Étude de l'usage des AINS dans le traitement des douleurs dentaires

Victor Guilbault

▶ **To cite this version:**

Victor Guilbault. Étude de l'usage des AINS dans le traitement des douleurs dentaires. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03578103

HAL Id: dumas-03578103

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03578103

Submitted on 17 Feb 2022

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.

Université de Bordeaux

U.F.R D'ODONTOLOGIE

Année 2022 N°18 Le 01/02/2022

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement par

Victor GUILBAULT

Né le 27/12/1996 au Port (974)

ETUDE DE L'USAGE DES AINS DANS LE TRAITEMENT DES DOULEURS DENTAIRES

Sous la direction de Sylvie BRUNET

Membres du jury :

Mme BERTRAND Caroline	Professeur des Universités	Présidente
Mme BRUNET Sylvie	Maître de conférences des Universités	Directeur
Mme KEROUREDAN Olivia	Maître de conférences des Universités	Rapporteur
Mme AUSSEL Audrey	Maître de conférences des Universités	Assesseur

UNIVERSITE DE BORDEAUX

MAJ
01/12/21

Président	M. TUNON DE LARA Manuel
Directeur de Collège des Sciences de la Santé	M. PELLEGRIN Jean-Luc

COLLEGE DES SCIENCES DE LA SANTE
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE DES SCIENCES ODONTOLOGIQUES

Directrice	Mme BERTRAND Caroline	58-01
Directeur Adjoint à la Pédagogie	Mr DELBOS Yves	56-01
Directeur Adjoint – Chargé de la Recherche	M. CATROS Sylvain	57-01
Directeur Adjoint – Chargé des Relations Internationales	M.SEDARAT Cyril	57-01

ENSEIGNANTS DE L'UFR

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Caroline	BERTRAND	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Marie-José	BOILEAU	Orthopédie dento-faciale	56-01
M	Sylvain	CATROS	Chirugie orale	57-01
M	Raphaël	DEVILLARD	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
Mme	Véronique	DUPUIS	Prothèse dentaire	58-01
M.	Bruno	ELLA NGUEMA	Sciences anatomiques et physiologiques - Biomatériaux	58-01
M.	Jean-Christophe	FRICAIN	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-01

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Elise	ARRIVÉ	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
Mme	Audrey	AUSSEL	Sciences anatomiques et physiologiques	58-01
Mme	Cécile	BADET	Biologie Orale	57-01
M.	Etienne	BARDINET	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Michel	BARTALA	Prothèse dentaire	58-01
M.	Cédric	BAZERT	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Christophe	BOU	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
Mme	Sylvie	BRUNET	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-01
M.	Jacques	COLAT PARROS	Sciences anatomiques et physiologiques	58-01
M,	Jean-Christophe	COUTANT	Sciences anatomiques et physiologiques	58-01
M.	François	DARQUE	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	François	DE BRONDEAU	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Yves	DELBOS	Odontologie pédiatrique	56-01
M,	Emmanuel	D'INCAU	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Mathilde	FENELON	Chirurgie Orale	57-01
Mme	Elsa	GAROT	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Dominique	GILLET	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
Mme	Olivia	KEROUREDAN	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
M.	Jean-François	LASSERRE	Prothèse dentaire	58-01
M.	Yves	LAUVERJAT	Parodontologie	57-01
Mme	Javotte	NANCY	Odontologie pédiatrique	56-01

M.	Adrien	NAVEAU	Prothèse dentaire	58-01
M.	Philippe	POISSON	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
M.	Patrick	ROUAS	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Johan	SAMOT	Biologie Orale	57-01
Mme	Maud	SAMPEUR	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Cyril	SEDARAT	Parodontologie	57-01
Mme	Noélie	THEBAUD	Biologie Orale	57-01
M.	Eric	VACHEY	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01

AUTRES ENSEIGNANTS

M.	François	ROUZÉ L'ALZIT	Prothèse dentaire	58-01
M	Pierre-Hadrien	DECAUP	Prothèse dentaire	58-01

ASSISTANTS

M.	William	AUMAILLEY	Prothèse dentaire	58-01
M.	Bastien	BERCAULT	Chirurgie Orale	57-01
M.	Baptiste	BERGES	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Virginie	CHUY	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
Mme	Diane	DELADRIERE	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
M	Quentin	DESPERIEZ	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Laura	DONNET	Biologie Orale	57-01
Mme	Julia	ESTIVALS	Odontologie pédiatrique	56-01
Mme	Laurie	FUCHS	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Paul	GIRARDEAU	Sciences anatomiques et physiologiques	58-01
Mr	Pierre-André	GUILLAUD	Parodontologie	57-01
Mme	Jane	GOURGUES	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
Mr	Louis	HUAULT	Sciences anatomiques et physiologiques	58-01
Mme	Mathilde	JACQUEMONT	Parodontologie	57-01
Mr	Aymeric	JOUBERT DU CELLIER	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
Mr	Jean-Baptiste	IRIBARREN	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
Mme	Claudine	KHOURY	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
Mme	Camille	LACAULE	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Antoine	LAFITTE	Orthopédie dento-faciale	56-01
M,	Xavier	LAGARDE	Chirurgie Orale	57-01
Mme	Mathilde	LEVRIER	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Léa	MASSE	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Chiara	PASCALI	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Rawen	SMIRANI	Parodontologie	57-01
Mme	Florianne	VILLAT	Dentisterie restauratrice et endodontie	5801
M.	Clément	VACHEY	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01

A notre Présidente de thèse

Madame le Professeur Caroline BERTRAND

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Directrice de l'UFR des Sciences Odontologiques

Section Prothèse dentaire 58-01

Je tiens à vous remercier de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury. Je tiens également à vous remercier pour votre pédagogie et vos précieux enseignements tout au long de ces années en cours puis à l'externat à l'hôpital Xavier Arnozan.

Je vous prie d'accepter, Madame, l'expression de ma sincère gratitude et l'assurance de mes sentiments respectueux.

A notre Directeur de thèse

Madame le Docteur Sylvie BRUNET

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Section Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique 57-01

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse et de m'avoir accompagné dans sa réalisation. J'ai toujours eu beaucoup de plaisir à travailler et à apprendre les bases de la chirurgie buccale auprès de vous à l'hôpital.

Veuillez trouver ici l'expression de mes sentiments respectueux.

A notre Rapporteur de thèse

Madame le Docteur Olivia KEROUREDAN

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Section Odontologie Conservatrice – Endodontie 58-01

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette thèse et d'en être le rapporteur. Je vous suis reconnaissant pour tous vos enseignements et votre accompagnement tout au long de mon parcours à l'université puis en clinique.

Veuillez trouver ici l'expression de toute ma sympathie et l'assurance de mes sentiments respectueux.

A notre Assesseur

Madame le Docteur Audrey AUSSEL

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Section Sciences anatomiques et physiologiques 58-01

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. J'aimerais vous remercier également de nous avoir transmis votre sympathie, votre calme et votre sérénité.

Veuillez trouver ici, l'expression de mon profond respect.

R E M E R C I E M E N T S

A ma Maman, merci infiniment pour ta présence à tout moment malgré la distance, merci pour les valeurs que tu m'as transmises, et merci pour ton soutien intemporel et infaillible. Tu es géniale.

A mon Cyril, je te remercie pour tout ce que tu m'as transmis, merci pour les souvenirs, le fun, et surtout ta gentillesse incommensurable. Je te souhaite tout le meilleur.

A mon Mam's, merci de m'avoir appris comment fonctionne le monde, mais que de toute manière, le principal, c'est de se fendre la poire. Vivement les prochaines caves à détrousser.

A mon tonton Marc, je te remercie pour toutes les valeurs que tu m'as inculquées, l'exemple que tu m'as toujours illustré, et ta bienveillance sans bornes qui ne te quitte jamais.

A ma famille, je suis tellement heureux d'être aussi bien entouré, merci pour votre affection, et votre présence malgré les distances qui nous séparent.

A Celia, merci d'arriver à me supporter au quotidien, et d'être toujours là pour moi. Et merci pour mille autres choses.

Aux Duffs, merci pour les millions de souvenirs, vous êtes la crème de la crème de la diaspora ultramarine.

A tous mes amis de PSS, là ou tout a commencé.

A tous mes amis, de la Réunion et de métropole, impossible de citer tout le monde.

A tous ces praticiens, médecins, dentistes et pharmaciens, de Gironde ou de Vendée, avec qui j'ai pu échanger tout au long de ma formation, merci pour ces discussions, conseils et expériences partagées.

ETUDE DE L'USAGE DES AINS DANS LE TRAITEMENT DES DOULEURS DENTAIRES

SOMMAIRE

TABLE DES ILLUSTRATIONS 11

INTRODUCTION 13

PARTIE I : GENERALITES SUR LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS 14

1. DEFINITION 14
2. RAPPELS SUR LA PHYSIOLOGIE DE L'INFLAMMATION 14
2.1 Définition 14
2.2 Mécanisme de la réaction inflammatoire aiguë 15
2.2.1 La réaction vasculo exsudative 15
2.2.2 La formation du tissu de granulation 16
2.2.3 La détersion 16
2.2.4 Cicatrisation 16
2.3 Les cellules de l'inflammation 17
2.4 Les cyclo-oxygénases 18
2.4.1 Cyclo-oxygénase 1 ou Cox-1 18
2.4.2 Cyclo-oxygénase 2 ou Cox-2 18
2.4.3 Cyclo-oxygénase 3 ou Cox-3 18
2.5 Mécanismes d'action des AINS 19
2.6 Comparaison avec le mécanisme d'action du paracetamol 20
3. CLASSIFICATIONS 20
3.1 En fonction de leur activité d'inhibition de la COX 20
3.2 En fonction de leur structure chimique 21
3.3 En fonction de l'action physiologique recherchée 22
3.4 En fonction de leurs indications et voie d'administration 23
3.4.2 Voie percutanée (gels, pommades, emplâtres) 23
3.4.3 Collyres 23
3.4.4 Voie intramusculaire 23
3.4.5 Voie intraveineuse 24
4. CONTRE-INDICATIONS DES AINS 24
5. POSOLOGIE 25
6. LES AINS EN CAS DE GROSSESSE ET D'ALLAITEMENT 26
6.1 Grossesse 26
6.2 Allaitement 26
7. COMPOSITION DE LA FLORE MICROBIENNE PATHOLOGIQUE 27
8. EFFETS RECHERCHES DES AINS 29
9. EFFETS INDESIRABLES 30
10. CARACTERISTIQUES PHARMACOCINETIQUES 31
10.1 Absorption 31
10.2 Distribution 31
10.3 Métabolisme 31
10.4 Élimination 31
10.5 Interactions médicamenteuses 32
11. CONSOMMATION EN FRANCE 33
11.1 Liste des molécules et spécialités délivrées en France 33
11.2 Règles de délivrance 35
11.2.1 Liste I 35
11.2.2 Liste II 35
11.2.3 AINS Hors liste 36

11.3 Prix de vente ... *36*
11.3.1 Médicaments remboursables ... 36
11.3.2 Médicaments non remboursables ... 37
11.4 Statistiques sur l'utilisation des antalgiques en France ... *37*
11.4.1 Présentation de l'étude de l'ANSM ... 37
11.4.2 Consommation générale ... 39
11.4.3 Evolution relative de la consommation des AINS et du paracétamol ... 40
11.4.4 Evolution de la consommation des opiacés faibles ... 41
11.4.5 Evolution de la consommation des opiacés forts ... 42
11.5 Comparaison de la consommation d'antalgiques au niveau européen ... *42*
11.5.1 Consommation européenne des antalgiques non opiacés ... 43
11.5.2 Consommation européenne des opiacés ... 43
11.6 Automédication ... *45*

PARTIE II : DONNEES PHARMACO-EPIDEMIOLOGIQUES RELATIVES AUX COMPLICATIONS EN LIEN AVEC L'UTILISATION D'AINS ... **46**

1. CONTEXTE ... **46**
1.1 Enquête de 2002 ... *46*
1.2 Mise en garde de 2013 ... *46*
1.3 Rapport de 2014 ... *46*
1.4 Enquête de 2016 ... *46*
1.5 2018, 2019 et 2020 ... *47*
2. FONCTIONNEMENT DE LA PHARMACOVIGILANCE EN FRANCE ... **47**
2.1 Définition ... *47*
2.2 Le recueil et l'analyse des notifications ... *48*
2.3 Imputabilité intrinsèque ... *48*
2.4 Imputabilité extrinsèque ... *50*
2.5 Enregistrement des données dans la Base nationale de pharmacovigilance ... *51*
3. RESULTATS ... **51**
3.1 Méthode de lecture des résultats ... *51*
3.2 Résultats de la Base Nationale de PharmacoVigilance : BNPV ... *52*
3.3 Résultats de la Base européenne de pharmacovigilance : EudraVigilance ... *54*
3.4 Résultats de la Base mondiale de pharmacovigilance VigiBase ... *55*

PARTIE III : BON USAGE DES AINS ... **62**

1. HYPOTHESES SUR LE ROLE AGGRAVANT DES AINS ... **62**
1.1 Masquage des symptômes et retard de prise en charge ... *62*
1.2 Altération de la réponse immunitaire ... *62*
1.3 Aggravement de la sévérité des infections bactériennes ... *63*
1.4 Retardement de l'effet des antibiotiques ... *65*
2. USAGE SPECIFIQUE AUX DOULEURS DENTAIRES ... **66**
2.1 Répartition des causes de douleurs dentaires ... *66*
2.2 Douleurs endodontiques ... *67*
2.2.1 Hyperhémie pulpaire ... 67
2.2.2 Pulpite irréversible ... 68
2.2.3 Parodontite apicale aiguë ... 71
2.2.4 Abcès apical aigu ... 71
2.2.5 Cellulite ... 71
2.3 DOULEURS TRAUMATIQUES ... **72**
2.4 Douleurs parodontales ... *72*
2.4.1 Maladies parodontales ... 72
2.4.2 Abcès parodontaux ... 72
2.4.3 Syndrome du septum ... 73
2.5 Douleurs chirurgicales ... *73*
2.5.1 Alvéolites ... 73
2.5.2 Douleurs post-chirurgicales ... 74
2.6 Accidents d'évolution des dents de sagesse ... *74*

3. AINS ET COVID-19 75
3.1 Mars 2020 75
3.2 Mai 2020 75
3.3 Juillet 2020 76
3.4 Mai 2021 77
CONCLUSION 79
BIBLIOGRAPHIE : 80

Table des illustrations

Tableau 1 : Tableau répertoriant les différentes cellules de l'inflammation et leur rôle (2, 3)

Tableau 2 : Classification des AINS en fonction de leur activité d'inhibition de la COX (7)

Tableau 3 : Classification des AINS en fonction de leur structure chimique (7)

Tableau 4 : Classification des AINS en fonction de l'action physiologique recherchée (1)

Tableau 5 : Les posologies des différentes spécialités d'AINS selon le VIDAL (8)

Tableau 7 : Les effets indésirables dus aux AINS, selon le Collège National de Pharmacologie Médicale (1)

Tableau 8: Liste des molécules distribuées en France d'après le Vidal (16)

Tableau 9 : Liste des antalgiques étudiés par l'ANSM depuis 2006 (18)

Tableau 10 : Liste des référentiels de littérature scientifique en fonction de leur forme (24)

Tableau 11 : Résultats de la recherche de signaux positifs pour l'ibuprofène entre 2000 et 2018, extrait du Rapport d'expertise des CRPV de Tours et Marseille (19)

Tableau 12 : Résultats de la recherche EudraVigilance de signaux positifs pour l'ibuprofène sur la période de décembre 2016 à 2019, EMA (27)

Tableau 13: Résultats pour la recherche de l'ibuprofène par l'outil VigiLyze en février 2019 (29)

Tableau 14: Recherche de signaux positifs concernant l'ibuprofène et le kétoprofène dans les bases de données française (19), européenne (27, 28) et mondiale (29).

Tableau 15 : Répartition des scores VRS lors de l'accès dentinaire lors de l'étude de SR. Kalladi et coll (36)

Tableau 16 : Répartition des scores VRS lors du traitement de la chambre pulpaire (36)

Tableau 17 : Répartition des scores VRS lors de l'instrumentation canalaire (36)

Tableau 18 : Correspondance statistique entre l'utilisation d'AINS et les symptômes d'infection au Sars-CoV2 (42)

Figure 1 : Représentation graphique de la diversité bactérienne retrouvée dans des abcès apicaux aigus, d'après des études utilisant des méthodes de culture (A) et des méthodes moléculaires (B). (11)
Figure 2 : Schéma de la classification des antalgiques par paliers selon l'OMS (18)
Figure 3: Evolution de la consommation des différents groupes d'antalgiques en France (18)
Figure 4 : Evolution relative de la consommation des AINS et du paracétamol depuis 2006 (18)
Figure 5 : Evolution relative de la consommation des AINS et du paracétamol en fonction de leur formulation depuis 2006 (18)
Figure 6 : Evolution relative de la consommation des antalgiques classés comme opiacés faibles depuis 2006 (18)
Figure 7 : Evolution relative de la consommation des antalgiques classés comme opiacés forts depuis 2006 (18)
Figure 8 : Répartition de la consommation des différents antalgiques pour 1000 habitants par jour dans 7 pays européens (18)
Figure 9 : Répartition de la consommation des opiacés faibles et forts pour 1000 habitants par jour dans 7 pays européens (18)
Figure 10 : Taille des blessures des groupes traités par AINS et contrôle en fonction du nombre de jours (32)
Figure 11 : Taux d'interleukine dans les tissus des souris en fonction du nombre de jours (32)
Figure 12 : Répartition des patients reçus en urgence au service d'astreint dentaire de l'hopital de Chambéry, sur l'année 2013, en fonction des motifs de consultation. (35)
Figure 13 : Distribution des pathologies déjà présentes chez les patients reçus en urgence à l'hopital de Chambéry en 2013 (35)

INTRODUCTION

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont aujourd'hui en France et dans le monde des médicaments de référence dans la gestion des douleurs dentaires. Les médecins généralistes, pharmaciens et principalement les chirurgiens-dentistes sont fréquemment amenés à en prescrire, parfois en association avec du paracétamol, pour soulager leurs patients. Ces médicaments sont par ailleurs sujets d'actualité depuis la mise en garde des autorités de santé françaises début 2020 concernant leur potentiel rôle aggravant en cas d'infection à la Covid-19.

Malgré leur efficacité antalgique, ces traitements peuvent favoriser l'apparition de complications évitables telles que des problèmes infectieux, des gastralgies ou des atteintes cutanées.
Les multiples usages de ce type de médicaments, et leur facilité d'accès ont ancré leur utilisation dans la culture populaire. Il en a découlé une forte automédication, qui souvent ne respecte pas les limites des recommandations des autorités de santé.

Cette thèse abordera dans un premier temps des rappels physiologiques quant au fonctionnement du système immunitaire, des AINS, et de la microbiologie associée aux douleurs dentaires, ainsi que des rappels statistiques concernant leur utilisation en France et dans le monde.
Dans un second temps seront détaillés le fonctionnement de la pharmacovigilance, et les différents rapports et études associés aux complications suite à l'utilisation d'AINS en France et en Europe.
Enfin cette thèse étudiera les différentes hypothèses concernant le rôle possiblement aggravant des AINS dans certains cas d'infections bactériennes, puis le bon usage des AINS dans le traitement des douleurs dentaires, ceci dans un contexte de pandémie mondiale à la Covid-19.

PARTIE I : Généralités sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens

1. Définition

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont une famille de médicaments parmi les plus fréquemment utilisés au monde, plus de 30 millions de personnes en consomment quotidiennement. Leur action consiste à inhiber la synthèse des prostaglandines, ce qui entraîne une réduction des manifestations inflammatoires et principalement la douleur qui leur est associée. Leur structure chimique est commune, ce sont des acides faibles solubles dans les lipides. Ce qui les oppose par définition aux anti-inflammatoires stéroïdiens, c'est l'absence d'une structure chimique dite « stéroïdienne. » Ils possèdent des caractéristiques communes, avec des effets anti-inflammatoires, antalgiques, antipyrétiques et antiaggrégants plaquettaires. Malgré cela, ils peuvent avoir des propriétés pharmacocinétiques différentes. (1)

2. Rappels sur la physiologie de l'inflammation

2.1 Définition

L'inflammation, ou réaction inflammatoire, est un phénomène physiopathologique de réponse du système immunitaire de l'organisme face à une aggression. (2) Cette aggresion peut être d'origine :

- infectieuse (bactéries, virus, parasites, champignons)
- physique (traumatique, écarts de températures, radiations)
- chimique (différence de pH, venins, toxines)
- vasculaire
- dysimmunitaire
- exogène ou endogène comme un corps étranger (2)

Dans un premier temps la réaction inflammatoire se fait par le biais de facteurs locaux qui sont les signes cardinaux de l'inflammation : rougeur, chaleur, gonflement et douleur.

La persistance de l'aggression est susceptible de provoquer l'apparition de phénomènes généraux qui se manifestent par de la fièvre et une altération de l'état clinique général. C'est le syndrome inflammatoire. (2)

2.2 Mécanisme de la réaction inflammatoire aiguë

La réaction inflammatoire aiguë est divisée en plusieurs phases ou étapes (2) :

2.2.1 La réaction vasculo exsudative

C'est l'étape ou apparaissent les 4 symptomes cardinaux de l'inflammation aiguë, avec dans un premier temps :

1 : La congestion active, ou vasodilatation artériolaire et capillaire au niveau de la zone lésée, augmentant ainsi le débit sanguin afférent à cette zone.

2 : Un œdème inflammatoire résulte de cette vasodilatation, il est activé par les médiateurs de l'inflammation. Il va entraîner une augmentation de la pression hydrostatique et l'exsudation d'eau et de protéines plasmatiques. Cela provoque l'apparition de plusieurs effets phénomènes de défense :

- un apport de médiateurs chimiques de l'inflammation,
- une dilution des toxines,
- une barrière de fibrine limitant le foyer inflammatoire,
- un ralentissement de la circulation favorisant la diapédèse.

3 : La diapédèse leucocytaire conduit au passage des polynucléaires, puis des monocytes et enfin des lymphocytes à travers les parois des capillaires dilatés et leur accumulation sur le site inflammé. (2)

2.2.2 La formation du tissu de granulation

L'ensemble des cellules du foyer inflammatoire forme un tissu que l'on appelle tissu de granulation. Il comprend les cellules apparentées aux globules blancs (polynucléaires, monocytes, lymphocytes, mastocytes, macrophages) mais aussi des cellules endothéliales et des fibroblastes. Sa composition va varier avec le temps et l'avancée du processus de cicatrisation. (2)

2.2.3 La détersion

C'est l'élimination de ces « déchets » issus du processus de l'inflammation, qui comportent des tissus nécrosés, des agents pathogènes et de l'exsudat inflammatoire. Cette détersion peut se produire de manière interne, grâce à la phagocytose et au drainage liquidien dans le système circulatoire lymphatique, mais également de manière externe, par fistulisation ou parage chirurgical. (2)

2.2.4 Cicatrisation

Enfin, une fois que le tissu est nettoyé de ces déchets commence le processus de réparation tissulaire puis de cicatrisation. (2)

2.3 Les cellules de l'inflammation

Type de cellules	Rôle une fois activées
Polynucléaires neutrophiles	Action de « marquage » des cibles de la phagocytose
Monocytes et macrophages	Phagocytose qui réduit les cibles en peptides qui seront présentés aux lymphocytes T Production de facteurs de l'inflammation
Cellules endothéliales	Module le tonus vasculaire en produisant des cytokines Produit des molécules d'adhésion nécessaire à la diapédèse Participe à la réparation et à la cicatrisation
Lymphocytes	Plusieurs champs d'action en fonction du type de lymphocyte, ils jouent un rôle dans l'immunité, mais aussi dans la destruction des peptides et cellules cibles
Plaquettes, mastocytes, fibroblastes, polynucléaires éosinophiles et basophiles	Production de facteurs de l'inflammation et d'enzymes de destruction de matrice extra-cellulaire Réparation et cicatrisation

Tableau 1 : Tableau répertoriant les différentes cellules de l'inflammation et leur rôle (2, 3)

2.4 Les cyclo-oxygénases

Les cyclo-oxygénases sont exprimées dans les cellules en deux isoformes distincts

Les AINS ont pour activité principale l'inhibition des cyclo-oxygénases. Ces Enzymes jouent un rôle dans la transformation de l'acide arachidonique en prostaglaglandines, thromboxanes et prostacyclines. Elles sont également appelées prostaglandines synthases. *(3)*

2.4.1 Cyclo-oxygénase 1 ou Cox-1

La COX-1 est exprimée dans la plupart des types de tissus, et les prostanoïdes qu'elle métabolise ont généralement des fonctions de maintenance et de protection cellulaire, par exemple la protection de la muqueuse gastrique et intestinale, la régulation du débit sanguin rénal (DSR), l'agrégation plaquettaire, mais aussi dans la différenciation cellulaire et l'angiogenèse. Son inhibition cause une augmentation de la fréquence d'ulcères gastro-intestinaux, ainsi que d'hémorragies intestinales pouvant être mortelles. C'est par ailleurs la seule COX à être exprimée dans les plaquettes. (3)

2.4.2 Cyclo-oxygénase 2 ou Cox-2

La COX-2 est une enzyme hautement inductible, qui est principalement exprimée dans les cellules du cerveau, de la moelle épinière et dans les cellules rénales. Son taux est physiologiquement très faible, mais peut grandement augmenter en cas de zone inflammée en réponse à des cytokines comme les interférons ɣ, des TNFα, des IL1, des hormones, des facteurs de croissances et une situation d'hypoxie. (3)

Elle est également observée dans les cellules néoplasiques et endothéliales et dans un certain nombre de tumeurs différentes.

2.4.3 *Cyclo-oxygénase 3 ou Cox-3*

La COX-3 existe mais ne possèderait pas d'activité COX.

2.5 Mécanismes d'action des AINS

Leur mécanisme d'action a été découvert par J.R Vane et son équipe dans les années 1970, puis expliqué entièrement après la découverte de Cox-2 par Daniel L. Simmons. Il consiste en une inhibition des enzymes cyclo-oxygénases 1 et 2 (Cox-1 et Cox-2), responsables de la synthèse des prostaglandines. Ces enzymes sont également appelées prostaglandines synthases. (4)

Cet acide est relâché en réponse à des stimuli, il subira ensuite la double action des Cox 1 ou 2, et celle de la lipo-oxygénase pour devenir des médiateurs lipidiques communément appelés eicosanoïdes.

Ces prostaglandines sont des médiateurs physiologiques et pathologiques majeurs dans certains domaines thérapeutiques, dont l'inflammation, la douleur, la fièvre, le cancer, et les maladies neurodégénératives. Ils sont fabriqués à partir d'acide arachidonique, un acide gras insaturé faisant partie de la membrane lipidique. (5)

L'action des Cox-1 et 2 va aboutir à la formation des Prostaglandines H_2, ou PGH_2. Celles-ci sont ensuite converties par des isomérases et synthases spécifiques en 5 prostanoïdes primaires biologiquement actifs : PGE_2, PGI_2, PGF_2, PGD_2, et de la thromboxane A_2 (TxA_2). Ces prostanoïdes serviront ensuite de messagers et interagiront avec des récepteurs couplés aux protéines G. (4)

PGE_2 et PGI_2 sont des vasodilatateurs (à l'origine de l'œdème de l'inflammation) et possèdent un rôle de médiateurs de la nociception du système nerveux central et du système nerveux périphérique. PGE_2 possède également une fonction pyrétique, provoquant la fièvre. (4)

En situation pathologique, une production augmentée de prostaglandines va participer à la réaction inflammatoire, mais également au processus algogène (avec entre autres effets une sensibilisation des nocicepteurs périphérique) et à la fièvre. On a longtemps cru qu'il était impossible de dissocier les effets thérapeutiques et les effets indésirables des AINS, jusqu'à la découverte des 2 isoenzymes de la COX. (14)

2.6 Comparaison avec le mécanisme d'action du paracetamol

Le paracetamol possède un mécanisme d'action proche des AINS, agissant sur la production des prostaglandines. Il a en commun une activité analgésique et une activité anti-pyrétique, mais l'absence d'activité anti-inflammatoire l'empêche de faire partie de la famille des AINS.

Alors que les AINS et les inhibiteurs de COX-2 agissent par compétition avec l'acide arachidonique, ce qui inactive ces enzymes, le paracetamol agirait comme facteur de réduction d'un radical cation de la protoporphyrine IX, ce qui inhibe la production de cyclooxygénase et donc la catalisation des acides aminés. (6)

3. Classifications

3.1 En fonction de leur activité d'inhibition de la COX

Groupe 1	Les AINS peu sélectifs qui inhibent totalement COX-1 et COX-2	*ibuprofène, diclofénac, aspirine, piroxicam, naproxene*
Groupe 2	Les AINS capables d'inhiber COX-1 et COX-2 mais avec une meilleure sélectivité pour COX-2	*celecoxib, meloxicam, nimesulide, etodolac*
Groupe 3	Les AINS qui inhibent fortement COX-2 mais très peu COX-1	*rofecoxib, NS-398*
Groupe 4	Les AINS qui inhibent faiblement COX-1 et COX-2	*salicilate de sodium, nabumetone*

Tableau 2 : Classification des AINS en fonction de leur activité d'inhibition de la COX (7)

3.2 En fonction de leur structure chimique

1	Les Pyrazolés	*Phénylbutazone*
2	Les Indoliques	*Indométacine, sulindac*
3	Les Arylcarboxyliques	*Acéclofénac, acide tiaprofénique, alminophène, diclofénac, etodolac, flurbiprofène, kétoprofène, nabumétone, naproxène*
4	Les Fénamates	*Acide niflumique, acide méfénamique*
5	Les Oxicams	*Piroxicam, meloxicam, téloxicam*
6	Les sulfonalidines	*Nimésulide*
7	Les coxibs	*Célécoxib, parécoxib*

Tableau 3 : Classification des AINS en fonction de leur structure chimique (7)

3.3 En fonction de l'action physiologique recherchée

1	AINS utilisés comme antalgiques-antipyrétiques *:* *Ibuprofène, kétoprofène, diclofénac, naproxène, acide méfénamique*	_Traitement symptomatique des affections douloureuses et/ou fébriles _Traitement symptomatique des dysménorrhées essentielles.
2	Classe des arylcarboxyliques (*diclofénac, kétoprofène*…) Classe des fénamates (*acide niflumique*) Classe des oxicams (*piroxicam, meloxicam, ténoxicam*) Classe des indoliques (*indométacine, sulindac*)	-Traitement des maladies inflammatoires chroniques (rhumatismes, arthroses douloureuses) -Traitement des poussées aiguës de maladies inflammatoires type (atteintes articulaires, lombalgies) -Douleurs post-opératoires, crises de coliques néphrétiques, traumatologie, traitement adjuvant des manifestations inflammatoires en stomatologie ou chirurgie dentaire ou ORL.
3	*Phénylbutazone*	-Traitement symptomatique au long cours de la spondylarthrite ankylosante. -Traitement des poussées aiguës de maladies inflammatoires (goutte, rhumatismes, radiculalgie)
4	*Nimésulide*	-Traitement symptomatique des arthroses douloureuses et invalidantes.
5	*Célécoxib*	-Traitement symptomatique des douleurs de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde.
6	*Parécoxib*	-Traitement à court terme des douleurs post-opératoires.

Tableau 4 : Classification des AINS en fonction de l'action physiologique recherchée (1)

3.4 En fonction de leurs indications et voie d'administration

Les indications des AINS varient en fonction des différentes molécules. Le choix se portera sur les molécules dont l'efficacité a été démontrée vis-à-vis de la pathologie ciblée, en adéquation avec les recommandations concernant les pathologies et traitements également présents. *(8)*

3.4.1 Voie orale

- Fièvre et douleurs **:** *l'acide acétylsalicylique, l'ibuprofène, le kétoprofène, l'acide méfénamique, le fénoprofène et le flurbiprofène.* (9)

- Affections rhumatologiques **:** *l'acéclofénac, l'acide tiaprofénique, l'alminoprofène, le diclofénac, l'étodolac, le flurbiprofène, l'ibuprofène, le kétoprofène, le dexkétoprofène, le nabumétone, le naproxène, l'acide niflumique, l'indométacine, le sulindac, les* oxicams (*méloxicam*, *piroxicam*, *ténoxicam*) et les coxibs (*célécoxib*, *étoricoxib*).

- Certains d'entre eux présentent une indication pour les douleurs post-opératoires, les traumatismes, coliques néphrétiques, migraines, dysménorrhées primaires et les douleurs ORL. (8)

3.4.2 Voie percutanée (gels, pommades, emplâtres)

Cette voie d'administration possède des indications pour les douleurs localisées telles que des entorses bénignes, des contusions, tendinites mais aussi pour les formes légères d'arthrose. Cette voie peut exposer à un risque d'hypersensibilité locale. (8)

3.4.3 Collyres

Utilisés dans la prévention et le traitement des oedèmes post-opératoires consécutifs à une chirurgie de l'œil. (8)

3.4.4 Voie intramusculaire

Cette voie se présente sous la forme de cures de deux ou trois jours, lorsque les autres voies d'administration sont inadaptées ou impossibles. Elle offre une action rapide, elle est réservée aux situations d'urgence comme les coliques néphrétiques, les douleurs associées au cancer des os et aux douleurs inflammatoires aiguës. Elle a également pour avantage l'absence d'effets indésirables digestifs. (7)

3.4.5 Voie intraveineuse

Comme pour la voie intramusculaire, la voie intra veineuse et réservée aux situations d'urgence et son utilisation ne doit pas excéder 3 jours. Elle peut être utilisée pour des douleurs post-opératoires et dans le cadre des coliques néphrétiques en urgence. (7)

4. Contre-indications des AINS

Plusieurs pathologies contre-indiquent l'utilisation des AINS :

- Les ulcères gastroduodénaux évolutifs ou antécédents, les hémorragies digestives récurrentes ou les antécédents de saignement et/ou perforation de l'appareil digestive suite aux AINS.

- L'allergie aux AINS ou à l'aspirine

- L'insuffisance rénale sévère

- L'insuffisance hépatique sévère

- L'insuffisance cardiaque sévère

- La varicelle

- Les antécédents de réaction d'hypersensibilité aux AINS (asthme / rhinite / œdème de Quincke / urticaire / eczéma)

- La grossesse à partir du 6^{e} mois

- L'hypertension non contrôlée

- Les hémopathies et atteintes des lignées sanguines (1)

Plus particulièrement, les coxibs et le diclofénac sont contre-indiqués en cas de cardiopathies ischémiques, d'artériopathies et d'antécédents d'accidents vasculaires cérébraux (AVC). L'étoricoxib est lui contre-indiqué dans les cas d'hypertension artérielle (HTA) non contrôlée. (8)

Aucune majoration du risque cardiovasculaire n'a été relevée en présence d'ibuprofène à des doses inférieures ou égales à 1200mg/jour. Les hautes doses, jusqu'à 2400mg/jour, doivent être évitées chez les patients souffrant de pathologies cardiaques et circulatoires ainsi que les antécédents d'infarctus. (10)

5. Posologie

Les posologies des différentes spécialités d'AINS sont repertoriées ci-dessous :

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

Tableau 5 : Les posologies des différentes spécialités d'AINS selon le VIDAL (8)

6. Les AINS en cas de grossesse et d'allaitement

6.1 Grossesse

Mis à part les coxibs qui sont contre-indiqués dès le début de la grossesse, les AINS débutent leur contre-indication à partir du 6e mois de grossesse, soit avant la 25e semaine d'aménorrhée.

Cette contre-indication s'explique par l'inhibition, commune à tous les AINS, de la synthèse des prostaglandines fœtales et néonatales à partir d'une dose supérieure à 500mg/jour. Cela rend possible la survenue d'effets néfastes au niveau de certains organes et tissus, voire même la mort dans certains cas.

Cette contre-indication est d'autant plus stricte que ces atteintes ne nécessitent qu'une prise très brève et ponctuelle d'AINS à posologie usuelle, avec des effets d'autant plus graves à mesure que l'on se rapproche de l'accouchement. *(9)*

6.2 Allaitement

L'allaitement ne fait pas l'objet des mêmes contre-indications que la grossesse, la quantité d'AINS transmise par le lait maternel est de l'ordre d'1% de la dose maternelle.

Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) autorise l'utilisation des AINS pour toutes leurs voies d'administration. A l'exception de l'aspirine, qui est autorisée à une posologie variant entre 500mg et 1500mg/ jour, mais qui est limitée à une prise unique, pour éviter son accumulation dans le lait maternel. *(9)*

7. Composition de la flore microbienne pathologique

La composition de notre flore microbienne varie selon des facteurs individuels, géographiques, biologiques, nutritionnels mais également pathologiques.

Une étude brésilienne de IN Rôças et JF Siqueira de 2018 avec pour objectif de quantifier et de comparer la composition microbienne des parodontites apicales asymptomatiques et des abcès apicaux aigus. (*Tableau 6*)(11)

Parodontite apicale chronique	**Parodontite apicale aiguë et abcès apical**
Porphyromonas Endodontalis - 63%	*Fusobacterium nucleatum* - 60%
Dialister invisus - 58%	*Porphyromonas Endodontalis* - 53%
Olsenella uli - 56%	*Parvimonas micra* - 51%
Fusobacterium nucleatum - 51%	*Streptococcus* - 45%

Tableau 6 : Résultats de la quantification de la composition microbienne dans des parodontites apicales crhoniques et aigues, issus de l'étude de IN Rôças et JF Siqueira (11)

Les données semi-quantitatives montrent que *P. endodontalis, Prevotella baroniae, Treponema denticola* et les espèces de streptocoques sont présentes en plus grand nombre dans les abcès que dans les cas asymptomatiques.
La présence en grandes quantités d'un pathogène potentiellement virulent pourrait augmenter le risque de pathogénicité collective de la communauté bactérienne et donner naissance à des symptômes.

Plusieurs autres études ont eu pour but de répertorier la composition bactérienne des abcès apicaux aigus, en employant des méthodes de culture et des méthodes moléculaires. Leurs résultats sont exposés dans les graphiques suivant.

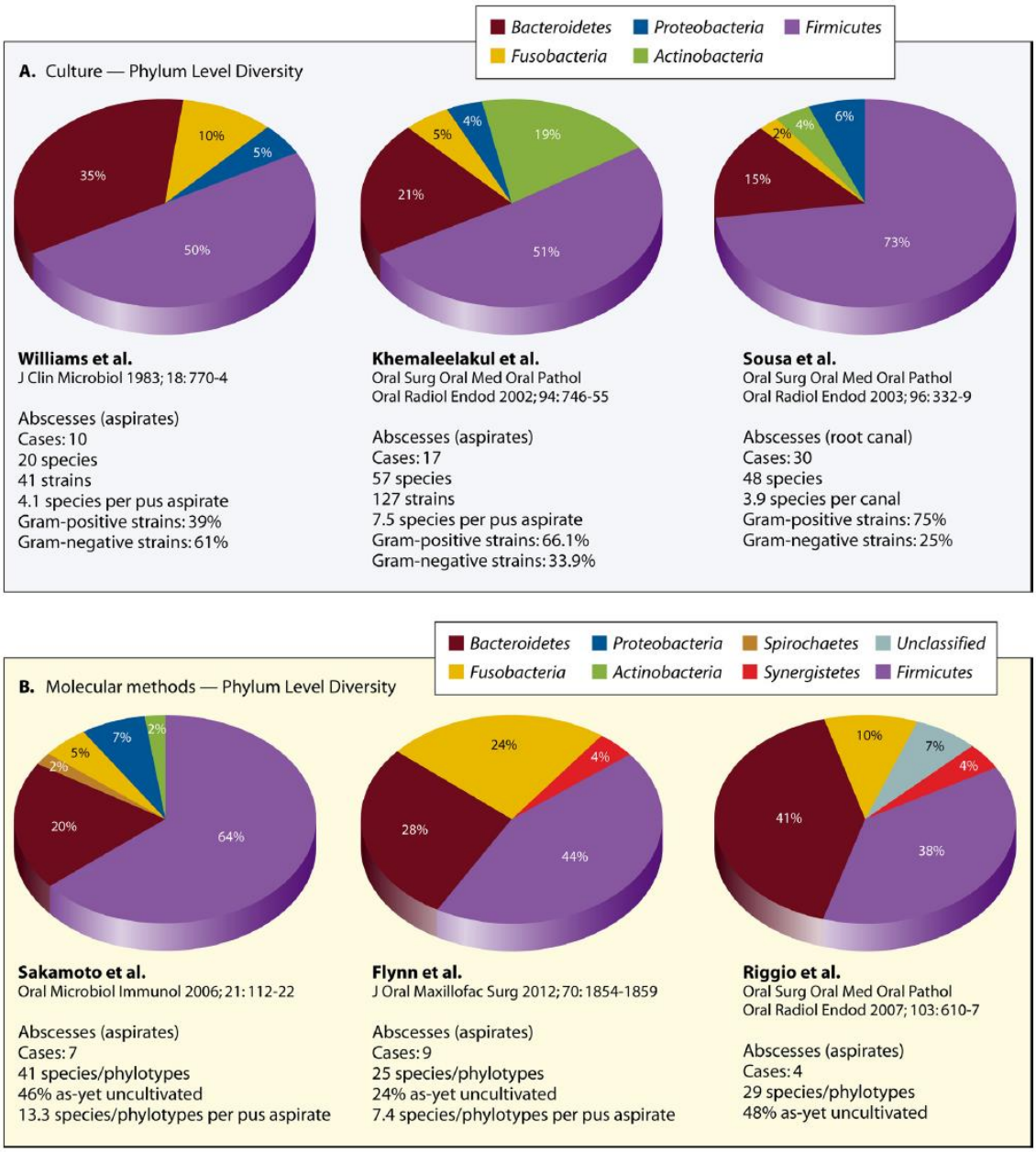

Figure 1 : Représentation graphique de la diversité bactérienne retrouvée dans des abcès apicaux aigus, d'après des études utilisant des méthodes de culture (A) et des méthodes moléculaires (B). (11)

Les données font référence au nombre de différentes espèces trouvées dans chaque phylum. On note que la majorité des espèces détectées appartient aux phyla des firmicutes et des bacteroidetes, quelque soit la méthode d'étude utilisée. Ces données ont été rencensées dans le cadre de l'étude de José F. Siqueira et Isabela N. Rôças menée en 2013. (*Figure 1*)(11)

La famille des bacteroidetes est un phylum gram-négatif de classification microbienne comprenant les *bacteroides*, les *prevotella* et les *porphyromonas*. Les firmicutes sont eux un phylum

regroupant des espèces gram-positives. Comme pour les bacteroidetes, ces phyla regroupent des espèces anaérobies mais aussi des espèces aérobies facultatives. Les différences de résultats s'expliquent par les variations de techniques et instruments de mesure, avec leurs évolutions depuis 1983, mais également par le faible nombre de cas étudiés par chaque étude. (11)

8. Effets recherchés des AINS

- Réduction de l'inflammation

- Réduction de la fièvre

- Réduction des douleurs

- Réduction de l'activité carcinogène dans une certaine mesure :

Un fort taux de PGE_2 est retrouvé dans les cellules cancéreuses, et jouent un rôle central dans la carcinogenèse, en stimulant la prolifération cellulaire et en supprimant le mécanisme d'apoptose. Ce qui conduit à une augmentation de la masse de la tumeur.

Les AINS qui inhibent Cox-2 vont diminuer la synthèse de cette PGE_2.

L'utilisation régulière et à long terme des AINS aide à prévenir le développement des cancers du système digestif. Ils affectent nombre de mécanismes qui pourraient être oncogènes, dont l'inflammation, l'angiogenèse et la différenciation cellulaire. Mais ils ne peuvent être recommandés à cet usage du fait des riques gastro-intestinaux et cardiovasculaires concomittants. Des études supplémentaires sont requises pour développer leur coté anticancéreux. (12)

- Protection contre les maladies neuro-dégénératives :

Il a été prouvé que le SNC des patients avec des ischémies, des lésions traumatiques du cerveau et des maladies neurodégénératives type Parkinson et Alzheimer surexprimait COX-1 et 2, ce qui indique que la neuroinflammation induite par COX est un composant critique de la dégénération neuronale. *(13)*

9. Effets indésirables

Les définitions des effets indésirables sont, selon le Ministère des solidarités et de la Santé:

« Un effet indésirable est une réaction nocive et non voulue à un médicament en cas d'utilisation conforme aux termes de son autorisation de mise sur le marché ou lors de toute autre utilisation (surdosage, mésusage, abus de médicaments, erreur médicamenteuse).

Un effet indésirable grave est un effet indésirable mortel ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale.

Un effet indésirable inattendu est un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations réglementaires du médicament. » (14)

Les principaux effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens concernent les appareils digestifs, cardiovasculaires et rénaux. *(Tableau 7)* Ils sont communs à toutes les molécules de cette famille, mais leur sévérité dépend de plusieurs facteurs (posologies, fréquences d'administration, différences individuelles, pathologies et antécédents…). Il faut donc analyser les facteurs propres aux AINS, et les facteurs physiopathologiques associés. (1)

Nature de l'effet indésirable	gravité	Estimation de la fréquence
Epigastralgies, Nausées, gastralgies, vomissements, diarrhée,	modérée	Fréquent
hémorragie digestive occulte, ulcère gastro-duodénal, perforation digestive	Potentiellement grave	Exceptionnelle
rétention hydrosodée, hyperkaliémie, IRA, oligurie, syndrome néphrotique, élévation	Potentiellement grave	Très rare
Prurit, éruptions cutanées, urticaire	Peu grave	Fréquent
Crise d'asthme, œdème de Quincke voire choc anaphylactique,	Potentiellement grave	Rare Arrêt immédiat du traitement
Syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson	Potentiellement grave	Exceptionnelle Arrêt immédiat du traitement
Vertiges, céphalées, troubles visuels bénins, somnolence, acouphènes, asthénie, insomnie	Peu grave	Peu fréquent
Elévation des transaminases	Réversible	Exceptionnelle
Hépatites	Potentiellement grave	Rare
Leucopénie, thrombopénie, agranulocytose	Potentiellement grave	Rare Arrêt immédiat du traitement
Cystite médicamenteuse	Potentiellement grave	Peu fréquent
Complications infectieuses cutanées et des tissus mous (notamment en cas de varicelle), pleuropulmonaires, neurologiques et ORL	Graves	Rares
Infarctus du myocarde	Potentiellement grave	Peu fréquent

Tableau 7 : Les effets indésirables dus aux AINS, selon le Collège National de Pharmacologie Médicale (1)

10. Caractéristiques pharmacocinétiques

10.1 Absorption

La biodisponibilité des AINS est de l'ordre de 70 à 80%, ce qui signifie que 70 à 80% de la quantité de principe actif ingérée se retrouve dans la circulation générale. Ils possèdent également une absorption digestive rapide, la concentration plasmatique maximale est atteinte au bout d'une à deux heures, rendant préférentielle la voie orale comme voie d'administration. Les administrations injectées permettent d'obtenir un pic plasmatique plus tôt mais sans réelle amélioration de leur efficacité. (15)

10.2 Distribution

De par leur forte liaison aux protéines plasmatiques, et leur capacité de traverser les barrières hémato-encéphaliques, foetoplacentaire et du lait maternel, ils possédent une bonne répartition de diffusion dans les organes et tissus de l'organisme. (15)

10.3 Métabolisme

Le métabolisme hépatique les transforme pour la plupart en métabolites inactifs. (15)

10.4 Élimination

Ces métabolites inactifs sont principalement éliminés par voie rénale, avec une efficacité variable en fonction du type d'AINS. *(15)*

10.5 Interactions médicamenteuses

Les AINS sont sujets à de nombreuses interactions médicamenteuses, qui sont classées en 3 niveaux de risque, avec, du risque le plus faible au plus élevé :

- Les « associations à prendre en compte », avec des conséquences rares et incertaines mais sans risque de gravité. On y retrouve l'aspirine à dose antiagrégante, les antiagrégants plaquettaires, les glucocorticoïdes, les héparines (préventives) et les inhibiteurs de recapture de sérotonine. On peut y ajouter les diurétiques, les béta bloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes récepteurs de l'angiotensine.

- Les « associations déconseillées », avec des conséquences plus sévères et plus fréquentes, mais qui sont parfois inévitables. On y retrouve les anticoagulants oraux, les héparines à dose curative et le nicorandil.

- Les « associations contre-indiquées », faisant courir un risque important au patient, les rendant inenvisageables. Cela concerne la contre indication médicamenteuse absolue des AINS, qui n'est autre que la superposition de deux traitements AINS. (8)

11. Consommation en France

11.1 Liste des molécules et spécialités délivrées en France

AINS destinés à la voie orale :

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

AINS destinés à la voie cutanée :

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

AINS destinés à la voie rectale :

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

AINS destinés à la voie intramusculaire ou intraveineuse :

AINS	Spécialités équivalentes et génériques
Kétoprofène	PROFÉNID® *et génériques*
Méloxicam	MOBIC®
Piroxicam	FELDÈNE® *et génériques*
Parécoxib	DYNASTAT®

AINS destinés à la voie oculaire :

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

Tableau 8: Liste des molécules distribuées en France d'après le Vidal (16)

11.2 Règles de délivrance

Dans la grande famille des AINS, il existe plusieurs niveaux de règlementations selon le risque inhérent à chaque médicament. Ils sont classés en 3 groupes, les listes I et II, contenant les spécialités reconnues comme « substances vénéneuses », et le reste des AINS. Contrairement aux AINS non listés, ceux appartenant aux listes I et II requièrent obligatoirement une prescription médicale pour être délivrés.

Ce sont les médicaments et non les molécules en elles-mêmes qui sont classés dans ces listes, deux spécialités composées du même principe actif peuvent ne pas être répertoriées dans la même liste. La voie d'administration, la dose par prise et le nombre d'unités constituant une boîte sont des critères pris en compte dans l'établissement de ces listes. (8)

11.2.1 Liste I

La liste I est la liste regroupant les spécialités présentant des risques majeurs, des demi-vies longues et des indications précises. Ils sont utilisés en seconde intention après échecs d'autres AINS dans le traitement des pathologies rhumatologiques douloureuses et invalidantes, type arthrose, tendinites, rhumatismes aiguës et chroniques… (7)

La liste I est la suivante :

célécoxib	étoricoxib
Indométacine	méloxicam
piroxicam	ténoxicam
nabumétone	sulindac

11.2.2 Liste II

Les médicaments de la liste II présentant un risque modéré par rapport à la liste I, ils sont la plupart du temps prescrits en traumatologie, oto-rhino-laryngologie (sinusites, otites), stomatologie (douleurs dentaires), gynécologie (dysménorrhées) et urologie (coliques néphrétiques). (7)

La liste II est composée des spécialités suivantes :

ibuprofène	diclofénac
acide niflumique	acide tiaprofénique
alminoprofène	dexkétoprofène
acide méfénamique	acéclofénac
étodolac	fénoprofène
flurbiprofène	kétoprofène
naproxène	

11.2.3 AINS Hors liste

Les AINS hors-liste sont accessibles sans ordonnance, c'est le cas de l'aspirine (acide acétylsalicylique), de l'ibuprofène et du kétoprofène 25mg (commercialisé sous le nom TOPREC©)

Certains AINS sous formes locales (gel, crèmes) sont également disponibles sans ordonnance, comme le diclofénac et l'acide niflumique. (8)

Depuis janvier 2020, toutes les spécialités à base de paracetamol ou d'AINS ont été déplacées derrière le comptoir pour limiter le libre accès. Ces deux types d'antalgiques font partie des médicaments les plus utilisés en automédication. Avec cette mesure, l'ANSM a pour objectif de réduire les mésusages autour de ces médicaments. Ils restent malgré tout disponibles sans ordonnance. (9, 16)

11.3 Prix de vente

11.3.1 Médicaments remboursables

En France, c'est le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) qui fixe les prix des spécialités remboursables par les régimes obligatoires d'assurance maladie. Toutes les officines doivent présenter les mêmes prix publics, qui sont consultables librement sur le site de la Base de données publique des médicaments.

Ces prix étant fixes, c'est le taux de remboursement qui varie entre 15% et 65M en fonction du Service Médical Rendu et de la voie d'administration utilisée. *(17)*

11.3.2 Médicaments non remboursables

A la différence des médicaments remboursables, les prix des médicaments vendus sans ordonnance sont fixés librement par les laboratoires fabricants, et ce depuis le 1er juillet 1986. Ces prix sont donc variables d'une officine à l'autre et dépendent entre autres de leur fréquentation et de leur capacité de stockage.

Il existe malgré cela un accord de bonnes pratiques de gestion des prix signé en 2008 par les industriels, qui les engage à une transparence des pratiques commerciales pour que ces médicaments restent accessibles à tous.

Cependant il est à noter que depuis 2010 se produit une augmentation des prix en officine, qui s'explique par la hausse de la TVA et par l'augmentation des prix fabricants. *(17)*

11.4 Statistiques sur l'utilisation des antalgiques en France

11.4.1 Présentation de l'étude de l'ANSM

En 2018 l'ANSM publie dans The British Journal of Pharmacology une grande étude sur la vente de boîtes d'antalgiques en France et outre-mers menée entre 2006 et 2015, ainsi qu'une analyse comparative des ventes d'antalgiques en Europe pour l'année 2015. (18)

L'équipe du service de pharmacovigilance de l'ANSM a recueilli ces chiffres auprès des laboratoires pharmaceutiques, ils comprennent leur vente aux grossistes, aux pharmacies et aux établissements de santé.

De plus, grâce à la société IMS Health, l'ANSM a procédé à une estimation des ventes d'antalgiques dans les cinq grands pays européens : l'Allemagne, la France, le Royaume-Uni, l'Italie et l'Espagne. Elle a également recueilli les chiffres des bases de données danoise et suédoise pour compléter son étude.

Pour rappel, l'OMS classe les antalgiques en fonction de 3 paliers : les antalgiques non opiacés, les opiacés faibles et les opiacés forts. (*Figure 2*) (18)

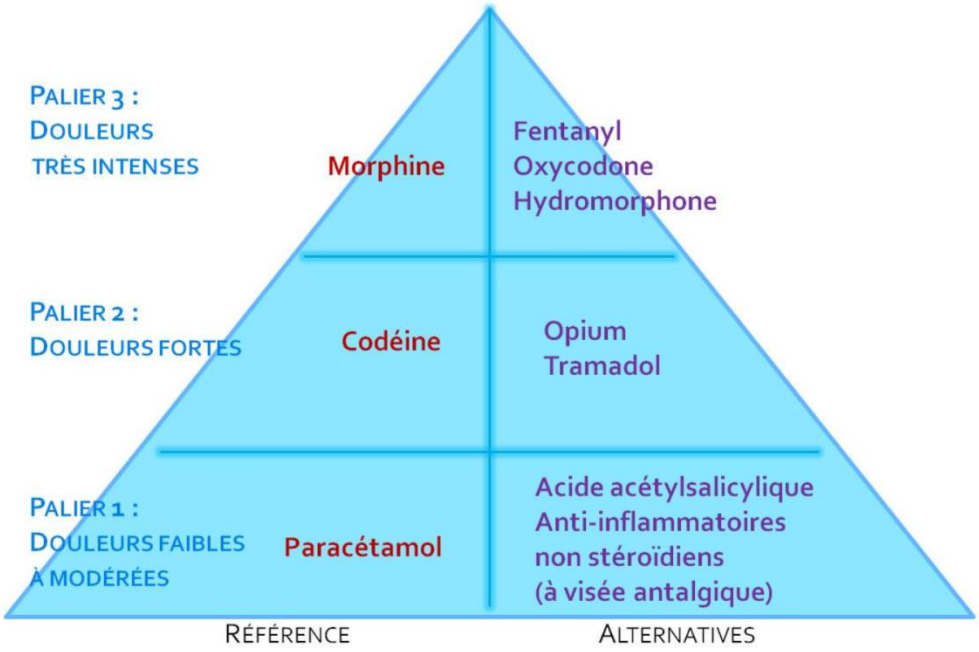

Figure 2 : Schéma de la classification des antalgiques par paliers selon l'OMS (18)

La liste des antalgiques étudiés par l'ANSM est la suivante :

Palier I : antalgiques non opiacés	Aspirine, paracétamol, floctafenine, diclofénac, ténoxicam, ibuprofène, naproxène, kétoprofène, fénoprofène, flurbiprofène, acide tiaprofénique, dexketoprofène, acide méfénamique, parécoxib, acide niflumique, nimésulide et morniflumate
Palier II : opiacés faibles	Codéine associée ou non, dihydrocodéine, néfopam, tramadol et l'opium associé au paracétamol

Palier III : opiacés forts	Morphine, fentanyl, oxycodone, hydromorphone, nalbuphine, péthidine et buprénorphine

Tableau 9 : Liste des antalgiques étudiés par l'ANSM depuis 2006 (18)

Pour uniformiser les doses des spécialités étudiées, l'équipe de l'ANSM utilise les Defined Daily Doses ou DDD (les doses définies journalières, qui correspondent à la dose totale moyenne en grammes par 1000 personnes par jour). Les évolutions sont exprimées en pourcentage. (18)

11.4.2 Consommation générale

On note depuis 2006 une diminution de l'utilisation des opiacés faibles, au profit des antalgiques non opiacés, qui ont connu une hausse de 29% de DDD. Malgré cela, la consommation totale d'antalgiques a diminué de 7% en 10 ans (de 133 DDD en 2006 à 123 DDD en 2015). (*Figure 3*)

Le chiffre de 123 DDD correspond donc à à une dose moyenne de 0,123g de tous les antalgiques confondus par personne et par jour.

En 2015 en France, chaque personne a donc consommé en moyenne 123mg d'antalgiques chaque jour. *(18)*

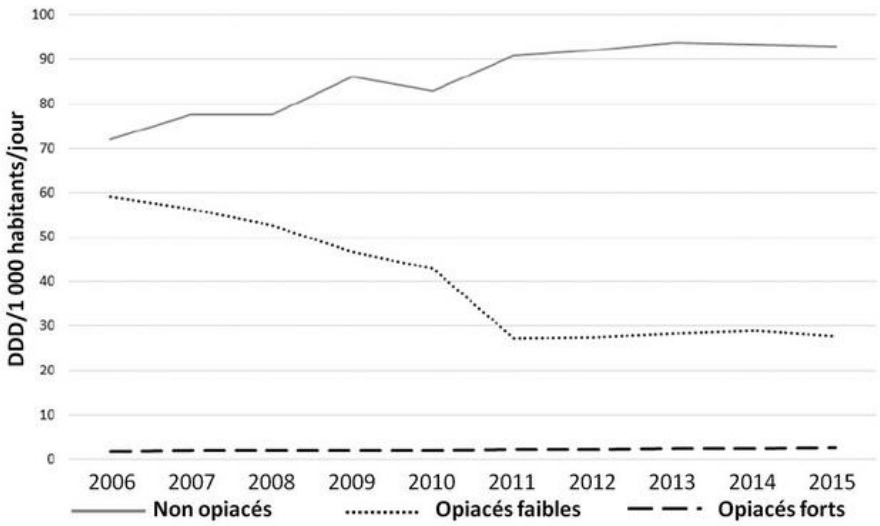

Figure 3: Evolution de la consommation des différents groupes d'antalgiques en France (18)

11.4.3 Evolution relative de la consommation des AINS et du paracétamol

Cette augmentation de la consommation des antalgiques non opiacés s'explique par l'explosion du paracétamol (+53% de DDD depuis 2006), alors que l'utilisation de l'aspirine a but antalgique a diminué et que celle de l'ibuprofène et des autres AINS est restée stable.

Le paracétamol représente en 2013 22% du marché total du médicament en France, avec plus de 500 millionsde boîtes vendues. L'accès libre ne constitue que 16% de ces ventes, l'immense majorité (84%) est délivrée sur prescription. (*Figure 4*) (18)

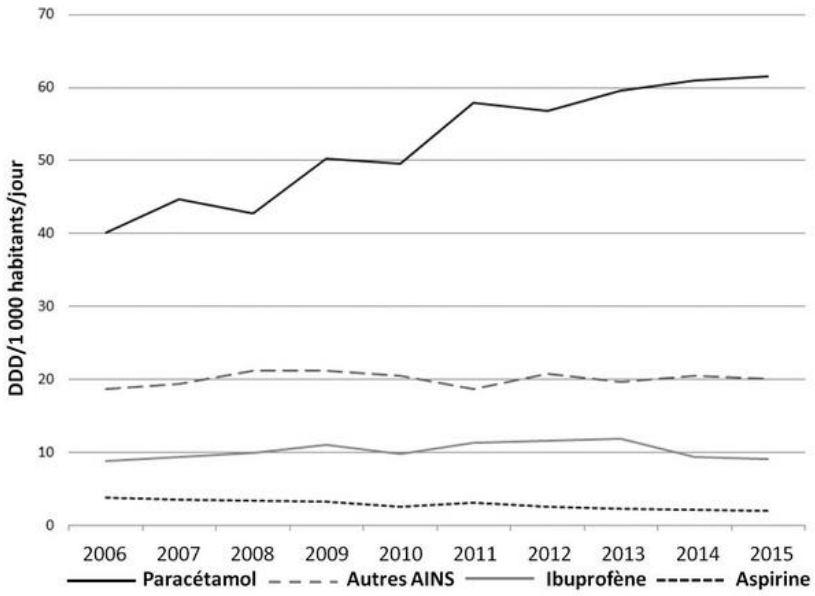

Figure 4 : Evolution relative de la consommation des AINS et du paracétamol depuis 2006 (18)

Par ailleurs, il est à noter que les dosages d'antalgiques non opiacés suivent une évolution similaire. Le paracétamol est de plus en plus utilisé sous sa forme 1000mg (+140% en 10 ans) , aux dépens de sa forme en 500mg, l'ibuprofène voit augmenter la consommation de sa forme 400mg par rapport à sa forme 200mg. (*Figure 5*) (*18*)

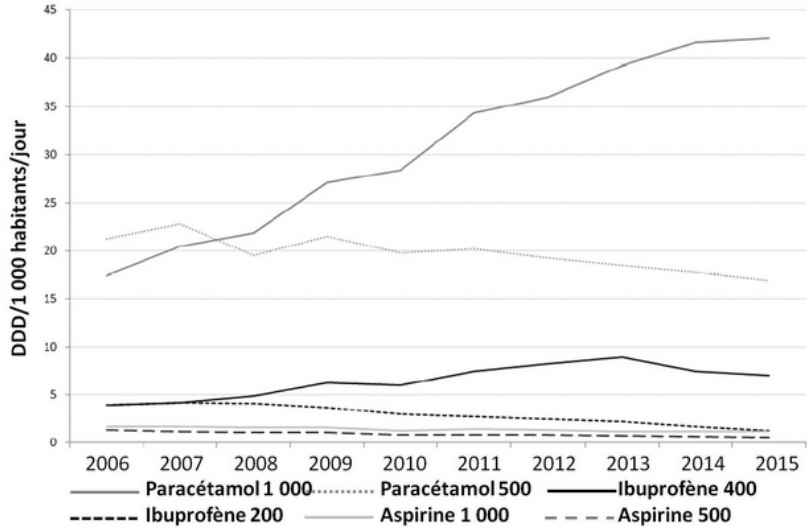

Figure 5 : Evolution relative de la consommation des AINS et du paracétamol en fonction de leur formulation depuis 2006 (18)

11.4.4 Evolution de la consommation des opiacés faibles

En 2006, l'opiacé faible le plus fréquemment prescrit était l'association dextropropoxyphène-paracétamol (Di-antalvic, Propofan et génériques). La consommation française de cette association constituait jusqu'à 95% de la consommation européenne. Son utilisation a chuté de manière spectaculaire, jusqu'à totalement cesser en mars 2011 avec le retrait de son autorisation de mise sur le marché par l'Agence Européenne du Médicament, du faits des risques mortels de surdosage. (*Figure 6*) (18*)*

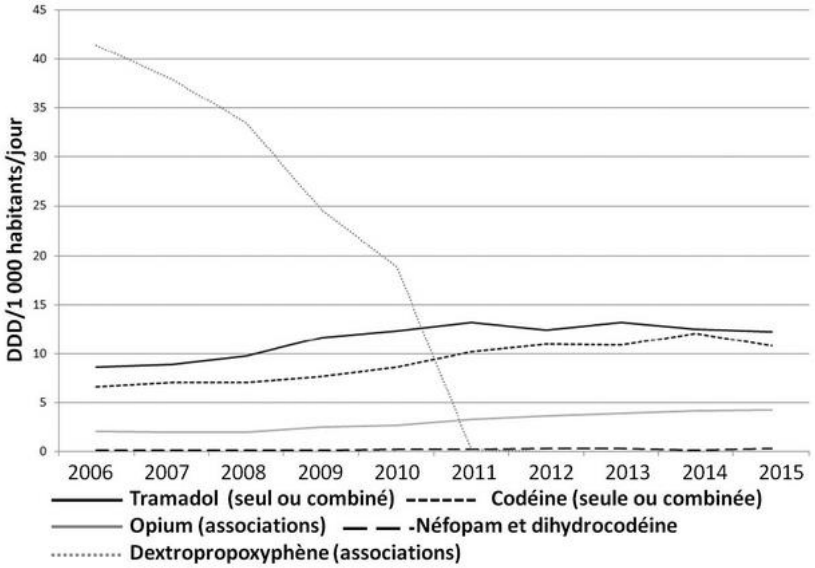

Figure 6 : Evolution relative de la consommation des antalgiques classés comme opiacés faibles depuis 2006 (18)

11.4.5 Evolution de la consommation des opiacés forts

Concernant les opiacés forts, on note une diminution légère de la consommation de morphine, qui est rejointe en termes de DDD par l'oxycodone (augmentation de 613% en 10 ans). Le fentanyl voit dans une moindre mesure lui aussi sa consommation augmenter. (*Figure 7*) (18)

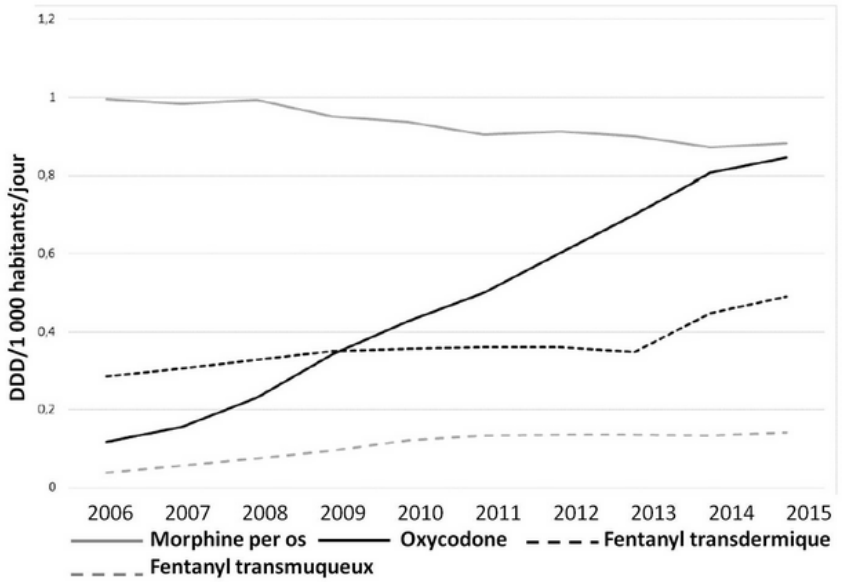

Figure 7 : Evolution relative de la consommation des antalgiques classés comme opiacés forts depuis 2006 (18)

Les propriétés potentiellement addictives des opiacés du palier III mais aussi du palier II doivent être pris en compte dans l'analyse de ces chiffres.

11.5 Comparaison de la consommation d'antalgiques au niveau européen

La France se classe 3e sur les 7 pays étudiés pour la consommation de tous les antalgiques confondus, avec 121DDD pour 1000 habitants par jour, derrière le Royaume-Uni et l'Espagne avec respectivement 188 et 151 DDD/1000pers/jour.(*18*)

11.5.1 Consommation européenne des antalgiques non opiacés

On peut s'apercevoir que la répartition d'utilisation chez les antalgiques de palier I est très diversifiée même au sein des pays de l'Europe de l'Ouest. La France est championne en termes de consommation de paracétamol, au contraire de l'Allemagne qui n'en utilise que très peu. Cela peut s'expliquer par des différences en fonction des formulations, l'Allemagne commercialise principalement du paracétamol à 300mg.

Par ailleurs, la consommation des AINS en France n'est que de 11% du total des antalgiques non-opiacés, alors qu'elle est de 59% en Allemagne et de 32% en Espagne. (*Figure 8*) (*18*)

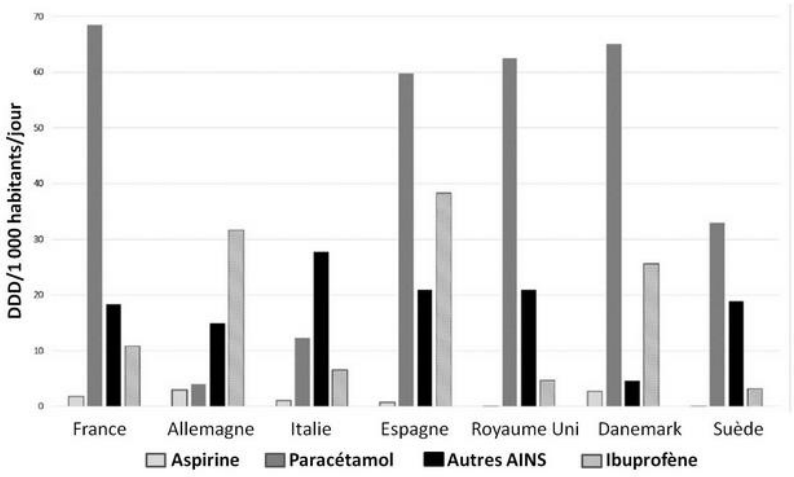

Figure 8 : Répartition de la consommation des différents antalgiques pour 1000 habitants par jour dans 7 pays européens (18)

11.5.2 Consommation européenne des opiacés

La France possède la consommation d'opiacés forts la plus basse des 7 pays étudiés, pour environ 3,2 DDD/1000/jour, avec pour principale substance utilisée le fentanyl.

Pour les opiacés faibles, le tramadol est la spécialité la plus consommée pour tous les pays étudiés exceptés la Suède, allant jusqu'à 98% des opiacés faibles prescrits en Allemagne. (*Figure 9*) (18)

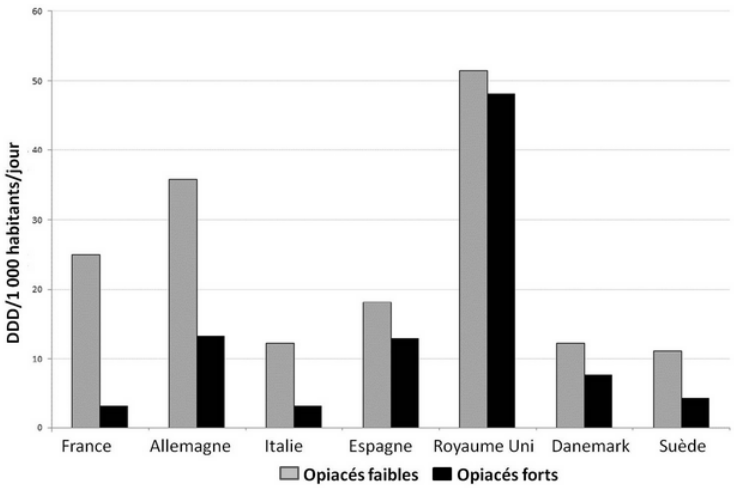

Figure 9 : Répartition de la consommation des opiacés faibles et forts pour 1000 habitants par jour dans 7 pays européens (18)

L'ANSM conclut que l'utilisation d'antalgiques en France a été fortement influencée par le retrait de l'association dextropropoxyphène-paracétamol en mars 2011. Malgré cela, les auteurs précisent que les augmentations des prises de paracétamol à 1000mg et de consommation d'oxycodone sont des motifs d'inquiétude et sont à surveiller étroitement.

Enfin, à cause des risques de surdosage, de mésusage et d'addictions qui en découlent, l'ANSM recommande une surveillance permanente de cette consommation et la mise en place de mesures préventives de sensibilisation et d'information des praticiens et des patients. (*18*)

11.6 Automédication

Malgré les risques liés à une mauvaise utilisation des AINS, leur recours en automédication peut parfois être envisagé, sous réserve de respecter les recommandations les concernant, qui sont :

- Un respect strict des posologies recommandées

- Une utilisation la plus courte possible avec la dose la plus faible possible, avec arrêt du traitement dès disparition des symptômes

- La durée maximale d'utilisation est de 3 jours pour les fièvres, et de 5 jours pour les douleurs

- Ne pas faire se chevaucher deux traitements aux AINS différents

- La prise doit se faire pendant un repas, ou tout du moins accompagnée d'ingestion de nourriture pour optimiser la tolérance digestive

- L'arrêt du traitement est obligatoire en cas d'aggravation des symptômes présents, d'apparition de nouveaux symptômes ou de manifestations inhabituelles, en ce cas il est recommandé de consulter. (*18*)

PARTIE II : Données pharmaco-épidémiologiques relatives aux complications en lien avec l'utilisation d'AINS

1. Contexte

Depuis le début des années 2000, les AINS ont été à plusieurs reprises la cible d'enquêtes de pharmacovigilance avec pour but l'évaluation du risque de complications infectieuses associées à leur utilisation.

Des mesures préventives ont été développées par l'ANSM, et une communication s'est construite autour des professionnels de santé. (*19*)

1.1 Enquête de 2002

Plusieurs cas parfois graves d'infections bactériennes cutanées ont été répertoriés chez l'enfant souffrant de varicelle et traité par AINS. Le manque de données et d'études concernant ce sujet avait poussé l'AFSSAPS (ancien nom de l'ANSM) à n'établir aucun lien entre la prise d'AINS et ces complications. Malgré cela, la décision de déconseiller les traitements par AINS au cours de la varicelle a été prise et est indiquée sur la RCP de tous les médicaments concernés. (20)

1.2 Mise en garde de 2013

Des cas d'infections dentaires, ORL, de varicelle et de pneumonies poussent en 2013 l'ANSM à signaler les risques de complications infectieuses associés à la prise d'AINS.

1.3 Rapport de 2014

Une nouvelle étude de 2014 du CRPV de Nantes rapportait 41 cas d'infections bactériennes sévères survenues après exposition à des AINS. Les bactéries majoritairement retrouvées étaient le staphylocoque doré et le pneumocoque. Comme pour l'étude de 2002, en raison du faible nombre de cas étudiés, aucun lien n'a pu être établi entre la prise d'AINS et la survenue d'infections bactériennes.

1.4 Enquête de 2016

En 2016, ce sont 547 cas d'infections bactériennes en lien avec des AINS qui ont été rapportés dans la BNPV. Les AINS concernés étaient l'ibuprofène, le kétoprofène, le diclofénac et l'acide tiaprofénique. Sur ces 547 cas, 22 décès ont été relevés, et la moitié d'entre eux étaient dus à une infection streptococcique.

1.5 2018, 2019 et 2020

Début 2018, une nouvelle enquête de pharmacovigilance s'ouvre suite à deux cas d'empyèmes cérébraux chez des adolescents ayant utilisé de l'ibuprofène pour traiter une sinusite et une otite moyenne. Cette étude devait déterminer le rôle de la prise d'AINS dans l'évolution de ces pathologies infectieuses. Un rapport d'expertise accompagné d'une communication aux professionnels de santé les mettait en garde contre le possible rôle aggravant des AINS dans le cadre de certaines infections.

En 2019 et suite à cela, l'ANSM recommande de privilégier le recours au paracetamol en cas de douleur ou de fièvre dans les contextes d'infections communes courantes.

C'est le 15 janvier 2020 que la suppression du libre accès aux AINS et au paracetamol est rendue effective par l'ANSM. Cela s'inscrit dans la continuité des actions de sécurisation et de prévention autour de ces médicaments qui sont les plus utilisés en automédication. (*19*)

2. Fonctionnement de la pharmacovigilance en France

2.1 Définition

La pharmacovigilance est l'activité consistant à enregistrer et évaluer les effets secondaires, en particulier les effets indésirables, résultant de l'utilisation des médicaments et des produits à usage humain (produits sanguins stables, préparations magistrales, vaccins, autorisation Temporaire d'Utilisation...). Elle est basée sur le signalement des effets indésirables à un Centre Régional de Pharmacovigilance par les professionnels de santé, les industriels, mais aussi les patients.

La pharmacovigilance prend en compte l'ensemble des risques médicamenteux, que ce risque soit potentiel ou avéré, tant dans le cadre de l'utilisation conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou de l'enregistrement, que dans le cadre des procédures de recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou dans les cas de surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse. De plus, la pharmacovigilance s'occupe de la surveillance des effets indésirables liés à une exposition professionnelle et le recueil des informations les concernant. (*21*)

2.2 Le recueil et l'analyse des notifications

Il existe 31 centres en France, répartis de manière à favoriser les échanges entre les professionnels de santé et les patients. Leur rôle est double, ils sont chargés de recueillir les déclarations d'effet indésirable adressé par les professionnels de santé, les patients ou les associations de patients, mais ils ont aussi un rôle de renseignement des différentes parties. (22)

Les centres régionaux recueillent et traitent les déclarations d'effets indésirables qui leur sont faites. Quatre éléments sont requis pour l'analyse de cette déclaration : (14)

- l'identité du notificateur

- l'identité du patient, ainsi que ses antécédents médicaux, pathologies et traitement en cours

- la traçabilité du médicament suspect

- les caractéristiques de l'effet indésirable survenu

L'imputabilité du médicament suspect est évaluée suivant la méthode française officielle dite méthode Bégaud. Celle-ci se base sur des critères chronologiques, sémiologiques et bibliographiques et évalue sa causalité. Son caractère subjectif la rend cependant insuffisante pour estimer la dangerosité d'un médicament au niveau d'une population. (23)

Une fois le degré de responsabilité du médicament suspect déterminé, les déclarations sont anonymisées et transmises à la banque de données de l'Agence Nationale pour la sécurité des Médicaments. (*24*)

2.3 Imputabilité intrinsèque

C'est la causalité propre au cas clinique, elle se base sur des critères chronologiques et des critères sémiologiques.

Les critères chronologiques sont :

- la chronologie de l'effet indésirable par rapport à la prise du médicament
- son évolution en fonction des changements de posologie ou d'arrêt du traitement

- la nouvelle survenue d'un effet indésirable au moment d'une réadministration

Ces critères déterminent un score intermédiaire chronologique qui peut être : incompatible, douteux, plausible ou vraisemblable.

Les critères sémiologiques sont :

- les symptômes cliniques évocateurs du rôle du médicament dans la survenue de l'effet indésirable
- une pathologie favorisant l'apparition de cet effet indésirable
- une prédisposition génétique
- des interactions médicamenteuses
- des causes non médicamenteuses
- des examens complémentaires spécifiques

Un score intermédiaire de sémiologie se dégage de ces critères, la sémiologie est soit : exclue, douteuse, plausible ou vraisemblable.

Une nouvelle table de combinaison est ensuite utilisée pour en déduire un score final d'imputabilité intrinsèque. (24)

2.4 Imputabilité extrinsèque

C'est la causalité basée sur les données issues de littérature scientifique. Elles sont compilées dans des référentiels. (*Tableau 10*) (24)

Référentiels	Français	Internationaux
Les monographies	Vidal, Thériaque	Physician's Drug Reference
Les ouvrages de référence internationaux		Martindale, Meyler's Side Effects of Drugs, Stockley's Drugs Interaction
Les revues scientifiques physiques et sur internet	Thérapie, Prescrire	Drug Safety ; Pubmed, Google scholar
Les bases de données des Agences française et internationales	Base de données publique des médicaments, Thésaurus des interactions médicamenteuses,	Medline, DrugBank, British National Formulary, Centers for Disease Control and Prevention

Tableau 10 : Liste des référentiels de littérature scientifique en fonction de leur forme (24)

Un score bibliographique de l'imputabilité extrinsèque en est alors déduit, avec 4 niveaux :

B3 : l'effet est déjà décrit officiellement dans un ou plusieurs référentiels

B2 :L'effet a déjà été publié mais avec une sémiologie ou un médicament semblable,

B1 :L'effet n'est pas décrit dans la littérature

B0 : L'effet n'a jamais été décrit après examen exhaustif de la littérature

2.5 Enregistrement des données dans la Base nationale de pharmacovigilance

En cas de reconnaissance de l'imputabilité, le centre régional de pharmacovigilance va enregistrer le cas dans une base nationale de pharmacovigilance, ou BNPV. Le délai d'enregistrement dépend de la gravité des effets indésirables observés. Un effet indésirable grave devra être traité au plus tard dans les 13 jours suivant la déclaration, délai ramené à 85 jours dans les cas d'effets indésirables mineurs. On entend par effet indésirable grave une mise en danger de la vie du patient, une invalidité, hospitalisation ou malformation congénitale provoquées.

Cette BNPV est partagée à l'internationale par une terminologie commune appelée « MeDRA » (Medical Dictionary for Regulatory Activities).Elle a pour but de standardiser le langage international et de faciliter les échanges d'informations entre les pays. Elle fonctionne par hiérarchisation de la spécificité, ici du moins au plus spécifique :

- System Organ Class (classification par discipline médicale)
- High level Group Term (Groupes de termes de haut niveau)
- High Level Term (terme de haut niveau)
- Preferred Term (terme préférentiel)
- Lowest Level Term (terme de plus bas niveau)

(*24)*

3. Résultats

3.1 Méthode de lecture des résultats

Il existe des méthodes statistiques permettant d'analyser le grand nombre de notifications que reçoivent les bases de pharmacovigilance. Ces méthodes repèrent les associations statistiques suspectes entre les médicaments et les effets indésirables. Elles peuvent en détecter de nouvelles ou bien détecter des changements de fréquence d'apparition. Chaque signalement est évalué avant d'être validé et inscrit dans les rapports. (33)

L'enquête de l'ANSM de 2018, à propos des risques de complications infectieuses suite à une prise d'AINS, a utilisé les bases nationale, européenne et mondiale pour analyser les statistiques liées au kétoprofène et à l'ibuprofène. (*25)*

La terminologie du Dictionnaire médical des affaires réglementaires (Medical Dictionary for Regulatory Activities, abrégé sous le sigle MedDRA), est la terminologie médicale internationale développée à l'initiative du Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH). (26)

Le système de classification ATC (Anatomique Thérapeutique Chimique) est recommandé par l'OMS pour classer les médicaments, de la manière la plus simple, la plus logique et la plus stable dans le temps. Ils sont classés dans différents groupes en fonction de l'organe ou du système sur lequel ils agissent, ainsi que selon leurs propriétés. (25)

3.2 Résultats de la Base Nationale de PharmacoVigilance : BNPV

La BNPV a effectué une recherche de signaux positifs pour l'ibuprofène entre 2000 et 2018, les résultats obtenus sont exposés dans le tableau suivant. (*Tableau 11*) (19)

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

Tableau 11 : Résultats de la recherche de signaux positifs pour l'ibuprofène entre 2000 et 2018, extrait du Rapport d'expertise des CRPV de Tours et Marseille (19)

RANG : Classement en fonction de l'intensité du signal, seuls les effets indésirables concernés par l'étude y sont représentés.

IDX : Classement prenant en compte tous les effets indésirables pour une certaine molécule

ATC5 : Code du système de classification internationale Anatomique, Thérapeutique, Chimique de l'OMS

PT_CODE : Code MeDRA

ATC_NAME : Nom de la molécule suspectée

PT_NAME_FR : Description de l'effet indésirable

COUNT : Nombre de cas

3.3 Résultats de la Base européenne de pharmacovigilance : EudraVigilance

Le tableau ci-dessous répertorie les résultats de l'étude européenne d'EudraVigilance pour l'ibuprofène, entre 2016 et 2019. (*Tableau 12*) (27)

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

Tableau 12 : Résultats de la recherche EudraVigilance de signaux positifs pour l'ibuprofène sur la période de décembre 2016 à 2019, EMA (27)

SOC : Classification MeDRA selon la discipline médicale (System Organ Class)

PT : Description de l'effet indésirable (Preferred Term)

Tot EV : Nombre total de signalements EudraVigilance pour l'association

Tot Fatal : Nombre de cas fatals

Tot Spont : Nombre de notifications spontanées pour l'association

ROR : Reporting Odds Ratio

PRR : proportional Reporting Ratio

ROR (-) Europe : Borne inférieure de l'Odds Ratio pour cette association en Europe

PRR (-) ALL : Borne inférieure du PRR pour cette association dans le monde

ROR (-) ALL : Borne inférieure de l'Odds Ratio pour cette association en Europe

Pour qu'un signal apparaisse, 3 conditions doivent être réunies :

- Une borne inférieure du ROR > 1
- Un nombre total de notifications ≥ 5
- Un effet indésirable répertorié dans la liste des évènements médicaux importants, élaborée par l'agence européenne du médicament

Les chiffres surlignés en rouge sont les signaux positifs.

3.4 Résultats de la Base mondiale de pharmacovigilance VigiBase

Les résultats de l'étude de la base de pharmaccovigilance internationale VigiBase concernant les signaux positifs pour l'ibuprofène, sont exposés dans le tableau ci-dessous. (*Tableau 13*) (29)

Substance	Reaction (PT)	Nobserved	Nexpected	IC025	IC	Ncountry	Nreaction	Nserious	Nfatal
Ibuprofen	Meningitis aseptic	135	21,17	2,39	2,64	19	3 060	116	3
Ibuprofen	Brain empyema	7	0,10	2,37	3,63	1	15	7	0
Ibuprofen	Gastritis bacterial	12	0,94	2,19	3,12	1	136	12	0
Ibuprofen	Transmission of an infectious agent via	34	5,44	2,01	2,54	1	787	33	4
Ibuprofen	Peritonsillar abscess	20	2,76	1,95	2,65	2	399	19	0
Ibuprofen	Pharyngeal abscess	12	1,36	1,82	2,75	2	196	12	0
Ibuprofen	Dermo-hypodermitis	12	1,49	1,72	2,65	2	216	11	0
Ibuprofen	Necrotising fasciitis	37	8.90	1.49	2.00	8	1 286	33	7

Tableau 13: Résultats pour la recherche de signaux positifs pour l'ibuprofène par l'outil VigiLyze en février 2019 (29)

Nobserved : Nombre de notifications enregistrées pour l'association

Nexpected : Nombre decas attendus pour l'association

IC : Information Component : Mesure de disproportionnalité utilisée par VigiLyze

Ncountry : Nombre de pays ou cette association a été rapportée

Nreaction : Nombre de cas signalés pour un certain effet indésirable sans médicament particulier ciblé

Nserious : Nombre de cas graves

Nfatal : Nombre de cas fatals

Un signal est émis quand l'Information component d'une association d'un médicament et d'un effet indésirable est supérieure à 0,55.

Le tableau suivant répertorie les résultats des études française, européenne et mondiale pour les signaux positifs à l'ibuprofène. (*Tableau 14*) (19, 27, 28 ,29)

Localisation de l'infection	**Effets indésirables**	**BNPV**	**EudraVigilance**	**VigiLyze**
Infections de la peau et des tissus mous	Cellulite	**K**	**K**	
	Dermohypodermite	**K**	**K**	**K**
	Erysipèle	**K**	**K**	
	Fasciite nécrosante	**K**	**K**	**K**
	Impétigo			
	Roséole			

Localisation de l'infection	**Effets indésirables**	**BNPV**	**EudraVigilance**	**VigiLyze**
Infections pleuropulmonaires	Abcès du poumon			
	Pleurésie	**K**		
	Pneumonie	**K**		
	Pneumonie à pneumocoque			
	Médiastinite			

Localisation de l'infection	Effets indésirables	BNPV	EudraVigilance	VigiLyze
Infections à point de départ ORL	Phlegmon péri-amygdalien			
	Pharyngite streptococcique			
	Syndrome de Lemierre			
	Mastoïdite			

Localisation de l'infection	Effets indésirables	BNPV	EudraVigilance	VigiLyze
Infections du système nerveux central	Abcès du cerveau			
	Empyème sous-dural			
	Abcès épidural			

	Méningite bactérienne	**K**		
	Méningite pneumococcique			

Localisation de l'infection	**Effets indésirables**	**BNPV**	**EudraVigilance**	**VigiLyze**
Sepsis et syndromes de choc toxique	Bactériémie	**K**	**K**	
	Bactériémie à staphylocoque			
	Sepsis / Sepsis bactérien	**K**		
	Sepsis pneumococcique			
	Sepsis streptococcique			
	Sepsis staphylococcique			
	Choc septique	**K**		
	Syndrome de choc toxique			

	Syndrome de choc toxique streptococcique			

Localisation de l'infection	**Effets indésirables**	**BNPV**	**EudraVigilance**	**VigiLyze**
Autres infections	Abcès rénal			
	Pyélonéphrite			
	Pyomyosite			
	Abcès osseux			**K**
	Spondylodiscite infectieuse		**K**	**K**
	Abcès			

	dentaire			
	Infection à Helicobacter			
	Gastrite bactérienne			

Tableau 14: Recherche de signaux positifs concernant l'ibuprofène et le kétoprofène dans les bases de données française (19), européenne (27, 28) et mondiale (29).

Légende	
Kétoprofène	*K*
Ibuprofène	

PARTIE III : Bon usage des AINS

1. Hypothèses sur le rôle aggravant des AINS

Les études expérimentales autour des AINS et de leurs potentiels effets d'aggravation de certaines infections, ont permis de formuler plusieurs hypothèses.

1.1 Masquage des symptômes et retard de prise en charge

L'hypothèse que l'on retrouve le plus souvent dans la littérature est que l'usage d'AINS retarderait le diagnostic clinique de certaines infections, et donc leur prise en charge. En masquant les symptômes de l'état fébrile, ils peuvent en favoriser l'évolution vers une forme plus grave de l'infection. Plusieurs études épidémiologiques ont noté un allongement du délai entre les premiers symptômes infectieux et la prise en charge hospitalière ou la mise en place d'antibiothérapie. (30)

1.2 Altération de la réponse immunitaire

Plusieurs études *in vivo* et *in vitro* ont montré l'impact des AINS sur la réaction inflammatoire. Il se fait dans un premier temps au moment de la phase initiale, en inhibant la synthèse des eicosanoïdes ce qui freine le recrutement des polynucléaires neutrophiles au niveau local.

Puis lors de la phase tardive, l'inhibition de COX-2 empêche le processus de résolution de l'inflammation et de réparation tissulaire par la limitation de la libération locale des médiateurs lipidiques et facteurs de l'inflammation. Si elle persiste dans le temps, l'inflammation exacerbée peut devenir nocive et participer à une aggravation de certaines infections. (*31*)

1.3 Aggravement de la sévérité des infections bactériennes

En 2011, TC.Weng et son équipe ont mis en place une étude visant à étudier l'effet de l'ibuprofène vis-à-vis des infections à un streptocoque *in vivo*. Vingt-six souris ont été placées dans un environnement sans pathogènes les jours précédant l'expérience, 14 d'entre elles recevant un traitement d'ibuprofène trois fois par jour (de concentration identique au dosage humain en vigueur, et 12 témoins recevant une solution saline. (*32)*

La taille des blessures a été mesurée chaque jour, les valeurs sont reportées sur ce graphique. (*Figure 10*) (32)

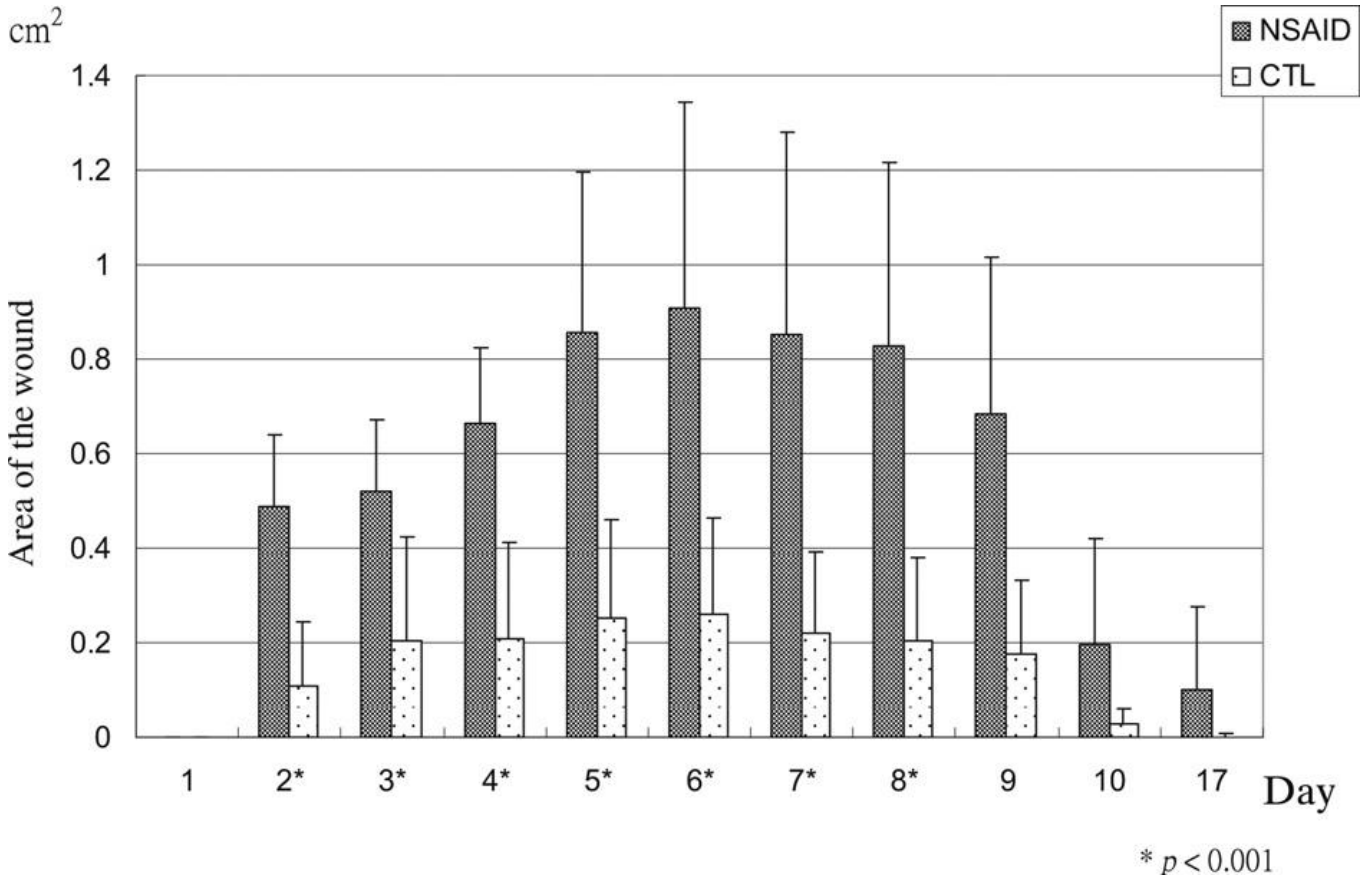

Figure 10 : Taille des blessures des groupes traités par AINS et contrôle en fonction du nombre de jours (32)

Dès le 2e jour, la taille des lésions et la production d'exsudat ont augmenté chez les souris bénéficiant de l'ibuprofène. Il est à noter que la prise d'ibuprofène a été arretée au 7e jour, provoquant ainsi une cicatrisation normale.

Durant les dix premiers jours de l'étude, 10 des 14 souris traitées par ibuprofène sont mortes, alors que les 12 du groupe contrôle avait survécu. De plus, les souris traitées par ibuprofène étaient moins actives et montraient moins d'appétit que le groupe contrôle.

A la fin de l'étude, les souris ont été euthanasiées puis disséquées pour étudier et mesurer les taux de cytokines présents dans les tissus.

Les analyses au microscope révèlent que l'infiltration des macrophages et l'oedème sous cutané étaient beaucoup plus sévères chez les souris traitées par ibuprofène. Le taux d'interleukine-6 (IL-6) et de TNF-α y était significativement plus élevé. (*Figure 11*) (32)

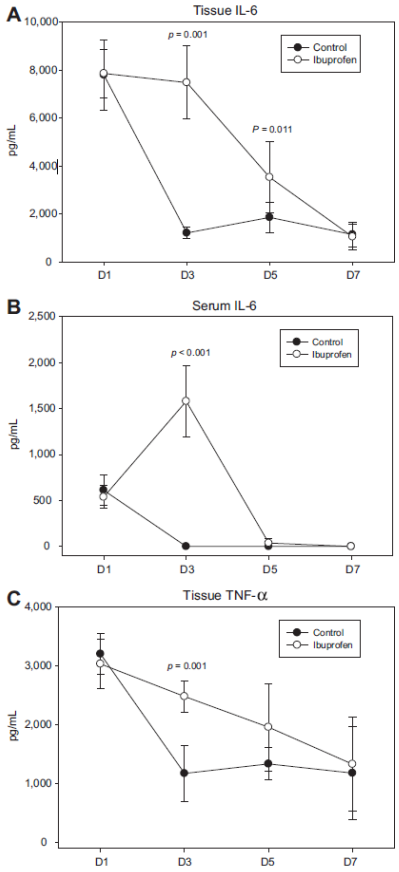

Figure 11 : Taux d'interleukine dans les tissus des souris en fonction du nombre de jours (32)

L'article de Siqueira et Rôças nous montre que dans la microbiologie des abcès apicaux aigus, la famille des firmicutes à laquelle appartiennent les streptocoques, représente 38 à 72% de toutes les bactéries présentes. Un rapprochement pourrait être fait avec l'action des AINS sur les abcès apicaux aigues, et indirectement sur les autres infections bucco-dentaires. (11)

L'étude de Weng et al.sur les souris ont permis de mettre en évidence l'effet de certains AINS, en particulier l'ibuprofène, sur les infections bactériennes à *streptococcus pyogenes*. D'autres travaux ont montré l'altération par les AINS de la régénération musculaire, suite à l'expression d'une protéine appelée vimentine qui agit comme facteur de l'adhérence pour les streptocoques, ce qui facilite leur prolifération. Les *streptococcus pyogenes* ainsi favorisés, la mortalité du groupe infecté traité par ibuprofène était plus élevée à 10 jours. Par ailleurs les lésions tissulaires étaient plus étendues dans ce groupe que dans le groupe contrôle.

Une revue de littérature de 2015 résume les preuves cliniques et théoriques mettant en relation la prise d'AINS dans l'initiation et la progression d'une infection à des streptocoques. Les auteurs concluent que les AINS n'ont pas un simple rôle de masquage des signes d'infection, mais également qu'ils diminueraient la régénération musculaire, qu'ils augmenteraient la susceptibilité d'infection à des streptocoques et accélèreraient leur progression. De plus, même les expositions courtes aux AINS réduiraient l'efficacité des antibiotiques. (33)

1.4 Retardement de l'effet des antibiotiques

Une autre étude effectuée sur des souris infectées par des streptocoques a mis en évidence un retard dans l'efficacité du traitement antibiotique chez les souris traitées par AINS. Ont été également notés des infections aggravées et des décès plus rapides. (*34)*

Le rapport d'expertise sur les infections bactériennes graves, présenté au comité technique de pharmacovigilance en mars 2019 par le CRPV, conclut:

« Ainsi, en cas d'infection bactérienne débutante cutanée ou pulmonaire, si le germe en cause est un streptocoque pyogenes ou un pneumocoque, la prise d'ibuprofène pour la fièvre ou la douleur

augmente le risque de survenue d'une complication bactérienne grave probablement en favorisant la croissance bactérienne et en diminuant l'efficacité de l'antibiothérapie (la durée médiane de traitement, très courte n'étant pas en faveur d'une diminution de la sévérité des premiers signes de gravité et d'un retard à la prise en charge efficace). Pour les infections des autres sites (SNC et ORL), les cas graves d'évolution fatale sont moins nombreux et il manque à ce jour des études épidémiologiques pour confirmer ce risque, néanmoins fortement suspecté. » (19)

2. Usage spécifique aux douleurs dentaires

2.1 Répartition des causes de douleurs dentaires

En 2013, le service d'astreinte d'urgences dentaires du centre hospitalier de Chambéry a réalisé une étude rétrospective concernant les causes des douleurs des patients consultants.

L'étude des dossiers médicaux des 942 patients a permis de quantifier et d'évaluer ces causes. (*Figure 12*) (35)

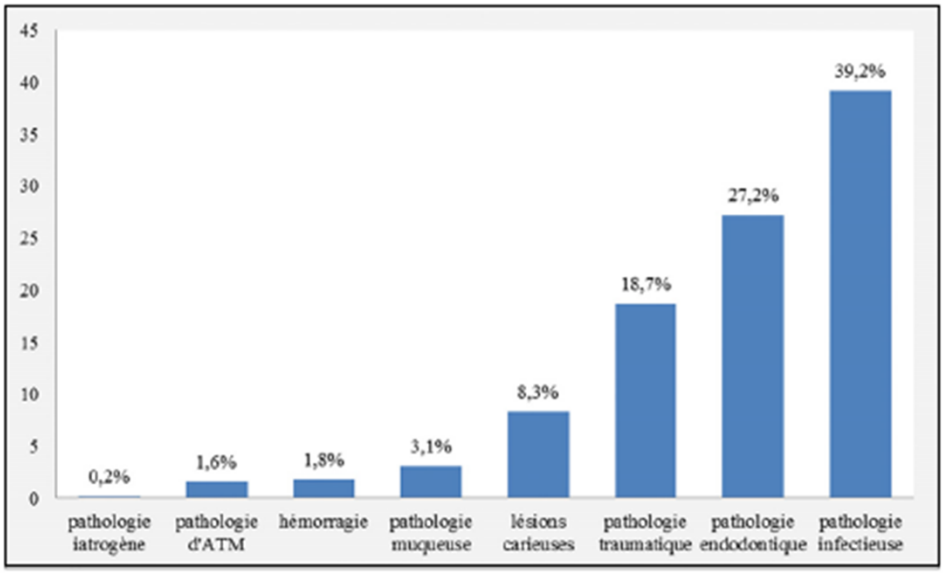

Figure 12 : Répartition des patients reçus en urgence au service d'astreinte dentaire de l'hopital de Chambéry, sur l'année 2013, en fonction des motifs de consultation. (35)

Les pathologies infectieuses arrivent en première place avec presque 40% des motifs de consultation évoqués. Une autre statistique mise en lumière par cette étude, est la portion des patients atteints d'une ou plusieurs affections chroniques, leur taux est de 27,7%, avec comme distribution le graphique ci-contre. (*Figure 13*) *(*35*)*

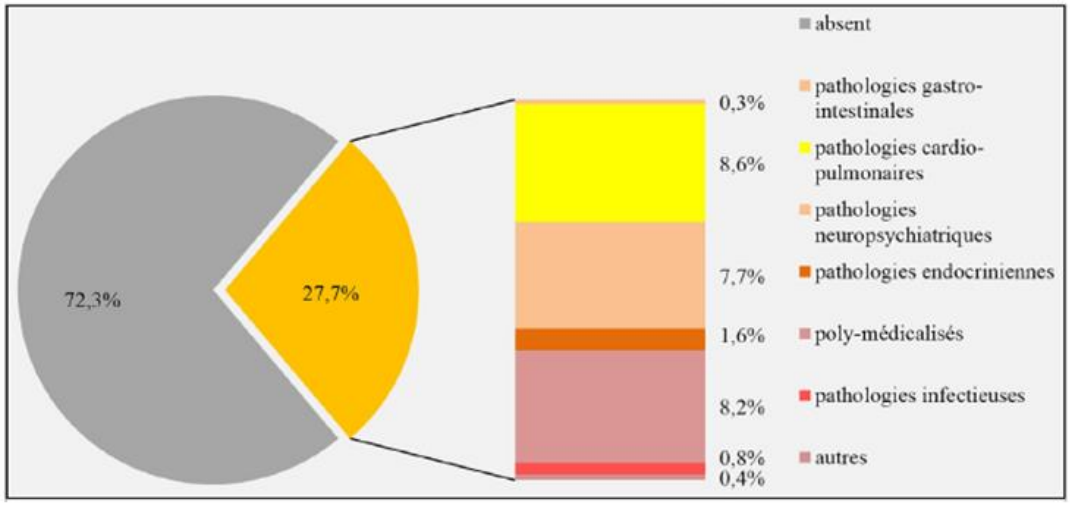

Figure 13 : Distribution des pathologies déjà présentes chez les patients reçus en urgence à l'hopital de Chambéry en 2013 (35)

2.2 Douleurs endodontiques

2.2.1 Hyperhémie pulpaire

Aussi appelée pulpite réversible, elle se définit par des sensibilités provoquées par le froid ou par des substances sucrées, non persistantes après arrêt du stimulus. Ces douleurs sont en général faibles à modérées. Le traitement consiste en un curetage des tissus infiltrés et en leur remplacement par un matériau garantissant une bonne étanchéité et une isolation des tissus pulpaires.

Le recours aux antalgiques n'est généralement pas nécessaire, il est toutefois possible de prendre du paracetamol périodiquement par exemple avant les repas. (*36*)

2.2.2 Pulpite irréversible

Contrairement à l'hyperhémie pulpaire, la pulpite irréversible provoque des douleurs intenses, spontanées, continues, pulsatiles et généralement résistantes aux antalgiques. Cette douleur est générée par une augmentation de la pression intracamérale suite à l'inflammation de la pulpe dentaire, elle est soulagée par l'ouverture de cette chambre et par la pulpotomie (pour les dents pluri-radiculées) ou par la pulpectomie (pour les dents mono-radiculées). (*36*)

Le paracetamol, souvent inefficace, peut être remplacé par des AINS ou des antalgiques de palier II pour temporiser la douleur jusqu'à ce que le soin puisse être effectué. L'ibuprofène montre généralement une bonne efficacité en jouant directement sur l'inflammation et en diminuant la pression intra camérale, au contraire du paracétamol qui n'a d'effet que sur les influx nerveux.

Une étude de décembre 2019 de l'équipe de SR Kaladi et coll. a voulu mesurer l'efficacité d'une prescription pré opératoire de ketorolac et d'ibuprofène sur l'anesthésie à l'épine de Spix avant les interventions sur molaires mandibulaires atteintes de pulpite irréversible, qui montrent en règle général un fort taux d'échec (entre 30 et 60% selon les études).

Cette étude est randomisée s'est déroulée sur 60 patients, divisés en 3 groupes : le groupe 1 avec 20 patients sans prémédication, le groupe 2 avec 20 patients traités par l'ibuprofène, et le groupe 3 avec 20 comme groupe contrôle. Le protocole est le même pour les 3 groupes, prise de l'AINS (ou non) une heure avant le soin, puis une anesthésie topique à la lidocaïne, et ensuite anesthésie loco-régionale à l'épine de Spix. La douleur est ensuite mesurée grâce au score VRS (Verbal Rating Scale, allant de 1 à 4 en fonction de la douleur ressentie, 1 étant l'absence de douleur, 2 une douleur légère, 3 une douleur modérée, et 4 une douleur intense) à différents moments du traitement, d'abord au moment de l'accès dentinaire, ensuite au moment du traitement de la chambre pulpaire, et enfin au moment de l'instrumentation canalaire.

Les résultats de cette étude sont répertoriés dans ces tableaux :

Frequency distribution of dentin VRS score

VRS, verbal rating scale; **Highly significant ($p < 0.01$)

Score	Ketorolac Group		Ibuprofen Group		Placebo Group	
	Frequency	Percentage	Frequency	Percentage	Frequency	Percentage
1	0	0	0	0	0	0
2	16	80.0	0	0	0	0
3	4	20.0	16	80.0	10	50.0
4	0	0.0	4	20.0	10	50.0
Total	20	100.0	20	100.0	20	100.0
Median	2		3		4	
Chi-square value	50.05		P value		<0.001**	

Tableau 15 : Répartition des scores VRS lors de l'accès dentinaire lors de l'étude de SR. Kalladi et coll (36)

Le chiffre permettant de résumer ces tableaux est la ligne « Median », signifiant l'intensité médiane de la douleur ressentie par les patients à ces différents moments du traitement. Pour l'accès à la dentine on peut voir que le ketorolac s'avère le plus efficace pour soulager les douleurs (avec un VRS de 2, suivi par l'ibuprofène (VRS de 3) et enfin le groupe contrôle (VRS de 4). (*Tableau 15*) (36)

Frequency distribution of pulp VRS score

VRS, verbal rating scale; *Statistically significant ($p < 0.05$)

Score	Ketorolac Group		Ibuprofen Group		Placebo Group	
	Frequency	Percentage	Frequency	Percentage	Frequency	Percentage
1	0	0	0	0	0	0
2	2	10.0	0	0	0	0
3	10	50.0	11	55.0	4	20.0
4	8	40.0	9	45.0	16	80.0
Total	20	100.0	20	100.0	20	100.0
Median	3		3		4	
Chi sq	10.895		P-value		0.028*	

Tableau 16 : Répartition des scores VRS lors du traitement de la chambre pulpaire (36)

Au niveau du traitement de la chambre pulpaire, on voit que les chiffres sont quasi similaires entre les prémédications ketorolac et l'ibuprofène, avec une médiane de 3, contrairement à une médiane de 4 pour le groupe test. (*Tableau 16*)

Frequency distribution of debridement VRS score

VRS, verbal rating scale; **Highly significant ($p < 0.01$)

Score	Ketorolac Group		Ibuprofen Group		Placebo Group	
	Frequency	Percentage	Frequency	Percentage	Frequency	Percentage
1	19	95.0	9	45.0	0	0
2	1	5.0	11	55.0	3	15.0
3	0	0.0	0	0.0	17	85.0
4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Total	20	100.0	20	100.0	20	100.0
Median	1		2		3	
Chi sq	64.557		P-value	<0.001**		

Tableau 17 : Répartition des scores VRS lors de l'instrumentation canalaire (36)

Au moment de l'instrumentation canalaire, on retrouve l'ordre établi à l'étape dentinaire, avec 1 de VRS pour le ketorolac, 2 pour l'ibuprofène, et 3 pour le groupe contrôle. (*Tableau 17*)

Malgré la taille de l'échantillon, qui constitue la limite de cette étude, les auteurs concluent que le ketorolac est le plus efficace pour réduire les douleurs per opératoires dans le traitement des pulpites irréversibles. D'autres études seront nécessaires pour évaluer l'efficacité de la prémédication à l'ibuprofène.

2.2.3 Parodontite apicale aiguë

La parodontite apicale aiguë se caractérise par des douleurs spontanées continues, intenses et pulsatiles, augmentées à la pression. Les patients évoquent souvent la sensation de « dent longue ». A la radiographie, un épaississement du ligament alvéolaire est observé, pouvant aller jusqu'à une image radio claire périapicale.

En urgence, le traitement consiste en la désinfection du système canalaire, et en la mise en place, ou non, d'hydroxyde de calcium dans l'attente du traitement endodontique. Il est également possible de réduire la charge occlusale de la dent, si une reconstitution coronaire et prévue.

En cas d'impossibilité de traiter la dent en urgence, la prescription d'antalgique est souvent nécessaire, d'abord de palier I, mais le recours au palier II est fréquemment nécessaire au vu de l'intensité des douleurs associées. (*36*)

2.2.4 Abcès apical aigu

L'abcès apical aigu ressemble cliniquement à une forme exacerbée de la parodontite apicale aiguë. Peuvent s'y ajouter une tuméfaction locale avec douleur à la palpation, mais aussi des signes généraux comme de la fièvre.

Si la collection est suffisante, ce qu'on mesure grâe au signe du godet, le traitement consiste en un dranaige par voie trans-muqueuse, ou par voie canalaire si cela est possible. Une prescription d'antibiotiques peut être effectuée, en fonction du cas et de la présence ou non de signes généraux, associés à des antalgiques de palier I ou II. Il est à noter que la prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens doit se faire uniquement sous couverture antibiotique pour éviter tout risque d'aggravation et de masquage de l'infection. (*36*)

2.2.5 Cellulite

La cellulite est le stade suivant l'abcès, elle correspond à la propagation de l'infection au niveau des tissus adjacents. Elle peut être séreuse, circonscrite ou suppurée, fréquemment accompagnée de signes généraux comme l'asthénie et la fivère, augmentées par les difficultés à s'alimenter correctement. Une limitation de l'ouverture buccale peut également être notée.

Le traitement des cellulites est similaire à celui des abcès apicaux aigus, à la diférence près que la prescription d'antibiotiques et d'antalgiques est obligatoire, et une surveillance rigoureuse de l'évolution de la situation dans les jours suivants est nécessaire. (*36*)

2.3 Douleurs traumatiques

Les douleurs issues de traumatismes dentaires sont très variées, et dépendent de nombreux facteurs différents. Elles peuvent provenir des tissus mous, des tissus osseux, des tissus dentaires, fréquemment d'un mélange de ces 3 origines. L'exposition pulpaire ou non, la présence ou non de fractures, de plaies, d'un contexte infectieux ou d'immunodépression, sont autant de facteurs qui conduiront le praticien à adapter son traitement au cas par cas. Il n'y a pas de recommandations générales possibles des autorités de santé. (*36*)

2.4 Douleurs parodontales

2.4.1 Maladies parodontales

Les maladies parodontales douloureuses peuvent être gingivales seules ou parodontales, possiblement associées à une symptomatologie nécrosante. Elles peuvent générer des douleurs très vives, ainsi que des ulcérations et des saignements, les papilles sont parfois décapitées, et recouvertes d'un enduit blanchâtre pseudo-membraneux.

Leur traitement consiste en un assainissement parodontal supra ou sous gingival, accompagné par une antibiothérapie associée à des antalgiques de palier I ou II, et à des bains de bouche (par exemple le protocole de Keyes). En cas de lésions ulcéro-nécrotiques, il est recommandé de prescrire une numération de formule sanguine (NFS) ainsi qu'une sérologie aux HIV 1 et 2, pour écarter des diagnostics de déficience immunitaire. (*36)*

2.4.2 Abcès parodontaux

L'abcès parodontal est par définition la présence de pus enfermé dans une poche parodontale au niveau de la paroi gingivale. Il n'est pas forcément douloureux, ne nécessite que rarement des antibiotiques et a souvent une cause locale dont la résolution conduit à la disparition de l'abcès après nettoyage et détersion. (*36*)

2.4.3 Syndrome du septum

Le syndrome du septum se caractérise par des douleurs pouvant être intenses, principalement au cours ou après les repas, provoquées par un tassement alimentaire localisé exerçant une forte pression mécanique sur la gencive. Un saignement et une inflammation de la gencive sont présents dans la plupart des cas.

Le traitement consiste à un nettoyage local qui doit être associé à une réfection du point de contact déficient, pour éviter la récidive. (*36*)

2.5 Douleurs chirurgicales

2.5.1 Alvéolites

Les avéolites sont des pathologies post opératoires d'inflammation de l'alvéole suite à une ou plusieurs extractions dentaires. Elles peuvent être de 2 natures, soit « sèches », apparaissant dans les 3 à 4 jours après une extraction avec des douleurs vives mais pas de signes généraux associés, soit « suppurées » avec une apparition un peu plus tardive 8 à 10 jours plus tard, dans ce cas les douleurs sont associées à de la fièvre et un aspect purulent de l'alvéole.

Le traitement consiste dans les deux cas en un nouveau curetage de l'alvéole pour débuter un nouveau cycle de cicatrisation. Il est également possible de mettre en place un pansement d'eugénol dans l'avéole pour guider la cicatrisation. Le traitement antibiotique est uniquement nécessaire pour les alvéolites suppurées, le traitement antalgique lui dépendra de l'intensité des douleurs décrites par le patient. (36)

Les avulsions même sans complications peuvent parfois être sources de douleurs dans les jours suivant l'intervention. Elles dépendent en général du degré d'invasivité de l'opération, de sa durée et du protocole du chirurgien-dentiste mis en œuvre. Elles sont généralement gérées par une prescription de paracetamol post opératoire qui est suffisante dans la plupart des cas.

Des antalgiques de palier II accompagnés ou non d'antibiotiques peuvent également être prescrits dans certains cas, principalement lors d'extractions complexes ou multiples.

2.5.2 Douleurs post-chirurgicales

Les avulsions même sans complications peuvent parfois être sources de douleurs dans les jours suivant l'intervention. Elles dépendent en général du degré d'invasivité de l'opération, de sa durée et du protocole du chirurgien-dentiste mis en œuvre. Elles sont généralement gérées par une prescription de paracetamol post opératoire qui est suffisante dans la plupart des cas.

Des antalgiques de palier II accompagnés ou non d'antibiotiques peuvent également être prescrits dans certains cas, principalement lors d'extractions complexes ou multiples.

En dehors des extractions, les chirurgies implantaires et pré implantaires sont également des sources possibles de douleurs post-opératoires. Elles sont généralement anticipées par la prescription d'antalgiques dce palier I ou II associés ou non à des antibiotiques, et parfois accompagnés de corticoïdes lors des chirurgies invasives.

Les greffes parodontales avec prélèvement palatin peuvent aussi être à l'origine de fortes douleurs post-opératoires, des plaques palatines de cicatrisation sont souvent utilisées pour guider et protéger le processus de cicatrisation épithélial qui est relativement long. Comme pour les chirurgies invasives, des antalgiques de palier II, des antibiotiques et des corticoïdes sont parfois nécessaires, le choix de ces traitements dépendra directement des facteurs liés au cas du patient. (*36*)

2.6 Accidents d'évolution des dents de sagesse

Les péricoronarites au niveau des dents de sagesse sont les sources de douleurs qui leur sont le plus fréquemment associées. Elles peuvent engendrer des douleurs aiguës, des abcès parodontaux rétromolaires, des douleurs et des limitations à l'ouverture/fermeture buccale.

Leur traitement est principalement symptomatique, un débridement aux ultrasons associé à une détersion antiseptique permet de soulager les douleurs, mais le taux de récidive est relativement élevé et il est recommandé d'extraire les dents de sagesse responsables de ce genre de pathologies.

Un traitement antibiotique accompagné par des antalgiques de palier I ou II est envisageable, en fonction de la présence ou non de signes généraux, et de l'intensité de la douleur du patient. Les bains de bouche sont fortement recommandés pour diminuer la charge bactérienne locale. (*36*)

3. AINS et COVID-19

3.1 Mars 2020

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont été l'objet d'un signalement en mars 2020, comme pouvant être en partie responsables d'une aggravation de l'état des patients présentant la Covid-19. Une rumeur se répand sur les réseaux sociaux, puis est reprise par les autorités sanitaires. Olivier Véran annonce sur twitter le 14 mars 2020 que : « *La prise d'anti-inflammatoire (ibuprofène, cortisone...) pourrait être un facteur d'aggravation de l'infection». (37)*

Jerôme Salomon, Directeur de la santé, ajoute que *: « Des événements indésirables graves liés à l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont été signalés chez des patients atteints de COVID19, cas possibles ou confirmés »*

Ceci a fait l'objet d'une communication de la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR). (*38*)

3.2 Mai 2020

Un rapport italien pointe du doigt le danger suite à l'avertissement français concernant les AINS et leur possible lien avec des aggravations de cas de Covid-19. La diffusion extrêmement rapide de ces informations à travers les réseaux sociaux à des masses de population, couplée au climat d'anxiété général, a selon eux été délétère sur le traitement des maladies chroniques par AINS. Le rapport rappelle que 12 millions d'italiens souffrent d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde. Il préconise par ailleurs de tester les effets d'une prise d'AINS avant l'infection au SARS-CoV-2, mais aussi les effets une fois que la maladie est contractée. (*39*)

3.3 Juillet 2020

[*Rapport relatif à l'actualisation de la prise en charge des patients atteints de Covid-19]*

Le 27 mars 2020, les centres régionaux de pharmacovigilance de Tours et de Marseille ont effectué une expertise de cette déclaration de pharmacovigilance impliquant les AINS en lien avec une forme plus virulente de la covid-19. Cette analyse a concerné 37 cas sur 2 mois et a été publiée dans le rapport du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) du 20 juillet 2020 intitulé :

Rapport relatif à l'actualisation de la prise en charge des patients atteints de Covid-19

La relation évoquée entre les AINS et la covid-19 serait une augmentation de l'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II, récepteur du virus, ce qui inhiberait le processus inflammatoire à sa phase initiale.

Les patients étudiés présentaient tous une infection à la covid-19 couplée d'une pneumonie, avec parfois insuffisance respiratoire aiguë traitée en réanimation. Aucun changement notable de l'état des patients n'a été mesuré.

Ainsi il est préconisé de poursuivre les traitements chroniques par AINS malgré une suspicion de symptômes d'infection à SARS-CoV-2. En revanche, il est à noter qu'aucune étude clinique n'a été publiée en faveur des apports positifs des AINS sur les symptômes de la covid-19, l'utilisation des AINS pour ces symptômes précoces de la covid-19 n'est donc pas recommandée (toux, myalgie…)

Par ailleurs, la présence de nombreux effets indésirables possibles liés aux AINS incitent à privilégier l'utilisation du paracétamol dans le traitement symptomatique de première intention de la fièvre et des douleurs associées à la Covid-19. Néanmoins il faut tenir compte de la possibilité d'une cytolyse hépatique pouvant accompagner les formes sévères de Covid-19, et des populations à risque accru de toxicité hépatique. Dans ces cas, la posologie devra être diminuée.

Les règles de bon usage du rapport de l'ANSM de mars 2020 doivent être communiquées aux patients :

- Toujours prendre la dose la plus faible possible, et le moins longtemps possible,
- Ne pas dépasser la dose maximale par prise, par jour, respecter l'intervalle minimum et les durées maximales recommandées en l'absence d'ordonnance : 3 jours pour la fièvre, 5 jours pour les douleurs,

- Ne pas en prendre si du paracétamol est déjà présent dans un autre médicament. (*40)*

Une étude britannique de novembre 2020 déclare que l'aspect positif des AINS vis-à-vis de la Covid-19 n'est pas de traiter cette maladie ni ses symptômes, mais est principalement d'empecher le développement de maladies graves au sein des patients SARS-CoV-2.

L'étude conclut que l'administration d'AINS devait être étudiée plus précisément à différents stades de développement de la Covid-19. Car du fait de l'évolution de la situation du système inflammatoire du patient tout au long de la maladie, les effets des AINS obtenus pourraient varier et ceci permettrait de déterminer la ou les périodes d'administration. (*41*)

3.4 Mai 2021

L'étude prospective de cohorte de T.M.Drake et coll. parue dans The Lancet Rheumatology est la plus vaste étude à ce jour traitant de ce propos. Elle a eu pour objectif de confirmer la sécurité d'usage des AINS et de vérifier une possible corrélation entre les traitements pré-existants aux AINS et des formes aggravées de Covid-19. *(42*)

Cette étude a concerné 78 674 patients Anglais, Ecossais et Gallois entre le 17 janvier et le 10 aout 2020. Sur ce total, 4211 patients étaient traités par des AINS systémiques avant leur admission à l'hôpital.

Aucune différence significative n'a été relevée dans la sévérité de l'infection au SARS-CoV-2 entre le groupe traité par AINS et le groupe contrôle. De plus, les résultats montrent que les AINS n'étaient statistiquement pas associés :

- à une mortalité hospitalière plus importante,

- à une augmentation des admissions en soins intensifs,

- à une augmentation des besoins en assistance respiratoire,

- à une assistance en oxygène

- à des lésions rénales aiguës

	No NSAIDs (N=67 968)	NSAIDs (N=4211)	p value
Mortality (n=72 179)	..	..	0·227
No	46 712 (68·7%)	2932 (69·6%)	..
Yes	21 256 (31·3%)	1279 (30·4%)	..
Critical care admission (n=70 955)	..	..	0·467
No	57 507 (86·1%)	3599 (85·7%)	..
Yes	9250 (13·9%)	599 (14·3%)	..
Invasive ventilation (n=69 972)	..	..	0·396
No	60 254 (91·5%)	3821 (91·9%)	..
Yes	5562 (8·5%)	335 (8·1%)	..
Non-invasive ventilation (n=69 818)	..	..	0·0047
No	55 809 (85·0%)	3452 (83·3%)	..
Yes	9867 (15·0%)	690 (16·7%)	..
Supplemental oxygen (n=70 124)	..	..	0·62
No	22 826 (34·6%)	1420 (34·2%)	..
Yes	43 147 (65·4%)	2731 (65·8%)	..
Acute kidney injury (n=68 228)	..	..	0·034
No	48 258 (75·1%)	2945 (73·6)	..
Yes	15 970 (24·9%)	1055 (26·4)	..

NSAID= Non-steroidal anti-inflammatory drug.

Table 2: **Unmatched outcomes by NSAID use**

Tableau 18 : Correspondance statistique entre l'utilisation d'AINS et les symptômes d'infection au Sars-CoV2 (42)

L'étude de Drake permet de conclure que les AINS ne sont pas associés à une mortalité plus importante ou à une sévérité accrue de l'infection à la Covid-19. (*Tableau 18*) (*42*)

En conclusion et compte tenu des critères de jugement plus robustes de cette dernière étude, il n'y a pas de nouvelles données amenant à modifier les recommandations du précédent avis, dans lequel était rappelés les nombreux effets secondaires des AINS amenant à privilégier le paracétamol comme traitement antalgique et/ou antipyrétique au cours du Covid-19. (*43*)

CONCLUSION

Les résultats des différentes enquêtes et études expérimentales ont révélé plusieurs mécanismes par lesquels les AINS joueraient un rôle aggravant dans certaines infections bactériennes. Des hypothèses pharmacodynamiques en faveur d'un effet aggravant de l'ibuprofène sur les infections aux streptocoques, ainsi que des hypothèses concernant leur rôle dans un retard de l'effet antibiotique, ont été appuyées par les résultats des banques de pharmacovigilance françaises et européennes.

La combinaison des données issues de la pharmacovigilance et des résultats des études expérimentales permettent de constituer un niveau de preuve satisfaisant pour affirmer le rôle aggravant des AINS dans certains cas d'infections bactériennes. Les infections d'origine dentaire, mettant en cause entre autres des streptocoques, pourraient également être influencées par la prise d'AINS. De plus amples études restent nécessaires pour prouver définitivement cette relation de cause à effet.

Les AINS ont été mis sous les feux des projecteurs début 2020 par le ministre de la Santé Olivier Véran, pour un éventuel rôle aggravant de ces médicaments dans les cas d'infection au Sars-CoV-2. L'importance et la rapidité des réseaux sociaux a permis une propagation internationale instantanée de ces rumeurs, entrainant nombre de cas de décompensations de différentes pathologiques chroniques traitées par AINS. Toutes les études ont depuis permis d'écarter définitivement le rôle bénéfique comme néfaste de ces médicaments vis-à-vis de l'infection à la Covid-19.

Il est du devoir de chaque professionnel la de santé de se former continuellement, et de rester informé des évolutions des recommandations, afin d'identifier les situations optimales de prescription des AINS, que ce soit pour des douleurs dentaires ou diverses pathologies douloureuses. Leur rôle est ainsi d'échanger avec les patients et de les informer des effets négatifs potentiels d'une utilisation inadéquate des AINS.

BIBLIOGRAPHIE :

(1) Pharmacomédicale.org - Site du Collège National de Pharmacologie Médicale [En ligne]. « Anti-inflammatoires non stéroïdiens. » URL: https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-inflammatoires-non-steroidiens

(2) Collège français des pathologistes. « La réaction inflammatoire. Les inflammations ». 2012 URL : http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_3/site/html/cours.pdf

(3) Mitchell Jane A., Warner Timothy D., « Cyclo-oxygenase-2: pharmacology, physiology, biochemistry and relevance to NSAID therapy » British Journal of pharmacology, 128, 1121-1132, 1999

(4) La Revue Médicale Suisse [En ligne]. 2010. « Réactions d'hypersensibilité immédiates aux anti-inflammatoires non stéroïdiens : allergie ou pseudo-allergie ?» URL : https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-255/Reactions-d-hypersensibilite-immediates-aux-anti-inflammatoires-non-steroidiens-allergie-ou-pseudo-allergie

(5) IFÉ - Institut Français de l'Éducation [En ligne]. « Les médiateurs de l'inflammation. » URL : http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunite-et-vaccination/thematiques/immunite-innee-barrieres-naturelles-et-reaction-inflammatoire/les-mediateurs-de-l2019inflammation

(6) Jóźwiak-Bebenista M., Nowak Jerzy Z., « Paracetamol : Mechanism of action, applications, and safety concerns » Acta Poloniae Pharmaceutica ñ Drug Research, Vol. 71 No. 1, 11-23, 2014

(7) COFER - Site du Collège Français des Enseignants en Rhumatologie [En ligne]. « Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et chez l'enfant. Anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. » URL : http://www.lecofer.org/item-cours-1-31.php

(8) VIDAL [En ligne]. « Base de données médicamenteuse pour les prescripteurs libéraux et les professionnels de santé. » URL : https://www.vidal.fr/

(9) ANSM, « Bon usage du paracétamol et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : ces médicaments ne pourront plus être présentés en libre accès. » 2019 URL : https://ansm.sante.fr/actualites/bon-usage-du-paracetamol-et-des-anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains-ces-medicaments-ne-pourront-plus-etre-presentes-en-libre-acces 11

(10) EMA « Updated advice on use of high-dose ibuprofen » [En ligne]. ; mai 2015. URL : https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ibuprofen-dexibuprofen-article-31-referral-updated-advice-use-high-dose-ibuprofen_en.pdf

(11) CMR. José F Siqueira, Jr., Isabela N. Rôças, « Microbiology and Treatment of Acute Apical Abscesses, Clinical Microbiology Reviews », Volume 26,n°2, 255-273, 2013

(12) Zappavinga S., Cossu AM., Grimaldi A, Bocchetti M., « Anti-Inflammatory Drugs as Anticancer Agents », International Journal of Molecular Sciences, 2020

(13) Benito-Leon J., Contador I., Vega S., Villarejo-Galende A. « Non-steroidal anti-inflammatory drugs use inolder adults decreases risk of Alzheimer's disease mortality », PLOS ONE, 2019

(14) Site du Ministère des Solidarités et de la Santé [En ligne] 2021. « La déclaration des effets indésirables » URL : http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-declaration-des-effets-indesirables

(15) Rhumatologie-Bichat [En ligne]. « Anti-inflammatoires non stéroïdiens : Principes et règles d'utilisation. » URL : http://www.rhumatologie-bichat.com/ains.html

(16) VIDAL [En ligne]. « Première analyse sur 10 ans de l'évolution de l'utilisation des antalgiques en France. » Mars 2018 URL : https://www.vidal.fr/actualites/22617/premiere_analyse_sur_10_ans_de_l_evolution_de_l_utilisation_des_antalgiques_en_france/

(17) Site du Ministère des Affaires sociales et de la Santé [En ligne]. « Prix des médicaments » 2021 URL : http://medicprix.sante.gouv.fr/medicprix/

(18) Riviere JP., Vidal « Première analyse sur 10 ans de l'évolution de l'utilisation des antalgiques en France », 2018

(19) Rapport d'expertise CRPV Tours – CRPV Marseille, « INFECTIONS BACTERIENNES GRAVES (de la peau et des tissus mous, pleuro-pulmonaires, neurologiques et ORL) rapportées avec l'IBUPROFENE ou le KETOPROFENE dans le traitement symptomatique de la fièvre ou de douleur non rhumatologique. » Mars 2019

(20) Lesko SM., O'Brien KL., Schwartz B., Vezina R., Mitchell AA. « Invasive group A streptococcal infection and nonsteroidal anti-inflammatory drug use among children with primary varicella. » Pediatrics 107:1108-15, 2001

(21) ANSM [En ligne]. « Organisation de la pharmacovigilance », PDF, Afssaps 2011

(22) ANSM [En ligne] « Liste des Centres Régionaux de Pharmacovigilance » https://ansm.sante.fr/page/liste-des-centres-regionaux-de-pharmacovigilance [cité en novembre 2021]

(23) Centre Régional de Pharmacovigilance du Nord-Pas-de-Calais [En ligne].. « Méthode française d'imputabilité médicamenteuse, dite méthode Bégaud. » Juillet 2014 URL : http://pharmacovigilance-npdc.fr/enseignement-formation-pharmacologie/imputabilite-medicamenteuse-begaud/

(24) ANSM [En Ligne] « Bonnes pratiques de la pharmacovigilance », 2018 https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance

(25) WHO « Le système ATC - DDD : Intérêt en pharmacovigilance » [En ligne]. URL : https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/11atc_ddd.pdf

(26) « Guide d'introduction à MedDRA » Version 23.1 [En ligne]. Septembre 2020. URL: https://admin.new.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_23_1_French.pdf

(27) « Eudravigilance User Manual » - Version 2 [En ligne]. EMA ; 20 avril 2020 URL : https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/eudravigilance-user-manual-marketing-authorisation-holders_en.pdf

(28) EMA. [En ligne]. « Base de données européenne des rapports sur les effets indésirables suspectés des médicaments » - EudraVigilance [cité le 20 septembre 2020]. Disponible : http://www.adrreports.eu/fr/eudravigilance.html

(29) Uppsala Monitoring Centre [En ligne]. « Analytics in VigiLyze » [cité le 29 avril 2020]. Disponible : https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/analytics-in-vigilyze/

(30) Jonville-Bera A. « AINS et infections bactériennes graves Mythe ou réalité ? » [En ligne]. 17 octobre 2019. URL: http://www.chu-amiens.fr/wp-content/uploads/2019/10/CHU-Amiens-Picardie-17-Journee-Pharmacovigilance_AINS-infections-bacteriennes-graves-mythe-ou-realite.pdf

(31) Lee Y-J, Chuang Y-C. « Ibuprofen augments pro-inflammatory cytokine release in a mouse model of Vibrio vulnificus infection. » Microbiol Immunol. 2010

(32) Weng T-C, Chen C-C, Toh H-S, Tang H-J. « Ibuprofen worsens Streptococcus pyogenes soft tissue infections in mice. » J Microbiol Immunol Infect. 2011

(33) Bryant AE., Bayer CR., Aldape MJ., Stevens DL., « The roles of injury and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the development and outcomes of severe group A streptococcal soft tissue infections » Curr Opin Infect Dis, American Department of Health and Human Services, 231-239, 2015

(34) Hamilton SM, Bayer CR, Stevens DL, Bryant AE. « Effects of selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs on antibiotic efficacy of experimental group A streptococcal myonecrosis. » J Infect Dis. 2014

(35) Liviu-Dimitrie Popescu, Ionel Aga, Mihaela-Anisoara Popescu, « La prise en charge des urgences odontologiques dans le centre hospitalier Métropole Savoie après un an de fonctionnement d'une ligne d'astreinte, » Journal Med Buccale Chir Buccale, 211-218, 2015

(36) Romieu.G, Bertrand.C, Panayotov.I, Romieu .O, Levallois .B, « Conduite à tenir face à une urgence endodontique, » Actualités Odonto-Stomatologiques (AOS), 14p. 2014

(37) Le Monde « Le ministre de la santé déconseille l'ibuprofène contre le coronavirus », mars 2020, URL : https://www.lemonde.fr/societe/article/2020/03/14/face-au-coronavirus-le-ministre-de-la-sante-recommande-de-ne-pas-prendre-d-ibuprofene_6033095_3224.html

(38) Direction Générale de la Santé, « Actualisation recommandations Covid 19, » 14 Mars 2020, URL : https://dgs-urgent.sante.gouv.fr/dgsurgent/inter/detailsMessageBuilder.do?id=30500&cmd=visualiserMessage

(39) Sara Monti, Silvia Balduzzi, Paolo Delvino, Elisa Bellis, Verdiana Serena Quadrelli, Carlomaurizio, Montecucco « Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies, » Ann Rheum Dis, 667-668, 2020

(40) Alexander J. Crighton, Catherine T. McCann, Elizabeth J. Todd and Alyson J. Brown, « Safe use of paracetamol and high-dose NSAID analgesia in dentistry during the COVID-19 pandemic, » Juillet 2020

(41) Calum T. Robb, Marie Goepp, Adriano G. Rossi, Chengcan Yao, « Non-steroidal anti-inflammatory drugs, prostaglandins, and COVID-19, » Juillet 2020

(42) Thomas M Drake, Cameron J Fairfield, Riinu Pius, Stephen R Knight, Lisa Norman, Michelle Girvan et al., « Non-steroidal anti-inflammatory drug use and outcomes ofCOVID-19 in the ISARIC Clinical Characterisation Protocol UKcohort: a matched, prospective cohort study, » The Lancet vol3 e498-e504, Juillet 2021.

(43) Haut conseil de la Santé Publique « Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du Covid-19 (hors hydroxychloroquine, remdésivir et tocilizumab) », 2021