspecté dans la survenue de l'effet, différents tests peuvent être mis en œuvre. Le plus souvent, il s'agit de tests cutanés de type patches, prick-test ou intradermoréaction. Parfois, dans les réactions les plus graves, des tests de réintroduction orale sous surveillance hospitalière peuvent être envisagés.

Après la survenue de telles réactions, il convient de rester vigilant quant à la survenue d'éventuelles réactions croisées entre les AINS. Les réactions observées sont le plus souvent

des hypersensibilités non allergiques. Cependant, une fréquence non négligeable de manifestations allergiques a été mise en évidence chez l'enfant.

7.2 Phototoxicité:

La photosensibilisation est définie comme une augmentation de la sensibilité de la peau aux rayonnements solaires, notamment aux ultraviolets, souvent due à une substance chimique ou médicamenteuse se traduisant par une éruption cutanée. Il s'agit en effet d'une réaction anormalement exagérée de la peau à une exposition solaire, en relation avec la prise d'un médicament.



Figure 10.: Photosensibilité aux AINS

S'agissant de la photosensibilisation deux phénomènes sont à distinguer.

D'abord, la phototoxicité: elle concerne tout individu sans prédisposition particulière, exposé à des doses de médicaments suffisantes et aux rayonnements solaires.

L'autre phénomène, la photoallergie, survient pour n'importe quelle dose de médicament chez des patients préalablement sensibilisés par une prise antérieure. (61)

Tous les AINS qu'ils soient administrés par voie orale ou en forme locale sont susceptibles d'induire une photosensibilisation. Les deux types de réactions évoqués ci-dessus sont possibles avec les AINS et souvent même, les deux phénomènes sont couplés.

Le kétoprofène, l'ibuprofène et le diclofénac, molécules accessibles en automédication sous forme orale et/ou topique, sont fortement impliqués dans ces diverses réactions. Le kétoprofène en gel est d'ailleurs le premier agent photoallergénique. Une réaction cutanée au kétoprofène contre-indique son utilisation ultérieure aussi bien par voie locale que

systémique, ainsi que celle de l'acide tiaprofénique. Cette nécessité est liée au fait que la photosensibilité est causée par le noyau benzoylcétone de la structure benzophénone commune à ces deux molécules (ainsi qu'au fénofibrate d'ailleurs lui aussi photosensibilisant). Le délai d'apparition des symptômes peut être retardé (dans 25% des cas). Sur les formes topiques, désormais un pictogramme de prudence est mentionné sur le conditionnement afin d'alerter la population sur ce risque non négligeable. Il est important de préciser que ces réactions peuvent se produire dès qu'il y a exposition aux rayons UV, même si l'intensité solaire est faible.

Ces risques de photosensibilisation viennent s'ajouter aux effets indésirables de dermatite de contact et d'urticaire déjà fréquents avec l'utilisation des gels locaux à base d'AINS.



Figure 11 : Logo avertissant du risque de photosensibilisation lié à l'utilisation d'AINS

L'information du patient par le pharmacien vis à vis de ce risque est absolument primordiale, surtout en période estivale. Il est nécessaire d'indiquer au patient de procéder à une éviction solaire pendant tout le traitement. On entend par éviction solaire toute exposition aux rayons UV, quelle qu'en soit l'intensité. Pour la forme gel, cette précaution doit être poursuivie dans les quinze jours suivant son arrêt. Le cas échéant, le port de vêtements couvrants et l'utilisation d'un produit solaire d'indice maximal 50+ doivent être utilisés. Le pharmacien doit également sensibiliser le patient au fait que ces mesures de précautions valent dès qu'il y a exposition solaire, même si l'intensité solaire est faible et en cas de soleil voilé. L'apparition d'une réaction cutanée doit induire un arrêt immédiat du traitement, et contre-indique le produit de façon définitive.

8 AINS et infections:

Comme nous l'avons vu précédemment, les AINS sont dotés de propriétés anti-inflammatoires. Ainsi ils ont la capacité de stimuler la synthèse de médiateurs (cytokines, interleukines) qui se déplacent *in situ* pour s'opposer à la réaction inflammatoire. Si cette

propriété anti-inflammatoire est intéressante sur le plan thérapeutique et constitue un intérêt majeur de ces molécules, elle est aussi la source d'inconvénients. L'un des principaux inconvénients est que l'annulation des mécanismes de défenses de l'organisme conduit à aggraver et/ou favoriser la survenue et/ou l'évolution de phénomènes infectieux.

Il apparaît en effet que les AINS sont impliqués dans la survenue et l'extension de certaines infections. C'est le cas lors d'épisodes de cystites par exemple. La prise d'AINS permet de calmer la douleur liée à l'infection. Cependant les AINS ne constituent qu'un traitement symptomatique, en aucun cas ils n'agissent sur l'étiologie de l'infection. Ainsi suite à la prise d'AINS, il est courant de penser la cystite terminée alors que l'infection, du fait de l'affaiblissement des défenses immunitaires, a migré vers le rein pour conduire à une pyélonéphrite. (62)

Du point de vue de l'automédication, il convient d'être particulièrement vigilant quant à des demandes et à des prises d'AINS pour pallier des douleurs dentaires. Si un abcès existe, les AINS risquent d'engendrer une extension et une aggravation du processus infectieux. C'est aussi le cas lors des otites.

Ainsi, bien que très favorables pour soulager ces types de douleurs, les AINS doivent être utilisés avec grande précaution en l'absence d'avis médical. Un phénomène infectieux doit être évoqué avant la prise puisque du fait de leur potentiel anti-inflammatoire ils masquent les premiers symptômes infectieux et risquent d'en aggraver le pronostic. Les AINS peuvent être utilisés à court terme pour soulager en l'attente d'une consultation médicale.

Les AINS sont aussi fortement impliqués dans l'aggravation et l'extension d'infections cutanées. C'est le cas par exemple lors d'épisodes de varicelle ou encore d'érysipèle. Dans ces cas, l'utilisation d'AINS favorise la survenue de complications à type de surinfections cutanées.

Dans le cas de l'érysipèle, ces molécules favorisent dans un premier temps l'extension du processus infectieux, et dans un deuxième temps la survenue d'une surinfection. L'utilisation d'AINS au cours d'un épisode d'érysipèle peut être particulièrement dangereux en raison du risque de survenue d'une complication d'évolution extrêmement rapide et brutale engageant le pronostic vital: la fasciite nécrosante.

8.1 Varicelle :

La varicelle est une maladie virale fréquente, le plus souvent infantile. En effet, le nombre de cas annuels en France se situe aux alentours de 800 000 et elle survient à 90% chez les enfants de moins de 12 ans, dont la majorité avant l'âge de 5 ans.

Très contagieuse, elle survient le plus souvent sous forme d'épidémie dans les établissements accueillant de jeunes enfants (crèches, écoles), épidémies dont le pic se produit généralement entre la fin de l'hiver et le début du printemps. C'est une pathologie cutanée due au virus VZV (Virus Varicelle-Zona) qui évolue en plusieurs phases. L'incubation est relativement longue, entre 10 et 21 jours. La contagiosité est présente 24 à 48 heures avant l'apparition de la symptomatologie.

La prise en charge est symptomatique avec lavage des lésions à l'eau et au savon, séchage, application d'un antiseptique local, anti-histaminique pour limiter les démangeaisons et paracétamol pour lutter contre la fièvre. (63)

Depuis juillet 2004, l'ANSM recommande de ne plus utiliser les AINS chez un enfant atteint de varicelle. (64) En effet, la prise d'AINS au cours d'un épisode de varicelle a tendance à favoriser l'évolution vers des complications infectieuses à Streptocoques et à Staphylocoques, particulièrement au niveau cutané et sous-cutané. En effet, le nombre de surinfections cutanées est multiplié par deux chez les individus ayant pris des AINS comparativement aux autres. La gravité de la varicelle s'en trouve accrue et peut dans les cas les plus graves conduire à une hospitalisation. (65)

En effet, les AINS, en inhibant la réaction inflammatoire, favorisent la survenue et l'extension des infections. Ainsi, certains cas de fasciite nécrosante ont été attribués à une administration d'AINS au cours de la varicelle.

La survenue de ces complications extrêmement graves est aussi liée à l'effet inhibiteur de la réponse inflammatoire des AINS masquant les signes inflammatoires et conduisant ainsi à un retard diagnostique et de prise en charge du patient. La réduction des défenses immunitaires implique aussi un risque accru d'infections à Staphylocoques et Streptocoques, notamment d'impétigo. La conséquence directe réside aussi dans un risque majoré de fasciite nécrosante et de septicémie.

Le communiqué du 15 juillet 2004 (64) émanant de l'ANSM déconseille désormais la prise d'AINS pour traiter la fièvre et/ou la douleur lors d'un épisode de varicelle en raison du risque de survenue d'infections cutanées graves.

8.2 Erysipèle :

L'érysipèle est une infection bactérienne fréquente, aiguë et généralement bénigne survenant surtout chez les sujets âgés. Il s'agit d'une affection cutanée dermo-hypodermique aiguë non nécrosante. L'agent causal est le Streptocoque β -hémolytique de groupe A. Généralement localisé au niveau des membres inférieurs, l'érysipèle est caractérisé par l'apparition d'une plaque rouge, chaude, œdémateuse et douloureuse ayant tendance à s'étendre, accompagné d'une fièvre élevée et d'une altération de l'état général. L'apparition est très rapide, en moins de 24 heures.

En ville ou en milieu hospitalier, le traitement est basé sur l'immobilisation stricte et une antibiothérapie par amoxicilline en première intention. Une recherche de la porte d'entrée est également effectuée de façon à la prendre en charge: le plus souvent, il s'agit d'une petite plaie du pied ou de la jambe (surtout chez le sujet diabétique), d'un ulcère de jambe ou d'un intertrigo. La fièvre disparaît très rapidement après la mise en place de l'antibiothérapie et la guérison est généralement obtenue en 10 à 12 jours, mais dans certains cas des complications peuvent survenir notamment à type de surinfections (surtout à *Staphylococcus aureus*), d'abcès ou de septicémie. Ces complications sont d'autant plus fréquentes que la prise en charge a été tardive, que le sujet est diabétique ou immunodéprimé ou qu'il a pris des anti-inflammatoires. (66)

En raison du caractère inflammatoire et douloureux de l'érysipèle, le patient peut être amené à prendre de son plein gré des anti-inflammatoires. Le problème causé par les AINS réside dans le fait qu'ils favorisent la survenue de complications parfois graves notamment à type d'abcès. Ces-derniers peuvent être importants et, dans certains cas, requièrent un acte chirurgical. Les AINS pris au décours d'un épisode d'érysipèle peuvent aussi conduire à un phénomène de nécrose des tissus, aggravant et empêchant alors la résolution de l'épisode infectieux. En effet, par leurs caractères anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique, les AINS masquent les signes d'inflammation et de surinfection: cela favorise donc la prolifération microbienne tout en retardant leur diagnostic et leur prise en charge. (67)

De plus, par inhibition spécifique de la voie des COX, les AINS induisent une inhibition des fonctions granulocytaires telles que le chimiotactisme, la phagocytose, la bactéricidie ou encore le métabolisme oxydatif; ainsi qu'une augmentation de la production de certaines cytokines, notamment le TNF.

La complication majeure de la prise d'AINS au cours d'un épisode d'érysipèle est la fasciite nécrosante. Il s'agit d'une nécrose foudroyante de l'hypoderme, de l'aponévrose et des fascia sous-jacentes souvent liée à *Streptococcus pyogenes* (Streptocoque β -hémolytique de groupe A) et mortelle dans plus de 30% des cas. Elle peut dans les cas les plus graves s'étendre aux muscles. Bien que sa survenue soit insidieuse et trompeuse, la fasciite nécrosante est caractérisée par des lésions sous-jacentes graves et souvent irréversibles. C'est une pathologie rare mais grave.

Si l'érysipèle est la situation la plus fréquente dans laquelle se développe la fasciite nécrosante lors de la prise d'AINS, elle peut aussi cependant se développer lors d'une prise d'AINS chez un sujet présentant une petite effraction cutanée, une petite plaie ou dans une situation d'immunodépression.

Les AINS, que ce soit chez l'adulte au cours d'un épisode d'érysipèle ou chez l'enfant développant une varicelle, sont susceptibles de conduire à des complications cutanées rares mais graves et parfois létales. C'est pourquoi il est nécessaire pour le pharmacien d'être particulièrement vigilant quant à l'utilisation d'AINS en automédication au cours d'un épisode infectieux. Chez l'enfant, surtout en période hivernale, le contact avec un sujet ayant développé la varicelle est une contre-indication à l'utilisation d'AINS qui doit être recherchée par l'interrogatoire. Chez l'adulte, les AINS sont contre-indiqués dans les épisodes d'érysipèle: en cas de suspicion d'érysipèle chez un patient à l'officine, il est donc nécessaire d'interdire l'utilisation des AINS pour soulager la douleur et d'amener le patient à consulter rapidement. Dans tous les cas, il est indispensable de bien sensibiliser les patients à éviter l'utilisation des AINS au cours d'un épisode infectieux sous peine d'aggravation et d'extension de l'infection.

9 Sujets atteints de cancer et traités par chimiothérapie:

Le cancer est une pathologie d'incidence croissante dans la population générale. Avec 355 000 nouveaux cas décelés en France en 2012 (68), c'est une maladie de plus en plus

présente. Bien que son taux grandissant soit en partie expliqué par le vieillissement de la population, la mortalité par cancer continue de diminuer au fil des années. Les progrès en matière de traitements et de prise en charge participent à ce meilleur pronostic. Cependant, bien que de plus en plus efficaces, ces traitements sont aussi très lourds et dotés de nombreux effets indésirables, parfois majeurs. Il faut donc être vigilant face à ces situations de façon à pouvoir détecter au plus vite la survenue d'un effet indésirable sévère.

Les chimiothérapies, qu'elles soient réalisées en milieu hospitalier par voie parentérale ou à domicile par voie orale, sont réalisées avec des molécules cytotoxiques. Celles-ci ont pour vocation de s'attaquer aux cellules cancéreuses afin de provoquer leur destruction ou de limiter leur prolifération. Cependant leur manque de spécificité fait qu'elles affectent aussi les cellules saines de l'organisme, d'où la survenue des effets indésirables. Les cellules à renouvellement rapide sont les plus touchées par les chimiothérapies, parmi lesquelles les cellules des lignées sanguines (globules blancs, rouges et plaquettes) ainsi que les phanères. Leur nombre va ainsi chuter parfois de façon très importante.

Les chimiothérapies affectent les cellules du système immunitaire: celui-ci se trouve alors affaibli et moins apte à lutter contre les phénomènes infectieux. Il en résulte une immunodépression qui rend le patient plus sujet aux infections. Le premier signe de lutte de l'organisme contre une infection est la fièvre. Or, les AINS sont dotés d'effets antalgiques et antipyrétiques: leur prise masque donc la fièvre et les maux de tête qui peuvent y être associés. Cela a pour conséquence de dissimuler le développement de l'infection, ce qui conduit à une prolifération de l'agent infectieux avec un diagnostic et une prise en charge à un stade plus tardif.

De plus les chimiothérapies ne sont pas toutes égales sur le plan des effets indésirables. En effet, certains traitements développent davantage un ou plusieurs types d'effets indésirables. Toutes les chimiothérapies peuvent induire une neutropénie, mais ce phénomène est plus marqué pour certaines d'entre elles. La neutropénie est caractérisée par une baisse des globules blancs qui conduit à un affaiblissement des défenses de l'organisme et donc à un risque accru d'infection. Cela est dû au fait que les neutrophiles sont de puissants agents de défense de l'organisme contre les phénomènes infectieux. Cette neutropénie est surveillée de très près dans la mesure où la principale crainte est la neutropénie fébrile. Si la neutropénie n'est pas fébrile, le sujet est à domicile mais doit surveiller sa température

corporelle plusieurs fois par jour. Si la température est supérieure à 38°C sur plusieurs mesures ou supérieure à 38,5°C sur une mesure, il doit se tourner vers son oncologue référent et être hospitalisé pour la mise en place d'une antibiothérapie large spectre afin de contrôler l'infection.

Ainsi à l'officine, il est nécessaire d'être très vigilant face à un patient cancéreux se plaignant de fièvre. Il est impératif de ne pas lui conseiller la prise d'AINS en automédication pour réguler sa température; mais au contraire de l'orienter vers son praticien référent. Le risque serait d'autant plus grand que les AINS, par leur effet inhibiteur de la réponse immunitaire, accentuent le phénomène d'affaiblissement de l'organisme et de développement de l'infection. Bien qu'il ne soit pas immunosuppresseur, le paracétamol ne doit pas non plus être conseillé dans de telles situations.

Comme nous l'avons vu ci-dessus, les chimiothérapies n'épargnent pas les lignées sanguines. Les plaquettes, cellules à renouvellement rapide, sont parmi les plus touchées par les traitements cytotoxiques. Leur diminution, parfois considérable, se traduit par des modifications de la coagulation dans le sens d'une hypocoagulabilité. Cliniquement cela prend la forme de saignements, lesquels siègent principalement au niveau des gencives, du nez et de la peau. Or les AINS par leur effet anti-COX-1 plaquettaire ont eux-mêmes des effets sur la coagulation favorisant les saignements. L'addition des deux traitements pourrait donc encore accentuer le phénomène d'hypocoagulabilité et aggraver les saignements.

Quelques études évoquent aussi une possible augmentation du risque de lymphome de Hodgkin associé à la prise d'AINS.

De même, le risque de fasciite nécrosante est favorisé par un terrain immunodéprimé, ce qui est notamment le cas du sujet cancéreux suivant un traitement radiothérapeutique et/ou chimiothérapeutique. La prise d'AINS dans ce contexte vient encore accentuer l'immunodépression et donc renforce le risque de développer une fasciite nécrosante.

D'un autre côté, certaines études prônent un rôle protecteur des AINS vis-à-vis des pathologies cancéreuses. En effet, il semblerait que les enzymes COX, et particulièrement la COX-2, auraient un impact sur le développement du cancer. Ce phénomène serait lié à la production de prostaglandines qui favorisent la prolifération cellulaire. Ainsi les AINS, en inhibant les COX, participeraient à la restauration des phénomènes d'apoptose et à l'inhibition

de l'angiogénèse. Ces théories sont en revanche étudiées pour des traitements au long cours, et ne valent pas pour des prises ponctuelles dans le cadre de l'automédication. Elles pourraient constituer de nouvelles stratégies thérapeutiques, notamment dans la prise en charge du cancer du pancréas.

10 Troubles neurologiques:

Quelques troubles neurologiques et neuropsychiatriques sont décrits avec l'utilisation d'AINS. Le plus souvent il s'agit d'un syndrome confusionnel caractérisé par des désorientations, baisses de la vigilance et difficultés à se concentrer. Si leur apparition est généralement très rapide lors de l'introduction du médicament, en revanche leur disparition est souvent beaucoup plus lente, pouvant prendre plusieurs jours à plusieurs semaines. Ces troubles cognitifs concernent davantage les sujets âgés. Ils résultent le plus souvent d'une altération de la fonction rénale qui conduit à une accumulation du médicament dans l'organisme. Ils sont aussi le sort des intoxications.

D'autres troubles sont également à déplorer. Parmi les plus fréquents, notons des troubles neuropsychiatriques à type de vertiges, céphalées, acouphènes, mais aussi hallucinations, délires, agressivité voire idées paranoïdes dans les cas les plus poussés. Des épisodes de méningites aseptiques ont également été décrits.

Bien que globalement assez rares, ces effets figurent dans les RCP et monographies Vidal® de cette classe médicamenteuse.

11 Nourrissons:

Le nourrisson est défini comme étant l'enfant âgé de 0 à 30 mois. Il s'agit d'une population fragile et fréquemment malade en raison de l'immaturation du système immunitaire. C'est donc une catégorie de la population ayant souvent recours aux médicaments pour la prise en charge de pathologies le plus souvent bénignes et saisonnières. Il s'agit cependant d'une population fragile et donc très sujette aux réactions médicamenteuses. De plus, une extrême vigilance s'impose quant au respect des posologies en raison du faible poids de

l'enfant et d'un rapport dose/poids à haut risque de surdosage.

Le conseil médicamenteux est rarement mis en place, le recours à une consultation médicale est préféré dans la très grande majorité des cas.

S'agissant des AINS, le seul représentant de cette classe disponible sans ordonnance pour les nourrissons est l'ibuprofène. Celui-ci est commercialisé sous divers noms et une grande prudence s'impose quant au respect des posologies et modalités de prise. D'abord, l'ibuprofène est utilisable uniquement chez le nourrisson de plus de trois mois. Il est employé pour son effet antalgique (douleurs dentaires notamment), mais le plus souvent pour son effet antipyrétique

Il est utilisé sous forme de suspension pour nourrissons et enfants à la posologie de 20 à 30mg/kg/jour (jusqu'à 40mg/kg/jour maximum), administré à l'aide de la pipette graduée en dose-poids fournie dans le conditionnement. Il est indispensable d'être vigilant quant à la bonne compréhension par le patient de l'utilisation de la pipette fournie dans le conditionnement et surtout de l'informer de ne pas interchanger les pipettes des médicaments. En effet, les diverses formes d'ibuprofène en suspension pour nourrisson commercialisées sont dotées de dosages et de volumes de pipettes différents. C'est pourquoi afin d'éviter tout surdosage qui pourrait rapidement s'avérer néfaste pour le bébé, il est nécessaire d'essayer de délivrer toujours la même spécialité, familière d'utilisation pour l'entourage du nourrisson. Cela ne dispense pas pour autant le pharmacien de son devoir de conseil et de rappel des doses, des modalités de prise et de la nécessité de ne pas interchanger les pipettes des différents médicaments.

Tableau 2 : Différentes spécialités à base d'ibuprofène en suspension disponibles sur le marché

	Advil suspension®	Ibuprofène Générique®	Nurofen suspension®	Antarène suspension®
Dosage de la suspension	20mg/mL	20mg/mL	20mg/mL	20mg/mL
Dose d'ibuprofène délivrée pour une dose-poids	7,5mg	10mg	10mg	10mg

Chez le nourrisson, le conseil reste limité à la prise en charge de l'épisode fébrile de faible intensité et/ou dans l'attente d'une consultation médicale. Ainsi l'ibuprofène peut être

conseillé à l'officine pour faire diminuer la température corporelle en complément des règles d'hygiène telle que découvrir l'enfant. La baisse de la température est obtenue plus rapidement qu'avec le paracétamol. Cependant l'utilisation des AINS est à éviter au maximum chez le jeune enfant, le recours à l'ibuprofène se fait donc uniquement en seconde intention. Le conseil de première ligne reste le paracétamol.

Les AINS pouvant provoquer des réactions cutanées graves en cas d'utilisation concomitante à un épisode de varicelle, il revient au pharmacien de s'assurer préalablement de l'absence de contact de l'enfant avec un sujet atteint de varicelle.

Enfin les AINS sont à éviter chez les nourrissons nés prématurément en raison du risque d'effets cardiaques, hémorragiques et d'insuffisance rénale. Les AINS doivent également être évités en cas de vomissements et/ou diarrhées puisqu'il existe alors un risque de déshydratation qui majore les complications de type insuffisance rénale.

Ils sont aussi fortement déconseillés chez de jeunes enfants asthmatiques ou sujets souffrant de bronchiolites du fait de l'augmentation de la production de leucotriènes pro-asthmatiformes par un effet bronchoconstricteur.

12 Femmes enceintes:

Les femmes enceintes constituent une catégorie de personnes fréquentant fréquemment les officines. Il s'agit la plupart du temps de femmes inquiètes, se posant beaucoup de questions relatives aux médicaments et soucieuses de bien faire.

S'agissant des AINS, tous y compris l'aspirine à doses supérieures à 500mg par jour et les coxibs, sous toutes les formes d'administration à l'exception des collyres, sont formellement contre-indiqués pendant la grossesse à partir du début du sixième mois, soit à partir de la vingt-quatrième semaine d'aménorrhée. Cette contre-indication vaut aussi bien pour des utilisations ponctuelles que chroniques. Toutes les formes, y compris topiques, sont concernées par cette interdiction. (69) Dans ce cas, le passage systémique de formes locales ne doit pas être sous-estimé et doit être pris en considération surtout si l'application se fait sur de grandes surfaces et/ou de façon répétée. (70) Cette information doit également être relayée

auprès des professionnels de Santé en contact avec des formes topiques dans le cadre de leur profession.

Les AINS, bien qu'à éviter dès la connaissance d'une grossesse, présentent un risque tératogène modéré puisqu'aucun aspect malformatif n'a été mis en évidence lors d'une exposition au premier trimestre. (71) Toutefois, l'exposition aux AINS en début de grossesse pourrait être à l'origine d'une légère augmentation du risque de fausse-couche.

En revanche les AINS sont fortement fœtotoxiques d'où une contre-indication formelle en fin de grossesse. Ils sont à l'origine d'une toxicité à la fois fœtale et néonatale. La toxicité des AINS peut se manifester à différents niveaux. Tous les AINS sont responsables d'une toxicité cardiaque et/ou rénale, parfois irréversible voire fatale particulièrement lorsque la prise a lieu à partir du début du sixième mois de grossesse.

Tout d'abord, la prise d'AINS en fin de grossesse expose à des effets cardiotoxiques sur le fœtus et le nouveau-né. En effet, la prise d'AINS chez la mère est susceptible d'induire une constriction prématurée plus ou moins totale du canal artériel. Le canal artériel, situé au niveau cardiaque, reste ouvert tout au long de la grossesse assurant ainsi la circulation sanguine fœtale par communication entre l'aorte et l'artère pulmonaire. Il évite ainsi au sang veineux de passer par les poumons, jusqu'alors non fonctionnels. Il se ferme à la naissance de l'enfant et constitue ainsi un shunt artério-veineux laissant passer du sang de l'aorte vers l'artère pulmonaire. C'est donc un élément majeur de la circulation sanguine, permettant ainsi d'assurer une bonne oxygénation et ainsi d'éviter la cyanose. Le maintien de l'ouverture du canal artériel est assuré par le biais de prostaglandines fœtales. Les AINS, par inhibition de la synthèse des prostaglandines, sont à l'origine d'une fermeture prématurée du canal artériel. Ainsi, la constriction même partielle de ce canal artériel implique des conséquences cardiaques et/ou vasculaires. Parmi les conséquences les plus fréquentes et les plus graves surviennent des phénomènes d'insuffisance cardiaque droite et d'atteinte du système vasculaire et pulmonaire (hypertension artérielle pulmonaire). Dans les cas les plus graves, cette action vasoconstrictrice des AINS peut induire une mort fœtale *in utero* voire un décès en période néonatale.

Les AINS présentent aussi une fœtotoxicité rénale. Ils exposent en effet à un risque d'insuffisance rénale potentiellement irréversible chez le fœtus. Celle-ci est liée à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales vasodilatatrices par les AINS. Cette insuffisance rénale est oligurique et peut même parfois s'avérer oligoanurique. Elle est souvent

accompagnée d'une hyperkaliémie. Peuvent également en résulter des lésions histologiques. Ces accidents peuvent être consécutifs à une prise unique et ce risque augmente au fur et à mesure de l'avancement de la grossesse.

Lors d'une prise chez la mère au cours de la grossesse, les AINS induisent également des modifications du volume du liquide amniotique allant dans le sens d'une diminution de volume. Cette situation est appelée oligoamnios et est caractérisée par un volume de liquide amniotique inférieur à 250mL. Ceci a des répercussions importantes sur le pronostic du fœtus, induisant un risque majoré de morbidité et de malformations fœtales qui se manifestent notamment par une hypoplasie pulmonaire. Dans les cas extrêmes, cette diminution peut être totale conduisant à l'anamnios (absence totale de liquide amniotique). Cela se traduit également par une atteinte de la fonction rénale chez le fœtus et le nouveau-né.

De plus les AINS, en tant qu'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, présentent un effet tocolytique induisant ainsi un relâchement du muscle utérin, phénomène pouvant aussi s'avérer néfaste en fin de grossesse.

Le temps de saignement chez le nouveau-né peut être augmenté.

Ainsi lors d'une demande spontanée d'AINS chez une jeune femme, il paraît nécessaire de poser la question d'une éventuelle grossesse.

S'agissant de la femme enceinte, il est indispensable de bien informer et sensibiliser la patiente aux risques liés à la prise d'AINS au cours de la grossesse. Il est donc nécessaire de détourner la femme enceinte de l'utilisation des AINS, et ce dès le début de la grossesse. (70) Les explications viendront appuyer les raisons de ce choix afin d'obtenir une totale adhésion de la patiente. Les noms de spécialités d'automédication contenant des AINS doivent être énoncés à la future maman. Cette information est d'autant plus essentielle que les lombalgies sont des phénomènes fréquents au cours de la grossesse notamment dans les derniers mois. Toutes ces recommandations concernent également le Strefen®(flurbiprofène), AINS utilisé sous forme de pastilles pour la prise en charge de maux de gorge aigus. Une vigilance s'impose donc surtout en période hivernale.

Il est nécessaire aussi de bien avertir quant à certaines prescriptions médicales, et notamment les ordonnances émanant de dentistes. Une prudence particulière s'impose également chez les femmes habituellement migraineuses et donc habituées aux AINS.

Si une prise d'AINS a lieu par mégarde au-delà du cinquième mois de grossesse, elle justifie la mise en place d'une surveillance cardiaque et rénale fœtale et/ou néonatale selon le terme

de l'exposition.

Le recours au paracétamol est quant à lui tout à fait possible tout au long de la grossesse.

L'utilisation des AINS chez la mère est possible en période d'allaitement.

Une prudence semble également s'imposer quant à l'utilisation des AINS chez les femmes en âge de procréer. En effet, par leur effet inhibiteur de COX et par conséquence inhibiteur de la synthèse des prostaglandines, les AINS peuvent altérer la fertilité. De ce fait, leur utilisation est déconseillée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.

13 Femmes porteuses de dispositifs intra-utérins (DIU):

Les dispositifs intra-utérins (DIU) aussi appelés stérilets constituent une méthode contraceptive de plus en plus utilisée. On estime en effet qu'une femme sur deux utilise un stérilet au cours de sa vie. Bien que cette méthode reste plus fréquemment utilisée chez les femmes de plus de trente-cinq ans multipares, elle est aussi tout à fait envisageable chez les femmes plus jeunes et chez les nullipares. Ils sont d'ailleurs chez ces sujets de bonnes alternatives en cas de contre-indications aux autres moyens de contraception. Ces dispositifs ont l'avantage de constituer une méthode contraceptive temporaire, peu coûteuse et utilisable sur le long terme. Ils sont également utilisables pendant l'allaitement.

Deux grands types de DIU sont actuellement utilisés. Les premiers, et aussi les plus anciens, sont les stérilets au cuivre en forme de T (NovaT[®], NT380[®], Ut 380[®], longs ou standards). Leur mécanisme d'action complet n'est pas totalement bien élucidé. Introduits dans la cavité utérine, ils sont perçus par l'organisme comme un élément étranger. Ils provoquent une réaction inflammatoire avec libération de prostaglandines responsables de contractions continues du myomètre, phénomène qui empêche la nidation. La réaction inflammatoire locale se traduit par la libération de cytokines. Ces DIU ont aussi un effet purement mécanique du fait de leur présence dans l'utérus, phénomène empêchant l'implantation embryonnaire.

Le cuivre présente aussi un effet toxique sur les spermatozoïdes et modifie leur migration.

Ils sont également dotés d'un effet purement inhibiteur de la fécondation.

Les stérilets au cuivre sont également envisageables comme contraception d'urgence dans un délai de cinq jours suivant le rapport à risque. Dans cette indication, ils sont pris en charge par

la Sécurité Sociale au même titre que les pilules d'urgence (taux d'échec inférieur à 1% lors d'une pose dans les cinq jours). Ils ont en plus l'avantage de rester en place pendant cinq ans et de constituer ensuite une méthode contraceptive préventive au long cours.

Les seconds sont les DIU aux progestatifs avec deux représentants en France. Le premier, Mirena[®], qui libère chaque jour vingt microgrammes de lévonorgestrel, et plus récemment Jaydess[®] moins dosé. En plus des actions similaires à celles des stérilets au cuivre concernant l'effet sur l'endomètre, ils libèrent localement des progestatifs permettant un effet sur la glaire cervicale dont ils modifient la quantité et la viscosité (d'où des répercussions sur la capacité de pénétration des spermatozoïdes). Du fait de leur implication hormonale, ils permettent également de diminuer l'intensité et la durée des règles. Il a également été évoqué la possibilité, dans certains cas, d'un blocage de l'ovulation. Ils présentent donc les mêmes avantages que la pilule en terme d'efficacité et de sûreté, sans comporter l'inconvénient de la prise quotidienne. Ils constituent de ce fait un mode de contraception très en vogue actuellement, notamment chez les jeunes femmes.

Cependant, la présence et la libération prolongée de progestatifs présente les mêmes inconvénients que les pilules et implants, dans la mesure où il y a quand même une imprégnation hormonale continue. Ceux-ci semblent présenter une efficacité supérieure aux DIU au cuivre, mais présentent aussi une sécurité d'emploi moindre en terme de contre-indications et de précautions d'emploi.

Quel que soit le type de DIU, ils restent en place et efficaces pendant cinq ans (exception pour Jaydess[®] : trois ans). Ils sont envisageables en contraception en post-partum, et dans ce cas précis, la pose a lieu au moins six semaines après l'accouchement.

Comme vu ci-dessus, l'un des mécanismes de l'action contraceptive des stérilets passe par une inflammation au niveau de la muqueuse utérine, phénomène qui se traduit par la libération de cytokines et de prostaglandines (notamment PGE2 et PGI2). Dans ce contexte, il a été décrié l'utilisation d'anti-inflammatoires en général, et des AINS plus particulièrement, chez les femmes porteuses de ces dispositifs. Cette recommandation s'appliquait essentiellement aux femmes porteuses des stérilets au cuivre (puisque les stérilets libérant des progestatifs combinent davantage de mécanismes d'action, dont une action hormonale supplémentaire).

Longtemps en France, il a été déconseillé aux femmes portant un DIU d'utiliser des AINS de façon concomitante en raison d'un risque de diminution des effets contraceptifs (par inhibition

de l'inflammation utérine, mécanisme d'action supposé l'un des plus importants des stérilets au cuivre). Cependant, il apparaît que ces recommandations étaient limitées aux frontières françaises: aucun autre pays ne partageait ces pratiques, sans qu'un plus grand taux d'échecs n'ait pourtant été observé (taux d'échecs estimé entre un et cinq pour cent année-femmes, soit un risque identique à celui de la méthode contraceptive par stérilet elle-même).

Les résultats des études menées sur le sujet se sont révélées rassurantes affirmant qu'il n'y a aucune implication des AINS sur les risques d'échecs de la contraception intra-utérine. Face à ce constat, cette spécificité franco-française a été abandonnée, puisqu'aucune interaction entre les DIU et les AINS n'a jamais été démontrée. Pourtant la rumeur reste très largement ancrée dans les mentalités françaises. (72)

Désormais, le port d'un DIU, même simple au cuivre, ne constitue en aucun cas une contre-indication à la prise de médicaments anti-inflammatoires, et ce d'autant plus concernant les AINS pris en automédication sur une durée généralement brève. Les AINS sont même des médicaments recommandés dans la prise en charge symptomatique des douleurs liées à la présence du stérilet ainsi que des dysménorrhées qui en résultent (surtout pour les stérilets au cuivre). Sur ce point d'ailleurs, les stérilets au lévonorgestrel ont l'avantage de remédier aux menstruations douloureuses et abondantes. (73)

En revanche, la prise de glucocorticoïdes ou d'anti-inflammatoires en traitement de longue durée (telle que dans le cas des maladies rhumatologiques) reste une contre-indication relative à l'utilisation d'un DIU, et ce d'autant plus que c'est un stérilet simple au cuivre.

14 AINS et sportifs:

14.1 Sport et médicament:

« *Le sport est dépassement de soi. Le sport est école de vie* » disait Aimé Jacquet sélectionneur français... Le sport est donc bien plus que seule compétition.

Le sport est défini comme « *Toute activité physique visant à améliorer sa performance physique* » ou encore comme l'« *ensemble des exercices physiques se présentant sous forme de jeux individuels ou collectifs, donnant généralement lieu à la compétition, pratiqués en observant certaines règles précises* » (Dictionnaire Larousse). Le sport offre sensation de

bien-être, décompression, activité physique, mais c'est aussi un moyen de recherche de performances, de dépassement de ses limites, de challenge avec son corps et contre ses concurrents...: « *Le sport est une évasion complète de la vie* » selon François Hertel, écrivain canadien.

Cependant une distinction s'impose entre le « sport-plaisir » et le « sport-compétition ».

Du fait de l'activité physique parfois intense, le sportif est très exposé à la survenue de maux et de blessures. Leur nature et physiopathologie sont variables en fonction de l'activité considérée. Parmi les maux les plus fréquemment rencontrés, les entorses, contusions, claquages, foulures..., toutes ces affections que l'on peut regrouper sous le terme de traumatologie. Ils peuvent être le fait d'un mauvais mouvement, d'une activité trop soutenue, d'une faiblesse corporelle (souvent musculaire ou articulaire) ou encore d'une chute lors de la pratique sportive. Ils sont le sort aussi bien du sportif amateur que du compétiteur.

14.2 Sport et automédication:

Il ne semble pas apparaître de différences significatives en matière d'automédication chez les sportifs amateurs et chez les sportifs de haut niveau. De même, la connaissance des sportifs et de leur entourage (entraîneur, coach) à propos de l'automédication est relativement mal établie à ce jour. C'est pourtant un élément majeur d'une automédication responsable, d'autant plus qu'il s'agit de sportifs pratiquant le sport en compétition.

Il apparaît d'ailleurs que les adolescents sportifs recourent facilement de leur plein gré à la prise de médicaments notamment en matière d'antalgiques et d'anti-inflammatoires. Ils auraient en effet tendance à surconsommer ces médicaments voire même à en abuser sans pour autant bien connaître ces substances et les dangers qui y sont associés.

Il semble que plus de 99% des sportifs (étude réalisée sur les 20-22 ans évoluant majoritairement en niveau régional) consommeraient des médicaments en automédication, spécialement des antalgiques. Chez ces jeunes, 50% d'entre eux environ considèrent les médecins et pharmaciens comme conseillers et collaborateurs alors que 30% d'entre eux les jugent peu accessibles, trop répressifs et pas assez qualifiés dans le domaine. (74)

Une autre étude française a conclu que les sportifs consommaient cinq fois plus d'antalgiques que les non sportifs.

Enfin, une étude menée outre-Manche a affirmé que les sportifs de haut niveau, gros consommateurs de médicaments à prescription médicale facultative, étaient tout de même beaucoup plus prudents et attentifs que ceux de niveau moindre vis-à-vis de la consommation de produits en automédication, notamment vis-à-vis des produits contenant des substances potentiellement stimulantes inscrites sur les listes de produits dopants.

La balance bénéfices/risques étant souvent défavorable pour les sportifs de haut niveau, certaines fédérations ont même recommandé d'éviter toute forme d'automédication. En revanche, certains clubs et fédérations préconisent eux l'automédication chez leurs sportifs en les accompagnant en matière d'éducation et de sensibilisation sur la Santé mais aussi en leur prodiguant les règles et conseils de base propices à une automédication responsable. En appui à ces mesures, l'Institut National pour la Prévention et l'Éducation pour la Santé (INPES) a publié une brochure à destination des sportifs « *Se doper ou pas ?* ».

14.3 Rôle du pharmacien:

Il est primordial pour le pharmacien d'officine de dialoguer avec les sportifs, surtout s'ils pratiquent en compétition, afin de les avertir des risques d'altération des performances par le médicament même s'il est pris dans une visée antalgique, des risques liés aux contrôles antidopages, des effets indésirables ainsi que des modalités de prise des anti-inflammatoires. Il semble fort utile de rappeler aussi la nécessité de ne pas augmenter les doses pour en améliorer l'effet mais plutôt y associer du paracétamol, préférer le paracétamol aux AINS, être prudent quant aux associations de spécialités (risque de surdosage), associer des formes locales aux formes orales pour une action plus centrée et rapide (mais aussi une diminution des effets indésirables et des risques de surdosage), ne pas s'approvisionner en médicaments sur Internet.

En matière d'automédication, l'éducation du sportif et de son entourage est absolument primordiale, d'autant plus que les substances figurant sur les listes des interdits sont plutôt mal connues des sportifs.

Seules 35% de ces substances ont été identifiées comme telles lors d'un interrogatoire mené auprès de sportifs de haut niveau concourant dans dix disciplines différentes et en provenance de tous les continents. (74) Il semble aussi nécessaire d'inciter le sportif à évoquer ses

pratiques d'automédication avec les médecins qu'il est amené à rencontrer.

Une grande campagne d'information et de sensibilisation des sportifs vis-à-vis de leur Santé et des médicaments est mise en route, destinée à développer à la fois leurs connaissances, compétences individuelles et leur autonomie en la matière. Cette éducation repose sur la connaissance des sept règles édictées par l'ANSM sur les médicaments en vente libre, les pathologies pouvant faire l'objet d'une automédication, les critères de gravité qui doivent impérativement mener à la consultation médicale ainsi que le moment de survenue de l'affection par rapport à la date et au moment de la compétition. Cette éducation est destinée non seulement aux sportifs eux-mêmes, mais aussi à leur entourage (entraîneurs, masseurs-kinésithérapeutes, médecins, psychologues, préparateurs physiques...).

Enfin, comme nous l'avons vu précédemment, les AINS sont consommés par de nombreux sportifs pour poursuivre un entraînement ou une compétition en dépit d'une blessure ou d'un traumatisme, pour ne pas interrompre l'entraînement ou pour reprendre rapidement les entraînements en suite de blessures. Ils sont parfois pris en prévention de douleurs et/ou traumatismes. A ce niveau, leur efficacité n'est pas établie, ils sont de plus de gros pourvoyeurs d'effets indésirables et donc leur utilisation doit être toujours à la dose la plus faible et sur la plus courte durée possible. (74) L'instauration d'une vigilance vis-à-vis de l'association de plusieurs AINS prescrits et/ou pris en automédication est de mise. Il est aussi nécessaire de bien rappeler les indications et posologies de ces AINS.

14.4 Sport et dopage:

Un tout autre versant de la relation entre la prise de médicaments et le sport réside dans le dopage, phénomène connu et pratiqué de longue date mais qui constitue actuellement un véritable fléau dans le domaine sportif avec régulièrement de nouvelles affaires survenant dans des sports multiples et variés.

Plusieurs échelons existent dans le dopage.

Le premier réside dans l'utilisation de substances autorisées.

Le second consiste en l'utilisation de produits interdits mais autorisés sous certaines conditions.

Le troisième réside dans la consommation de produits strictement interdits. (75)

Les AINS ne sont pas inscrits sur les listes des substances proscrites ou nécessitant une AUT (Autorisation d'Utilisation Temporaire). Cependant, la prise d'AINS, même courte telle que c'est le cas en automédication avant une compétition, est à éviter.

En effet, la prise de toute substance exogène non déclarée expose à un risque de positivité des tests de contrôle anti-dopage. De plus, les AINS sont dotés de nombreux effets indésirables pouvant s'avérer préjudiciables lors de l'utilisation avant une épreuve. Les AINS peuvent également induire une altération des performances sportives s'ils sont pris juste avant une course.

Il convient aussi d'être prudent quant aux sports pratiqués avec des animaux. Chez les chevaux de course ou de sport, les AINS sont recherchés lors des analyses anti-dopages au titre des produits suivants: « substances antipyrétiques, analgésiques et anti-inflammatoires» (Code des courses). Il faut noter que les anti-inflammatoires comptent parmi les 3 classes de médicaments vétérinaires les plus souvent détournées par les humains pour leur propre usage.

14.5 Sport et AINS:

Dans tous les cas, la survenue d'un traumatisme implique bien souvent une prise en charge médicale et/ou thérapeutique.

Ainsi, la prise de médicaments est fréquente, et concerne surtout les antalgiques et anti-inflammatoires. Le but est de soulager la zone douloureuse et/ou inflammée (œdème, gonflement, tendinopathies,...). L'objectif de l'athlète étant de guérir vite pour pouvoir reprendre rapidement son activité, voire même de supprimer la douleur et/ou l'inflammation pour se permettre de ne pas interrompre sa pratique, surtout chez le sportif de haut niveau.

C'est pourquoi le sportif est régulièrement confronté à la prise de substances exogènes et particulièrement de médicaments. Le recours à l'automédication est aussi courant, légèrement plus chez le sportif amateur que chez celui de haut niveau en raison d'une moins bonne connaissance des risques encourus. Les produits sont utilisés à visée musculaire, articulaire ou tendineuse, administrés par voie locale et/ou générale, à visée antalgique et/ou anti-inflammatoire. Par exemple, dans le cadre d'une entorse, sont régulièrement conseillés en

association au traitement GREC (glace, repos, élévation, compression) des antalgiques et anti-inflammatoires à la fois sous forme de gel à appliquer en massage ou de patches pour un effet local et rapide, et par voie générale pour un effet plus systémique sur la douleur et l'inflammation en général.

En revanche, en cas de fracture, l'utilisation des AINS est déconseillée en raison de leurs effets néfastes sur la formation osseuse.

Les anti-inflammatoires sont aussi utilisés à visée préventive. Nombreux sont les sportifs qui utilisent des anti-inflammatoires en prévention des tendinites et des myalgies lors d'effort d'endurance tels que les marathons par exemple. Dans ce cadre, ils sont souvent pris en automédication sans avis médical préalable. Ils peuvent aussi être consommés avant une compétition pour lutter contre un syndrome pseudo-grippal, des douleurs menstruelles ou encore des céphalées, afin de pouvoir malgré tout prendre part à la compétition.

Dans ces cas l'intention initiale n'est autre que de se soigner pour pouvoir pratiquer son activité. Le problème de la consommation d'anti-inflammatoires pour pouvoir poursuivre la pratique de son activité ou sa compétition en dépit de blessures ou micro-traumatismes réside dans le fait que les AINS, du fait de leurs composantes antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires, neutralisent les signaux d'alerte de l'organisme et notamment la douleur. Ils conduisent de ce fait à une aggravation de la pathologie par dépassement des limites corporelles.

Ainsi, une étude suisse a démontré que 5 à 10% des athlètes d'endurance auraient recours à ce type de médicaments avant une épreuve. Il a d'ailleurs dans ce contexte été démontré une tendance dangereuse à l'abus d'AINS y compris chez les athlètes de haut niveau (conclusion tirée à la suite de contrôles anti-dopages réalisés lors des Jeux Olympiques de Sydney publiée dans le *Clinical Journal of Sport Medicine*). Une autre publication va même jusqu'à dire que le recours quasi-systématique aux AINS avant une épreuve d'effort constituerait une sorte de déresponsabilisation des sportifs préférant prévenir les risques traumatiques par l'utilisation de substances exogènes plutôt que de perfectionner l'apprentissage des bons gestes, de la technique ainsi que de corriger des défauts techniques...

Il est primordial de bien mettre en garde les sportifs quant à la prise de substances exogènes avant la participation à une compétition. Cette prudence s'impose notamment avec les AINS, même s'ils ne sont pas interdits par les réglementations. Ils sont fréquemment

consommés y compris en prévention des douleurs lors d'efforts physiques prolongés. Ces précautions sont requises en raison des risques encourus par le sportif et de l'éventualité de rendre positifs les résultats des tests anti-dopages.

Cette mesure s'impose aussi parce que le dopage est bien souvent la résultante d'une association de plusieurs substances, associations qui peuvent parfois s'avérer préjudiciables pour le compétiteur. Il serait donc nécessaire, afin de limiter toutes les tentations de conduites dopantes, de prôner plus l'exploit que la performance en limitant la pression et en sensibilisant davantage les clubs sportifs même si ce phénomène n'est pas nouveau.

Il est aussi nécessaire d'inciter le sportif à évoquer ses pratiques d'automédication avec des professionnels de Santé. Lorsque leur utilisation est vraiment nécessaire, elle doit se faire à la plus faible dose possible et sur la durée la plus courte possible.

Ces problèmes évoqués à propos des sportifs sont également valables pour toute personne pratiquant une activité intense et/ou répétée : musiciens, professions exerçant des gestes répétitifs... Toute sollicitation physique inhabituelle peut conduire le sujet à la consommation d'AINS aussi bien en préventif qu'en curatif après l'effort. Citons l'exemple de cette violoncelliste qui, pour pouvoir continuer à répéter pour ses concerts à venir malgré un début de tendinite, a consommé de l'ibuprofène en automédication. La prise de l'anti-inflammatoire ayant supprimé la douleur, l'activité a été poursuivie de façon intense, provoquant alors chez la musicienne une rupture totale du tendon.

Ils sont également à ce titre utilisés par des personnes exerçant une activité physique forcée afin de lutter contre la douleur ou encore les tendinites.

Cette prise d'AINS à titre préventif ou curatif pour pouvoir effectuer son activité malgré une douleur est également souvent néfaste.

15 Personnes âgées:

La personne âgée est un sujet fragile en raison d'un affaiblissement des fonctions physiologiques, de pathologies souvent multiples et de ce fait d'une polymédication fréquente.

Une altération des fonctions physiologiques de l'organisme survient avec l'âge. Ainsi comme nous l'avons vu précédemment, la fonction rénale est souvent altérée ce qui majore le risque de toxicité rénale des AINS. Il est nécessaire d'être très prudent vis-à-vis des épisodes

de déshydratation chez le sujet âgé (période estivale, gastro-entérite) qui majorent considérablement le risque de toxicité rénale des AINS. Leur prévention est indispensable, surtout s'il est associé à d'autres médicaments néphrotoxiques.

De plus ces personnes sont souvent en insuffisance cardiaque. Certaines d'entre elles présentent même des antécédents cardiovasculaires de type infarctus du myocarde, AVC ou angor. La toxicité des AINS, à la fois cardiovasculaire et rénale, peut donc s'exprimer pleinement.

Les mécanismes de cytoprotection gastrique sont aussi souvent moins efficaces : la muqueuse gastro-intestinale présente une moindre résistance aux agressions et les ulcères et hernies hiatales sont fréquemment le sort des sujets âgés. De plus, on observe un doublement du risque d'ulcère compliqué sous AINS par tranches d'âge de 10 ans au-dessus de 60 ans. Nombreuses sont également les personnes présentant des antécédents digestifs ou colonisés par *Helicobacter pylori*. De ce fait, ces sujets sont très fortement exposés au risque de survenue d'effets indésirables et de complications gastro-intestinales.

Les personnes âgées, toujours du fait de leur affaiblissement et de leur vieillissement, contractent souvent de multiples pathologies plus ou moins chroniques. Ainsi diabète, insuffisance cardiaque et/ou rénale, hypertension artérielle, cancer sont fréquemment rencontrés. Or, certaines de ces pathologies sont des facteurs de risque majeurs de survenue d'effets indésirables et de complications sous AINS.

La diminution des défenses immunitaires tend à favoriser la survenue et le développement d'infections. Ainsi l'érysipèle est une pathologie fréquente du sujet âgé. La prise d'AINS au cours d'un tel épisode peut conduire à l'apparition rapide et brutale d'une fasciite nécrosante gravissime. Les infections sont plus fréquentes que dans une population plus jeune et une immunodépression plus ou moins physiologique est présente. Or les AINS favorisent la survenue et/ou l'aggravation d'infections et en retardent le diagnostic. Les conséquences peuvent être parfois délétères.

Les sujets âgés étant bien souvent polypathologiques, ils sont de ce fait aussi polymédiqués. C'est pourquoi il existe un risque majeur d'interactions médicamenteuses lors d'une prise d'AINS en automédication sans avis médical. (25) Ces interactions prennent

souvent la forme de phénomènes de compétition conduisant à des surdosages mais peuvent aussi être liées à l'altération de la fonction rénale par les AINS. Ces derniers sont particulièrement graves lorsqu'ils concernent des médicaments à faible marge thérapeutique et/ou fortement toxiques et/ou ayant des toxicités similaires à celles des AINS.

L'interaction avec l'aspirine à visée cardiopréventive est aussi souvent retrouvée conduisant à une annulation des effets cardioprotecteurs de celle-ci d'où un risque thrombotique majoré. Cette association majore aussi considérablement le risque digestif, lequel est déjà accru chez le sujet âgé. Là encore une grande prudence s'impose, d'autant plus que la pharmacocinétique des médicaments est généralement modifiée chez le sujet âgé.

Si les AINS *per os* sont globalement déconseillés chez le sujet âgé, les formes topiques locales peuvent parfois constituer une alternative pour le soulagement de douleurs musculaires et/ou articulaires notamment chez les sujets athrosiques. Normalement, l'absence de passage systémique de la molécule active permet un soulagement local des douleurs tout en s'affranchissant des effets indésirables systémiques et des interactions médicamenteuses. Bien que préférables aux formes orales, le profil de sécurité d'emploi de ces produits chez la personne âgée est mal établi.

Globalement, le sujet âgé est un sujet à haut risque du fait de son caractère polypathologique, polymédiqué et de l'affaiblissement de ses fonctions physiologiques. Ainsi, une grande prudence s'impose lorsque le personnel pharmaceutique est sollicité dans le cadre d'une automédication par AINS chez ce type de population. Les risques digestifs, cardiaques et rénaux doivent être appréciés. La question des traitements doit aussi être impérativement posée, si possible avec le recours à l'historique personnel du patient et/ou au DP. (32)

La prise d'AINS chez le sujet âgé est toujours globalement déconseillée. C'est pourquoi, il est recommandé au personnel pharmaceutique d'éviter l'utilisation de cette classe médicamenteuse dans cette catégorie de la population. Le recours au paracétamol doit être envisagé au maximum. L'éducation thérapeutique du patient doit être maximale.

PARTIE 4:
Publicité en faveur
des AINS.

1 Généralités sur la publicité en faveur des médicaments:

Comme nous avons pu le voir précédemment, les AINS constituent une classe médicamenteuse dont certaines molécules peuvent être obtenues en officine non seulement sans prescription médicale, mais aussi peuvent être directement présentées au public dans le cadre du libre accès. Si les AINS constituent une classe thérapeutique particulièrement efficace dans la prise en charge de la majorité des douleurs aiguës, ils sont aussi source de très nombreux effets indésirables, précautions d'emploi et contre-indications.

Il paraît donc légitime de s'interroger sur la pertinence de la publicité à l'attention du Grand Public pour cet ensemble de médicaments.

La réglementation relative à la publicité en faveur des médicaments est stricte et largement encadrée afin d'éviter toute dérive puisque la consommation de médicaments, bien que disponibles sans ordonnance, n'est pas anodine. Ainsi selon l'article L-5122-1 du Code de la Santé Publique (CPS), « *On entend par publicité pour les médicaments à usage humain toute forme d'information, y compris le démarchage, de prospection ou d'incitation qui vise à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou la consommation de ces médicaments, à l'exception de l'information dispensée, dans le cadre de leurs fonctions, par les pharmaciens gérant une pharmacie à usage intérieur.* ». De plus, le texte précise que celle-ci « *ne doit pas être trompeuse ni porter atteinte à la protection de la santé publique. Elle doit présenter le médicament ou produit de façon objective et favoriser son bon usage.* » (article L-5122-2 CSP).

Afin d'éviter tout débordement, le médicament doit être présenté de manière claire et objective de façon à ce que le patient comprenne bien les indications du produit et ses modalités d'utilisation, sans pour autant qu'il ne puisse faire erreur ou idéaliser le produit. Le Décret n°96-531 du 14 juin 1996 précise les formes que la publicité ne peut pas emprunter. Ainsi par exemple, la publicité ne peut pas suggérer que l'effet du médicament est assuré ou qu'il est dénué d'effets indésirables. La notion de publicité est donc à bien différencier de la notion d'information produit, la publicité visant à informer le consommateur que le produit est disponible sans ordonnance. En France, l'information est libre alors que la publicité est contrôlée.

De la même façon, tout médicament ne peut pas faire l'objet d'une démarche publicitaire. Là encore les textes réglementaires établissent toute une liste de critères permettant ou non à un médicament de faire l'objet de promotion auprès du public. Ainsi l'article L-5122-6 du CSP mentionne que « *La publicité auprès du public pour un médicament n'est admise qu'à la condition que ce médicament ne soit pas soumis à prescription médicale, qu'aucune de ses différentes présentations ne soit remboursable par les régimes obligatoires d'Assurance Maladie et que l'Autorisation de Mise sur le Marché ou l'enregistrement ne comporte pas d'interdictions ou de restrictions en matière de publicité auprès du public en raison d'un risque possible pour la Santé Publique, notamment lorsque le médicament n'est pas adapté à une utilisation sans intervention d'un médecin pour le diagnostic, l'initiation ou la surveillance du traitement.* ». Dans le cas où l'une de ces conditions n'est pas respectée, le médicament ne pourra pas faire l'objet d'une publicité.

Comme nous avons pu le voir précédemment, l'automédication peut concerner des médicaments remboursables mais non listés pouvant donc être obtenus en dehors de toute prescription médicale. Ces médicaments ne peuvent pas faire l'objet de publicité puisque, dans certaines conditions, ils peuvent être pris en charge par les organismes sociaux. En revanche, les médicaments de médication familiale encore appelés médicaments OTC, qui constituent le cœur même de l'automédication, peuvent potentiellement être présentés au public sous forme publicitaire, sous réserve des conditions posées par les textes.

La possibilité de publicité est conditionnée par l'obtention d'un visa destiné à cet égard. En effet, toute démarche publicitaire en faveur d'un médicament est soumise à un contrôle préalable par l'ANSM. Lorsqu'il envisage de commercialiser un « médicament-conseil », le laboratoire doit dans un premier temps, comme pour toute commercialisation de produit de santé, déposer un dossier de demande d'AMM. Une fois cette AMM obtenue, et avant de débiter la campagne publicitaire, il doit ensuite, depuis les années 1990, déposer une demande de visa publicitaire auprès de l'ANSM.

S'agissant de la publicité à destination du public, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé exerce un contrôle dit *a priori* c'est-à-dire avant la diffusion de l'annonce. Si l'ANSM considère que l'ensemble des critères permettant la publicité sont remplis, elle délivre un visa publicitaire Grand Public (visa GP). Ce n'est donc qu'après obtention de celui-ci que la campagne peut être diffusée. Toutes ces modalités sont définies dans le CSP à l'article L-5122-8, à savoir que « *La publicité auprès du public pour un*

médicament mentionné à l'article L-5122-6 ainsi que les campagnes publicitaires auprès du public pour les vaccinations sont soumises à une autorisation préalable de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé dénommée visa de publicité. Ce visa est délivré pour une durée qui ne peut excéder la durée de l'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments soumis à cette autorisation. ».

En France, la publicité à destination de la population et celle à destination des professionnels de Santé sont considérées différemment et désormais cette dernière est également soumise à un contrôle *a priori*. Toutefois quand elle est destinée aux professionnels de Santé, la demande aboutit à la délivrance d'un visa publicitaire différent nommé visa PM.

Ces autorisations sont accordées pour des durées limitées dans le temps. Le visa peut être directement accepté, accepté sous condition de corrections ou refusé, la plupart du temps parce que pouvant inciter à des comportements dangereux. La publicité, ou plutôt la promotion des médicaments à destination des professionnels de Santé passe aussi par les rencontres avec les visiteurs médicaux et représentants de laboratoires, congrès ou bien salons, certains d'entre eux étant d'ailleurs ouverts au public. (76)

S'agissant de la publicité sur Internet toujours à destination du corps médical, les sites ne doivent pouvoir être accessibles que par le biais de codes et identifiants attribués par le gestionnaire du site après vérification de la qualité professionnelle afin de s'assurer que le demandeur remplit bien les conditions d'accès. Cette publicité à destination des professionnels de Santé est plus complète que celle destinée au Public. Elle comporte notamment tous les effets indésirables identifiés, contre-indications, propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques, interactions médicamenteuses +/- alimentaires, indications précises, posologies, formes pharmaceutiques et modes d'administration, nom du titulaire de l'AMM, prix de commercialisation,... Le support publicitaire est souvent accompagné d'une « fiche posologie » reprenant les principales caractéristiques du produit.

Il existe un autre type de publicité un peu à part, dénommée publicité ou communication institutionnelle. Il s'agit pour les laboratoires de communiquer sur des thèmes de Santé ou d'éducation sanitaire, par exemple un communiqué sur une pathologie prise en charge par un médicament du laboratoire. Le but est de mieux faire connaître la pathologie pour continuer de développer sa gamme et/ou maintenir sa position de leader sur le marché. Elle peut être destinée aussi bien au Grand Public qu'aux professionnels de Santé.

Toute publicité en faveur d'un médicament doit comporter un certain nombre de mentions obligatoires, telles que la Dénomination Commune Internationale (DCI), les indications, la mention « Médicament », ainsi que des mentions de renvoi au pharmacien et des invitations à lire la notice et à consulter un médecin en cas de persistance des symptômes. Le cas échéant elle doit également comporter des mentions de prudence et de limites d'âge. Toutes ces mentions doivent impérativement trouver leur place dans la publicité. La posologie, lorsqu'elle y figure, doit être évoquée en totalité, chez les adultes et les enfants, accompagnée de la durée de traitement.

De même lorsque le médicament ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, la mention « ne pas utiliser chez la femme enceinte » doit impérativement être présente de façon ostentatoire. Enfin, le message publicitaire doit toujours être accompagné d'un message de prudence et de renvoi au médecin en cas de persistance des symptômes.

Cette publicité en faveur de médicaments peut se faire par l'intermédiaire de différents supports multiples et variés. (77)

En effet, elle peut prendre la forme de spots radio et dans ce cas, les mentions obligatoires préalablement citées doivent être différenciées du reste du texte par le recours à une voix off. Elle peut également se faire par le biais de la TV ou du cinéma. Là encore les mentions obligatoires doivent être énoncées en audio. Cette publicité très onéreuse semble cependant s'avérer particulièrement efficace.

Elle se trouve aussi sur Internet sous forme de sites, pages, bandeaux publicitaires ou spots publi-rédactionnels. Dans le cadre de bandeaux, la mention « ceci est un médicament » et l'indication thérapeutique doivent être visibles d'emblée.

La présentation des médicaments est autorisée et existe sur Internet depuis la signature de la Charte pour la communication sur Internet des entreprises pharmaceutiques le 26 octobre 2006 (77) . Il peut s'agir d'une publicité à visée informative ou éducative (telles que des banques de données thérapeutiques) ou bien à visée commerciale (publicité proprement dite). Les principaux supports de cette publicité par Internet semblent être les bandeaux publicitaires, les sites médicaments, les pages promotionnelles et les sites laboratoires.

De même, sur Internet (78) , les onglets « publicité » et « information » doivent être clairement distincts de façon à ce qu'aucune confusion ne puisse être possible et que toute ambiguïté soit levée. Les données doivent régulièrement y être mises à jour.

Cette publicité peut également prendre des formes écrites tels que des affichages divers via les abris-bus, autocollants, panneaux publicitaires mais aussi annonces de presse et publi-communiés. La publicité est en droit de faire figurer la photo des boîtes concernées afin que le patient puisse plus facilement les repérer.

La publicité en faveur des médicaments peut aussi se rencontrer à l'intérieur même des officines sous forme de bandeaux, bas de comptoir, cadres de porte ou de portiques, vitrines ou encore présentoirs.

De même, les pharmaciens peuvent décider d'une publicité supplémentaire toujours à l'intérieur de l'officine présentée sur des supports vidéo. Cette forme de publicité se trouve elle aussi réglementée de façon à ce que la diffusion soit silencieuse, non visible de l'extérieur et approuvée par le Comité d'Éducation sanitaire et Social de la Pharmacie Française. Peut-être arrivera aussi un jour dans les officines françaises le dispositif publicitaire lancé en Belgique par la firme Pharmavision sous forme d'écran qui diffuse en boucle huit affiches publicitaires en faveur de médicaments disponibles sans ordonnance. En revanche, il a été admis en 2010 que la publicité en faveur de médicaments PMF n'était pas autorisée dans les salles d'attente des cabinets médicaux et établissements hospitaliers.

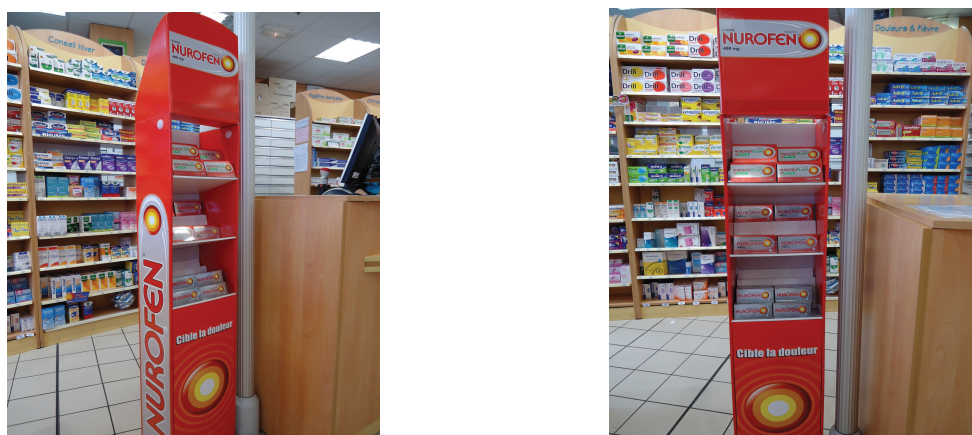


Figure 12 : Exemple de présentoir publicitaire dans les pharmacies

Les sanctions en cas de manquement sont pénales. Par exemple le fait de publier une publicité pour un médicament soumis à prescription médicale est puni, la sanction étant généralement financière. Elle peuvent également être civiles, prenant par exemple la forme de versement de dommages et intérêts pour réparer le préjudice subi par la victime de la publicité.

La publicité pour les médicaments non remboursables est autorisée en France, il est cependant intéressant de voir son impact sur la consommation des Français et la confiance qu'ils lui accordent. Dans l'étude de L'AFIPA « *Information et automédication* » menée en 2001 (79), 16% des sujets interrogés estiment demander « souvent ou de temps en temps » au pharmacien des médicaments pour lesquels ils ont vu une publicité à la télévision ou dans un magazine. Ils sont 82% à le faire « rarement ou jamais ». Toujours dans cette même étude, ils sont 17% à demander « souvent ou de temps en temps » conseil au médecin sur des spécialités dont ils ont vu la publicité contre 83% « rarement ou jamais ». Quand vient la question des sources utilisées pour accéder à l'information sur les médicaments d'automédication, ils sont 27% à répondre la publicité. Ce chiffre représente le même impact que les brochures d'information distribuées dans les pharmacies et les cabinets médicaux. Seulement 5% des sujets évoquent Internet. Paradoxalement, les Français n'accordent respectivement que 27% et 30% de degré de confiance en la consultation d'Internet et en la publicité. Pourtant dans une étude sur l'automédication menée en Suisse en 2008 (80), certains pharmaciens affirment que leurs ventes augmentent lorsque les campagnes publicitaires diffusent le produit.

Bien que la publicité en faveur des médicaments soit contrôlée, il apparaît néanmoins que celle-ci tend à renforcer l'image du nom de spécialité et de la marque au détriment du/des principe(s) actif(s) contenu(s). Cette publicité serait donc de nature à détourner la perception des consommateurs, ce qui rend dangereux leur emploi, conduisant notamment à un risque majoré de surdosage par associations de spécialités ou répétition des prises. Le fait que la publicité soit autorisée pour bon nombre de spécialités disponibles sans ordonnance renforce cette banalisation du médicament.

De même, le débat actuel sur la mise en vente des médicaments dans les supermarchés aurait pour effet de renforcer « l'effet publicité » des médicaments et conduirait à une consommation irraisonnée par totale banalisation de l'utilisation de tels produits.

2 Publicité en faveur des AINS:

S'agissant plus particulièrement des AINS, l'ANSM a étiqueté ces produits comme « principes actifs nécessitant une attention particulière du public ». De ce fait, les publicités en faveur des médicaments contenant un AINS y compris sous forme topique, doivent faire figurer en plus des mentions obligatoires pour tous les médicaments autorisés à publicité, une mention de prudence supplémentaire compte tenu du risque majeur d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables. La phrase "*Contient [du flurbiprofène / de l'ibuprofène / du diclofénac]. Ne pas associer avec d'autres médicaments contenant des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou de l'aspirine.*" doit donc trouver sa place dans le message publicitaire.

De même afin de minorer les risques de surdosages et d'effets indésirables, les formes dosées à 400mg d'ibuprofène doivent être présentées comme des solutions de seconde intention en cas de persistance des symptômes. Ainsi « *le comprimé dosé à 400 mg est réservé à des douleurs ou à une fièvre plus intenses ou non soulagées par un comprimé dosé à 200 mg* ». Cette mention comporte un caractère obligatoire et doit faire partie intégrante de l'annonce de promotion.

Les « produits phares » de l'automédication tels que Nurofen® (81) ou encore Spedifen® (72) possèdent leur propre site Internet. Ces sites offrent une présentation des pathologies pouvant être prises en charge par le produit (migraine, maux de tête, syndrome grippal, douleurs menstruelles).

Ces sites possèdent également une présentation de la gamme et de la marque, une rubrique sous forme de questions-réponses pour répondre de façon ludique aux questions les plus fréquentes des patients, une rubrique de contact du laboratoire titulaire de l'AMM, ainsi que toutes les mentions obligatoires dans le cadre d'une publicité (DCI, femmes enceintes, message de renvoi au médecin, associations dangereuses...).

L'utilisation de ces sites permet au consommateur de trouver une réponse à son problème avec une explication de ses symptômes. Il apparaît donc que ces sites tendent bien à renforcer l'image de marque et de gamme. Il est également possible que l'utilisation de telles publicités, qu'elles soient sur Internet ou télévisées, renforce l'achat de ces médicaments.

Dans une étude sur la vente libre de médicaments menée aux Etats-Unis par la National Consumers League, il est mentionné que 84% des adultes ont consommé des médicaments sans ordonnance et 80% d'entre eux ne se sont jamais posé la question des dangers liés à cette consommation. Plus spécifiquement, chaque année, 16 500 décès sont imputés à la consommation d'AINS en vente libre et 103 000 personnes se trouvent hospitalisées à la suite de complications associées à la prise de ces AINS. (83)

Les AINS doublent les risques de défaillance cardiaque, ce qui représente 19% des admissions à l'hôpital et ce risque se trouve multiplié par dix chez les patients ayant des antécédents de cardiopathie. La consommation d'AINS est aussi liée à des troubles gastro-intestinaux et ferait tripler le risque de développer un ulcère gastrique.

Les AINS pris en automédication chez la femme enceinte sont associés à un risque fœtotoxique mais aussi à une légère augmentation du nombre de fausses-couches lorsque la prise a lieu en début de grossesse. Et tout ceci, sans compter les autres effets indésirables de cette classe médicamenteuse (douleurs abdominales, flatulences, troubles du transit, nausées et vomissements, éruptions cutanées, hypertension artérielle,...).

Alors dans ces conditions, qu'en est-il de la publicité en faveur des AINS ?...

PARTIE 5:

Mise en place d'un questionnaire local.

1 Présentation:

En vue d'évaluer les ventes d'AINS en automédication, nous avons élaboré un questionnaire-patient. Celui-ci s'adressait aux patients achetant des AINS en automédication, que ceux-ci soient vendus directement à la demande du patient ou qu'ils soient conseillés par le pharmacien.

Ce questionnaire a été mis en place dans l'officine où s'est déroulé mon stage de six mois de fin d'études.

Le but de ce questionnaire est d'évaluer le profil des patients consommant des AINS en automédication, les motivations à effectuer cet achat, les utilisations qu'ils font de ces médicaments. Cette étude a aussi permis de voir quelles étaient les principales spécialités consommées ainsi que les dosages.

Cette enquête de terrain avait aussi pour objectif d'estimer les connaissances des patients sur cette classe médicamenteuse, notamment en matière d'effets indésirables et de contre-indications.

Elle avait enfin pour but de sensibiliser le personnel pharmaceutique habilité à la vente de tels médicaments aux questions à poser avant la dispensation.

2 Méthode:

Elle comporte la mise en place du questionnaire figurant à l'annexe XI dans l'officine où j'ai effectué mon stage de fin de sixième année, à la pharmacie Frémond-Guérard située à Pont-Audemer (Eure).

Le principe était de proposer à toutes les personnes achetant des AINS en dehors d'une prescription médicale de remplir le questionnaire.

Ce questionnaire était totalement anonyme, principalement sous forme de cases à cocher. Que le patient ait lui-même demandé l'acquisition de l'AINS ou que cet achat soit le fruit d'un conseil de l'équipe pharmaceutique, le questionnaire pouvait être rempli.

Un nombre arbitrairement limité à soixante-dix questionnaires a été retenu pour cette étude. Ils ont été proposés de façon aléatoire aux premiers clients effectuant un tel achat. Le nombre de questionnaires distribué est identique au nombre de questionnaires récoltés.

3 Limites:

Notre étude, réalisée sous forme d'un questionnaire simple et rapide à remplir, a été néanmoins confrontée à plusieurs limites.

Tout d'abord, elle a reçu le refus de certains patients, trop pressés pour pouvoir prendre quelques minutes pour remplir notre questionnaire, cela a peut-être pour conséquence de fausser quelque peu les résultats obtenus.

En effet, chaque client achetant un AINS en dehors d'une prescription s'est vu offrir la suggestion de remplir le questionnaire. Certains patients ayant refusé de participer, le questionnaire a été proposé plus de fois qu'il n'a été rempli. Le nombre de questionnaires récoltés est porté à soixante-dix sans tenir compte des refus. L'étude ne porte donc pas sur les soixante-dix premiers clients ayant acheté un AINS en automédication mais bien sur les soixante-dix premiers clients ayant accepté de remplir notre questionnaire. De ce fait, les résultats ne sont pas totalement exhaustifs.

De plus, l'un des objectifs de cette étude était d'estimer les spécialités exactes les plus consommées par les patients. Or, les patients se sont contentés de cocher les cases « Nurofen[®] », « Spedifen[®] »,... mais bien souvent sans compléter les noms exacts des spécialités achetées (par exemple: NurofenFlash[®], NurofenFem[®]...).

Cette limite concerne également le dosage des spécialités achetées. Ainsi cette étude ne permet pas de dire si le dosage de 200 ou de 400mg est le plus convoité par le public. En revanche, il n'y a pas eu de problème rencontré concernant les indications et utilisations de ces produits.

Autre limite rencontrée, celle concernant la question relative aux traitements du patient. Dans la grande majeure partie des cas, le client n'a pas spontanément signalé ses prises médicamenteuses à son interlocuteur. C'est le plus souvent le personnel pharmaceutique

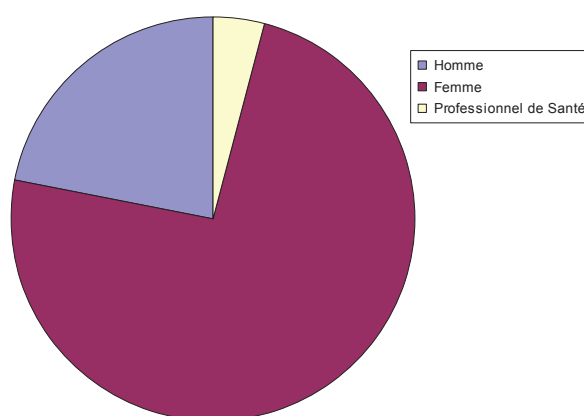
qui a posé la question. Pourtant, le patient coche de manière quasi-systématique la case « oui » à la question 10 « *Avez-vous précisé au pharmacien vos traitements habituels et/ou problèmes de santé ?* ».

Enfin, bien que cochant la case « oui » à la question 11 relative aux effets indésirables, très peu de réponses ont été obtenues à ce sujet.

4 Résultats:

4.1 Sexe des patients pratiquant l'automédication par AINS

Sur les 70 questionnaires récoltés, les achats d'AINS hors prescription médicale sont en très large majorité effectués par des femmes. Elles sont en effet 54 à procéder à cet achat (environ 77,14%), contre 16 hommes.



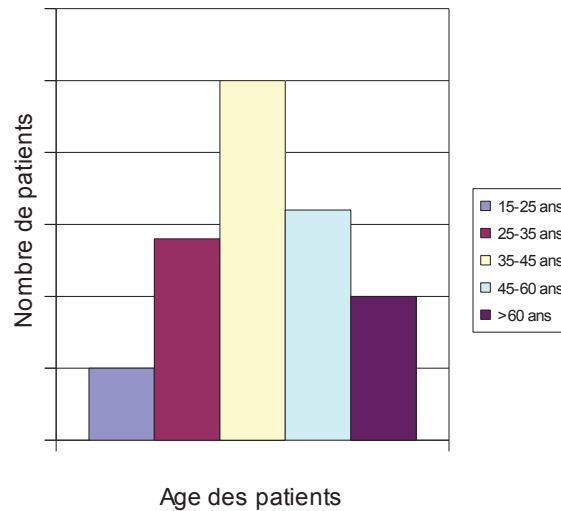
Graph.1 : Répartition des utilisateurs d'AINS en automédication.

Sur les 70 personnes interrogées, seules 3 exercent une profession de Santé. Il s'agit de 3 femmes.

4.2 Âge des patients s'automédiquant par AINS

Les sujets pratiquant l'automédication par AINS sont d'âges divers. Cependant, il apparaît que c'est plutôt une population jeune qui a recours à l'automédication.

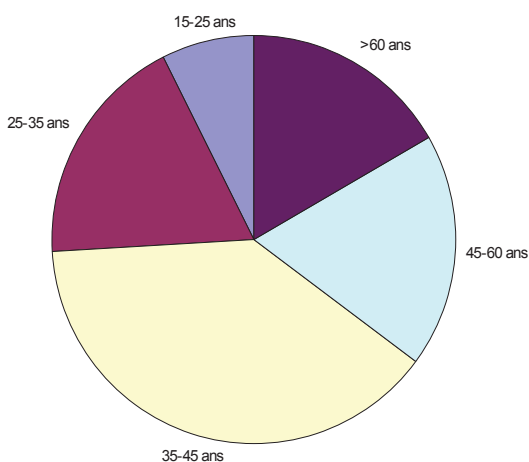
La tranche d'âge 25-45 ans constitue une large majorité des achats à hauteur de 55,71%.



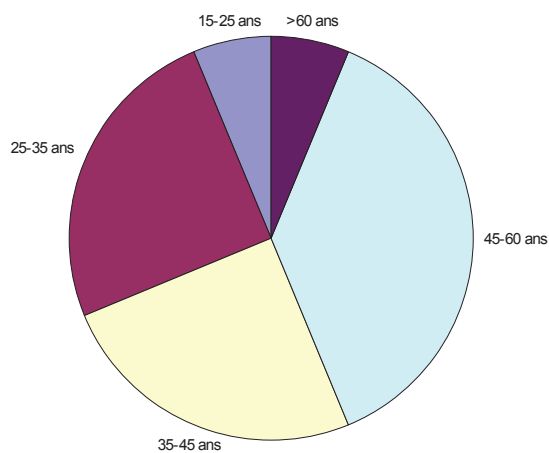
Graph.2 : Répartition des patients s'automédiquant par AINS.

S'agissant des femmes, elles sont 31 à avoir entre 25 et 45 ans (57,41% des femmes) et 10 entre 45 et 60 ans (18,52% des femmes). 4 d'entre elles ont entre 15 et 25 ans (7,40% des femmes) et 9 ont plus de 60 ans (16,67% des femmes).

Chez les hommes, ces mêmes tranches d'âge sont retrouvées avec un effectif de 8 personnes pour la tranche 25-45 ans (50% des hommes) et 6 pour la tranche suivante (37,5% des hommes). 1 seul représentant se situe dans chacune des classes 15-25 et plus de 60ans (6,25% des hommes).



Graph.3.: Répartition des femmes par tranches d'âge.



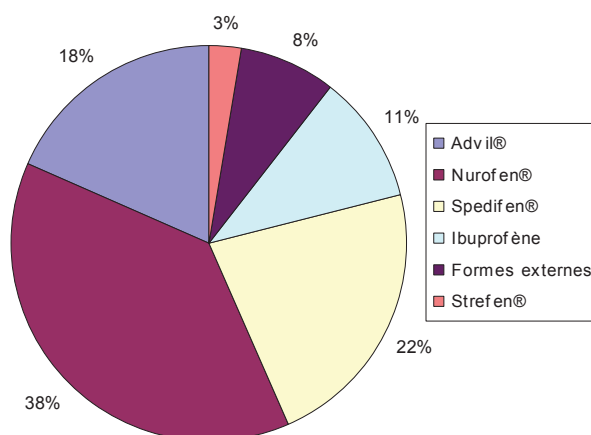
Graph.4.: Répartition des hommes par tranches d'âge.

4.3 Produits achetés en automédication

Sur les 70 personnes sondées, 76 produits ont été achetés.

Si la gamme Nurofen® est la plus fréquemment achetée avec 38,16% des ventes (29 produits), les produits Spedifen® et Advil® sont également largement demandés (respectivement 17 et 14 produits).

Ces produits constituent l'essentiel du marché de l'automédication par AINS en France. Dans notre étude, ces trois gammes représentent à elles seules 78,95% des ventes, soit 60 produits sur les 76.



Graph.5.: Spécialités pharmaceutiques à base d'AINS utilisées dans le cadre de l'automédication.

A côté des ces trois grands leaders, les formes d'ibuprofène génériques commencent à trouver progressivement leur place avec dans notre étude 10,53% des ventes, ce qui correspond à 8 produits. Les prix moins élevés constituent leur attractivité.

Les formes externes représentées par les gels anti-inflammatoires à base de diclofénac ou d'ibuprofène sont aussi de plus en plus prisées. Leur principal atout réside dans leur très faible passage systémique limitant les interactions médicamenteuses et autres effets indésirables des AINS. L'application locale pour soulager la zone douloureuse est aussi un attrait. Elles représentent 6 achats dans notre étude.

Cette forme semble appréciée par les plus de 60 ans (deux achats servant à trois personnes) et les hommes. En effet, 5 achats sont destinés à des hommes, principalement en activité (3 dans la tranche 25-45 ans). Cette forme locale est appréciée par les sujets ayant une activité professionnelle physique.

Chez les plus de 60 ans, deux achats sont effectués par des femmes, dont l'un sert aussi au conjoint.

Dans 2 des 6 cas, l'achat du gel anti-inflammatoire est couplé à l'achat d'ibuprofène 200mg. Cette association d'AINS local et systémique permet de renforcer les effets anti-inflammatoires.

Les pastilles de Strefen[®] sont relativement peu achetées dans notre étude, représentant seulement deux acquisitions. Le Strefen[®] a été acheté par un homme de plus de 60 ans et une femme d'âge compris entre 45 et 60 ans. Dans ce derniers cas les pastilles servent aussi au conjoint et cet achat a été couplé avec celui d'Advil[®] (dosage non précisé).

La faible attractivité pour ce produit est peut-être justifiée par le fait que le Strefen[®] n'est pas présenté en avant dans le secteur OTC de la pharmacie. Il n'est donc généralement pas conseillé par le personnel pharmaceutique et les achats résultent de demandes spontanées des patients.

L'une des limites de notre questionnaire apparaît à cette question. En effet, très peu de personnes ont complété le nom exact de l'achat (dosage, nom exact du produit).

Parmi les 29 Nurofen[®] achetés, 5 sont des comprimés à 400mg, 5 des NurofenFlash[®] 400mg, 1 est une boîte de comprimés à 200mg. L'un est une forme Flash mais le dosage n'est pas précisé.

S'agissant des 17 Spedifen[®], 9 sont des comprimés à 400mg, 1 est une boîte de sachets dosés à

400mg (Spedifen douleurs dentaires®).

Pour ce qui est de l'Advil® (14 achats), 3 sont des comprimés à 400mg et 4 sont des capsules dosées à 400mg (AdvilCaps 400mg®). L'une des autres boîtes est une forme Caps mais le dosage n'est pas mentionné.

L'ibuprofène générique est représenté par 2 boîtes à 200mg et une bouteille de suspension buvable pour nourrissons et enfants. Une boîte de Nureflex a également été achetée.

Enfin, les formes locales comptent 1 Voltarène emulgel® et 3 VoltarèneActigo®.

Si globalement le dosage de 400mg semble le plus prisé, il n'est en revanche pas possible de donner des chiffres exacts dans cette étude. Alors qu'elles devraient être réservées au traitement de seconde intention après échec des formes à 200mg, les spécialités à 400mg sont pourtant les plus fréquemment achetées par les patients en automédication. Cela pose alors les problèmes de la tolérance et de l'augmentation dose-dépendante des effets indésirables de cette classe.

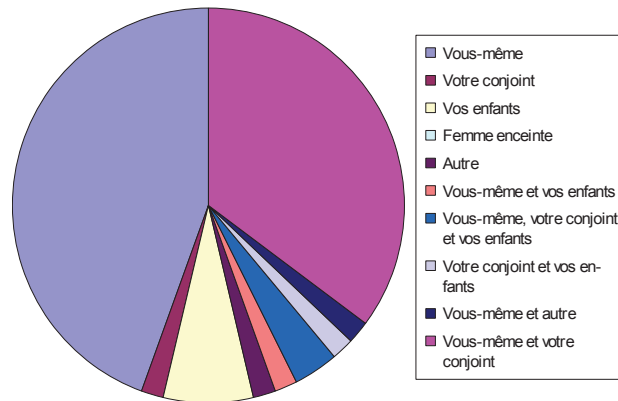
4.4 Utilisateurs des AINS achetés en automédication

Comme nous avons pu le voir précédemment, il existe une différence significative entre hommes et femmes quant à l'achat d'AINS en automédication. Cependant ce n'est pas forcément la personne qui effectue l'achat du médicament qui le consomme.

Les femmes représentent la catégorie de la population qui achète le plus souvent des AINS hors prescription médicale. Si elles sont consommatrices de ces médicaments, nombre de ces achats sont aussi destinés à leur famille. En effet, il apparaît que dans 24 cas sur les 54 recueillis le médicament est utilisé par les femmes elles-mêmes (44,44% des achats par des femmes). Dans 19 cas, le médicament est destiné à une utilisation mixte, à la fois par la femme qui effectue l'achat et par son conjoint (35,39% des achats effectués par les femmes). Dans 4 cas (7,41%) le médicament est acheté en vue d'une utilisation par ses enfants.

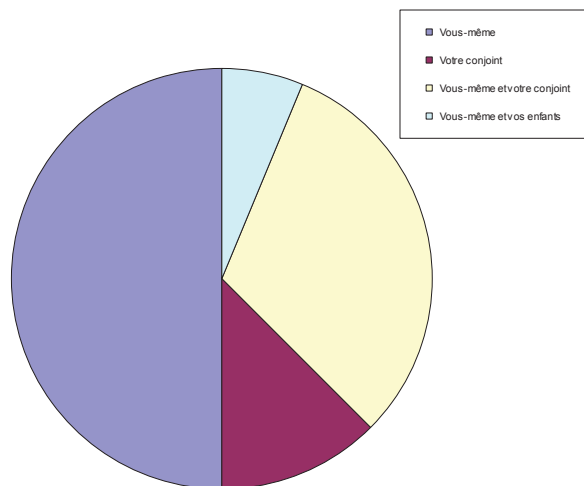
Des utilisations familiales sont également révélées. En effet, 2 femmes ont acheté un AINS en vue d'une utilisation par elles-mêmes, leur conjoint et leurs enfants; 1 pour son conjoint et ses enfants et 1 autre encore pour elle-même et autre.

Aucune femme enceinte ne semble consommer ce médicament dans cette étude, ce qui est une donnée plutôt rassurante.



Graph.6 : Répartition des destinataires d'AINS achetés en automédication par des femmes.

Si les hommes sont moins nombreux à recourir aux AINS en automédication, ils sont 50% (8 effectifs sur 16) à les utiliser eux-mêmes. 2 boîtes sont achetées en vue d'une utilisation par le conjoint seul, 5 font l'objet d'une utilisation mixte par l'acheteur et son conjoint et 1 est à destination de l'acheteur et de ses enfants.



Graph.7 : Répartition des destinataires d'AINS achetés en automédication par des hommes.

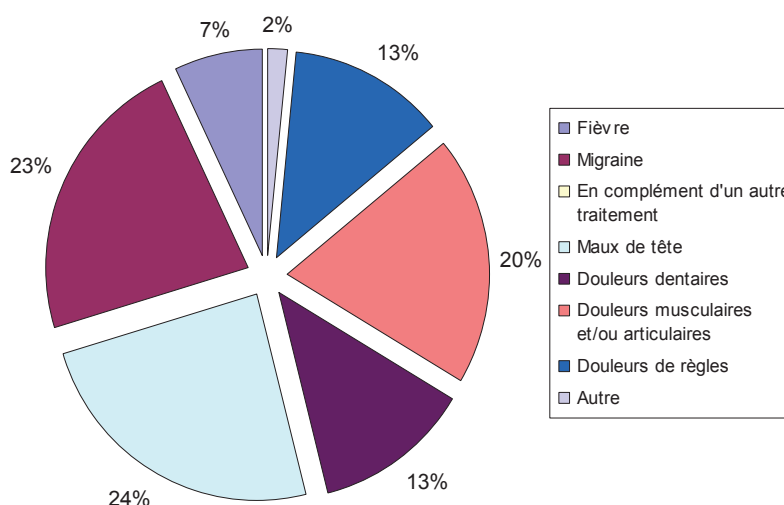
Les enfants qui utilisent les AINS délivrés sans ordonnances sont généralement des adolescents. Une forme suspension buvable a été demandée pour un enfant de 4 ans et demi. Les autres âges des enfants annoncés sont de 14, 15, 16 ans; 3 sont destinés à des adolescents de 19 ans et 1 à un enfant de 45 ans. Dans ces cas, ce n'est jamais l'enfant seul qui a acheté le produit. Dans 7 cas il s'agit de sa mère et dans 1 cas de son père.

Globalement les AINS achetés en automédication sont utilisés majoritairement par l'acheteur et/ou son conjoint. Tous sexes confondus, les AINS sont destinés à l'acheteur seul dans 32 des cas sur les 70 (45,71% des achats). Ils sont à destination de l'acheteur et de son conjoint dans 24 cas (34,29% des réponses). L'achat est effectué par le seul conjoint dans 3 cas. Les autres achats concernent plusieurs membres de la famille.

4.5 Indications et utilisation des AINS achetés en automédication

Les AINS obtenus sans ordonnance sont parfois utilisés par les patients pour traiter diverses symptomatologies.

Si les maux de tête sont les plus souvent évoqués (dans 31 questionnaires), ils sont suivis de peu par la migraine (dans 29 questionnaires) et les douleurs musculaires et/ou articulaires (cochées dans 25 questionnaires).



Graph.8 : Répartition des utilisations des AINS dans le cadre de l'automédication.

De façon aussi non négligeable sont évoquées à nombre égal (16 cas pour chaque) l'utilisation des AINS dans la prise en charge des douleurs dentaires et des douleurs menstruelles. Contrairement à ce qui pourrait être attendu, la fièvre est l'indication la moins fréquente des AINS (9 cas seulement).

Deux cases « *Autres* » ont aussi été cochées. Les utilisations évoquées sont dans le premier cas la sinusite et dans l'autre cas les douleurs liées à un bouchon de cérumen chez l'enfant de 4 ans et demi utilisant la forme suspension buvable.

Sur les 70 réponses obtenues, 33 ne mentionnent qu'une seule utilisation du produit, soient 47,14% des résultats et 24 en font apparaître deux (34,29%).

8 questionnaires font état de 3 indications, 3 questionnaires en mentionnent 4, 1 en fait apparaître 5 et 1 en décrit 6.

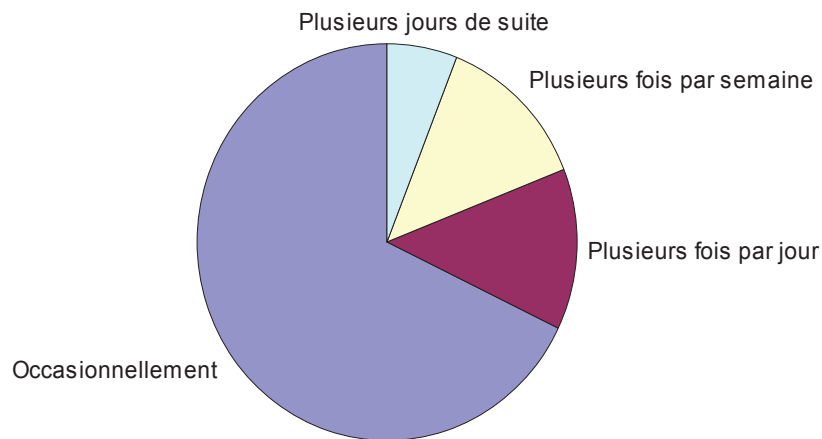
Si les douleurs musculaires et articulaires figurent souvent seules, en revanche l'indication « *Migraine* » est souvent couplée avec l'indication « *Maux de tête passagers* ».

L'indication « *Douleurs musculaires ou articulaires* » est la plus recherchée par les sujets âgés. Elle représente en effet 80% des utilisations des AINS chez les plus de 60 ans dans notre étude, soit 8 questionnaires sur les 10 recueillis dans cette tranche d'âge. La forme locale en gel ne représente cependant que 3 de ces 8 cas, les formes orales à 400mg sont majoritairement utilisées.

4.6 Fréquence d'utilisation des AINS obtenus en automédication

L'automédication est normalement appropriée à la prise en charge d'affections bénignes. Les effets du médicament doivent être rapidement ressentis et la symptomatologie doit être d'amélioration rapide. En l'absence d'amélioration au-delà de quelques jours, une consultation médicale est requise. De plus les AINS, en raison de leur profil de toxicité, doivent toujours être utilisés à la plus faible dose sur la durée la plus courte possible.

Il apparaît globalement que ces recommandations sont respectées en matière de durée de traitement. Dans notre étude, 57 personnes ont en effet coché la case « *Occasionnellement* » à la question portant sur la fréquence d'utilisation de ces produits. Deux patients ont précisé que la fréquence d'utilisation était « *selon les crises* » de migraine; un patient a mentionné qu'il s'agissait pour lui de la première utilisation du produit.



Graph.9 : Rythme d'utilisation des AINS dans le cadre de l'automédication.

11 patients ont précisé le nombre d'utilisations journalières de ces produits. Ainsi 2 patients affirment en consommer une fois par jour; un estime sa consommation à un à deux par jour. Trois patients affirment prendre des AINS trois fois par jour, l'un d'entre eux précisant que cette utilisation ne se fait qu'en cas de douleurs. Un patient affirme avoir une consommation de quatre comprimés par jour, le dosage de sa spécialité n'a pas été mentionné. Dans la plupart de ces cas, la case « *Occasionnellement* » a aussi été cochée.

5 patients ont également répondu à l'item « *Combien de jours de suite?* ». Les réponses à cette question sont plus éparées: un patient a répondu 2 jours, un autre 2 à 3 jours, un a inscrit 4 jours et enfin un a répondu 7 jours.

11 patients ont mentionné une réponse à l'item « *Combien de fois par semaine?* ». Un patient a affirmé l'utiliser une fois par semaine, un autre une à deux fois. Trois patients semblent l'utiliser deux jours par semaine, trois affirment aussi l'utiliser trois fois par semaine, un sujet dit prendre des AINS deux à trois fois par semaine et un autre cinq fois par semaine. Un dernier patient a inscrit 7 jours à cette question, ce qui sous-entendrait une prise continue, ce qui est peu probable pour un médicament hors prescription, et ce d'autant plus qu'il affirme n'acheter qu'une seule boîte par mois.

Parmi ces réponses, quelques patients ont répondu à tous ces items. Ainsi l'un d'entre eux dit consommer des AINS deux fois par jours 7 jours de suite (3 boîtes achetées par mois); un sujet affirme prendre des AINS une fois par jour deux à trois jours de suite environ trois

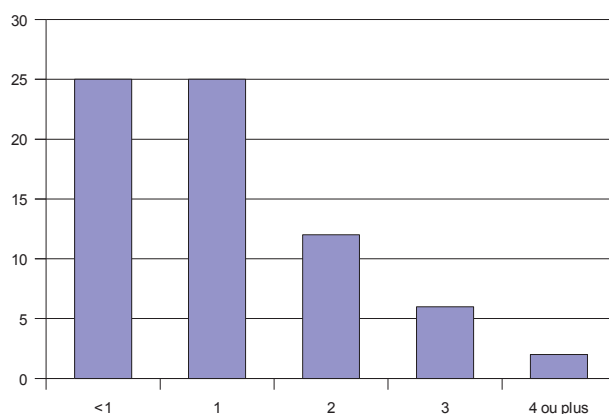
fois par semaine; un autre consomme deux à trois comprimés par jour pendant 7 jours. Un patient estime sa consommation à trois comprimés par jour (Spedifen 400[®]) quatre jours de suite; une personne dit prendre 4 comprimés d'AdvilCaps[®] (dosage non précisé) par jour deux jours de suite et environ deux fois par semaine. Enfin, un patient dit prendre 1 à 2 comprimés par jour une à deux fois par semaine. Dans toutes ces situations, la case « *Occasionnellement* » n'a été cochée qu'une seule fois.

4.7 Nombre de boîtes d'AINS achetées par mois

Le nombre de boîtes achetées par mois est un bon reflet de la consommation des patients. Les résultats obtenus en terme de nombre de boîtes mensuelles semblent confirmer une utilisation ponctuelle de ces molécules.

En effet, 25 personnes disent acheter moins d'une boîte par mois et autant affirment en acheter une seule par mois. C'est donc 71,43% des utilisateurs qui n'ont bien qu'une consommation ponctuelle d'AINS.

12 personnes (17,14%) achètent deux boîtes par mois et 6 personnes (8,57%) en achètent 3. Enfin 2 patients (2,86%) disent acheter 4 boîtes ou plus. Chez ces gros consommateurs d'AINS l'indication migraine est retrouvée dans 100% des cas. Les douleurs musculaires et/ou articulaires ainsi que les douleurs menstruelles sont chacune mentionnées dans deux cas.



Graph.10.: Répartition du nombre de boîtes d'AINS achetées mensuellement dans le cadre de l'automédication.

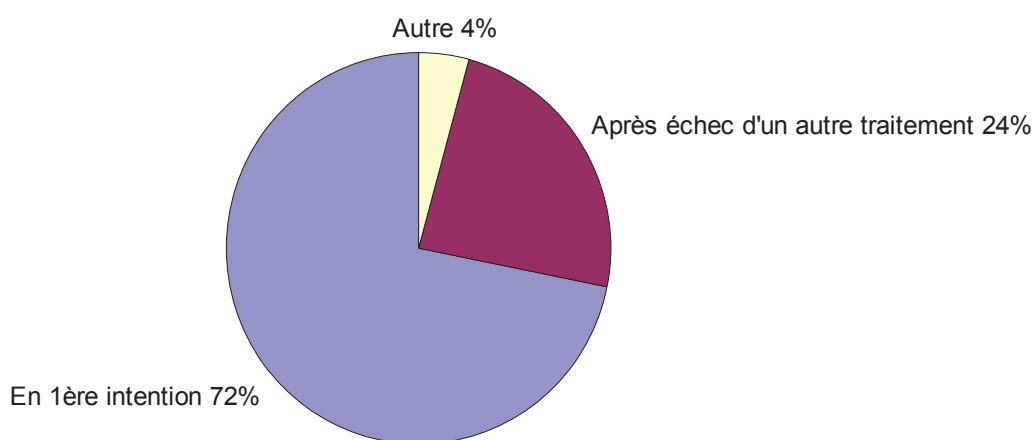
Le nombre de boîtes achetées par mois par patient est relativement faible. Cela confirme donc l'utilisation ponctuelle de ces molécules. La migraine reste un grand facteur d'automédication par AINS.

4.8 Stratégies d'utilisation des AINS en automédication

Après avoir vu la fréquence et les principales indications de ces molécules, il convient de voir quelles sont les stratégies thérapeutiques pratiquées par les patients. Ainsi il apparaît que les AINS sont majoritairement utilisés en première intention, sur 51 des 70 questionnaires récupérés (72,86%). Une personne a mentionné son utilisation pour une alternance paracétamol/ibuprofène: il s'agit de la mère achetant de l'ibuprofène en suspension buvable pour lutter contre les douleurs liées à un bouchon de cérumen chez son enfant de 4 ans et demi.

17 personnes (24,29%) disent utiliser les AINS en seconde intention après échec d'un autre médicament. Sur les quatre patients qui ont mentionné le médicament pris en première intention, le paracétamol remporte 100% des voix. En effet le « *paracétamol* » a été indiqué dans 6 questionnaires, le « *Doliprane*[®] » dans 4 questionnaires et l'« *Efferalgan*[®] » aussi. En revanche aucun dosage n'a été précisé pour ces substances.

Trois personnes ont coché la case « *Autre* » mais sans apporter aucune précision supplémentaire.



Graph.11 : Stratégies d'utilisation des AINS par les patients en automédication.

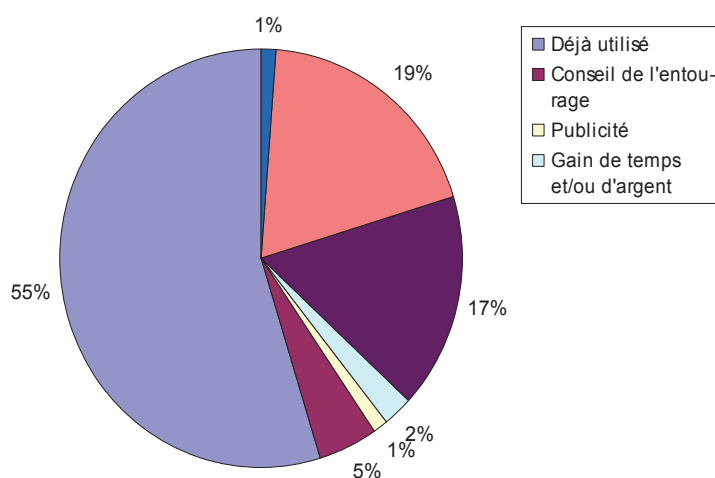
4.9 Motifs d'utilisation des AINS en automédication

Après avoir constaté les différentes utilisations que les patients peuvent faire des AINS de leur propre gré et leurs modalités de prise, nous nous intéressons maintenant aux facteurs qui poussent l'utilisateur à la consommation de tels produits.

Si la notion de connaissance du médicament en raison d'une utilisation antérieure ayant apporté satisfaction est très largement majoritaire (mentionnée dans 46 questionnaires), le conseil du pharmacien arrive en deuxième position (dans 16 questionnaires) suivi de la notion d'une prescription antérieure du médecin (dans 14 questionnaires).

Le conseil de l'entourage est évoqué dans 4 cas, le gain de temps et/ou d'argent dans 2 cas et la publicité dans 1 seul cas. Les professionnels de Santé restent les piliers d'une automédication responsable.

La mention « Autre » a été cochée une fois, le patient a alors précisé que cette prise se faisait « avec accord du médecin ».



Graph.12. : Motifs d'utilisation des AINS par les patients dans le cadre de l'automédication.

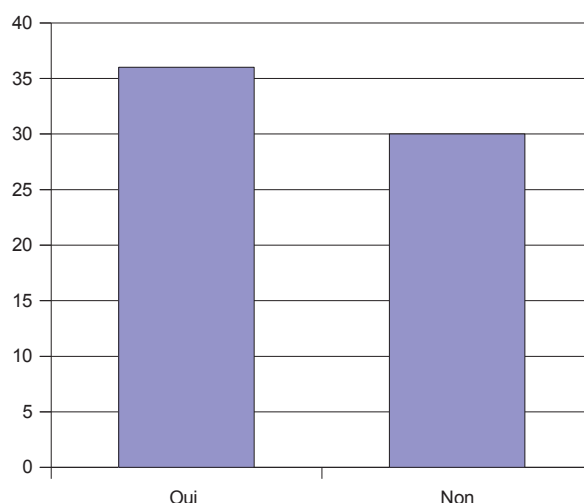
86 réponses ont été obtenues à cette question puisque certains patients ont mentionné plusieurs items. Lorsque plusieurs items ont été cochés à cette réponse, ils sont dans douze cas au nombre de deux. Dans tous les cas l'item « Déjà utilisé » est coché. Dans 4 questionnaires les patients évoquent qu'ils l'utilisent parce que le médecin l'a déjà prescrit et qu'ils le connaissent et 4 questionnaires affirment que le pharmacien l'a déjà conseillé et que par conséquent le produit est connu et a apporté satisfaction. Un questionnaire mentionne à la fois une prescription médicale antérieure, un conseil du pharmacien et une connaissance du produit (forme locale).

Deux questionnaires mentionnent un conseil de l'entourage en plus d'une connaissance du produit et deux autres questionnaires affirment que le produit est connu et qu'il est de plus source d'un gain de temps et/ou d'argent.

4.10 État de Santé et traitements de l'utilisateur d'AINS

Cette question constitue l'une des plus grandes limites de notre étude. La question porte sur l'état de Santé et les traitements de l'utilisateur du médicament. Les AINS étant source de très nombreux interactions médicamenteuses et effets indésirables, il est primordial de savoir si les patients suivent un traitement au long cours, notamment pour les personnes âgées.

Dans la majeure partie des cas le patient n'a pas mentionné au personnel pharmaceutique son traitement habituel, et pourtant la case « oui » de cette question (« Lors de cet achat, avez-vous précisé à votre pharmacien vos problèmes de santé et/ou traitements habituels ? ») a dans la plupart des cas été cochée. C'est bien le personnel de la pharmacie qui a posé la question, le patient n'ayant rien dit spontanément.

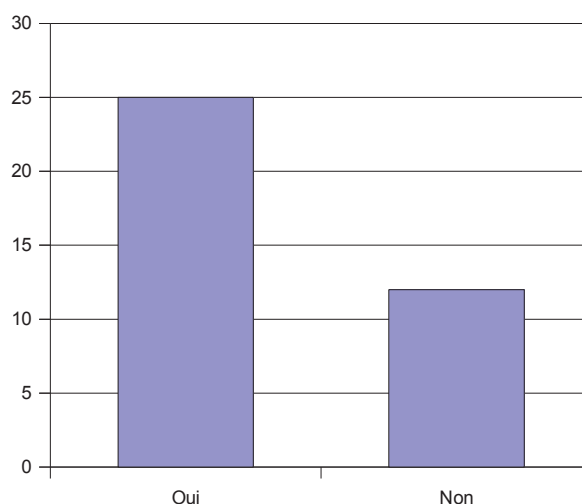


Graph.13.: Réponses à la question : « Avez-vous précisé vos problèmes de santé et/ou traitements habituels à votre pharmacien lors de votre achat? »

Sur les 66 réponses obtenues à cette question, 36 personnes ont coché « oui » contre 30 « non ». En revanche ces résultats ne sont pas du tout représentatifs de la situation réelle au comptoir.

La deuxième partie de la question (« Si NON, vous les a-t-il demandés? ») concerne uniquement les 30 personnes ayant répondu « non » à la question précédente. Alors que 30 « non » ont été obtenus à cette première question, 37 réponses ont été recueillies dans la deuxième partie, ce qui montre bien le dysfonctionnement de la question.

Sur cette deuxième partie, 25 personnes ont répondu « *oui* » contre 12 pour « *non* ». Là encore les résultats ne sont pas représentatifs de la réalité. Il ne sera donc pas possible de conclure à cette question. Ce qui est cependant sûr en pratique, c'est que très peu de patients évoquent leurs traitements et/ou pathologies lors d'achats de médicaments hors prescription. Il convient donc au pharmacien de poser les bonnes questions.



Graph.14 : Réponses à la question : « Si NON, vous les a-t-il demandés ? »

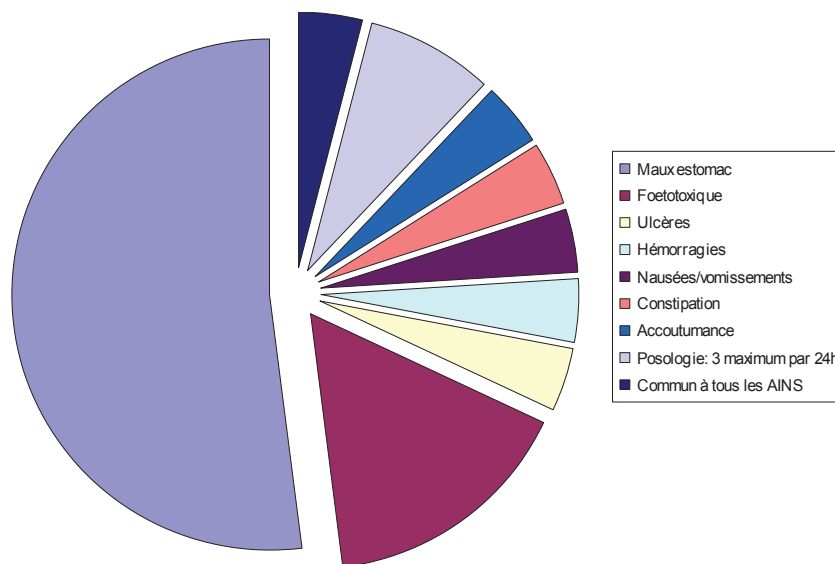
4.11 Effets indésirables médicamenteux

La dernière question de notre étude porte sur la connaissance des effets indésirables des AINS chez les patients effectuant un tel achat de leur plein gré.

69 réponses ont été obtenues à cette question. 31 patients affirment connaître les effets indésirables de cette classe alors que seuls 20 patients en ont mentionné quelques uns.

38 patients avouent ne pas les connaître. Et pourtant, quasiment aucun ne pose au pharmacien la question des effets indésirables après avoir rempli ce questionnaire.

Les effets indésirables digestifs sont de loin les plus connus, évoqués dans 13 questionnaires, soit 52% des effets indésirables ici mentionnés. La notion de contre-indication chez la femme enceinte semble elle aussi relativement bien connue, mentionnée dans 4 des 69 réponses.



Graph.15 : Répartition des effets indésirables évoqués par les patients concernant les AINS.

La posologie (3 comprimés par jour maximum) a été indiquée dans 2 questionnaires. Les ulcères, hémorragies, nausées et vomissements, constipation et accoutumance ont chacun été indiqués dans un questionnaire.

Un patient mentionne que ces effets indésirables sont des effets de classe, communs à tous les AINS.

La notion d'espacement des prises et de lecture de la notice ont aussi été chacun inscrits dans un questionnaire.

Les patients qui achètent plus de trois boîtes d'AINS par mois n'ont dans aucun cas mentionné d'effets indésirables et disent ne pas les connaître.

5 Discussion:

Les AINS sont une classe médicamenteuse très utilisée dans la prise en charge de phénomènes inflammatoires et/ou douloureux et/ou fébriles. Bien que souvent utilisés dans le cadre de prescriptions médicales, certaines molécules peuvent aussi être dispensées par le pharmacien dans le cadre de l'automédication. Le but de notre étude était de déterminer le profil des patients et les utilisations de ces molécules lorsqu'elles sont acquises en dehors de toute prescription. L'objectif était aussi de voir si les données localement recueillies sont en accord avec les données nationales. (17)

Dans cette étude, il a pu être constaté que ce sont majoritairement les femmes qui achètent des AINS hors prescription auprès des pharmaciens. Cela confirme les données

nationales selon lesquelles les femmes sont les principales pratiquantes de l'automédication. (18)

Bien qu'utilisatrices, l'intégralité de ces achats ne leur est pas destinée. En effet, il semble que les achats effectués par les femmes soient répartis entre ceux qui sont à leur profit et ceux qui sont destinés à leur conjoint et/ou leurs enfants. Ce n'est donc pas toujours la personne consommant le médicament qui vient l'acquérir.

De plus les femmes jeunes sont les plus concernées par ce type d'achat. Dans notre étude, la tranche d'âge moyenne de 25 à 45 ans est largement majoritaire, surtout dans la population féminine. Les données nationales (18) estimaient que les femmes jeunes étaient le public de prédilection de l'automédication en général, donnée qui semble confirmée dans le cas précis de l'automédication par AINS, du moins à l'échelle locale. Il apparaît en effet que ce sont bien les jeunes femmes qui effectuent principalement des achats en automédication, tranches d'âge qui représentent la majorité de la population active. Notre étude ne permet cependant pas d'affirmer s'il s'agit d'une population active et/ou ayant fait des études.

Si les hommes semblent un peu moins adeptes de l'automédication, certains en revanche n'hésitent pas à y recourir essentiellement dans le cadre de douleurs musculaires et/ou articulaires. Notre étude montre que cela concerne plutôt des individus jeunes, peut-être ayant une activité professionnelle physique.

Bien que les sujets jeunes représentent la majeure partie de l'automédication par AINS, les individus plus âgés n'en sont cependant pas exclus. Il apparaît alors que les formes externes sont les plus plébiscitées. Cela peut s'expliquer par des affections et douleurs musculaires et articulaires fréquentes dans cette tranche d'âge. Cela est peut-être aussi le fruit du conseil pharmaceutique dans le but de soulager la douleur tout en s'affranchissant des multiples effets indésirables, dont la fréquence et la dangerosité sont particulièrement élevées chez la personne plus âgée. La voie locale n'induisant que très peu de passage systémique, les interactions médicamenteuses sont moins à craindre chez des sujets polypathologiques et polymédiqués.

Si sur le plan national une personne sur deux affirme ne pas se sentir assez informée pour soigner des enfants de son plein gré (17), ces données semblent confirmées à l'échelle locale.

Bien qu'il n'y ait pas de spécialité OTC stricte pour la prise en charge de la population

infantile, les spécialités à base d'ibuprofène en suspension buvable à destination des enfants sont cependant disponibles sans ordonnance. Dans notre étude, seule une maman a acheté une suspension d'ibuprofène pour son enfant. Cela pourrait donc traduire une certaine méfiance des parents quant au traitement des enfants, qui préfèrent bien souvent prendre un avis médical. L'automédication et le conseil du pharmacien ne sont généralement qu'une solution temporaire de soulagement dans l'attente d'une consultation médicale. La population infantile étant fragile et vulnérable, il est nécessaire d'encourager dans ce sens, de renforcer le rôle de conseil et d'inciter à la plus grande prudence.

S'agissant des laboratoires de produits à base d'AINS, trois gammes semblent se positionner comme leaders sur le marché de l'antalgie en automédication. Il s'agit en effet des marques Nurofen[®], Spedifen[®] et Advil[®], ce dernier étant bien connu du fait de certains conditionnements prescrits et remboursés par la Sécurité Sociale.

Si ces marques apparaissent comme relativement bien connues de la population, cela est en partie dû aux multiples campagnes publicitaires apparaissant dans les divers magazines, chaînes de télévision ou encore sur Internet. (84) Cependant si ces campagnes ont un impact important sur la connaissance de ces médicaments dans la population, seule une personne de notre étude affirme acheter ce médicament parce qu'elle en a vu une publicité.

A côté de cela, respectivement 42 % et 37 % des sujets interrogés dans notre étude disent acheter ce médicament parce que leur pharmacien leur a conseillé ou parce que le médecin leur a déjà prescrit. Si la tendance semble encline à l'automédication par AINS, il ressort que l'avis du médecin et/ou du pharmacien constitue un poids majeur dans cette décision. (79) Cela peut donc laisser penser à l'apparition d'une responsabilisation du patient vis-à-vis de l'automédication et d'une prise de conscience de la dangerosité potentielle des médicaments. Nombre d'entre eux affirment aussi acheter le produit parce qu'ils le connaissent déjà d'utilisations antérieures.

Cependant, il est probable que notre étude ne soit pas totalement représentative de la tendance générale sur ce point, sinon il paraîtrait légitime de s'interroger sur les stratégies des laboratoires qui dépensent des sommes considérables dans les moyens publicitaires s'il n'y avait pas de retour sur investissement. La guerre publicitaire menée par les différents laboratoires a pour objectif de positionner le produit et de renforcer l'image de marque.

Les motifs d'utilisation des AINS en automédication semblent dans notre étude

conformes aux indications de ces produits. Les maux de tête, la migraine, les douleurs musculaires, articulaires, menstruelles ou encore les douleurs dentaires en sont les principaux motifs. La fièvre en est aussi une utilisation, mais plus en retrait.

Globalement les indications préconisées pour ces produits semblent respectées. Ainsi, maux de tête, migraine, douleurs dentaires, musculaires, articulaires ou encore menstruelles font partie des indications principales des AINS commercialisés dans le cadre de l'automédication. Leur utilisation à visée de l'obtention d'une apyrexie nécessite cependant une plus grande vigilance, surtout chez l'enfant.

Ces anti-inflammatoires sont souvent utilisés en première intention dans ces indications, parfois dans un second temps après échec du paracétamol. Ces utilisations, y compris en première ligne, sont conformes aux recommandations préconisées pour ces molécules : « *Traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs, maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures, règles douloureuses* ». Le soulagement doit être rapide.

S'ils sont particulièrement efficaces dans ces pathologies, il est nécessaire de s'interroger sur leur rapport bénéfice/risque.

Dans les douleurs dentaires notamment, le bénéfice de l'action anti-inflammatoire et antalgique est à contre-balancer avec les complications infectieuses et le risque de faire flamber un abcès naissant. Dans le cadre de douleurs dentaires, il est préférable d'avoir recours au paracétamol en première intention, éventuellement associé à de la codéine en cas de douleur insuffisamment soulagée par le paracétamol seul. Le recours aux AINS, bien que très efficaces dans cette indication, doit être envisagé avec grande prudence et doit être évité en cas d'abcès infectieux. La prise en charge repose également sur la réalisation de bains de bouche pluriquotidiens.

Une prudence s'impose en cas de dispensation sur demande ou sur conseil d'un AINS en automédication quant au risque infectieux, notamment dentaire. Certaines pathologies à l'image de la varicelle ou encore des pathologies plus chroniques tels que des antécédents gastriques ou l'insuffisance rénale doivent impérativement être évoqués avec le patient.

Les AINS en automédication sont autorisés pour la prise en charge d'affections bénignes et aiguës. Les recommandations préconisent d'utiliser ces molécules toujours à la plus faible dose possible pour obtenir l'effet escompté et sur la durée la plus brève possible.

Ces modalités d'automédication sembleraient, selon notre étude, plutôt bien respectées puisqu'en grande majorité les patients disent ne les utiliser qu'occasionnellement.

Le nombre moyen de boîtes achetées mensuellement confirme cette tendance d'une utilisation ponctuelle puisque plus de 70 % de notre échantillon n'achètent pas plus d'une boîte par mois, même si certains sujets algiques ou migraineux en font une utilisation plus conséquente. Cependant même les sujets de notre étude indiquant acheter plus de trois boîtes par mois, ne disent utiliser le médicament que de façon occasionnelle. Il est donc difficile de conclure sur ces potentiels utilisateurs conséquents d'AINS.

S'agissant des dosages utilisés, les limites de notre étude la rendent peu informative sur ce point. Dans la pratique, c'est l'ibuprofène à 400mg qui est le plus fréquemment acheté par les patients.

Or les recommandations préconisent d'utiliser en première intention des spécialités dosées à 200mg d'ibuprofène et de réserver celles à 400mg aux situations où la douleur est insuffisamment soulagée par le recours aux formes à 200mg. Ces recommandations sont peu appliquées en pratique courante, et l'ibuprofène dosé à 400mg est le plus fréquemment utilisé par les patients adultes. Les formes dosées à 200mg sont généralement utilisées pour des adolescents.

Les recommandations actuelles sur l'automédication prônent d'utiliser les AINS à la plus faible dose sur la durée la plus courte possible. En pratique, il faut donc commencer par l'utilisation d'ibuprofène dosé à 200mg et n'avoir recours au dosage de 400mg uniquement en l'absence d'amélioration de la symptomatologie. Cette utilisation dans le cadre de l'automédication ne doit pas excéder 48h, délai au delà duquel une consultation médicale s'impose.

En pratique, l'utilisation des AINS dans le cadre de l'automédication n'est pas toujours conforme aux recommandations, particulièrement en terme de posologie. Le dosage de 400mg est le plus souvent utilisé, y compris en première intention. S'agissant de la durée d'utilisation préconisée il est difficile de tirer des conclusions en raison de l'absence de données certaines, mais les études tendent à laisser penser que ce délai de 48h est bien souvent dépassé par les patients.

S'agissant des effets indésirables de cette classe médicamenteuse, il apparaît en revanche une relative méconnaissance des patients.

L'image de ces médicaments disponibles sans ordonnance et faisant l'objet d'une publicité tend à en banaliser les effets secondaires et la notion de médicament. (84) Si dans le cadre général de l'automédication les patients ne précisent pas leurs pathologies chroniques et/ou traitements, ils le font encore moins lorsqu'ils s'agit des AINS. Pourtant, ces médicaments sont bien loin d'être anodins.

Les effets secondaires de ces médicaments sont assez méconnus des patients. De plus, la possibilité d'interactions médicamenteuses n'est même pas envisagée pour nombre d'entre eux. Ces constatations faites sur le terrain (mais non visibles par les résultats de notre questionnaire) et confirmées à plus grande échelle, viennent renforcer le rôle de pivot et de conseiller du pharmacien comme acteur de Santé. (79)

La recherche de contre-indications, de facteurs de risque de toxicité et de potentielles interactions médicamenteuses doit impérativement être effectuée par le personnel pharmaceutique devant toute sollicitation pour une dispensation d'AINS hors prescription médicale. Au moindre doute, il est préférable de détourner le patient de l'utilisation de ces molécules et de le diriger vers des médicaments dépourvus d'effets indésirables au vu de la physiopathologie du patient. L'utilisation du paracétamol seul ou en association avec la codéine peut par exemple constituer une bonne alternative à l'utilisation des AINS. Cette vigilance est particulièrement requise lorsqu'il s'agit de la population pédiatrique ou gériatrique.

Si les effets secondaires des AINS les mieux connus sont les troubles digestifs, quelques rappels et conseils s'imposent lors de la délivrance.

Il semble en effet primordial pour le pharmacien de bien insister sur la nécessité de prendre le médicament au cours des repas, ou à défaut d'accompagner la prise d'alimentation afin de ne pas le prendre le ventre vide. A ce niveau, se pose aussi la question du conseil associé d'un Inhibiteur de la Pompe à Proton. Si cette démarche n'est pas systématique, elle devrait en revanche être envisagée chez des sujets à risque, notamment ceux qui sont polymédiqués (et qui ont donc un estomac fragilisé) et/ou qui présentent des antécédents digestifs.

Au vu des résultats, il semble nécessaire pour le pharmacien de renforcer son rôle d'éducation thérapeutique auprès du patient dans le cadre de ses missions de Santé Publique et de protection de la Santé. Si nombre de patients pensent connaître les effets indésirables de

cette classe médicamenteuse, très peu en revanche ont pu en citer quelques uns. Les problèmes digestifs semblent les seuls effets indésirables connus des patients, connaissance retrouvée aussi bien aux échelles locales que nationales.

Devant les risques encourus pour le futur enfant, le pharmacien a un rôle majeur d'éducation thérapeutique pour la femme enceinte et de prévention des accidents iatrogènes. En fonction du type de patient, il serait nécessaire que le pharmacien informe le sujet des effets indésirables les plus probables et/ou les plus graves et lui présente les éventuels signes annonciateurs.

6 Conclusion:

Cette étude mise en place localement a permis de cerner les points faibles et les points forts des AINS disponibles en vente libre. Les résultats semblent plutôt concordants avec ceux établis à plus grande échelle.

Si les spécialités, indications et modalités d'utilisation semblent à peu près connues des patients, en revanche les notions d'effets indésirables et de iatrogénie le sont manifestement beaucoup moins. C'est sur ce point que le pharmacien doit faire valoir sa compétence en tant que professionnel de Santé.

Ses rôles d'accompagnement, de conseiller et d'éducation thérapeutique doivent s'exercer pleinement lors de la dispensation de tels produits, particulièrement lorsqu'il s'agit de sujets vulnérables. Il est donc primordial de recueillir des informations sur les destinataires du médicaments ainsi que sur ses problèmes de santé et traitements afin de détecter d'éventuelles interactions médicamenteuses.

Afin de limiter la iatrogénie et d'améliorer les connaissances des patients vis-à-vis des médicaments accessibles en automédication ainsi que d'accompagner les pharmaciens dans leur dispensation, le Cespharm en collaboration avec l'ANSM a établi des brochures d'informations et de sensibilisation à destination des patients et des professionnels de santé.

Ainsi, au vu des connaissances et lacunes détectées dans cette étude, les résultats de l'enquête nous ont amenés à établir une aide à la délivrance des AINS en automédication destinée aux professionnels de Santé habilités à effectuer de tels actes. Cela permet de cibler les points clés de cette dispensation.

- Identifier clairement le destinataire du produit (sexe, âge notamment)
- S'enquérir de l'indication et de son contexte
- Rechercher des contre-indications à l'utilisation des AINS, notamment présence ou antécédent d'ulcère gastro-duodéal ou d'hémorragie digestive, *Helicobacter pylori*, pathologies chroniques
- Rechercher par interrogatoire ou consultation du DP d'éventuelles interactions médicamenteuses. Être prudent notamment vis-à-vis de l'association de plusieurs anti-inflammatoires. Cette mesure doit être renforcée chez les sujets âgés.
- Rappeler les modalités d'utilisation de ces produits : posologies, prise au cours des repas, éventuelle association à un IPP
- Insister sur la nécessité de ne pas augmenter les doses d'AINS et informer qu'à défaut de soulagement il est possible d'y associer du paracétamol
- Proposer au patient un plan de prise en cas d'alternance avec le paracétamol : AINS au moment des repas et paracétamol dans les intervalles libres
- Identifier clairement au patient les noms de marques des autres AINS disponibles en automédication afin d'éviter les associations incongrues, involontaires et néfastes de plusieurs AINS
- Insister sur le caractère temporaire de l'utilisation des AINS et la nécessité de prendre un avis médical en cas de persistance des symptômes au delà de 48h
- Informer le patient des effets indésirables les plus fréquents (ou ceux dont le risque est le plus élevé en fonction du contexte patient)
- Rappeler le caractère non anodin de ces médicaments
- Ne pas recourir aux AINS chez l'enfant sans l'avis d'un professionnel de Santé
- Prudence quant aux épisodes infectieux : proscrire l'utilisation des AINS en cas d'abcès dentaires, rechercher systématiquement un contage avec la varicelle chez l'enfant
- Chez les sujets jeunes, rappeler la contre-indication de ces produits au cours de la grossesse
- Chez les sportifs, rappeler les règles de base relatives à l'automédication en général et

les risques de positivité des tests anti-dopages par la prise de substances exogènes, particulièrement avec les AINS

- Ne pas prendre d'AINS pour masquer une douleur persistante ou en prévention d'un effort ponctuel ou répété
- Conseiller au patient de toujours avertir les différents professionnels de Santé qu'il rencontre de ses problèmes de santé et traitements, y compris ceux pris en automédication

Ces recommandations s'appliquent aux AINS accessibles en dehors de toute prescription médicale. Le développement des AINS et l'avènement des anti-COX-2 sélectifs pourraient conduire à l'apparition de nouvelles molécules anti-inflammatoires sur le marché de l'automédication.

CONCLUSION

L'efficacité des AINS dans de nombreux domaines n'est plus à prouver. La triple performance antalgique, antipyrétique et anti-inflammatoire fait de cette classe médicamenteuse l'une des plus complète sur le plan thérapeutique.

Les bénéfices des AINS sont fréquemment appréciés dans des pathologies multiples et variées. Ces aptitudes les ont positionnés comme médicaments de choix dans la prise en charge de la douleur à un moment où l'automédication se développe. La population française paraît de plus en plus encline à la prise en charge des pathologies bénignes par le biais de l'automédication.

Si cette pratique semble favorable, elle n'est cependant pas dénuée de risques. Les produits utilisés restent des médicaments contenant des substances actives et donc potentiellement dangereux.

Les AINS constituent en effet une classe thérapeutique très efficace mais aussi potentiellement redoutable en raison de la multiplicité de leurs effets indésirables et interactions médicamenteuses. Leur double statut comme médicament de prescription et médicaments OTC n'a fait qu'accroître leur intérêt.

C'est pourquoi le développement de l'automédication, notamment par AINS, ne fait que renforcer le rôle du pharmacien dans ses missions de conseil, de prévention et de protection de la Santé Publique. En raison des risques liés à l'utilisation des médicaments en dehors de tout avis médical, la plus grande vigilance est requise de la part des personnes habilitées à effectuer de telles dispensations. La relative méconnaissance de ces médicaments dans la population générale et l'impact grandissant des campagnes publicitaires en faveur des médicaments OTC nécessite donc de redoubler de vigilance.

Les résultats de notre étude menée à l'échelle locale et les résultats nationaux s'accordent: si les français, davantage attentifs à leur Santé, sont de plus en plus ouverts à l'automédication par AINS et semblent de mieux en mieux connaître les produits, de nombreux points restent cependant encore à clarifier.

C'est pourquoi, pour faire face à ces lacunes, les conclusions de notre étude nous ont permis

d'établir un guide d'accompagnement des professionnels de Santé délivrant des AINS dans le cadre de l'automédication afin d'améliorer les connaissances des patients et d'éviter les mésusages.

A l'heure où la France semble de plus en plus s'engager dans une politique de libéralisation de la Santé avec notamment l'idée de la vente de médicaments dans les grandes surfaces, l'avenir des AINS en automédication pourrait exploser dans les années à venir, laissant redouter les effets indésirables et hospitalisations qui pourraient découler de cette utilisation massive.

BIBLIOGRAPHIE

1. AINS.ppt - AINS-Dinan.pdf [Internet]. [cité 6 juill 2014]. Disponible sur: <http://ddata.over-blog.com/0/10/54/33/Iatrogenie/AINS-Dinan.pdf>
2. Professeur Flipo R-M, Laboratoire de Rhumatologie Appliquée. Les dangers des AINS [Internet]. [cité 22 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.labrha.com/ains-pr-flipo-dangers.aspx>
3. Le Moniteur des Pharmacies. 24 avr 2013;(298).
4. AFIPA. Qu'est ce que l'automédication ? [Internet]. [cité 9 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.afipa.org/Default.aspx?lid=1&rid=119&rvid=304>
5. AFIPA. Glossaire médicaments d'automédication [Internet]. [cité 9 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.afipa.org/Default.aspx?lid=1&rid=119&rvid=386>
6. Code de la santé publique - Article R5121-202 | Legifrance [Internet]. [cité 9 juill 2014]. Disponible sur: http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=C9D16D0FDB274880470FB87215C72C52.tpdjo05v_1?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006914975&dateTexte=&categorieLien=cid
7. Bérard S, Clausener M. L'automédication plébiscitée par les français - Le Moniteur des pharmacies. 1 juin 2013;(2986):8-9.
8. Douhkan D. Le libre accès, cinq ans déjà ! 6 juin 2013;1-2.
9. Guardiola I. Quel avenir pour l'automédication ? 19 janv 2013;Cahier 1(2966):28-33.
10. EurekaSanté - L'information médicale grand public de référence - EurekaSante.fr par VIDAL [Internet]. [cité 10 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.eurekasante.fr/>
11. Muster D. Médicaments de l'inflammation. EMC - Stomatologie. mars 2005;1(1):21-29.
12. Leyser S. Les Dangers de la prise d'ibuprofène en automédication: rôle et conseil du pharmacien d'officine [Thèse d'exercice]. [Tours, France]: Université François-Rabelais; 2011.
13. Faure S. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les Actualités Pharmaceutiques. oct 2009;(489):53-58.
14. Bannwarth B. Traitements anti-inflammatoires. Place des AINS classiques et des coxibs. EMC - Médecine. oct 2005;2(5):524-531.
15. Jöhr M, Berger T-M, Ruesch S. Choix de l'analgésie systémique selon le terrain. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. juin 2007;26(6):546-553.
16. Microsoft PowerPoint - Baromètre Afipa 2013 produits du marché du selfcare - VF -

- 20140122142807_Barometre_Afipa_2013_produits_du_marche_du_selfcare_2013.pdf [Internet]. [cité 10 juill 2014]. Disponible sur: http://www.afipa.org/fichiers/20140122142807_Barometre_Afipa_2013_produits_du_marche_du_selfcare_2013.pdf
17. AFIPA. Information et automédication. 2001 mai.
 18. Perception des médicaments et des enjeux de santé par les Français - septembre 2013 - 2013.09.27-medicament.pdf [Internet]. [cité 10 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.tns-sofres.com/sites/default/files/2013.09.27-medicament.pdf>
 19. Simon L. Le renouveau de l'automédication. juin 2013;(1251):16-20.
 20. Liste des médicaments allopathiques en accès direct juin 2014 - fc8ee9455e5befe2713f429f8e15de99.pdf [Internet]. [cité 20 juill 2014]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/fc8ee9455e5befe2713f429f8e15de99.pdf
 21. Etude PITCH. BMH. 2008;(337).
 22. (Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine, février 2006, vol. 160, n° 2, p. 197-202). fièvre du jeune enfant : l'alternance des traitements constituerait la meilleure approche - Des réponses à vos questions sur votre maladie [Internet]. [cité 25 avr 2014]. Disponible sur: <http://sante-guerir.notrefamille.com/sante-a-z/fievre-du-jeune-enfant-l-alternance-des-traitements-constituerait-la-meilleure-approche-o65376.html>
 23. Prise en Charge Symptomatique de la Fièvre du Jeune Enfant [Internet]. 2004 [cité 20 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.sf-pediatrie.com/recommandation/prise-en-charge-symptomatique-de-la-fi%C3%A8vre-du-jeune-enfant>
 24. Mautrait C, Raoult R. Les Interactions Médicamenteuses. 4ème édition. Wolters Kluwer France;
 25. Laroche M-L, Boqueho S, Vallejo C, Nouaille Y, Godard S, Merle L. Effets indésirables médicamenteux aux urgences : une étude prospective au CHU de Limoges. Journal Européen des Urgences. juin 2008;21(2):64-69.
 26. AFCl, Quelques associations formellement contre-indiquées [Internet]. [cité 28 avr 2014]. Disponible sur: <http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/documents/pharmacovigilance/afci.pdf>
 27. Merle V, Thiéfin G, Czernichow P. Épidémiologie des complications gastro-duodénales associées aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Gastroentérologie Clinique et Biologique. avr 2004;28, Supplement 2:27-36.
 28. Noémie a mal à la tête - Le Moniteur des Pharmacies Formation n°2977. 30 mars 2013;Cahier 2(2977):5.
 29. « Ce n'est pas la même chose... » - Le Moniteur des Pharmacies Formation n°2977. 30 mars 2013;(Cahier 2):5.
 30. Flipo R-M. Conséquences de l'association anti-inflammatoires non stéroïdiens et aspirine

- à visée cardiovasculaire chez le sujet âgé. *Revue du Rhumatisme*. déc 2004;71, Supplément 6:S173-S178.
31. Badid C, Chambrier C, Aouifi A, Boucaud C, Boulétreau P. Anti-inflammatoire non stéroïdien et inhibiteur de l'enzyme de conversion : association dangereuse en période postopératoire. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 1997;16(1):55-57.
 32. Barré E, Bisseux L, Chiadmi F, Toledano A, Cisternino S, Schlatter J, et al. Interactions médicamenteuses dans une population âgée: Étude prospective de leur fréquence et de leur gravité auprès de 56 malades. *La Presse Médicale*. juill 2005;34(12):837-841.
 33. Thériaque [Internet]. [cité 2 mai 2014]. Disponible sur: http://www.theriaque.org/apps/interaction/itr_ordonnance.php
 34. Dictionnaire Vidal. 2014^e éd.
 35. Merle V, Thiéfin G, Czernichow P. Épidémiologie des complications gastro-duodénales associées aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. avr 2004;28, Supplement 2:27-36.
 36. Bigard M-A, Pelletier A-L. Complications œsophagiennes des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. avr 2004;28, Supplement 2:58-61.
 37. Faucheron J-L, Sani R, Zeid M, Duprez D, Rolachon A. Sténoses iléale et coliques droites dues à la prise prolongée d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. oct 2006;30(10, Part 1):1221-1223.
 38. Durieux S, Rozenberg S, Bourgeois P. Complications de la maladie diverticulaire colique au cours de la polyarthrite rhumatoïde: sept observations. *La Revue de Médecine Interne*. janv 1999;20(1):50-53.
 39. Le Parc J-M, Jeandel C, Hillon P, Gay B. Enquête image: une étude observationnelle sur les prescriptions d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et de gastroprotecteurs. Évaluation des modes de prescription selon le profil des patients. *Revue du Rhumatisme*. déc 2004;71, Supplement 6:S157-S160.
 40. Fuzier R, Maguès J-P, Dupuis E, Pomiès S, Segui S, Sénard J-M. Inhibiteurs de la pompe à protons : impact d'une évaluation des pratiques professionnelles sur la pertinence des prescriptions. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. nov 2011;30(11):814-818.
 41. Chaussade S, Avouac B, Vicaut E. Quel est l'impact des complications cardiovasculaires et rénales sur le rapport bénéfice/risque digestif des AINS? *La Presse Médicale*. sept 2006;35, Supplement 1:61-68.
 42. Révisions des recommandations françaises sur la prise en charge de l'infection à *Helicobacter pylori* - Groupe d'Etudes Français des *Helicobacter* [Internet]. [cité 21 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.helicobacter.fr/images/article%20recommandations%20hepatogastro.pdf>
 43. Thiéfin G, Jolly D. Impact de l'infection à *Helicobacter pylori* sur le risque de

- complications gastro-duodénales des traitements anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. avr 2004;28, Supplement 2:45-57.
44. Dupas J-L, Grigy C. Traitements curatif et préventif des ulcères gastro-duodénaux induits par les AINS. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. avr 2004;28, Supplement 2:77-83.
 45. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Complications rénales des anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Revue du Rhumatisme*. déc 2004;71, Supplement 6:S167-S172.
 46. Muster D. Médicaments de l'inflammation. *EMC - Stomatologie*. mars 2005;1(1):21-29.
 47. Une fatigue inexplicée - *Le Moniteur des Pharmacies Formation* n°2977. 30 mars 2013;Cahier 2(2977):5.
 48. Badid C, Chambrier C, Aouifi A, Boucaud C, Boulétreau P. Anti-inflammatoire non stéroïdien et inhibiteur de l'enzyme de conversion : association dangereuse en période postopératoire. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 1997;16(1):55-57.
 49. Flipo R-M, Héloire F, Deray G. Quelles informations délivrer au patient sur le risque cardiovasculaire et rénal des AINS? *La Presse Médicale*. sept 2006;35, Supplement 1:69-72.
 50. Valat J-P, Deray G, Héloire F. Y a-t-il des différences de tolérance cardiovasculaire entre AINS classiques et coxibs? *La Presse Médicale*. sept 2006;35, Supplement 1:25-34.
 51. Lelong H, Ly C, Blacher J. Risque cardiovasculaire des anti-inflammatoires non stéroïdiens: Cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Médecine des Maladies Métaboliques*. févr 2012;6(1):19-24.
 52. Deray G. Effets rénaux et cardiovasculaires des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des coxibs. *La Presse Médicale*. avr 2004;33(7):483-489.
 53. Verlhac B. Anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les sujets âgés et accidents iatrogéniques : les points importants à retenir. *Revue du Rhumatisme*. déc 2004;71, Supplement 6:S179-S182.
 54. Flipo R-M. Les AINS sont-ils susceptibles de compromettre l'efficacité cardiopréventive de l'aspirine? *La Presse Médicale*. sept 2006;35, Supplement 1:53-60.
 55. Soubrier M, Rosenbaum D, Tatar Z, Lahaye C, Dubost J-J, Mathieu S. Anti-inflammatoires non stéroïdiens et vaisseaux. *Revue du Rhumatisme*. mai 2013;80(3):204-208.
 56. CHUPS Jussieu. FMPMC-PS - Pharmacologie - DCEM1 [Internet]. [cité 25 avr 2014]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/endocrino.html>
 57. Une fatigue inexplicée - *Le Moniteur des Pharmacies Formation* n°2977. 30 mars 2013; (Cahier 2):13.
 58. Pipet A, Colas H, Wessel F, Magnan A. Réactions d'hypersensibilité aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez l'enfant. *Journal de Pédiatrie et de*

- Puériculture. oct 2012;25(5):249-254.
59. Pipet A, Colas H, Wessel F, Magnan A. Réactions d'hypersensibilité aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez l'enfant. Journal de Pédiatrie et de Puériculture. oct 2012;25(5):249-254.
 60. Ponvert C, Scheinmann P. Les réactions allergiques et pseudoallergiques aux antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. oct 2006;46(6):576-583.
 61. Raison-Peyron N. Hypersensibilité/Intolérance aux AINS : multiples aspects cliniques? Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. 2007;47, Supplement 2:S55-S59.
 62. Ducroix-Roubertou S, Pinet P, Genet C, Rogez JP, Denes E, Weinbreck P. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens compliquent les pyélonéphrites aiguës. Médecine et Maladies Infectieuses. juin 2008;38, Supplement 2:S114-S115.
 63. Rapport Groupe Varicelle - hcsp049r20070816_Varicelle.pdf [Internet]. [cité 25 avr 2014]. Disponible sur: http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcsp049r20070816_Varicelle.pdf
 64. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 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 - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2004 [cité 24 août 2014]. Disponible sur: <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>
 65. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Varicelle et zona: risque de complications cutanées graves avec les AINS [Internet]. 2013 [cité 24 août 2014]. Disponible sur: http://www.cbip.be/nIndex/PrintFolia/2013/P_F40F05E.cfm
 66. E.Pilly Maladies infectieuses et tropicales. 24ème édition. Alinea Plus; 2014.
 67. CHRU de Lille. Les anti-inflammatoires: attention à l'automédication ! [Internet]. [cité 25 avr 2014]. Disponible sur: <http://cap.chru-lille.fr/GP/magazines/97005.html>
 68. UNICANCER. Les chiffres du cancer en France [Internet]. [cité 25 avr 2014]. Disponible sur: <http://www.unicancer.fr/le-groupe-unicancer/les-chiffres-cles/les-chiffres-du-cancer-en-france>
 69. CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes). Anti-inflammatoires non stéroïdiens et grossesse [Internet]. [cité 25 avr 2014]. Disponible sur: http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=649
 70. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Rappel : pas d'AINS dès le 6ème mois de grossesse - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 2 mai 2014]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Rappel-pas-d-AINS->

des-le-6eme-mois-de-grossesse/

71. Nurofen. Dictionnaire Vidal. 2013^e éd.
72. AINS et stérilet [Internet]. [cité 25 avr 2014]. Disponible sur:
http://www.esculape.com/gynecologie/sterilet_ains.html
73. 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*. janv 2012;40(1):37-42.
74. Laure P. L'automédication du sportif. *Science & Sports*. sept 2011;26(4):236-241.
75. Vidal. Le guide Sport et Santé. Vidal Larousse; 2005. p.317-346 p.
76. Romand C. L'évolution de la communication des laboratoires pharmaceutiques [Thèse d'exercice]. [Grenoble, France]: Université Joseph Fourier; 2009.
77. Charte pour la communication sur internet des entreprises pharmaceutiques - Version 2010.pdf [Internet]. [cité 3 mai 2014]. Disponible sur:
http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/470cb24e4f4a65f36a0523546bc1a6a0.pdf
78. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. ANSM - Mars 2014 - V1 www.ansm.sante.fr 1/11 Charte pour la communication et la promotion des produits de santé (médicaments et dispositifs médicaux) sur Internet et le e-media. 2013.
79. AFIPA-Sofres. Enquête Information et automédication. 2001.
80. L'automédication: -immersion en communauté 2008.pdf [Internet]. [cité 3 mai 2014]. Disponible sur:
http://www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module4/immersion/archives/2007_2008/travaux/08_r_automedication.pdf
81. Laboratoire Reckitt Benckiser Health Care France. Bienvenue sur le site de Nurofen [Internet]. [cité 26 août 2014]. Disponible sur: <http://www.nurofen.fr/index.php>
82. Laboratoire Zambon. Spedifen [Internet]. [cité 26 août 2014]. Disponible sur:
<http://www.spedifen.fr/>
83. National Consumers League. Vision Santé [Internet]. [cité 21 sept 2014]. Disponible sur:
http://vision-sante.net/medicaments_en_vente_libre.html
84. Bahbah F, Zakher P, Wallet-Wodka D. Enquête libre accès 2012. UPMC Paris Université en collaboration avec AFIPA; 2012.

LISTE DES ANNEXES

- **ANNEXE I** : Liste des AINS disponibles en automédication
- **ANNEXE II** : Diffusion des règles universelles de l'automédication
- **ANNEXE III** : Liste des indications/pathologies/situations cliniques reconnues comme adaptées à un usage en PMF (ANSM)
- **ANNEXE IV** : Médicaments en accès direct : les 7 règles d'or de la médication officinale (ANSM)
- **ANNEXE V** : Toujours lire la notice de votre médicament : les 7 règles d'or (ANSM)
- **ANNEXE VI** : Ibuprofène en bref (ANSM)
- **ANNEXE VII** : Fiche d'aide à la dispensation de l'ibuprofène (ANSM)
- **ANNEXE VIII** : Réactions de photosensibilité aux AINS (ANSM)
- **ANNEXE IX** : Rappel des règles de bon usage des AINS (ANSM)
- **ANNEXE X** : Demande de visa de publicité pour les médicaments à usage humain (ANSM)
- **ANNEXE XI** : Questionnaire sur l'automédication par AINS

ANNEXE I

Liste des médicaments mise à jour : Jeudi 21 Mars 2013

- AINS : acéclofénac
 - [ACÉCLOFÉNAC EG](#) Générique
 - [ACÉCLOFÉNAC MYLAN](#) Générique
 - [CARTREX](#)
- AINS : acide méfénamique
 - [PONSTYL](#)
- AINS : acide niflumique
 - [NIFLURIL](#)
- AINS : acide tiaprofénique
 - [ACIDE TIAPROFÉNIQUE ARROW](#) Générique
 - [ACIDE TIAPROFÉNIQUE EG](#) Générique
 - [ACIDE TIAPROFÉNIQUE TEVA](#) Générique
 - [ACIDE TIAPROFÉNIQUE ZENTIVA](#) Générique
 - [FLANID](#) Générique
 - [SURGAM](#)
- AINS : alminoprofène
 - [MINALFÈNE](#)
- AINS : célécoxib
 - [CELEBREX](#)
- AINS : diclofénac
 - [DICLOFÉNAC ARROW](#) Générique
 - [DICLOFÉNAC CRISTERS](#) Générique
 - [DICLOFÉNAC EG](#) Générique
 - [DICLOFÉNAC MYLAN](#) Générique
 - [DICLOFÉNAC SANDOZ](#) Générique
 - [DICLOFÉNAC TEVA](#) Générique
 - [FLECTOR](#) granulés
 - [VOLTARÈNE comprimé et suppositoire](#)
 - [VOLTARÈNE injectable](#)
- AINS : étodolac
 - [LODINE](#)
- AINS : fénoprofène
 - [NALGÉSIC](#)
- AINS : flurbiprofène
 - [ANTADYS](#)
 - [CEBUTID](#)
 - [STREFEN](#)
- AINS : ibuprofène
 - [ADVIL 200 mg*](#)
 - [ADVIL 400 mg*](#)
 - [ADVIL Enfant et Nourrisson*](#)
 - [ADVILCAPS*](#)
 - [ADVILEFF*](#)
 - [ADVILTAB*](#)

- [ANTARÈNE 200 mg Générique*](#)
- [ANTARÈNE 400 mg Générique](#)
- [ANTARÈNE Enfant et Nourrisson Générique*](#)
- [BRUFEN](#)
- [ERGIX DOULEUR ET FIÈVRE*](#)
- [EXPANFEN Générique*](#)
- [GÉLUFÈNE*](#)
- [HÉMAGÈNE TAILLEUR*](#)
- [IBUPROFÈNE ACTAVIS 400 mg Générique](#)
- [IBUPROFÈNE ALMUS 200 mg Générique*](#)
- [IBUPROFÈNE ALMUS 400 mg Générique](#)
- [IBUPROFÈNE ARROW 200 mg Générique*](#)
- [IBUPROFÈNE ARROW 400 mg Générique](#)
- [IBUPROFÈNE ARROW CONSEIL Générique*](#)
- [IBUPROFÈNE BIOGARAN 200 mg Générique*](#)
- [IBUPROFÈNE BIOGARAN 400 mg Générique](#)
- [IBUPROFÈNE BIOGARAN CONSEIL Générique*](#)
- [IBUPROFÈNE CRISTERS 200 mg Générique*](#)
- [IBUPROFÈNE CRISTERS 400 mg Générique](#)
- [IBUPROFÈNE EG 200 mg Générique*](#)
- [IBUPROFÈNE EG 400 mg Générique](#)
- [IBUPROFÈNE EVOLUGEN 400 mg Générique](#)
- [IBUPROFÈNE ISOMED](#)
- [IBUPROFÈNE MYLAN 200 mg Générique*](#)
- [IBUPROFÈNE MYLAN 400 mg Générique](#)
- [IBUPROFÈNE NEPENTHES Générique](#)
- [IBUPROFÈNE RATIOPHARM 200 mg Générique*](#)
- [IBUPROFÈNE RATIOPHARM 400 mg Générique](#)
- [IBUPROFÈNE RATIOPHARM CONSEIL*](#)
- [IBUPROFÈNE RPG 400 mg Générique](#)
- [IBUPROFÈNE SANDOZ 200 mg Générique*](#)
- [IBUPROFÈNE SANDOZ 400 mg Générique](#)
- [IBUPROFÈNE SANDOZ CONSEIL Générique*](#)
- [IBUPROFÈNE TEVA 200 mg Générique*](#)
- [IBUPROFÈNE TEVA 400 mg Générique](#)
- [IBUPROFÈNE TEVA CONSEIL Générique*](#)
- [IBUPROFÈNE ZYDUS 200 mg Générique*](#)
- [IBUPROFÈNE ZYDUS FRANCE 200 mg*](#)
- [IBUPROFÈNE ZYDUS FRANCE 400 mg Générique](#)
- [IBUTABS Générique*](#)
- [INTRALGIS*](#)
- [NUREFLEX 200 mg*](#)
- [NUREFLEX 300 mg](#)
- [NUREFLEX 400 mg](#)
- [NUROFEN 200 mg*](#)
- [NUROFEN 400 mg*](#)
- [NUROFENFEM*](#)
- [NUROFENFLASH*](#)
- [NUROFENPRO Enfant et Nourrisson*](#)
- [NUROFENTABS*](#)

- [SPEDIFEN 200 mg*](#)
- [SPEDIFEN 400 mg*](#)
- [SPIFEN 200 mg*](#)
- [SPIFEN 400 mg](#)
- [UPFEN*](#)
- AINS : indométacine
 - [CHRONO-INDOCID](#)
 - [INDOCID](#)
- AINS : kétoprofène
 - [PROFÉNID injectable](#)
 - [TOPREC Adulte*](#)
- AINS : méloxicam
 - [MÉLOXICAM BIOGARAN](#) Générique
 - [MÉLOXICAM EG](#) Générique
 - [MÉLOXICAM PFIZER](#) Générique
 - [MÉLOXICAM TEVA](#) Générique
 - [MÉLOXICAM WINTHROP](#) Générique
 - [MOBIC](#)
- AINS : nabumétone
 - [NABUCOX](#)
- AINS : naproxène
 - [ALEVETABS](#)
 - [APRANAX](#)
 - [NAPROSYNE](#)
 - [NAPROXÈNE SODIQUE TEVA](#) Générique
- AINS : piroxicam
 - [BREXIN](#)
 - [CYCLADOL](#)
 - [FELDÈNE oral, rectal](#)
 - [PIROXICAM MYLAN](#) Générique
- AINS : sulindac
 - [ARTHROCINE](#)
- AINS : ténoxicam
 - [TILCOTIL](#)
- AINS et protecteur gastrique
 - [ARTOTEC](#)

* = Médicaments disponibles sans ordonnance

ANNEXE II

Diffusion des règles universelles de l'automédication

(Diffusion Internet Guide Santé)

<http://www.ulpmed.ustrasbg.fr/medecine/coursenligne/ecours/pharmaco/pdf/TDenLigne/Automédication2010.pdf> (diapo 29)

- 1) Tous les médicaments peuvent entraîner des incidents, voire des accidents. Une automédication non raisonnée et non informée augmente ce risque. N'hésitez pas à demander conseil à votre pharmacien ou à votre médecin.
- 2) Toute automédication doit être simple et de courte durée, 5 jours au plus. La persistance de troubles ou l'apparition de nouveaux troubles imposent l'arrêt du traitement et le recours au médecin.
- 3) L'automédication implique de se conformer strictement au mode d'emploi du médicament et de vérifier la date de validité inscrite sur la boîte.
- 4) Il faut proscrire toute automédication chez la femme enceinte ou allaitante, le nouveau-né et le jeune enfant.
- 5) Il faut toujours informer son médecin des médicaments pris en automédication.
- 6) Ne jamais ajouter une automédication à un traitement prescrit par un médecin, en l'absence d'information précise sur les interactions entre les médicaments.
- 7) L'alcool peut modifier l'efficacité de certains médicaments et également augmenter les risques d'incidents et d'accidents.
- 8) Les médicaments prescrits par un médecin ne doivent pas être conservés en vue d'une utilisation ultérieure.
- 9) Le médicament qui a si bien réussi à un membre de votre famille peut être sans effet, voire dangereux dans votre cas.
- 10) Les médicaments doivent être stockés à l'abri de la chaleur, de la lumière, de l'humidité et hors de portée des enfants.

LISTE DES INDICATIONS/PATHOLOGIES/SITUATIONS CLINIQUES RECONNUES COMME ADAPTEES A UN USAGE EN PMF

L'Annexe I de l'Avis aux Fabricants, paru au BO du 15/09/2005, répertorie la liste des indications ou situations cliniques pouvant relever d'une prise en charge autonome par le patient.

Dans le cadre de la mesure « Médicaments devant le comptoir des officines », une mise à jour de cette liste a été réalisée, sur la base des évaluations des demandes d'Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) réalisées par les Groupes de Travail Automédication (GTAM) et Prescription Médicale Facultative (PMF).

Cette mise à jour permet ainsi de définir les indications ou les situations cliniques reconnues comme adaptées à un usage en PMF, pour lesquelles la dispensation devant le comptoir des officines des médicaments disposant d'une AMM dans ces indications serait envisageable, sous réserve que, pour chaque spécialité, les critères d'éligibilité définis au préalable soient remplis.

1. Troubles cutanés

- Etats pelliculaires du cuir chevelu de l'adulte
- Poussées d'herpès labial localisé, appelé aussi "bouton de fièvre"
- Antiseptie ou nettoyage des petites plaies superficielles
- Piqûres d'orties, piqûres d'insectes, coup de soleil localisés
- Irritation de la peau, notamment en cas d'érythème fessier (fesses rouges) du nourrisson
- Chute de cheveux modérée (alopécie androgénétique) de l'adulte, homme ou femme
- Brûlures superficielles et peu étendues
- Acnés mineures
- Troubles de la sécrétion sudorale
- Irritation cutanée modérée
- Sécheresse cutanée accompagnant certaines dermatoses
- Fissures, gerçures, crevasses
- Verrues vulgaires (traitement local)
- Cors, durillons, œil-de-perdrix chez l'adulte
- Intertrigo inter-digito-plantaire
- Poux-Lentes
- Urticaire aigue localisée (démangeaisons, rougeurs, œdèmes)

2. Troubles oculaires

- Irritation conjonctivale isolée ou répétitive
- Sécheresse oculaire légère à modérée
- Traitement de l'irritation de l'œil (lavage oculaire)
- Conjonctivite allergique saisonnière ou non saisonnière

3. Troubles gastrointestinaux

- Diarrhées passagères (aiguës) chez l'adulte
- Ballonnement abdominal et flatulences
- Brûlures d'estomac, remontées acides
- Constipation occasionnelle de l'adulte

- Nausées et vomissements (sans fièvre)
- Troubles dyspeptiques (lenteur à la digestion, ballonnements)
- Crise hémorroïdaire
- Mal des transports
- Oxyures (petits vers blancs dans les selles)
- Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires

4. Troubles de la sphère oto-rhino-laryngologique (orl)

- Mal de gorge peu intense et sans fièvre,
- Irritations de la gorge.
- Sensations de nez bouché (obstruction nasale)
- Écoulement nasal clair
- Epistaxis (traitement d'appoint des saignements du nez occasionnels)
- Douleur de l'oreille en l'attente d'une consultation médicale
- Rhinite avec mouchage purulent, sans fièvre, sans douleur faciale et sans céphalée
- Rhinite allergique saisonnière ou non saisonnière (écoulement nasal clair, éternuements à répétition, démangeaison (prurit) nasale et/ou oculaire)
- Traitement au cours des rhumes de l'adulte : écoulement nasal clair, maux de tête et / ou fièvre, sensation de nez bouché

5. Troubles des voies aériennes supérieures

- Toux sèches et toux d'irritation (toux non productive gênante) d'apparition récente ou non chez l'adulte ou chez l'enfant de plus de 6 ans (traitement de courte durée)
- Difficultés d'expectoration (difficultés à rejeter en crachant les sécrétions bronchiques) chez l'adulte
- Troubles de la sécrétion bronchique (affections respiratoires récentes avec difficulté d'expectoration) chez l'adulte

Remarque : La prise en charge d'une toux chez l'enfant de moins de 6 ans nécessite un diagnostic ainsi qu'un suivi médical.

6. Troubles buccodentaires

- Petites plaies de la bouche
- Aphtes quand le nombre de poussées est inférieur à 4 par an
- Sècheresse buccale (hyposialies)
- Prévention de la carie dentaire
- Douleurs liées à la poussée dentaire
- Hygiène bucco-dentaire
- Gingivite chez l'adulte
- Soins postopératoires en stomatologie
- Traitement local d'appoint des infections de la bouche ou en soins après une intervention chirurgicale de la cavité buccale

7. Troubles gynécologiques

- Mycoses vulvo-vaginales
- Contraception locale, spermicides
- Toilettes, soins gynécologiques externes
- Règles douloureuses

8. Troubles d'origine circulatoire

- Manifestations fonctionnelles de l'insuffisance veino-lymphatique : jambes lourdes
- Traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire
- Traumatisme bénin : ecchymoses, contusions (coup, bleus bosses)

9. Troubles rhumatologiques

- Traitement d'appoint des œdèmes post-traumatiques
- Traitement local de courte durée en cas de traumatisme bénin: entorse (foulure), contusion
- Traitement symptomatique des poussées douloureuses de l'arthrose, après au moins un avis médical
- Traitement local d'appoint des douleurs d'origine musculaire et tendino-ligamentaire
- Crampes musculaires

10. Autres

Douleur

- Traitement symptomatique des affections douloureuses et/ou fébriles
- Médicament indiqué en cas de douleur et/ou fièvre telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures, règles douloureuses
- Migraine après au moins un avis médical

Addiction

- Sevrage tabagique / Abstinence temporaire au tabac

Troubles du sommeil

- Troubles mineurs du sommeil

Asthénie

- Fatigue passagère
- L'association d'un certain nombre des symptômes suivants peuvent évoquer un déficit en magnésium :
 - nervosité, irritabilité, anxiété légère, fatigue passagère, troubles mineurs du sommeil
 - manifestations d'anxiétés telles que spasmes digestifs ou palpitations (cœur sain)
 - crampes musculaires, fourmillements

L'apport du magnésium peut améliorer ces symptômes.

En l'absence d'amélioration de ces symptômes au bout d'un mois de traitement, il n'est pas utile de le poursuivre.

ANNEXE IV

Tous les médicaments...

... présentent des bénéfices mais aussi des risques. Un médicament est constitué d'une ou plusieurs substances actives destinées à guérir, soulager ou prévenir une (ou plusieurs) maladie(s) ou symptôme(s). Ce sont les effets bénéfiques du médicament. Les médicaments peuvent aussi être à l'origine d'effets indésirables. Ces effets sont plus ou moins fréquents et graves en fonction de la substance active, de son dosage mais aussi de votre cas personnel : votre âge, vos facteurs de risque, vos antécédents médicaux...

... sont strictement contrôlés. Avant sa commercialisation, tout médicament doit obtenir une autorisation délivrée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afsaps) : C'est l'Autorisation de Mise sur le Marché (ou AMM). Elle est une garantie de qualité, d'efficacité et de sécurité d'emploi. Puis, tout au long de sa vie, le médicament est soumis à un contrôle strict et une surveillance permanente.

La médication officinale : qu'est-ce que c'est ?

C'est la possibilité d'obtenir, en accès direct et sous le contrôle de votre pharmacien, certains médicaments...

... qui répondent aux mêmes exigences que les autres médicaments

Après l'évaluation de leurs bénéfices et de leurs risques par des experts médicaux et scientifiques de l'Afsaps, ils sont mis à votre disposition dans un espace réservé de la pharmacie. Même si, en règle générale, leurs risques sont faibles, ils ne sont jamais nuls.

... qui ne nécessitent pas de prescription médicale (ordonnance)

Cependant, vous devez suivre les mêmes règles de bon usage que pour un médicament qui serait prescrit par votre médecin. Respectez strictement la posologie (dose et fréquence des prises), la durée de traitement, ainsi que le mode d'administration, tels qu'indiqués dans la notice ou conseillés par votre pharmacien.

... qui sont adaptés à l'automédication

L'indication, le dosage, la taille de la boîte ainsi que la notice d'information ont été spécialement étudiés pour vous permettre de les utiliser sans consulter un médecin. Parmi ces médicaments de médication officinale, vous trouverez des médicaments d'homéopathie et des médicaments à base de plantes : demandez conseil à votre pharmacien.

... qui sont disponibles en pharmacie sous le contrôle du pharmacien d'officine. Même s'ils ne nécessitent pas d'ordonnance, vous pouvez ainsi bénéficier des conseils d'un professionnel du médicament. Si vous prenez déjà d'autres médicaments, il vérifiera également qu'il n'y a pas d'incompatibilité. Il est possible que votre pharmacien ne vous délivre pas le médicament que vous avez choisi devant le comptoir, considérant qu'un autre type de traitement est plus adapté à votre cas.

ATTENTION, UN COMPORTEMENT RESPONSABLE D'AUTOMÉDICATION EXCLUT :

- ◆ le recours systématique et abusif au contenu de l'armoire à pharmacie familiale en particulier, l'utilisation d'anciens médicaments prescrits (antibiotiques par exemple),
- ◆ l'utilisation de médicaments inconnus, conseillés ou transmis par la famille ou des amis, ou encore achetés sur Internet.

MÉDICATION OFFICINALE

Tout ce que vous devez savoir sur les médicaments en accès direct dans votre pharmacie

juin 2008



Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé



En savoir plus

Consultez le site Internet de l'Afsaps : www.afsaps.sante.fr

143/147, bd Anatole France - P-93285 Saint-Denis Cedex
tél. +33 (0) 1 55 87 30 00 - fax +33 (0) 1 55 87 30 12

Certains médicaments, dits de médication officinale, peuvent être disponibles directement dans un espace réservé de votre pharmacie. Ces médicaments, bien utilisés, vous permettront de traiter certains symptômes bien identifiés. Demandez toujours conseil à votre pharmacien d'officine.

les 7 règles d'or de la médication officinale

AVANT D'ACHETER UN MÉDICAMENT



RÈGLE N°1
Pour tout médicament pris devant le comptoir il est important de valider votre choix avec votre pharmacien d'officine.

- ◆ Il vous aidera dans le choix du médicament le mieux adapté à votre cas et vous informera sur la posologie, les indications, les contre-indications, les précautions d'emploi, les interactions et les effets indésirables éventuels.
- ◆ Pour vous aider à choisir le médicament, lisez les informations inscrites sur la boîte : l'indication, la ou les substance(s) active(s), le mode de prise, le nom des excipients qui peuvent nécessiter des précautions d'emploi chez certaines catégories de patients, le pictogramme qui alerte sur les risques liés à la conduite automobile...
- ◆ Des fiches informatives par type de symptômes sont également à votre disposition afin de vous permettre d'utiliser au mieux ces médicaments.



RÈGLE N°2
Soyez particulièrement vigilant(e) si :

- ◆ vous êtes enceinte, vous allaitez, vous êtes allergique à certains produits, vous êtes âgé(e), vous êtes atteint(e) d'une affection de longue durée (notamment maladie du foie, du cœur ou des reins, diabète). Demandez systématiquement conseil à votre pharmacien.
- ◆ De même, si vous choisissez un médicament pour votre enfant, demandez toujours l'avis de votre pharmacien qui pourra vous orienter, si nécessaire, vers une consultation médicale.

AVANT DE PRENDRE UN MÉDICAMENT



RÈGLE N°3
Lisez toujours la notice :

- ◆ la notice vous apporte des informations importantes pour utiliser votre médicament de la façon la plus efficace possible et dans les meilleures conditions de sécurité. C'est un document de référence qu'il faut lire avant de commencer votre traitement.
- ◆ Conservez toujours votre médicament et sa notice dans la boîte d'origine. La boîte assure non seulement la protection du médicament mais apporte également des informations importantes (date de péremption...).

AU COURS DU TRAITEMENT



RÈGLE N°4
Ne prenez pas de votre propre initiative plusieurs médicaments différents...

- ◆ car leurs effets peuvent se cumuler ou au contraire s'opposer. Si vous prenez déjà des médicaments (traitement ponctuel ou au long cours, comme les anticoagulants), signalez-le toujours à votre pharmacien.
- ◆ Le jeûne, l'alcool (bière, vin...), le tabac et certaines boissons (à base de plantes, jus de pamplemousse) modifient aussi l'effet de certains médicaments. Soyez vigilant(e) et adaptez votre mode de vie afin d'éviter ces interactions.



RÈGLE N°5
Respectez les doses par prise, l'intervalle entre les prises, le nombre de prises quotidiennes et la durée de votre traitement :

- ◆ Le médicament de médication officinale est conçu pour être utilisé à une dose et pendant une durée bien définies qui dépendent du symptôme traité. Ne dépassez pas la posologie (dose et fréquence des prises) et la durée de traitement indiquées par votre pharmacien et mentionnées dans la notice de votre médicament.



RÈGLE N°6
Si aucune amélioration n'intervient après quelques jours de traitement, si vos symptômes s'aggravent, s'ils se répètent fréquemment,

ou en cas de doute demandez l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien. Indiquez leur toujours les médicaments que vous avez pris de vous-même pour vous soulager.



RÈGLE N°7
Si vous présentez un événement indésirable (même mineur),

il est important de le signaler à votre médecin ou votre pharmacien qui prendra le cas échéant la décision d'en informer les autorités de santé. Il vous donnera la conduite à tenir pour votre traitement.

Conservez le médicament et sa notice dans la boîte d'origine : elle assure la protection du médicament et facilite aussi son identification.

En cas de doute N'hésitez pas à demander conseil à votre médecin ou à votre pharmacien : ils vous renseigneront !

En cas d'intoxication

Consultez le site :

www.centres-antipoison.net

Pour plus d'informations www.afssaps.sante.fr

Création et réalisation : AFSSAPS - Illustrations : Corinne L...

Toujours lire la notice de votre médicament

les 7 règles d'or

RÈGLE N°1



Respectez les indications

Un médicament est destiné à guérir, soulager ou prévenir une ou plusieurs maladie(s) bien précise(s) : ne donnez jamais un médicament qui vous a été prescrit à quelqu'un d'autre.

RÈGLE N°2



Ne prenez jamais certains médicaments en cas de contre-indications

Par exemple, si vous êtes enceinte, allergique...

RÈGLE N°3



Attention aux situations modifiant les conditions d'emploi

Prise d'autre(s) médicament(s), coexistence d'une autre maladie...

RÈGLE N°4



Adaptez votre mode de vie

Prenez garde à certains aliments ou boissons, en cas de conduite de véhicule...

RÈGLE N°5



Respectez les modalités de prise

Posologie (dose et fréquence des prises), durée de traitement, horaires par rapport aux repas...

RÈGLE N°6



Contactez votre médecin ou votre pharmacien en cas d'effet indésirable

RÈGLE N°7



Restez vigilant quel que soit le médicament que vous prenez

Médicament sur ordonnance, ou conseillé par votre pharmacien, ou encore acheté de votre propre initiative

afssaps 

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

ANNEXE VI

⚠ ATTENTION!

- Lisez toujours la notice et conservez-la avec le médicament, à l'intérieur de la boîte d'origine.
En cas de doute, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ne laissez pas ce médicament à la portée ni à la vue des enfants.
- En cas d'événement(s) indésirable(s), parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.



MÉDICAMENT :

CACHET DU PHARMACIEN

Pour plus d'informations www.afssaps.sante.fr



Ibuprofène en bref

Vous venez de vous procurer un médicament contenant de l'ibuprofène et disponible en accès direct dans votre pharmacie.

L'IBUPROFÈNE EST UN ANTI-INFLAMMATOIRE : IL SOULAGE LA DOULEUR ET PERMET DE FAIRE BAISSER LA FIÈVRE.



Les conseils de votre pharmacien sur ce médicament contenant de l'ibuprofène



Ne dépassez pas les doses indiquées dans la notice.



L'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes permet de minimiser la survenue d'effets indésirables.



En cas de persistance de la douleur plus de 5 jours ou de la fièvre plus de 3 jours ou en cas d'aggravation, ne continuez pas le traitement sans l'avis de votre médecin.



Attention particulièrement :

- ◆ Chez les femmes enceintes, l'ibuprofène est formellement contre-indiqué à partir du début du 6^{ème} mois de la grossesse.
- ◆ Ne prenez pas d'ibuprofène si vous avez des antécédents d'ulcère de l'estomac ou du duodénum, d'hémorragies digestives, d'allergie et/ou d'asthme liés à la prise d'ibuprofène ou d'autres anti-inflammatoires ou d'aspirine.
- ◆ Ne prenez pas d'ibuprofène sans avis médical si vous avez une maladie grave du cœur, du foie ou des reins et si vous souffrez d'hypertension artérielle, en particulier si vous êtes âgé(e).



Respectez toujours un intervalle d'au moins 6 heures entre les prises.



Vous ne devez jamais prendre en même temps un autre médicament contenant un anti-inflammatoire ou de l'aspirine.

Attention : de nombreux autres médicaments contiennent des anti-inflammatoires (ibuprofène ou apparentés) ou de l'aspirine (seuls ou associés à d'autres substances). Ils peuvent se présenter sous différents noms de marque, sous différentes formes et différents dosages. Lisez attentivement les notices des autres médicaments que vous prenez, afin de vous assurer de l'absence d'anti-inflammatoire et/ou d'aspirine.

Ibuprofène

Voici quelques questions à poser au patient et informations à lui donner :

Quel âge, quel poids, quelle situation particulière ?

- Adapter les doses en fonction de l'âge et du poids,
- Espacer les prises d'au moins 6 heures.
 - Dose maxi nourrisson (à partir de 3 mois)/enfant : 30 mg/kg/jour,
 - Dose maxi adulte ou enfant de plus de 40 kg : 1200 mg/jour (au-delà nécessité d'une consultation médicale).

Quelle douleur, quel symptôme, quel médicament ?

- Toujours faire préciser la nature et l'intensité de la douleur et/ou de la fièvre.
- Demander au patient s'il a déjà pris un médicament pour soulager sa douleur et/ou sa fièvre et, si oui, lequel.

Rappeler les contre-indications et mises en garde majeures (a fortiori dans le cadre d'un achat par anticipation)

CONTRE-INDICATIONS

- ◆ Antécédents (ulcère gastroduodéal, allergie et/ou asthme à l'ibuprofène, à un autre AINS ou à l'aspirine, antécédents hémorragiques, lupus érythémateux disséminé).
- ◆ Insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque (attention à la personne âgée).

**L'IBUPROFENE et TOUS LES AINS
sont contre-indiqués à partir du début
du 6^{ème} mois de grossesse (voir nota bene)**



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Pour toute information complémentaire, veuillez consulter les documents de référence

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- **Antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque (risque de rétention hydrosodée).**
- **Préciser au patient qu'il est nécessaire d'arrêter le traitement et de consulter un médecin en cas d'apparition de :**
 - symptômes digestifs inhabituels (en particulier saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement chez le patient présentant des antécédents gastro-intestinaux (surtout chez la personne âgée),
 - éruption cutanée, lésions des muqueuses ou tout signe d'hypersensibilité.
- **Association déconseillée avec l'aspirine, les autres AINS et les anticoagulants oraux.**
- **Chez l'enfant, éviter l'utilisation d'ibuprofène en cas de varicelle car celle-ci peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses de la peau et de tissus mous ; le rôle favorisant de l'ibuprofène dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il sera donc préférable de conseiller du paracétamol.**

NB :

1. **AFIN D'ÉVITER LES RISQUES DE SURDOSAGE**, vérifier que le patient ne prend pas d'autres médicaments contenant des AINS (y compris les coxibs) ou de l'aspirine.
2. **LA POSOLOGIE** doit être adaptée à la symptomatologie et la durée de traitement sera la plus courte possible.
3. **Toujours rappeler que :** au-delà de 5 mois de grossesse révolus (24 semaines d'aménorrhée) une femme enceinte ne doit en aucun cas prendre d'AINS car les effets sur l'enfant à naître peuvent avoir des conséquences graves notamment au plan cardio-pulmonaire et rénal et cela même après une seule prise. Le risque majeur est celui de mort in utero par fermeture du canal artériel.
En cas de prise par une femme enceinte de plus de 5 mois révolus, celle-ci doit en parler à son obstétricien pour qu'une surveillance adaptée soit proposée.
Il est en règle générale préférable de conseiller du paracétamol à une femme enceinte.
Par mesure de précaution, l'ibuprofène est à éviter en cas d'allaitement.

En savoir plus

Consultez le site Internet de l'Afssaps : www.afssaps.sante.fr

143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex
tél. +33 (0) 1 55 87 30 00 - fax +33 (0) 1 55 87 30 12

Lettre aux professionnels de santé**Pharmacovigilance**

Information destinée aux médecins généralistes, dermatologues, rhumatologues, médecins spécialistes en rééducation fonctionnelle et médecine du sport, pharmaciens, kinésithérapeutes et ostéopathes

**Gels de kétoprofène :
mesures visant à réduire le risque de photosensibilité**

Madame, Monsieur,

Dans une lettre aux professionnels de santé adressée le 15 novembre 2010, l'Afssaps rappelait les mesures visant à réduire le risque de photosensibilité lors de l'utilisation de gels de kétoprofène.

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) avait procédé à une évaluation scientifique des données concernant les médicaments à usage topique contenant du kétoprofène sur la base des cas de réactions de photosensibilité, et d'allergie associée à l'octocrylène (filtre UV). Elle avait conclu que les réactions de photosensibilité aux médicaments topiques contenant du kétoprofène étaient des réactions indésirables importantes mais que le rapport bénéfice/risque de ces médicaments reste néanmoins favorable.

Le 29 novembre 2010, la Commission Européenne a validé les conclusions de l'EMA concernant le maintien sur le marché des médicaments à usage topique contenant du kétoprofène, contre l'avis de l'Afssaps.

Cependant, le maintien de cette commercialisation s'accompagne d'une harmonisation européenne du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces spécialités, en particulier pour les rubriques 4.3 Contre indications, 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 Effets indésirables.

De plus, cette décision est associée à l'envoi 2 fois par an d'une information aux professionnels de santé concernant les mesures visant à réduire le risque de photosensibilité lors de l'utilisation de gels de kétoprofène.

Recommandations aux professionnels de santé

Les prescripteurs doivent strictement respecter les contre-indications lorsqu'ils prescrivent un médicament topique contenant du kétoprofène. Concernant le risque de photosensibilité, les ajouts aux contre-indications en vigueur en France depuis 2001 sont soulignés :

- Antécédent de réactions de photosensibilité,
- réactions d'hypersensibilité connues telles que des symptômes d'asthme et de rhinite allergique au kétoprofène, au fénofibrate, à l'acide tiaprofénique, à l'acide acétylsalicylique ou à d'autres AINS,
- antécédent d'allergie cutanée au kétoprofène à l'acide tiaprofénique, au fénofibrate, aux écrans anti-UV ou aux parfums,
- antécédent d'allergie à l'un des excipients,
- peau lésée, quelle que soit la lésion : dermatoses suintantes, eczéma, lésion infectée, brûlure ou plaie
- L'exposition au soleil, même en cas de soleil voilé, ainsi qu'aux rayonnements UV en solarium, doit être évitée pendant toute la durée du traitement et les deux semaines suivant son arrêt.

Les prescripteurs et les pharmaciens doivent rappeler aux patients l'importance de suivre les mesures préventives contre le risque de photosensibilité au cours d'un traitement par un topique de kétoprofène¹ :

- Procéder à un lavage soigneux et prolongé des mains après chaque utilisation du gel.
- Ne pas exposer les zones traitées au soleil, même voilé, ou aux UVA pendant toute la durée du traitement et deux semaines après son arrêt.
- Protéger les zones traitées du soleil par le port d'un vêtement.
- Ne pas appliquer les gels de kétoprofène sous pansement occlusif.

¹ Ces recommandations figurent dans le RCP français de tous les gels de kétoprofène depuis 2001, sauf la mention des réactions cutanées apparaissant après co-application de produits contenant de l'octocrylène ajoutée dans les RCP suite à la validation par la Commission européenne de l'avis du Comité des Médicaments à usage Humain (CHMP) de l'EMA

- Arrêter immédiatement le traitement en cas d'apparition d'une réaction cutanée y compris les réactions cutanées apparaissant après co-application de produits contenant de l'octocrylène.

En effet, lors de la réévaluation du rapport bénéfice/risque, un nouveau risque d'allergie associée survenant avec de l'octocrylène² a été identifié. L'application consécutive d'un produit contenant de l'octocrylène, chez des patients ayant développé une réaction de photoallergie au kétoprofène par le passé, a conduit dans plusieurs cas à l'apparition d'un nouvel épisode de photoallergie (en l'absence d'application concomitante d'un gel contenant du kétoprofène).

Informations complémentaires de sécurité

Le kétoprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). En France, le kétoprofène par voie topique est indiqué sous forme de gel en traumatologie bénigne et en rhumatologie. Les formes topiques de kétoprofène sont disponibles au sein de l'Union Européenne depuis 1978.

Les recommandations du CHMP font suite à l'évaluation des notifications d'effets indésirables cutanés parmi lesquels les réactions de photoallergie, survenues après application de formes topiques de kétoprofène. Ces réactions incluent des effets graves ayant conduit à l'hospitalisation des patients concernés. Le Comité a cependant estimé que, sur la base des informations disponibles, le bénéfice des formes topiques de kétoprofène restait néanmoins supérieur aux risques.

Dès leur lancement, il a été reconnu que les formes topiques de kétoprofène pouvaient induire des réactions d'allergie de contact dont la photoallergie.

Dans plusieurs Etats Membres, ceci a conduit à la mise en place de mesures, afin d'assurer une utilisation plus sûre des formes topiques de kétoprofène, telles que des mises à jour de l'information produit (résumé des caractéristiques du produit /notice), des communications auprès des professionnels de santé et l'ajout d'un pictogramme sur le conditionnement.

Ces mêmes mesures vont maintenant être mises en place de façon harmonisée dans tous les Etats Membres au sein de l'Union Européenne conjointement à des campagnes d'information régulièrement répétées sur l'utilisation adéquate des formes topiques de kétoprofène.

En outre, parmi d'autres mesures, le CHMP a notamment conditionné les AMM à la mise en place par les titulaires d'une étude de surveillance de la photodermatite de contact entraînant une hospitalisation en Europe avec une attention particulière portée au kétoprofène à usage local et autres AINS locaux, afin de clarifier l'incidence des réactions de photosensibilité sévères associées aux médicaments à usage local et afin d'évaluer les éventuelles séquelles.

L'impact des mesures de minimisation sera évalué par le CHMP après une période de trois ans, à compter de leur mise en place.

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à l'utilisation d'un gel de kétoprofène doit être déclaré par les professionnels de santé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de rattachement géographique (coordonnées disponibles sur le site internet de l'Afssaps, www.afssaps.fr, ou dans les premières pages du dictionnaire Vidal).

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, à l'assurance de ma considération distinguée.

Pr Dominique MARANINCHI
Directeur général de l'Afssaps

Gels de kétoprofène commercialisés en France et concernés par cette information :

KETUM 2,5 %, gel	KETOPROFENE RATIO 2,5%, gel
KETOPROFENE ARROW 2,5%, gel	KETOPROFENE RATIOPHARM 2,5%, gel
KETOPROFENE BGR 2,5%, gel	KETOPROFENE SANDOZ 2,5%, gel
KETOPROFENE BIOGARAN 2,5%, gel	KETOPROFENE TEVA 2,5%, gel
KETOPROFENE EG 2,5%, gel	KETOPROFENE TEVA SANTE 2,5%, gel
KETOPROFENE MYLAN PHARMA 2,5%, gel	

² L'octocrylène est une substance chimique utilisée comme filtre solaire appartenant à la famille des cinnamates et que l'on retrouve dans plusieurs produits d'hygiène et de cosmétique afin de ralentir leur photodégradation

ANNEXE IX



Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)¹

Juillet 2013

Messages clés

- Comme tous les médicaments, les AINS exposent à des effets indésirables pouvant être graves, en particulier gastro-intestinaux, cardio-vasculaires et rénaux.
- Le choix d'un AINS repose sur la prise en considération :
 - des facteurs de risque individuels du patient,
 - du profil de sécurité d'emploi propre à chaque AINS,
 - des préférences personnelles du patient.
- Il est recommandé de :
 - utiliser les AINS à la dose minimale efficace, pendant la durée la plus courte possible ;
 - en cas de douleur chronique, réévaluer régulièrement la nécessité et l'efficacité du traitement par AINS, qui n'est que symptomatique ;
 - ne pas associer deux AINS.
- Tous les AINS sont contre-indiqués en particulier en cas de :
 - ulcère gastro-duodéal évolutif,
 - antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (au moins 2 épisodes objectivés),
 - insuffisance hépatocellulaire sévère,
 - antécédents de saignement ou de perforation digestifs survenus sous AINS,
 - insuffisance cardiaque sévère,
 - insuffisance rénale sévère,
 - grossesse (voir ci-dessous).
- Certains AINS ont par ailleurs des contre-indications spécifiques en raison de leur profil de risque particulier :

Les coxibs et le diclofénac sont contre-indiqués en cas de :

 - cardiopathie ischémique avérée,
 - artériopathie périphérique,
 - antécédent d'accident vasculaire cérébral (dont accident ischémique transitoire).

L'étoricoxib est également contre-indiqué en cas d'hypertension artérielle non contrôlée.
- Femme enceinte
Tous les AINS sont contre-indiqués dès le début du 6^{ème} mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée)².
Les coxibs (célécoxib, étoricoxib, parécoxib) sont contre-indiqués pendant TOUTE la grossesse.
- Sujet âgé
Il est recommandé de prendre en compte le risque accru d'effets indésirables graves du fait des comorbidités fréquentes, de la polymédication qui expose à des risques d'interactions médicamenteuses et d'un terrain fragilisé.

¹ Cette information ne concerne pas les AINS utilisés par voie locale (gel, crème...)

² Rappel : Pas d'AINS dès le 6^{ème} mois de grossesse [http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/Rappel-pas-d-AINS-des-le-6eme-mois-de-grossesse/\(langage\)/fr-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/Rappel-pas-d-AINS-des-le-6eme-mois-de-grossesse/(langage)/fr-FR)

Les AINS, y compris l'aspirine, inhibent les isoformes 1 (COX-1) et 2 (COX-2) de la cyclo-oxygénase.

Les deux isoformes de la COX permettent schématiquement la synthèse de prostaglandines aux propriétés différentes :

- la COX-1 permet de synthétiser préférentiellement les prostaglandines participant à la protection de la muqueuse gastro-duodénale et à l'agrégation plaquettaire (effet pro-agrégant) ;
- la COX-2 permet de synthétiser préférentiellement les prostaglandines impliquées dans la réaction inflammatoire et dans l'agrégation plaquettaire (effet anti-agrégant) ;
- la COX-1 et la COX 2 sont aussi responsables de la synthèse de prostaglandines qui contribuent à la régulation de l'hémodynamique intrarénale, dans le but de maintenir la perfusion glomérulaire.

Le profil de sécurité d'emploi des AINS dépend du rapport d'affinité pour ces 2 isoformes. Une action préférentielle sur la COX-2 augmente le risque de complication cardio-vasculaire et une action préférentielle sur la COX-1 augmente le risque de complication au niveau du tube digestif.

Avant de prescrire

- Evaluer le risque digestif

Les facteurs de risque incluent : sujet âgé, antécédent de lésion gastro-intestinale (ulcère, hémorragie, perforation), comorbidité, certains médicaments.

Les AINS doivent être prescrits et utilisés avec prudence en cas d'antécédents de maladie inflammatoire chronique des intestins (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn).

- Evaluer le risque cardiovasculaire

Les AINS peuvent favoriser :

- une **réten**tion hydrosodée

Ce risque doit être pris en compte tout particulièrement chez les patients présentant des antécédents à type d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque, de dysfonctionnement ventriculaire gauche, d'œdèmes.

L'étoricoxib est associé à une hypertension artérielle plus fréquente et plus sévère qu'avec les autres AINS et est donc contre-indiqué chez les patients présentant une hypertension artérielle non contrôlée.

- une **faible augmentation du risque thrombotique artériel**, particulièrement à posologie élevée et lors d'utilisation au long cours.

En conséquence, une évaluation approfondie avant la décision de prescrire un AINS est nécessaire en cas de : hypertension artérielle non contrôlée, insuffisance cardiaque congestive, cardiopathie ischémique avérée, artériopathie périphérique et/ou pathologie vasculaire cérébrale, facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme...).

L'augmentation du risque cardiovasculaire sous coxib concerne plus particulièrement les sujets ayant des antécédents récents (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).

- Evaluer le risque rénal

Les AINS sont susceptibles d'induire une **insuffisance rénale aiguë** par inhibition de la synthèse des prostaglandines. Il convient donc d'être particulièrement attentif aux sujets ayant un risque d'hypovolémie, une altération de la fonction rénale, une insuffisance cardiaque non compensée ou des troubles hépatiques.

Les AINS sont déconseillés chez les sujets à risque d'insuffisance rénale fonctionnelle (sujet âgé, hypovolémique), sauf cas exceptionnel qui nécessite alors une surveillance biologique.

- Evaluer le risque global dans la population à risque des sujets âgés

Le risque accru d'effets indésirables, notamment d'hémorragie, de perforations digestives potentiellement fatales et d'insuffisance rénale, doit être pris en compte. Les comorbidités fréquentes et la polymédication qui expose à des risques d'interactions médicamenteuses sont des facteurs de risque.

Lors de la prescription

Le choix d'un AINS repose sur la prise en considération des profils de sécurité propres à chaque AINS, des facteurs de risque individuels du patient et de ses préférences.

- **Respecter les indications**
Tous les AINS n'ont pas les mêmes indications. Ces indications reflètent les pathologies dans lesquelles l'efficacité de chaque molécule a été démontrée. Il est donc important de les respecter.
- **Informé systématiquement le patient des risques liés à l'utilisation des AINS et des précautions à suivre en cas d'automédication.**
- **Ne pas traiter au long cours de façon systématique**
En dehors des manifestations symptomatiques d'arthrose, de rhumatisme inflammatoire ou d'arthropathie microcristalline, la poursuite du traitement par AINS ne se justifie pas.
Dans tous les cas, il est recommandé de réévaluer régulièrement la nécessité et l'efficacité du traitement symptomatique par AINS.
- **Prescrire et utiliser les AINS à la dose minimale efficace, pendant la durée la plus courte possible**
- **Respecter les contre-indications**

En particulier, il ne faut pas prescrire d'AINS dans les situations suivantes :

Tous les AINS	<ul style="list-style-type: none">- ulcère gastro-duodéal évolutif,- antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (au moins 2 épisodes objectivés),- Insuffisance hépatocellulaire sévère,- antécédents de saignement ou de perforation digestifs survenus sous AINS,- insuffisance cardiaque sévère,- Insuffisance rénale sévère.
Contre-indications supplémentaires	
<ul style="list-style-type: none">- coxibs- diclofénac	<ul style="list-style-type: none">- cardiopathie ischémique avérée,- artériopathie périphérique,- antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris accident ischémique transitoire).
<ul style="list-style-type: none">- étoricoxib	<ul style="list-style-type: none">- hypertension artérielle non contrôlée
Grossesse	
<ul style="list-style-type: none">- coxibs :	Pendant TOUTE la durée de la grossesse.
<ul style="list-style-type: none">- Autres AINS :	Dès le début du 6 ^{ème} mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée) ³

³ Rappel : Pas d'AINS dès le 6^{ème} mois de grossesse <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Rappel-pas-d-AINS-des-le-6eme-mois-de-grossesse/langage/fr-FR>

- Prendre en compte le risque d'interaction médicamenteuse

Notamment :

AINS	Ne pas associer deux AINS, y compris l'aspirine à dose anti-inflammatoire
Anticoagulant oral	Majoration du risque hémorragique <ul style="list-style-type: none"> - piroxicam et aspirine à dose anti-inflammatoire : association contre-indiquée - autres AINS : association déconseillée Quand cette association est indispensable, elle nécessite une surveillance clinique étroite, voire biologique.
Antiagrégant plaquettaire (y compris aspirine à dose antiagrégante)	Majoration du risque d'hémorragie digestive Les patients sous aspirine à dose antiagrégante plaquettaire doivent être avertis des risques de l'automédication avec l'aspirine ou un autre AINS.
Antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS)	Majoration du risque d'hémorragie digestive
Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), diurétique, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA 2)	Risque d'insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté).
Corticothérapie	Majoration du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale.
Médicaments susceptibles de favoriser une hyperkaliémie (IEC, ARAII, héparines, ciclosporine, tacrolimus et triméthoprime en particulier diurétiques hyperkaliémisants, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium).	

Surveillance du traitement

- **Surveiller les effets indésirables digestifs**
Les complications digestives sévères (ulcères, perforations, hémorragies), potentiellement fatales, ne s'accompagnent pas toujours de signes annonciateurs et peuvent survenir à tout moment au cours d'un traitement par AINS. La survenue d'épigastalgies ou d'autres symptômes digestifs impose l'arrêt du traitement.
- **Surveiller les effets indésirables cardiovasculaires**
Une surveillance est requise chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée. Des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ont été rapportés lors de traitement par AINS.
Il est recommandé d'être attentif à toute aggravation de l'état clinique chez les patients ayant des antécédents de maladie coronarienne. Toute manifestation clinique évocatrice de l'aggravation ou de l'apparition d'une pathologie cardio-vasculaire sous AINS impose l'arrêt du traitement et une réévaluation de la pertinence de l'indication dans la pathologie traitée.
- **Etre attentif aux éventuelles manifestations cutanées**
Tous les AINS sont susceptibles d'entraîner des réactions cutanées graves, parfois fatales, à type de dermatite exfoliatrice, de syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell (épidermolyses bulleuses). Ces réactions surviennent le plus souvent durant le premier mois de traitement. Le traitement doit être arrêté dès la survenue de rash cutané, de lésions muqueuses ou de toute autre manifestation d'hypersensibilité.
- **Etre attentif à toute manifestation infectieuse**
Les AINS sont susceptibles de masquer les premiers signes d'une infection et ainsi d'aggraver le pronostic de certaines infections. Des cas d'aggravation d'infections dentaires, de varicelle, de pneumopathies et d'infections ORL, chez des patients traités par AINS ont été rapportés.

ANSM – Juillet 2013

Si d'autres demandes de visa pour la même spécialité doivent être effectuées lors de la même période de dépôt, préciser le nombre et le type de publicité (support) :

Commentaires :

III – Constitution du dossier

1) Une quittance , délivrée par la Direction des créances spéciales du Trésor de Châtelleraut, jointe pour chaque dossier, d'un montant correspondant au tarif en vigueur.	<input type="checkbox"/>
2) Le bordereau de transmission de la quittance complété	<input type="checkbox"/>
3) Deux copies en couleurs de la maquette du projet de publicité (en taille réelle ou en précisant les dimensions si pas adapté : si supérieur au A4 par exemple). <i>Pour les documents visuels ou audiovisuels, un texte dactylographié indiquant le script, décrivant ou représentant l'image et transcrivant l'audio doit être joint.</i>	<input type="checkbox"/>
4) Deux photocopies recto-verso en noir et blanc de la maquette , en format A4, dont la qualité permet de juger tous les éléments (textes et illustrations) du document original.	<input type="checkbox"/>
5) Un CD-Rom ou une clé USB attaché(e) à la pochette , regroupant la copie conforme du formulaire et de la maquette du projet de publicité et l'ensemble des référentiels (points 6, 7 et 8)	<input type="checkbox"/>
6) Une photocopie recto-verso du RCP et de la notice de l'AMM en vigueur ou de l'enregistrement prévu à l'article L.5121-13 du code de la santé publique.	<input type="checkbox"/>
7) Une photocopie recto-verso de l'ensemble des avis de la commission de la transparence Sauf si : Préciser	<input type="checkbox"/>
8) Le projet de publicité présente d'autres références que l'AMM ou l'avis de transparence OUI Si OUI :	
▪ 1 photocopie de l'ensemble des références bibliographiques , avec surlignage en jaune des éléments mentionnés dans le projet de publicité.	<input type="checkbox"/>
▪ Annexe au formulaire de dépôt dûment complétée	<input type="checkbox"/>

NB : Pour une même période de dépôt :

- Les copies papier des pièces à joindre au dossier mentionnées aux points 6 et 7 sont fournies uniquement avec la première demande de visa de publicité ;
- Les copies papiers des documents visés au point 8 sont fournies une seule fois avec la première publicité y faisant référence.

En cas de nécessité, l'ANSM pourra réclamer des copies supplémentaires de tout ou partie du dossier.

Si le projet de publicité présente plusieurs spécialités ou plusieurs indications de domaines thérapeutiques différents, le dossier doit comporter autant de copies de la maquette que de domaines concernés, accompagnées d'un CD-Rom ou clé USB présentant les référentiels correspondants.

Visa du Pharmacien Responsable

Je m'engage à ce que les éléments soumis sous format électronique soient conformes à ceux soumis en format papier.

Nom :

Fonction :

Signature

ANNEXE XI

Questionnaire sur l'automédication par AINS

Vous venez d'acheter un médicament de la classe des Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) hors prescription médicale. Cette consommation fait l'objet d'une étude menée dans le cadre d'une thèse.

- 1)- **Vous êtes :** un homme une femme
 un professionnel de santé médical ou paramédical
- 2)- **Vous avez:** 15-25 ans 25-35 ans 35-45 ans
 45-60 ans plus de 60 ans
- 3)- **Vous venez d'acheter :** (précisez le nom exact et/ou le dosage)
 Advil® Ibuprofène
 Nurofen® Spedifen®
 Forme externe (VoltarenActigo® gel, patch; Nurofen gel®;...)
 Strefen® Autre
- 4)- **Qui utilise ce médicament ?** Vous-même Votre conjoint(e)
 Vos enfants (âge)
 Femme enceinte (nb de mois)
 Autre.....
- 5)- **Quand utilisez-vous ce médicament ?** (Plusieurs réponses possibles)
 Fièvre Maux de tête passagers
 Migraine Douleurs dentaires
 Douleurs de règles Douleurs musculaires ou articulaires
 En complément d'un autre traitement Autre
- 6)- **Avec quelle fréquence utilisez-vous ce médicament ?**
 Occasionnellement Combien de fois par jour?
 Combien de fois par semaine?..... Combien de jours de suite ?
- 7)- **Combien de boîtes achetez-vous par mois ?**
 <1 1 2 3 4 ou plus
- 8)- **Vous utilisez ce médicament :** En 1^{ère} intention
 Après échec d'un autre médicament (lequel)
 Autre
- 9)- **Vous achetez ce médicament en automédication, pour quelle(s) raison(s) ?**
 Vous l'avez déjà utilisé Votre médecin vous l'a déjà prescrit
 Votre entourage vous l'a conseillé Votre pharmacien vous l'a conseillé
 Vous avez vu de la publicité sur ce médicament (TV, magazine, ...)
 Gain de temps et/ou d'argent (évite une consultation médicale)
 Autre
- 10)- **Lors de cet achat, avez-vous précisé à votre pharmacien vos problèmes de santé et/ou traitements habituels ?** Oui Non
Si NON, vous les a-t-il demandés ? Oui Non
- 11)- **Connaissez-vous les principaux effets indésirables et précautions d'emploi de cette classe thérapeutique ?** Oui Non
Si OUI, pouvez-vous en citer quelques-uns?.....
.....
.....

Merci d'avoir pris quelques minutes pour répondre à ce questionnaire.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

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

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



LECOCQ-VERDIN Anne-Laure

Automédication par AINS : avantages et inconvénients

Th. D. Pharm., Rouen, 2014, 178 p.

RESUME

Les AINS constituent des médicaments antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires très utilisés dans de multiples domaines en thérapeutique. Certaines molécules de cette classe sont aussi accessibles hors prescription médicale : c'est l'automédication. Si cette dernière est particulièrement adaptée à la prise en charge de pathologies bénignes et courantes, les produits utilisés restent cependant des médicaments, lesquels ne sont pas anodins.

Certains AINS sont fréquemment utilisés dans le cadre de l'automédication. Cette pratique est favorable et bénéfique dans la prise en charge de nombreux maux, toutefois l'accès à ces molécules hors ordonnance ne doit pas faire oublier leur dangerosité potentielle. Les AINS sont en effet des médicaments dotés de nombreux effets indésirables et interactions médicamenteuses. Le pharmacien a donc un rôle majeur à jouer dans la dispensation et le conseil de tels produits. Cette vigilance doit encore être accrue en raison de l'impact des campagnes publicitaires.

Une étude menée localement permet d'évaluer la connaissance des patients vis-à-vis des AINS disponibles en automédication et de déceler les lacunes. Elle a abouti à la réalisation d'un guide d'accompagnement des professionnels de Santé habilités à la délivrance de tels produits.

MOTS CLES : AINS - Anti-inflammatoire – Automédication – Ibuprofène – Interactions médicamenteuses - Publicité

JURY

Président : M. GARGALA Gilles, Maître de Conférences

Directeur : Mme THARASSE Christine, Maître de Conférences

Membres : Mme GROULT Marie-Laure, Maître de Conférences

Mme DRIFI Hanane, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 21 octobre 2014