

Année universitaire 2012-2013

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

GRANDIN Matthieu

Né le 11 mars 1988 à Mayenne (53)

soutenue publiquement le 20 novembre 2013

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, utilisation et conseils dans la pratique officinale quotidienne. Document étayé par une analyse d'ordonnances d'une pharmacie rurale.

JURY :

Président : M. Sébastien FAURE

Directeur : Mme Isabelle BAGLIN

Membre : Mme Sophie GONNEVILLE



Année universitaire 2012-2013

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

GRANDIN Matthieu

N  le 11 mars 1988 à Mayenne (53)

soutenue publiquement le 20 novembre 2013

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, utilisation et conseils dans la pratique officinale quotidienne. Document étayé par une analyse d'ordonnances en pratique officinale.

JURY :


Président : M. Sébastien FAURE

Directeur : Mme Isabelle BAGLIN

Membre : Mme Sophie GONNEVILLE

1





ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné Grandin Matthieu, déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

Signature :



Année Universitaire 2013-2014

Liste des enseignants

Département Pharmacie

PROFESSEURS

	<i>Disciplines</i>
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie - Biopharmacie
DUVAL Olivier	Chimie Thérapeutique
JARDEL Alain	Physiologie
LAGARCE Frédéric	Pharmacotechnie-Biopharmacie
MARCHAIS Véronique	Bactériologie - Virologie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale – Chimie analytique
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie
ROBERT Raymond	Parasitologie et Mycologie médicale
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistiques
SERAPHIN Denis	Chimie Organique
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie - Biopharmacie

PAST

	<i>Disciplines</i>
BRUNA Étienne	Industrie

MAITRES DE CONFERENCES

	<i>Disciplines</i>
ANNAIX Véronique	Biochimie Générale et Clinique
BAGLIN Isabelle	Pharmaco - Chimie
BASTIAT Guillaume	Biophysique – biostatistiques -Rhéologie
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et Pharmacocinétique
CLERE Nicolas	Physiologie - Pharmacologie
CORVEZ Pol	Communication - Sémiologie
DERBR� Séverine	Pharmacognosie-
�VEILLARD Matthieu	Bactériologie - Virologie
FAURE Sébastien	Pharmacologie Physiologie
FLEURY Maxime	Immunologie
GUILLET David	Chimie Analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Disciplines

HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie Organique
LANDREAU Anne	Botanique
LARCHER Gérald	Biochimie
MALLET Marie-Sabine	Chimie Analytique et Bromatologie
MAROT Agnès	Parasitologie et Mycologie médicale
PECH Brigitte	Pharmacotechnie
ROGER Émilie	Pharmacotechnie
SCHINKOVITZ Andréas	Pharmacognosie
TRICAUD Anne	Biologie Cellulaire

A.H.U.

Disciplines

SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie clinique et �ducation Thérapeutique
---------------------------	---

***PRCE (Professeurs certifiés affectés
dans l'enseignement supérieur)***

Disciplines

GENARD Nicole	Anglais
---------------	---------

***ATER (Assistants Enseignement
Supérieur et Recherche).***

Disciplines

DESHAYES Caroline	Bactériologie
PACE Stéphanie	Biophysique - Biostatistiques

Liste des enseignants

Département ISSBA

PROFESSEURS

	<i>Disciplines</i>
BOURY Franck	Biophysique
CALENDA Alphonse	Biologie Moléculaire - Biotechnologie
MAHAZA Chetaou	Bactériologie - Virologie
MAURAS Geneviève	Biologie Cellulaire

MAITRES DE CONFERENCES

	<i>Disciplines</i>
BATAILLE Nelly	Biologie Cellulaire et Moléculaire
BILLAUD Sandrine	Immunologie - Parasitologie
CALVIGNAC Brice	Génie des procédés bioindustries
DUBREUIL Véronique	Chimie Analytique
GIRAUD Sandrine	Biologie moléculaire et cellulaire
MILTGEN-LANCELOT Caroline	Management, gestion des organisations de santé
OGER Jean-Michel	Chimie
RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles

PRAG (Professeurs Agrégés)

	<i>Disciplines</i>
HANOTTE Caroline	Economie – Gestion
ROUX Martine	Espagnol

PRCE

*(Professeurs certifiés affectés dans
l'enseignement supérieur)*

	<i>Disciplines</i>
LECOMTE Stéphane	Anglais
MEENTS Ulrike	Allemand

PAST

	<i>Disciplines</i>
DIDIER Alain	Systèmes d'information santé
BERGER Virginie	Sureté de fonctionnement des études cliniques
BLOUIN Laurence	Management des structures des soins
DELOUIS Anne-Laure	Prévention des risques et sécurité

MASSOT Odile

MATHIEU Éric

POURIAS Marie-Annick

VERBORG Soisik

Prévention des risques, ingénierie bâtiment

Ingénierie de projets dans les domaines de santé

Projets professionnels – Formation continue

Management - Qualité

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Mme Isabelle BAGLIN maitre de conférences, pour son soutien dans ce projet, et pour la réalisation de cette thèse. Merci d'avoir dirigé ce travail.

Ensuite M. Sébastien FAURE maitre de conférences, pour avoir accepté d'être le président de jury.

Mes remerciements vont également aux pharmaciens Sophie et Laurent GONNEVILLE, pour l'aide qu'ils m'ont apportée dans la réalisation de cette thèse et pour les 6 mois de stage passés en leur compagnie. Merci d'avoir accepté d'être membres de ce jury.

Pour leurs encouragements et leur soutien qui m'ont permis de faire cette thèse dans de bonnes conditions, je tiens à remercier Elodie ainsi que mes amis.

Je remercie également mes amis de la faculté pour leur bonne humeur durant ces cinq années passées avec eux.

Enfin, je tiens tout particulièrement à remercier ma famille, et surtout mes parents, qui m'ont permis de poursuivre mes études jusqu'à ce jour.

Table des matières

Remerciements	7
Table des matières	8
Abréviations	12
Introduction.....	13
Première partie: Les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens.....	14
1. Généralités sur la réaction inflammatoire	15
➤ Rappel sur l'inflammation	15
➤ Rappel sur les prostaglandines et les leucotriènes	17
➤ La voie des cyclooxygénases	18
➤ La voie des lipoxygénases.....	19
➤ Action des eicosanoïdes	20
2. Classification des différents AINS.....	21
➤ Différences structurales entre les deux COX	22
➤ Relations structure activité générales.....	23
➤ AINS inhibiteurs non sélectifs de COX.....	24
▪ Acides arylcarboxyliques et apparentés	24
Acide acétylsalicylique	24
Acide anthranilique et apparentés.....	25
Acides arylacétiques et hétéroarylacétiques	26
Acides indolacétiques et dérivés.....	27
Acides arylpropioniques	28
▪ Les dérivés sulfonés	29
➤ AINS inhibiteurs sélectifs de COX-2.....	30
Nimésulide.....	30
Les COXIBS.....	30
Méloxicam	31
Nabumétone.....	31
3. Pharmacocinétique	32
4. Effets indésirables	35

➤ Effets indésirables digestifs	35
➤ Réaction cutanéomuqueuse	37
➤ Complications rénales	37
➤ Hémostase	39
➤ Complications cardiovasculaires	39
5. Contre-indications	40
6. Interactions médicamenteuses	41
➤ Interactions médicamenteuses liées aux acides acétylsalicyliques	41
➤ Intérazions médicamenteuses liées aux autres AINS	44
7. AINS enfants et personnes âgées	46
➤ Enfants	46
➤ Personnes âgées	48
8. Grossesse allaitement	50
➤ Grossesse	50
➤ Allaitement	51
9. Délivrance d'AINS	52
➤ Délivrance d'AINS sur ordonnance	52
➤ Délivrance d'AINS sans ordonnance	53
Deuxième partie:	54
Analyse d'ordonnances en pratique officinale	54
1. Objectif	55
2. Matériels et méthode	55
3. Résultats et discussion	56
➤ Présentation des prescriptions	56
▪ Nombre de prescriptions	56
▪ Répartition des prescriptions entre enfants, adultes et personnes âgées	57
▪ En conclusion	59
➤ Présentation des molécules prescrites	60
▪ Acides acétylsalicyliques	60
▪ Fénamates	61
▪ Dérivés arylcarboxyliques	62
▪ Dérivés indoliques	65

▪ Oxicams	65
▪ Coxibs	65
▪ Nimésulide	65
▪ Répartition globale des médicaments prescrits	66
▪ En conclusion	66
➤ Respect de la posologie, indication du moment de prise et coprescription d'un protecteur gastrique	67
▪ Enfant (<15ans)	67
▪ Adultes (15 ans ≤ âge < 65ans)	69
▪ Personnes âgées (≥ 65ans).....	71
▪ En conclusion	73
➤ Analyse des interactions médicamenteuses	74
▪ Contre indications	74
▪ Associations déconseillées.....	74
▪ Précautions d'emploi	75
▪ A prendre en compte	76
▪ Répartition globale des interactions.....	77
▪ En conclusion	77
Conclusion	79
Bibliographie	80
Annexes	83
Annexe 1 : Indications thérapeutiques de l'Acide Acétylsalicylique.....	84
Annexe 2 : Principes actifs associés à l'Acide acétylsalicylique	86
Annexe 3 : Indications thérapeutiques des Acides anthraniliques et apparentés	87
Annexe 4 : Indications thérapeutiques des Acides arylacétiques et hétéroarylacétique.....	88
Annexe 5 : Indications thérapeutiques des Acides arylacétiques (suite)	89
Annexe 6 : Indications thérapeutiques des Acides indolacétiques et dérivés.....	90
Annexe 7 : Indications thérapeutiques de l'Ibuprofène	91
Annexe 8 : Indications thérapeutiques de l'Ibuprofène (suite)	94
Annexe 9 : Principes actifs associés à l'Ibuprofène.....	98
Annexe 10 : Indications thérapeutiques du Naproxène	99
Annexe 11 : Indications thérapeutiques du Flurbiprofène	100

Annexe 12 : Indications thérapeutiques du Kétoprofène	101
Annexe 13 : Indications thérapeutiques du Fénoprofène, de l'Acide tiaprofénique et de l'Alminoprofène.....	102
Annexe 14 : Indications thérapeutiques des dérivés sulfonés.....	103
Annexe 15 : Indications thérapeutiques des AINS inhibiteurs des COX-2	104
Annexe 16 : Tableau présentant les associations contre-indiquées avec l'acide acétylsalicylique	105
Annexe 17 : Tableau présentant les associations déconseillées avec l'acide acétylsalicylique	106
Annexe 18 : Tableau présentant les précautions d'emploi avec l'acide acétylsalicylique	108
Annexe 19 : Tableau présentant les associations à prendre en compte avec l'acide acétylsalicylique	110
Annexe 20 : Tableau présentant les associations déconseillées avec les AINS	111
Annexe 21 : Tableau présentant les précautions d'emploi avec les AINS	112
Annexe 22 : Tableau présentant les associations à prendre en compte avec les AINS.....	113
Annexe 23 : Analyse d'ordonnances	114

Abréviations

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

ARA 2 : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II

AVK : Anti Vitamine K

AA2 : inhibiteur des récepteurs AT1 de l'angiotensine II

COX-1 : Cyclooxygénase-1

COX-2 : Cyclooxygénase-2

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IL-1 β : Interleukine-1Bêta

IL-6 : Interleukine-6

INR : International Normalized Ratio

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Proton

PG : Prostaglandine

PGD2 : Prostaglandine D2

PGE2 : Prostaglandine E2

PGF2 α : Prostaglandine F2 Alpha

PGG2 : Prostaglandine G2

PGH2 : Prostaglandine H2

PGI2 : Prostacycline

TNF α : Tumor Necrosis Factor Alpha

TXA2 : Thromboxane A2

Introduction

Les substances actives suivantes, le Paracétamol, la Codéine en association et l'Ibuprofène représentent à eux trois, en quantité délivrée, 18.6% de la part du marché des officines françaises en 2012. La molécule la plus vendue en France en 2012 avec ou sans ordonnance est le Paracétamol. L'Ibuprofène est quant à lui en troisième position et le diclofénac en douzième. Avec 2 400 substances actives différentes répertoriées sur le marché officinal français, certains AINS comme l'Ibuprofène et le diclofénac font partie des douze molécules les plus vendues en France en 2012 que ce soit sur ordonnance ou non. (1)

La consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) par les français reste donc très fréquente. Certains de ces médicaments pouvant être délivrés sans ordonnance comme par exemple l'Ibuprofène ou l'acide acétylsalicylique ne sont pas pour autant sans risque pour les patients. En effet, des contre indications existent pour ces spécialités, comme notamment leur interdiction chez la femme enceinte à partir du sixième mois de grossesse. Des effets secondaires, ainsi que des interactions médicamenteuses sont très fréquents lors de leur consommation, notamment chez les sujets âgés et les personnes ayant des troubles cardiovasculaires.

Dans une première partie, nous ferons un état des connaissances sur les différents AINS ayant actuellement une AMM en France. Tout d'abord nous reviendrons sur le mécanisme de la réaction inflammatoire, ensuite nous classerons les différents AINS actuellement vendus en France, en détaillant pour l'ensemble, leur pharmacocinétique, leurs effets indésirables, leurs contre indications, leurs interactions médicamenteuses, leurs précautions d'emploi chez les enfants et les personnes âgées et leur utilisation en cas de grossesse ou d'allaitement. Enfin, nous détaillerons quelques étapes clés à effectuer lors de chaque délivrance d'AINS que ce soit sur prescription ou non.

Dans une seconde partie, nous effectuerons une étude au sein d'une pharmacie rurale. Toutes les ordonnances rédigées au cours du mois de mars 2013 et composées d'au moins un AINS ont été mises de côté pour ensuite être analysées. Dans un premier temps, ces ordonnances seront analysées en fonction de la répartition des prescriptions entre enfants, adultes et personnes âgées. Dans un deuxième temps, nous ferons un état des lieux des différents AINS prescrits. Dans un troisième temps, nous vérifierons si les posologies et les moments de prise du médicament sont indiqués, et si un gastroprotecteur est associé à la prescription de l'AINS. Pour finir, nous analyserons toutes les ordonnances pour trouver d'éventuelles interactions médicamenteuses.

Première partie:
Les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

1. Généralités sur la réaction inflammatoire

Pour comprendre le mécanisme d'action des divers AINS, il est important de connaître les différents éléments intervenant dans le phénomène de l'inflammation. C'est pourquoi, dans un premier temps, nous ferons un rappel sur le mécanisme inflammatoire, puis dans un second temps, nous évoquerons la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes, éléments entrant dans le phénomène inflammatoire.

➤ **Rappel sur l'inflammation**

Rougeur, douleur, chaleur, œdème, sont les quatre éléments qui caractérisent une réaction inflammatoire.

A la suite d'une réaction inflammatoire aiguë, une réponse vasculaire et cellulaire se met en place.

La réponse vasculaire

Action sur la coagulation : le système sympathique crée une vasoconstriction, et les plaquettes sont activées pour colmater les « trous ». Ces dernières synthétisent le thromboxane A₂ qui entraîne une vasoconstriction et une agrégation plaquettaire aboutissant à un clou hémostatique. A la suite de ce mécanisme, le facteur XII produit de la fibrine qui renforce le clou hémostatique précédemment formé. **La fibrine joue un rôle dans la perméabilité vasculaire en intervenant sur le système des kinines, mais elle est aussi un important agent chimiotactique des polynucléaires neutrophiles.**

Rôle du système des kinines : la kinine principalement produite est la bradykinine. Celle-ci a un rôle important dans la **perméabilité vasculaire**. En agissant sur les neurones sensoriels, elle entraîne une **douleur**. Elle **amplifie aussi la réaction inflammatoire** en activant avec la plasmine la voie alterne du complément.

Action des dérivés de l'acide arachidonique : la bradykinine nouvellement synthétisée augmente l'activité de la phospholipase A₂ et des prostaglandines. L'acide arachidonique produit par la phospholipase A₂ aboutit à la synthèse de prostaglandines et de leucotriènes (toutes ces étapes de synthèse seront détaillées dans la prochaine partie). Les prostaglandines interviennent dans la **vasodilatation** et sont responsables de **la rougeur, de la douleur, de la fièvre, et de l'œdème**. Les leucotriènes sont quant à eux **chimiotactiques pour les polynucléaires neutrophiles**.

Intervention du PAF (Platelet Activating Factor) : c'est un phospholipide membranaire ayant un rôle dans **l'agrégation plaquettaire**. Il est produit lors de l'activation des plaquettes mais aussi par les cellules de l'endothélium, les macrophages, les polynucléaires et les monocytes. Il exerce un **rôle chimiotactique sur les polynucléaires neutrophiles**. (2)

La réponse cellulaire

Les chimiokines sont des molécules ayant un effet chimiotactique sur les neutrophiles. Ces derniers peuvent traverser la paroi de l'endothélium pour ainsi se diriger vers le site infecté. Ils vont donc phagocyter les éléments étrangers à l'organisme et libérer des radicaux libres dérivés de l'oxygène, des protéases, du monoxyde d'azote... En cas d'inefficacité, ils libèrent des agents chimiotactiques pour provoquer l'arrivée des macrophages. Ces derniers vont produire des cytokines et des radicaux libres dérivés de l'oxygène. Si ces mécanismes de défense ne sont pas efficaces, d'autres systèmes de défense se mettront en place avec notamment l'intervention des lymphocytes T ou B... (2)

En résumé

La réaction inflammatoire se met en place dès que l'organisme subit un traumatisme, une agression ou une infection. L'organisme réagit en laissant migrer à travers les cellules de l'endothélium des mastocytes, des lymphocytes, des polynucléaires neutrophiles, des macrophages et des monocytes. Ces molécules migrent vers le site de l'inflammation grâce à la présence de facteurs chimiotactiques.

Cette réaction inflammatoire conduit à la formation d'un œdème, responsable d'une vasodilatation de l'endothélium, et de l'apparition d'une rougeur ayant pour origine la présence de radicaux libres, de l'oxyde d'azote et des métabolites de l'acide arachidonique.

Après ce début de réaction inflammatoire, une fièvre peut apparaître liée à la présence de cytokines telles que l'IL-1 β , l'IL-6, le TNF α et de prostaglandines E2 (PGE2) qui vont agir au niveau du centre hypothalamique. (3)

➤ Rappel sur les prostaglandines et les leucotriènes

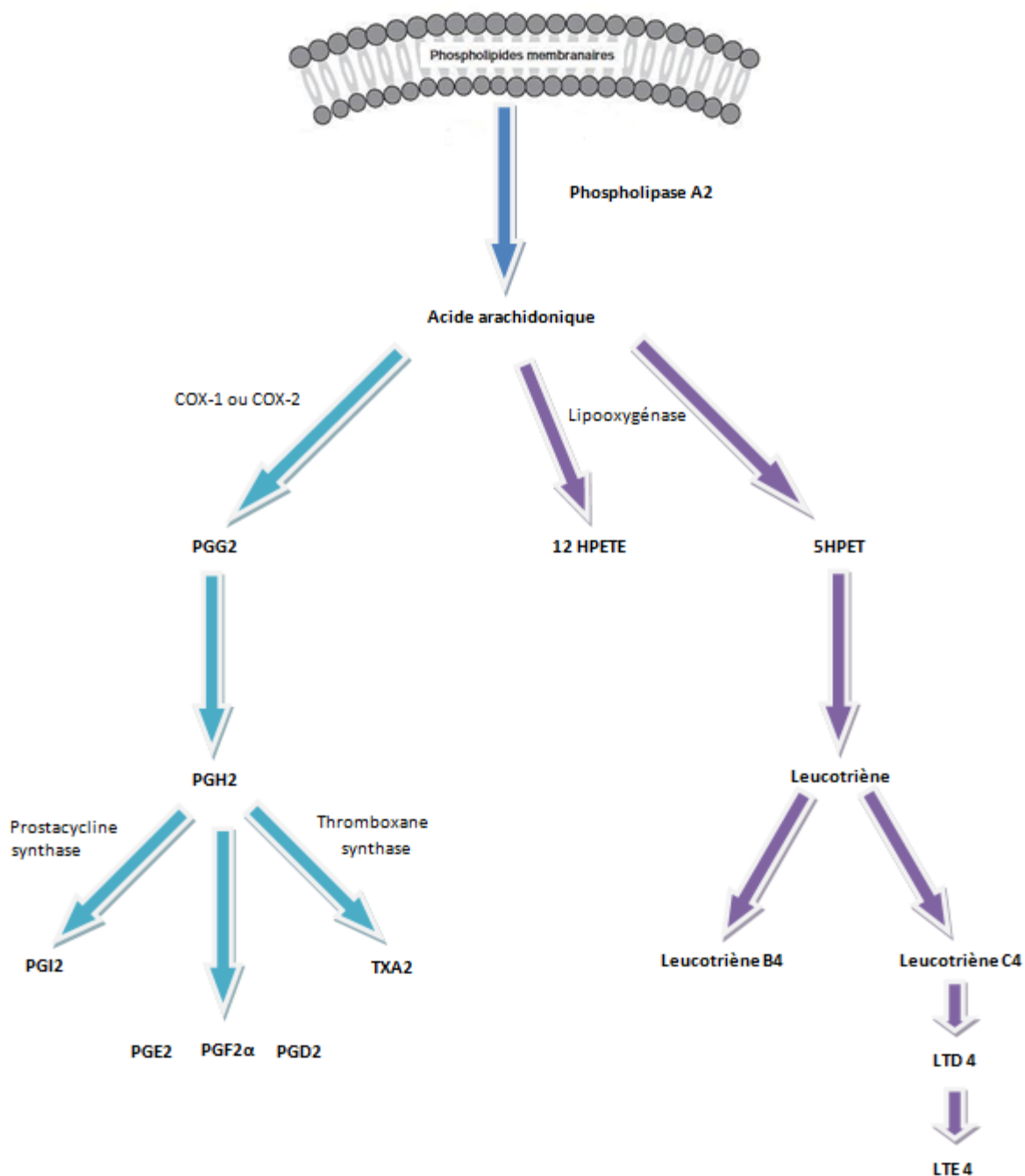


Figure 1 : Résumé du métabolisme de l'acide arachidonique (4)

Les prostaglandines et les leucotriènes ont pour origine métabolique l'hydrolyse des phospholipides membranaires. Cette biotransformation fait intervenir les phospholipases A2 transformant ainsi ces phospholipides en acide arachidonique. Celui-ci sera ensuite métabolisé en produits oxygénés par l'intervention des cytochromes P450, des lipoxygénases ou des cyclooxygénases (Figure 1). Dans la suite de ce chapitre nous développerons la voie des cyclooxygénases puis la voie des lipoxygénases.

➤ La voie des cyclooxygénases

La première enzyme intervenant dans la biotransformation de l'acide arachidonique est la prostaglandine H synthase. Cette enzyme est présente sous deux isoformes : la cyclooxygénase-1 appelée COX-1 et la cyclooxygénase-2 ou COX-2. Dans un premier temps, les COX assurent une activité dioxygénasique sur l'acide arachidonique, permettant ainsi son oxydation et sa transformation en prostaglandines G2 (PGG2). Dans un second temps, les COX assurent une activité peroxydasique provoquant la réduction de la PGG2 en prostaglandine H2 (PGH2). (4)

Dans certains tissus ou dans certains types cellulaires sont exprimés des isomérases et des synthases qui vont transformer de façon sélective les PGH2 en prostaglandines, en thromboxanes A2 ou en prostacyclines. Chaque prostanoloïde (prostaglandine, thromboxane et prostacycline) est localisé de façon spécifique dans un tissu. (tableau 1)

Prostanoïdes	Tissus/Types cellulaires
PGI2	Endothélium Reins Cerveau Plaquettes
PGE2	Cerveau Reins Muscles lisses périvasculaires Plaquettes
PGF2 α	Utérus Voies aériennes Muscles lisses périvasculaires Œil
PGD2	Mastocytes Cerveau Voies aériennes
TXA2	Plaquettes Muscles lisses périvasculaires Macrophages Reins

Tableau 1: Localisation des prostanoïdes (4)

Les PGG2 et PGH2 sont transformées en PGI2 (prostacyclines) par la prostacycline synthase, en TXA2 (thromboxanes) par la thromboxane synthase, et en PGE2 (prostaglandines série E), en PGF2 α (prostaglandines série F α) ou en PGD2 (prostaglandines série D). (4)

NB : L'indice 2 correspond au nombre de doubles liaisons présent dans la chaîne latérale de ces molécules. Cet indice peut aller de 1 à 3.

La COX-1 est constitutive c'est-à-dire qu'elle est présente de façon permanente dans une grande majorité des cellules. Elle permet un maintien de l'homéostasie de l'organisme. A l'inverse la COX-2 est inductible, et n'est activée que par les facteurs d'inflammation que sont les cytokines et les polysaccharides, en réponse à une réaction inflammatoire. (5)

	COX-1	COX-2
Type d'enzyme	Constitutive	Inductible
Rôle	Maintien de l'homéostasie de l'organisme Présente dans l'estomac, le rein, le colon, les plaquettes et la plupart des autres tissus	Réponse à une réaction inflammatoire Activée par des stimuli comme les cytokines par exemple. Présente dans les chondrocytes, les cellules synoviales, les monocytes, les macrophages et les polynucléaires

Tableau 2 : Différences entre les deux COX. (6 et 7)

➤ La voie des lipoxgénases

Les enzymes intervenant dans le métabolisme d'oxydation de l'acide arachidonique en hydroperoxyeicosatétraénoïques (HPETE) sont les lipoxgénases. Celles-ci diffèrent selon l'endroit où elles fixent le groupement hydroperoxy et selon leur localisation dans l'organisme. Par exemple, la 5-lipoxgénase produit le 5-HPETE qui induit la synthèse de leucotriènes.(8)

➤ Action des eicosanoïdes

Eicosanoïde	Localisation	Rôle
TXA2	Muscles lisses périvasculaires Plaquettes sanguines	-Contracte les muscles lisses -Agrégation plaquettaire
Leucotriènes	Mastocytes et Leucocytes	-LTB4 : effet chimiotactique pour les cellules inflammatoires -LTC4 et LTD4 : contraction des muscles lisses, dont ceux des bronches et des parties distales des artères pulmonaires -LTC4 et LTD4 : action sur les veinules postcapillaires provoquant l'exsudation plasmatique ayant un rôle dans l'inflammation
PGD2	Mastocytes	-Effet chimiotactique sur les mastocytes
PGE2	Cerveau	-Hyperalgie -Vomissements -Hyperthermie
PGF2	Voies aériennes	-Bronchoconstriction
PGI2	Plaquettes Endothélium vasculaire	-Antiagrégant plaquettaire -Vasodilatateur

Tableau 3 : Exemples de différents rôles des eicosanoïdes (9 et 10)

2. Classification des différents AINS

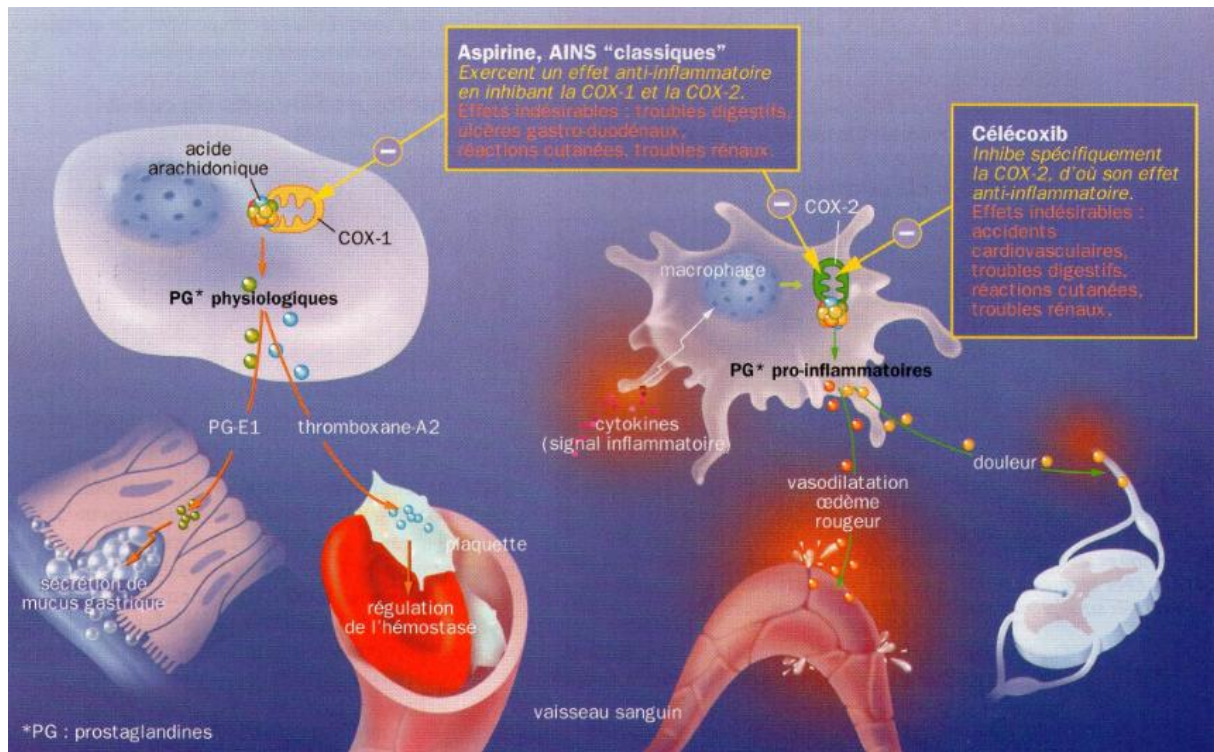


Figure 2 : Schéma représentant l'action des AINS au sein des COX (11)

Les AINS inhibent la cyclooxygénase 1 et/ou 2, d'où leur action anti-inflammatoire, antalgique, antipyrétique et antiagrégante plaquettaire pour certains. A ces propriétés pharmacologiques seront associées des effets indésirables liés à l'inhibition de ces COX (Figure 2). Pour éviter l'apparition de ces effets indésirables, il faudrait inhiber uniquement les COX-2 car celles-ci sont inductibles et sont activées lors de réactions inflammatoires, alors que les COX-1 sont constitutives et ont un rôle dans l'homéostasie physiologique. Cette répartition d'activité n'est pas si simple. En effet, des études expérimentales menées par une équipe de chercheurs américains durant la fin des années 90 montrent que les COX-1 pourraient être impliquées dans la réaction inflammatoire et que les COX-2 pourraient avoir une action physiologique, notamment en agissant sur la reproduction, le développement, la régulation de la perfusion rénale et la synthèse de prostacyclines au niveau de l'endothélium. Elles pourraient aussi avoir une action sur la cicatrisation de la muqueuse gastro-intestinale ainsi qu'un rôle gastroprotecteur. (12)

➤ Différences structurales entre les deux COX

Les COX-1 et COX-2 ont une homologie de 60%. L'inhibition d'une COX par rapport à une autre peut se faire grâce à la présence de différences structurales entre les deux sites catalytiques de ces COX. En effet, certains acides aminés composant ces structures sont différents (Figure 3). La présence d'acides aminés tels que His 513, Ile 434 et Ile 532 au sein du site catalytique des COX-1 empêche la liaison de substrats volumineux au niveau de ce site. A l'inverse, la présence des acides aminés suivant, Arg 513, Val 434 et Val 523 permet la formation d'une poche latérale au niveau du site catalytique des COX-2 provoquant ainsi la liaison de substrat plus volumineux. Ces éléments ont permis la synthèse d'inhibiteurs sélectifs. (13)

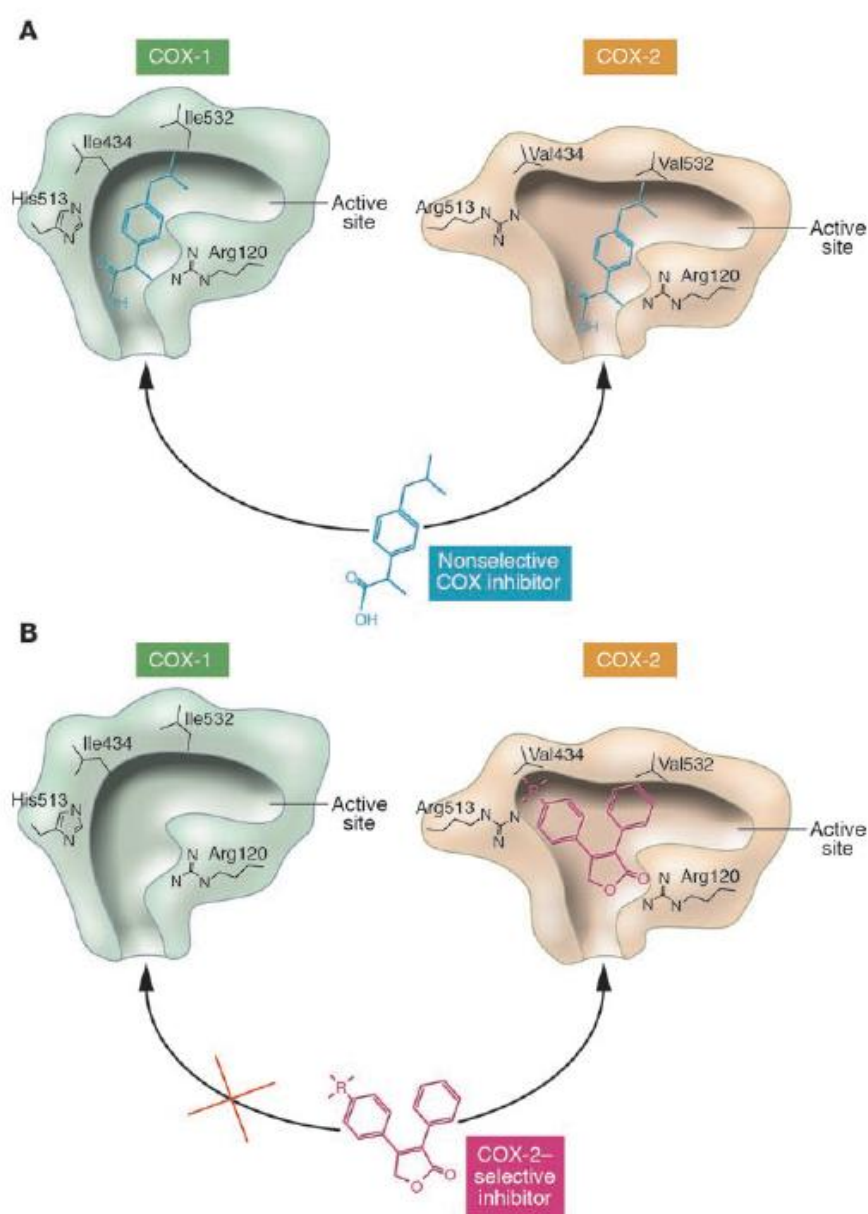


Figure 3 : Schéma présentant la différence structurale des deux COX (13)

➤ Relations structure activité générales

Malgré les dissemblances structurales existantes entre toutes ces structures, dans la mesure où ils agissent tous plus ou moins sélectivement au niveau des deux isoformes de la COX (Figure 3), il est possible de décrire des relations structure activité communes à l'ensemble des AINS. En effet, il existe pour l'ensemble des AINS des requis structuraux pour une bonne fixation au site actif des COX 1 et 2. En premier lieu la présence d'un **centre d'acidité** (acide carboxylique, fonction émol, acide hydroxamique, sulfonamide ou cycle tétrazole) est essentielle pour mimer la fonction acide carboxylique de l'acide arachidonique et ainsi permettre une bonne interaction avec l'arginine 120 du site actif par liaison ionique ou liaison hydrogène (figure 3). Ce centre d'acidité est espacé d'un **système cyclique aromatique** ou hétéroaromatique plan par un voire deux atomes au maximum (**Y** = figure 4), la distance entre le centre d'acidité et le noyau aromatique étant crucial pour l'interaction avec la cible. L'activité optimale étant obtenue pour une distance équivalente à un carbone, dès deux carbones l'activité décroît. Cette partie à forte densité électronique mime les doubles liaisons 5 et 8 de l'acide arachidonique interagissant avec la cible par liaison de Van der Waals. Il peut exister une seconde zone hydrophobe au niveau du site actif qui permet de mimer l'interaction entre la cible et la double liaison 11 de l'acide arachidonique, aussi pour une meilleure inhibition de la COX la présence d'une seconde partie hydrophobe améliorera l'interaction de l'AINS avec la cible. Cette seconde partie hydrophobe, non coplanaire de la précédente, pourra être matérialisée par une chaîne alkyle ou un cycle aromatique, cette partie hydrophobe pouvant ou non être espacée du premier centre hydrophobe par un espaceur (**X** : figure 4). (15)

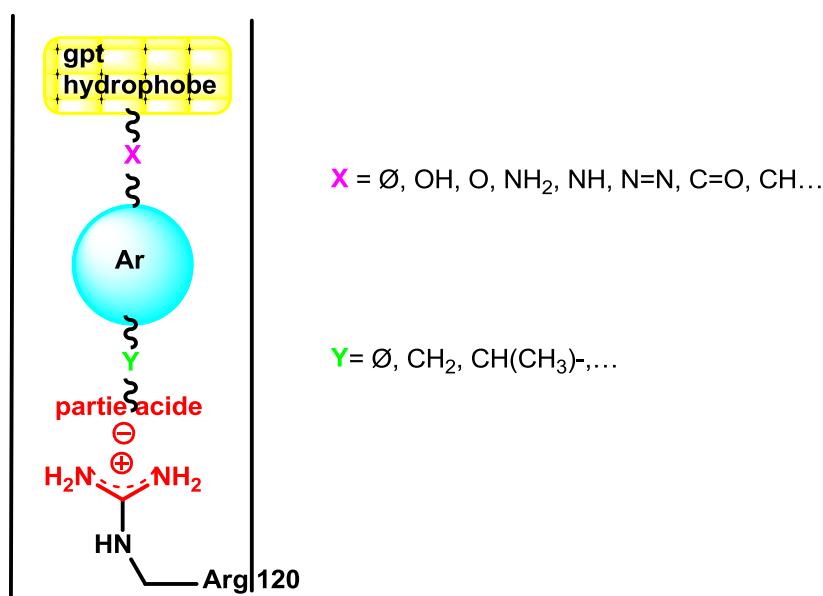


Figure 4: Schéma décrivant la relation structure activité des AINS avec les COX

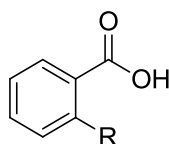
Les AINS sont classés en plusieurs groupes :

- Les inhibiteurs non sélectifs : inhibition des deux COX aux posologies usuelles, Aspirine® et AINS classiques
- Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 : COXIBS
- Les inhibiteurs préférentiels de la COX-2 : si augmentation de la dose thérapeutique, ces molécules perdent leur sélectivité et agissent aussi sur la COX-1 (Nimésulide® et Méloxicam®). (14)

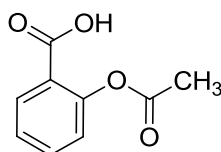
Dans la suite de ce chapitre, les AINS seront classés en fonction de leur inhibition des COX-1 et 2 ou des COX-2. (5, 16 et 17)

➤ AINS inhibiteurs non sélectifs de COX

▪ Acides arylcarboxyliques et apparentés



Acide acétylsalicylique



Acide acétylsalicylique

La structure de l'acide acétylsalicylique répond bien aux critères définis précédemment pour l'inhibition de la COX : la fonction acide carboxylique mime l'acide carboxylique de l'acide arachidonique, et le cycle aromatique les doubles liaisons 5 et 8.

L'acide acétylsalicylique possède des propriétés antalgiques, anti-inflammatoires, antipyrétiques et anti-agrégantes plaquettaires. Sa posologie quotidienne varie en fonction de son indication allant de 75 mg pour l'action antiagrégante plaquettaire à 3 g par jour pour l'action anti-inflammatoire.

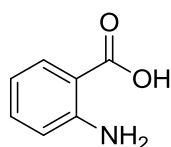
L'acide acétylsalicylique est présent dans de nombreuses spécialités soit seul ou associé à d'autres principes actifs. Suivant son dosage et son éventuelle association avec

d'autres principes actifs, l'acide acétylsalicylique a de nombreuses indications thérapeutiques dans : les douleurs, les rhumatismes, la fièvre, la crise de migraine, le syndrome coronarien aigu, l'infarctus du myocarde, la prévention de l'accident vasculaire cérébral, la prévention secondaire à la suite d'un accident ischémique myocardique ou cérébral en lien avec une athérosclérose... Annexes 1 p. 84 et 2 p.86

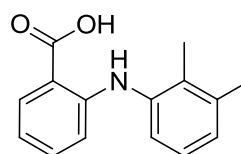
Molécule	Liste	Voie	Doses Usuelles		Doses Maximales	
			Par dose	Par 24h	Par dose	Par 24h
Acide Acétylsalicylique		Orale et rectale	500 mg	1000 à 2000 mg	2000 mg	6000 mg

Tableau 4 : Doses adultes usuelles et maximales de l'acide acétylsalicylique

Acide anthranilique et apparentés



Acide anthranilique



Acide méfénamique

La structure de l'acide méfénamique répond bien aux critères définis précédemment pour l'inhibition de la COX, la fonction acide carboxylique mimant l'acide carboxylique de l'acide arachidonique. De plus, la partie hydrophobe de la molécule mimant les doubles liaisons 5 et 8 est représentée par un cycle aromatique lui-même espacé du second système cyclique par une fonction l'amine (NH).

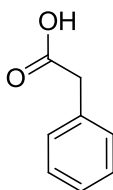
Les acides fénamiques (N-arylanthranilique) représentés par l'Acide Méfénamique, l'Acide Flufénamique et l'Acide Clofénamique, dérivent de l'acide anthranilique. Seul l'Acide Méfénamique (Ponstyl®) est actuellement commercialisé en France.

Ce dernier ainsi que les dérivés apparentés des acide fénamiques, l'Acide Niflumique et le Morniflumate, ont des propriétés antalgiques et anti-inflammatoires. Suivant la molécule concernée, elles seront utilisées en rhumatologie, en ORL, pour traiter des douleurs... Annexe 3 p. 87

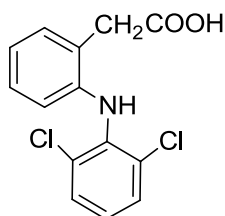
Molécule	Liste	Voie	Doses Usuelles		Doses Maximales	
			Par dose	Par 24h	Par dose	Par 24h
Acide Méfénamique	II	Orale		750 à 1500 mg		1500 mg
		Rectale		1000 à 1500 mg		
Acide Niflumique	II	Orale		750 mg		1500 mg
		Rectale		700 mg		1400 mg
Morniflumate	II	Rectale		700mg		1400 mg

Tableau 5 : Doses adultes usuelles et maximales pour chaque molécule

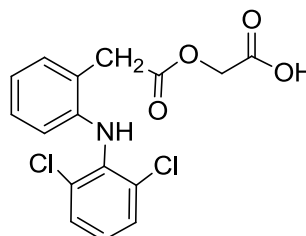
Acides arylacétiques et hétéroarylacétiques



Acide arylacétique



Diclofénac



Acéclofénac

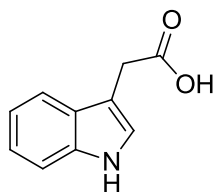
Les structures du diclofénac et de l'acéclofénac répondent bien aux critères définis précédemment pour l'inhibition de la COX, la fonction acide carboxylique mimant l'acide carboxylique de l'acide arachidonique. En effet, l'acéclofénac est une prodrogue qui une fois dans l'organisme verra sa fonction ester saponifiée par des estérases pour libérer le diclofénac. De plus, la partie hydrophobe de ces molécules est représentée par un cycle aromatique lui-même espacé du second système cyclique par une fonction amine (NH).

Le Diclofénac fait partie des acides arylacétiques. Suivant sa forme galénique, il est indiqué dans le traitement des douleurs, en rhumatologie, dans les traumatismes bénins, en prévention des manifestations inflammatoires oculaires à la suite d'interventions chirurgicales... L'Acéclofénac appartient aux acides hétéroarylacétique. Il est indiqué dans le traitement des douleurs et des réactions inflammatoires induites par la spondylarthrite ankylosante, la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrose. Annexes 4 p. 88 et 5 p. 89

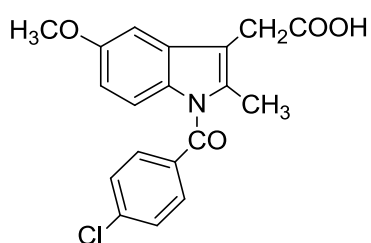
Molécule	Liste	Voie	Doses Usuelles		Doses Maximales	
			Par dose	Par 24h	Par dose	Par 24h
Diclofénac	II	Orale		100 mg		150 mg
		IM			75 mg	75 mg
		Rectale		100 mg		150 mg
Acéclofénac	II	Orale	100 mg	200 mg	100 mg	200 mg

Tableau 6 : Doses adultes usuelles et maximales du Diclofénac et de l'Acéclofénac

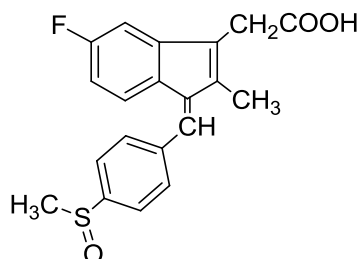
Acides indolacétiques et dérivés



Acide indolacétique



Indométacine



Sulindac

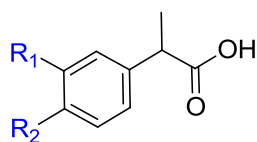
Les structures de l'Indométacine et du Sulindac répondent bien aux critères définis précédemment pour l'inhibition de la COX, la fonction acide carboxylique mimant l'acide carboxylique de l'acide arachidonique. De plus, la partie hydrophobe de ces molécules est représentée par un cycle aromatique mimant les doubles liaisons 5 et 8 lui-même espacé du second système cyclique soit par une fonction carbonyle (CO) ou soit par un reste méthyle (CH).

L'Indométacine, le Sulindac et le Benzydamine représentent cette classe. Seul l'Indométacine est associée à un autre principe actif, la Gentamicine. Il s'agit des collyres Indobiotic®. Certains de ces principes actifs sont indiqués en rhumatologie, en ophtalmologie... Annexe 6 p. 90

Molécule	Liste	Voie	Doses Usuelles		Doses Maximales	
			Par dose	Par 24h	Par dose	Par 24h
Indométacine	I	Orale		50 à 150 mg		200 mg
Sulindac	I	Orale et Rectale		200 à 400 mg		400 mg
Benzydamine	II	Vaginale	1 canule	2 canules		

Tableau 7 : Doses adultes usuelles et maximales de chaque molécule

Acides arylpropioniques



Acide arylpropionique

R₁: H, COC₆H₅, F, OC₆H₅
 R₂: C₄H₉, H, C₆H₅, NHC₄H₇

Les structures des acides arylpropioniques répondent bien aux critères définis précédemment pour l'inhibition de la COX, la fonction acide carboxylique mimant l'acide carboxylique de l'acide arachidonique et le cycle aromatique les doubles liaisons 5 et 8.

Cette famille est représentée par : l'Ibuprofène, le Naproxène, le Flurbiprofène, le Kétoprofène, le Fénoprofène, l'Acide Tiaprofénique et l'Alminoprofène. Seul l'Ibuprofène est associé à d'autres principes actifs pour constituer certaines spécialités. Annexe 9 p. 88

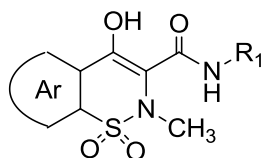
En fonction de l'AINS prescrit, on pourra traiter des douleurs, des dysménorrhées, des crises de migraines, et l'utiliser en ORL, en rhumatologie... Annexes 7 p. 91, 8 p. 94, 10 p. 99, 11 p. 100, 12 p. 101 et 13 p. 102

Molécule	Liste	Voie	Doses Usuelles		Doses Maximales	
			Par dose	Par 24h	Par dose	Par 24h
Ibuprofène	II	Orale		1200 mg		2400 mg
		Rectale		500 à 1000 mg		
Naproxène	II	Orale et Rectale		500 mg		1250 mg
Flurbiprofène	II	Orale	50 à 100 mg	150 à 200 mg		300 mg
Kétoprofène	II	Orale		150 à 200 mg		300 mg
		Rectale		100 à 200 mg		300 mg
		IM	100 mg			200 mg
Fénoprofène	II	Orale	300 mg	900 à 1200 mg		1200 mg
Acide Tiaprofénique	II	Orale	100 à 200 mg	300 à 400 mg		600 mg
		Rectale	300 mg	600 mg	300 mg	600 mg
Alminoprofène	II	Orale	300 mg	900 mg		900 mg

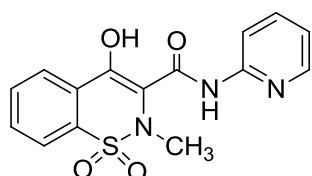
Tableau 8 : Doses adultes usuelles et maximales des différentes molécules

▪ **Les dérivés sulfonés**

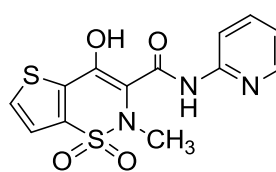
Ce groupe représente les OXICAMS, dont le Piroxicam et le Ténoxicam. En fonction de l'OXICAM prescrit, on pourra l'employer en rhumatologie, mais aussi pour traiter les traumatismes bénins... Annexe 14 p. 103



Les Oxycams



Piroxicam



Ténoxicam

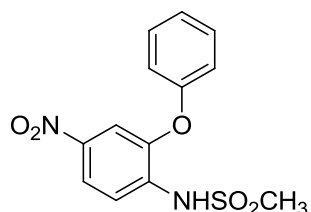
Les structures du Piroxicam et du Ténoxicam répondent bien aux critères définis précédemment pour l'inhibition de la COX, la fonction émol mimant l'acide carboxylique de l'acide arachidonique et les deux cycles aromatiques respectivement les doubles liaisons 5/8 et 11.

Molécule	Liste	Voie	Doses Usuelles		Doses Maximales	
			Par dose	Par 24h	Par dose	Par 24h
Piroxicam	I	Orale	10 à 20 mg	10 à 20 mg	40 mg	40 mg
		Rectale	20 mg		20 mg	20 mg

Tableau 9 : Doses adultes usuelles et maximales des différentes molécules

➤ AINS inhibiteurs sélectifs de COX-2

Nimésulide

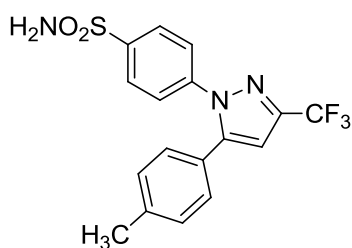


Nimésulide

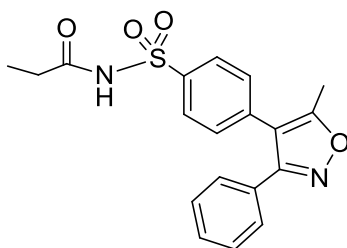
La structure du Nimésulide répond bien aux critères définis précédemment pour l'inhibition de la COX, la fonction sulfonamide mimant l'acide carboxylique de l'acide arachidonique. De plus, la partie hydrophobe de cette molécule est représentée par un cycle aromatique lui-même espacé du second système cyclique par un atome d'oxygène.

Le Nimésulide peut être utilisé pour traiter des dysménorrhées ainsi que des douleurs aiguës. Annexe 15 p. 104

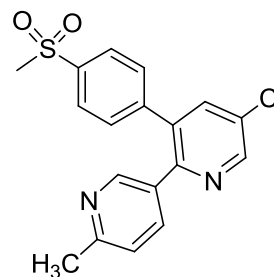
Les COXIBS



Célécoxib



Parécoxib

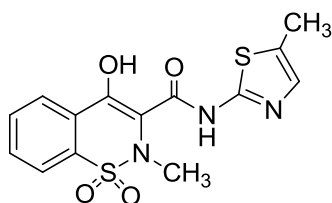


Etoricoxib

Les structures du Célécoxib, du Parécoxib et de l'Etoricoxib répondent bien aux critères définis précédemment pour l'inhibition de la COX, la fonction sulfonamide (Célécoxib et Parécoxib) ou sulfone (Etoricoxib) mimant l'acide carboxylique de l'acide arachidonique. De plus, les parties hydrophobes sont représentées par les cycles aromatiques mimant respectivement les doubles liaisons 5/8 et 11.

Le Célécoxib, le Parécoxib, et l'Etoricoxib représentent ce groupe. Suivant la molécule prescrite on pourra traiter, les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante et de l'arthrose, ainsi que des douleurs post opératoires. Annexe 15 p. 104

Méloxicam

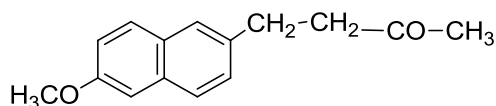


Méloxicam

La structure du Méloxicam répond bien aux critères définis précédemment pour l'inhibition de la COX, la fonction émol mimant l'acide carboxylique de l'acide arachidonique et les deux cycles aromatiques respectivement les doubles liaisons 5/8 et 11.

Le Méloxicam peut être prescrit pour traiter les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante ainsi que des poussées aiguës d'arthroses. Annexe 15 p. 104

Nabumétone



Nabumétone

La structure du Nabumétone répond bien aux critères définis précédemment pour l'inhibition de la COX, en effet la fonction cétone présente au niveau de la molécule est rapidement métabolisée en acide carboxylique mimant ainsi l'acide carboxylique de l'acide arachidonique. De plus, la partie hydrophobe de cette molécule est représentée par le cycle naphthalène mimant les doubles liaisons 5 et 8.

Le Nabumétone peut être prescrit pour traiter les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, de la coxarthrose, de la gonarthrose ainsi que des poussées aiguës d'arthrose... Annexe 15 p. 104

Molécule	Liste	Voie	Doses Usuelles		Doses Maximales	
			Par dose	Par 24h	Par dose	Par 24h
Nimésulide	I	Orale	100 mg	200 mg	100 mg	200 mg
Méloxicam	I	Orale et Rectale		7.5 à 15 mg	15 mg	15 mg
		IM	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg
Célécoxib	I	Orale	100 mg	400 mg	400 mg	400 mg
Parécoxib	I	IV - IM	20 à 40 mg		40 mg	80 mg
Etoricoxib	I	Orale		30 à 60 mg	60 mg	60 mg
Nabumétone	I	Orale		1000 mg	1000 mg	2000 mg

Tableau 10 : Doses adultes usuelles et maximales des différentes molécules

3. Pharmacocinétique

	Absorption	Distribution	Métabolisme	Elimination	Temps ½ vie
Salicylés					
Acide acétylsalicylique et salicylates	-Absorption rapide au niveau de la partie proximale de l'intestin grêle et de l'estomac pour une administration orale -Acide acétylsalicylique rapidement hydrolysé en acide salicylique -Pic de concentration plasmatique 2h après la prise	-Tissus et liquides extracellulaires -Passage placentaire -Salicylates, liaison à 80/90% aux protéines plasmatique majoritairement l'albumine	-Hépatique = 3 métabolites majeurs : acide salicylurique, éther ou conjugué phénolique, ester ou acyl glucuroconjugué	-Excrétion urinaire : acide salicylique libre : 10% acide salicylurique 75% glucuroconjugué de phénolsalicylate : 10% et acyl : 5%	-15 minutes pour l'aspirine -2 à 3 heures pour faibles doses salicylates -12 heures pour doses anti-inflammatoires
Fénamates					
Acide méfénamique	Pic de concentration plasmatique 2 à 4h après la prise	Forte liaison aux protéines plasmatiques	Conjuguée, 3-hydroxyméthyl et 3-carboxyle	-50% urinaire -20% fécale	2 à 4 heures
Acide niflumique et Morniflumate	Pic de concentration plasmatique 2h après la prise	Liaison aux protéines plasmatiques > à 90%	Transformation en acide 5-hydroxyniflumique et en acide 4-hydroxyniflumique, tous les deux étant inactifs	-70% urinaire -30% fécale	4 à 6 heures
Dérivés Arylcarboxyliques					
Acéclofénac	Pic de concentration plasmatique 1h15 à 3h après administration orale	-Liaison à 99.7% aux protéines plasmatiques -Passage dans le liquide synovial	Transformation en 4'-OH-acéclofénac	2/3 par voie urinaire	4 à 4,3 heures
Acide tiaprofénique	40 à 120 minutes après ingestion	98% de liaison aux protéines plasmatiques		Majoritairement rénale	1.5 à 2.5 heures
Alminoprofène	30 à 90 minutes après ingestion	Liaison > 95% à l'albumine	Amidification, N-déméthylation et acétylation de l'Alminoprofène	60% urinaire	3 heures
Diclofénac	Pic de concentration plasmatique 2 à 3h après administration orale	-99% de liaisons aux protéines plasmatiques -Accumulation dans le liquide synovial	-1 ^{er} passage hépatique très important, d'où 50% de diclofénac disponible systématiquement	-65% Urinaire -35% Biliaire Pour tous les deux après glucurono et	1 à 2 heures

			-Métabolisme hépatique par le cytochrome P450	sulfoconjugaison	
Etodolac	Pic de concentration plasmatique 1 h après absorption	Liaison ≥ 99% aux protéines plasmatiques	Hydroxylation et glucuroconjugaison	-75% urinaire -25% fécale	7 heures
Fénoprofène	-85% d'absorption -Pic de concentration plasmatique 2 heures après administration par voie orale	99% de liaisons aux protéines plasmatiques	90% métabolisé : hydroxylation en 4	Urinaire essentiellement	3 heures
Flurbiprofène	Pic de concentration plasmatique 1 à 2 heures après administration orale		Métabolisation par hydroxylation et conjugaison au niveau hépatique		6 heures
Ibuprofène		-99% de liaisons aux protéines plasmatiques -Traverse facilement le plasma	Métabolites hydroxylés et carbonylés	90% urinaire (sous forme de métabolite ou de conjugués)	2 heures
Kétoprofen		99% de liaisons aux protéines plasmatiques	Glucuroconjugaison au niveau hépatique	Urinaire	2 heures
Nabumétone			Métabolisme hépatique (acide 6-méthoxy-2-naphtylacétique, inhibiteur de la COX-2), puis activation par O-déméthylation	Urinaire	24 heures
Naproxène	Pic de concentration plasmatique 2 à 4 heures après administration orale	-99% de liaisons aux protéines plasmatiques -Traverse le placenta -Passe dans le lait maternel	30% métabolisé : dérivé 6-déméthylé	Urinaire	14 heures
Indoliques					
Indométacine	-Quasi totale au niveau du tractus gastro-intestinal -Pic de concentration plasmatique 2h après la prise si à jeun	Liaison à 90% aux protéines plasmatiques	Transformation en métabolites inactifs libres ou conjugués	Urine, bile et fèces	3 heures
Sulindac	-90% absorbé par voie orale -Pic de concentration plasmatique 1h après la prise pour le sulindac et 2h pour son métabolite	Forte liaison du sulindac, sulfone et sulfite aux protéines plasmatiques	Réaction de conjugaison, d'oxydation pour former des sulfones, et de réduction pour former des sulfites	-Urinaire pour sulfone et son conjugué (30% de la dose administrée), sulindac et ses conjugués (20% de la dose administrée)	-7 heures pour le sulindac -18 heures pour le sulfite

				-Fèces pr les métabolites (25% de la dose administrée)	
Oxicams					
Méloxicam	Pic de concentration plasmatique 2 à 6 heures après administration orale	99% de liaisons aux protéines plasmatiques	Formation de quatre métabolites inactifs	50% fécale 50% urinaire	20 heures
Piroxicam	Pic de concentration plasmatique 2 à 4 heures après administration orale	99% de liaisons aux protéines plasmatiques	Hydroxylation par le cytochrome P450	Urinaire et fèces	50 heures
Ténoxiam		99% de liaisons aux protéines plasmatiques	Métabolisme hépatique (5-hydroxy qui est inactif, et le 6-O-glucuroconjugué)		70 heures
Coxibs					
Célécoxib	Pic de concentration plasmatique en 2 à 3 heures	Liaison à 97% aux protéines plasmatiques	Métabolisation par le cytochrome P450 2C9		8 à 12 heures
Etoricoxib	Pic de concentration plasmatique 1h après administration chez un sujet à jeun	Liaison à 92% aux protéines plasmatiques	Formation de 5 métabolites dont l'acide carboxylique en 6'	Essentiellement rénale	22 heures
Parécoxib	Concentration maximale environ 30 à 60 minutes selon le type d'injection : IM ou IV	Liaison à 98% aux protéines plasmatiques	Métabolisation en valdécoxib et en acide propionique	Essentiellement rénale	22 minutes
Sulfonanilides					
Nimésulide	Pic de concentration plasmatique 1 à 4 heures après administration orale	Liaison à plus de 95% aux protéines plasmatiques	Métabolisé en dérivé 4-hydroxy pour une grande majorité	Urinaire à 80% (métabolites)	3 heures

Tableau 11 : Pharmacocinétique des différents AINS (8 et 17)

4. Effets indésirables

➤ Effets indésirables digestifs

AINS et COXIBS

AINS et COXIBS provoquent des gastralgies, nausées et dyspepsies chez 10 à 20% des personnes qui en prennent. Un ulcère gastroduodénal avec ou sans présence de saignements ou de perforations peut être rencontré aussi bien suite à la prise d'AINS que de COXIBS.

Ces effets indésirables surviennent avec des AINS administrés par voie orale, rectale ou parentérale.

L'apparition de ces effets indésirables est en lien avec l'état physiopathologique de chaque individu. En effet, chez les personnes ayant un antécédent d'ulcère ou d'hémorragie intestinale, ainsi que chez les personnes âgées, la prise d'AINS peut provoquer l'un des effets énoncés ci-dessus. De même, l'association d'un AINS à forte dose avec un corticoïde, de l'aspirine à faible dose ou un anticoagulant pourra aussi provoquer ces effets secondaires.

Malgré le maintien par les COX-1 de la synthèse des prostaglandines cytoprotectrices, les COXIBS sont responsables d'une certaine gastrotoxicité. A la posologie maximale, les COXIBS provoquent deux fois moins d'ulcères, comparés aux autres AINS.

Les AINS dits classiques, notamment le Sulindac et le Nimésulide, seraient responsables de certaines hépatites le plus souvent asymptomatiques.

De même que les AINS classiques, les COXIBS peuvent être responsables d'une poussée évolutive d'une entérocolopathie inflammatoire. (18)

Aspirine à faible dose

L'aspirine utilisée à des doses antiagrégantes (75 à 325 mg/jour) serait aussi responsable de toxicité gastroduodénale. En effet, des études ont prouvé que l'aspirine utilisée à 10mg/jour inhibait la synthèse de prostaglandine au sein de la muqueuse gastrique et provoquait ainsi des lésions. (14)

Quels patients risquent d'avoir une complication ulcéreuse sous AINS ?

Facteurs de risques démontrés	Facteurs de risques discutés
<p>Liés au malade</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age > 65 ans - Antécédent d'ulcère gastro-duodénal - Antécédent de complications ulcéreuses 	<p>Sexe féminin</p> <p>Rhumatisme inflammatoire</p> <p>Maladie cardio-vasculaire</p> <p>Diabète</p> <p>Tabagisme</p> <p>Alcoolisme</p>
<p>Liés au traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dose élevée - Association AINS + aspirine à faible dose - Association AINS + corticoïdes - Association AINS + anticoagulants 	<p>Irrégularité de la prise alimentaire</p> <p>Dénutrition</p> <p>Infection à <i>Helicobacter pylori</i></p> <p>Durée du traitement AINS</p>

Tableau 12: Facteurs de risque des complications gastro-duodénales sous AINS (14)

Prévention des ulcères gastroduodénaux chez les patients sous AINS classiques

Lors de la mise en place d'un traitement comportant un AINS, des molécules gastroprotectrices pourront être prescrites. Cette coprescription devra être arrêtée dès lors que le traitement par AINS sera terminé. Ces molécules sont le misoprostol (analogue synthétique de la prostaglandine E1) à 400 ou 800 µg/jour, l'oméprazole (IPP) à 20mg/jour, le lansoprazole (IPP) à 15 mg/jour, l'ésoméprazole (IPP) à 20 mg/jour ou le pantoprazole (IPP) à 20 mg/jour.

Le misoprostol est notamment présent dans deux spécialités, l'Artotec® et le Cytotec®. Le premier étant utilisé comme préventif des ulcères, et le second comme curatif des ulcères induits par un traitement AINS.

La coprescription d'un gastroprotecteur avec un AINS se justifie dans certaines situations :

- Pour les patients de plus de 65 ans
- En cas d'antécédent d'ulcères gastriques ou duodénaux
- En cas de présence d'antiagrégants plaquettaire, dont l'aspirine à faible dose ou le Plavix®, et/ou un anticoagulant et/ou les corticoïdes.

La coprescription d'un gastroprotecteur lors d'un traitement par Aspirine à faible dose n'est pas recommandée, car en effet, il n'a pas été démontré d'efficacité de l'IPP dans cette indication. (19 et 20)

➤ Réaction cutanéomuqueuse

Celle-ci se manifeste par un prurit local, des éruptions variées, notamment sous forme d'urticaire ou non, d'un bronchospasme, d'une stomatite ou d'une rhinite. Un érythème polymorphe, un choc anaphylactique et un œdème de Quincke peuvent également apparaître.

Cette réaction peut être due soit à une réaction allergique à l'un des composants du médicament, ou au syndrome de Widal qui se caractérise par de l'asthme, une polyposé nasosinusienne et une intolérance à l'aspirine ou aux AINS. Les AINS classiques provoqueraient plus souvent ces réactions cutanées comparés aux COXIBS. (18)

➤ Complications rénales

Les deux COX interviennent dans le maintien physiologique de la fonction rénale. Les COX-1 ont une action au niveau de la perfusion du rein et sur le débit de filtration glomérulaire, et les COX-2 interviennent sur l'excrétion d'eau et de sodium. (21)

Dans des conditions physiologiques normales, les prostaglandines ne sont pas actives au niveau du rein. Néanmoins, lors d'une hypoperfusion rénale par diminution d'apport hydrique ou sodé et, ou par inhibition du système rénine-angiotensine, des prostaglandines rénales sont produites par les COX-2. Celles-ci sont indispensables dans le maintien de la perfusion rénale de part leur action vasodilatatrice des artérioles afférentes. Le système rénine-angiotensine permet quant à lui une vasoconstriction des artérioles efférentes. Ces deux mécanismes permettent le maintien du débit de filtration glomérulaire. (22)

La prise d'AINS entraîne une inhibition de l'action des prostaglandines au niveau du rein provoquant d'une part une modification de la régulation du débit de filtration glomérulaire, et d'autre part une diminution de la sécrétion de rénine engendrant ainsi une diminution de la sécrétion d'aldostérone. L'aldostérone, ayant un rôle sur la sécrétion de potassium au niveau rénal, sera responsable d'hyperkaliémie en cas d'inhibition. C'est pourquoi en cas de prise d'AINS une hyperkaliémie peut survenir. (23)

L'inhibition des COX-2 par les AINS entraînera une néphrotoxicité du fait de leur implication dans l'homéostasie rénale. Celle-ci se manifestera par :

- Premièrement, une élévation de la pression artérielle (vasoconstriction systémique), la formation d'œdèmes au niveau des membres inférieurs, ou la décompensation d'une insuffisance cardiaque congestive en lien avec la rétention hydrosodée.

- Deuxièmement, une insuffisance rénale aiguë apparaissant à la suite de la prise de l'AINS ou à l'augmentation de sa posologie. Cet effet indésirable survient fréquemment à la suite d'une insuffisance rénale antérieure ou d'une hypoperfusion rénale due à une déshydratation, une sténose des artères rénales, une insuffisance cardiaque ou à la prise d'un médicament comme un diurétique, un IEC ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II. (18)

Selon certaines situations cliniques répertoriées dans le tableau 13, la prise d'AINS pourra provoquer des effets indésirables au niveau des reins et engendrer des conséquences citées ci-dessus.

Situation clinique	Causes
Déshydratation	Défaut d'apport hydrique
	Vomissements
	Diarrhée
	Traitement diurétique
Hypovolémie	Régime pauvre en sel
	Insuffisance cardiaque congestive
	Hépatopathie chronique avec ascite
Insuffisance rénale chronique	Syndrome néphrotique
	Créatininémie > 150µmol/l (Hommes)
	> 140µmol/l (Femmes)
Sujets ≥ 80 ans	Débit de Filtration Glomérulaire < 30ml/mn
	Réduction néphrotique (production de prostaglandines insuffisante)
Traitements	IEC
	ARA 2
	Ciclosporine

Tableau 13: Facteurs pouvant induire des effets secondaires au niveau des reins à la suite de la prise d'AINS (24)

Chez les sujets ayant un traitement contre des œdèmes et/ou une hypertension artérielle, il sera indispensable de contrôler quotidiennement la pression artérielle et le poids après l'initiation du traitement par AINS. Un régime pauvre en potassium pourra aussi être recommandé. Certains légumes comme les haricots, les pois, les épinards, les choux, le persil, mais aussi de nombreux fruits comme les bananes, les papayes, les dattes, les oranges ou les noix sont riches en potassium. (24 et 25)

➤ Hémostase

Seule l'aspirine (≤ 325 mg/jour) possède une activité antiagrégante plaquettaire engendrée par l'inhibition sélective et irréversible de la COX-1 des plaquettes. Le thromboxane A₂, synthétisé par la COX-1, n'étant plus produit, il y aura inhibition de l'activité vasoconstrictrice et proagrégante de celle-ci. La PGI₂, synthétisée par la COX-2, localisée au niveau de l'endothélium vasculaire ne sera pas touchée par cette inhibition, et son action vasodilatatrice et antiagrégante sera conservée. L'accumulation de ces deux actions explique l'activité antiagrégante de l'aspirine. (18)

➤ Complications cardiovasculaires

Les COXIBS sont responsables d'importants effets thrombogènes. Cela peut s'expliquer par rapport à l'inhibition sélective des COX-2. En effet, nous l'avons vu dans le paragraphe ci-dessus, les COX-2 participent à la synthèse de PGI₂ qui est antiagrégante plaquettaire et vasodilatatrice, et les COX-1 produisent le TXA₂ qui est agrégant plaquettaire et vasoconstricteur. L'inhibition des COX-2 engendrera donc une augmentation de la vasoconstriction et de l'agrégation plaquettaire au sein de l'organisme.

L'utilisation d'un COXIB chez un patient porteur d'une maladie cardiovasculaire ischémique avérée (cardiopathie ischémique, AOMI, antécédent d'AVC) est **contre-indiquée**. Chez un patient ayant un risque cardiovasculaire élevé (HTA, hyperlipidémie, diabète, tabagisme), les COXIBS seront déconseillés. (26)

Les AINS non sélectifs inhibent à la fois la COX-1 et la COX-2, le TXA₂ et le PGI₂ sont tous les deux diminués, il se crée donc une sorte d'équilibre entre les actions pro-agrégantes et anti-agrégantes plaquettaires.

Ces informations sont remises en cause, car de récentes études tendraient à montrer que l'inhibition sélective des COX-2 ne serait pas plus responsable d'évènements cardiovasculaires indésirables que les AINS non sélectifs. En effet, depuis 2006, plusieurs méta-analyses d'essais randomisés ont été réalisées, elles comparent le sur-risque cardiovasculaire lié à l'utilisation d'AINS non sélectifs ou de COXIBS. Les résultats de ces études montrent clairement que les COXIBS n'entraînent pas plus d'évènements indésirables cardiovasculaires vis-à-vis de certains AINS non sélectifs. Par exemple, le Diclofénac exposerait à plus d'AVC ou de morts cardiovasculaires que le Célécoxib. L'augmentation du risque cardiovasculaire ne serait donc pas liée à l'inhibition sélective de la COX-2. (18 et 21)

5. Contre-indications

Les principales contre-indications de l'ensemble des AINS sont les suivantes (17) :

- Hypersensibilité à la molécule active ou à l'un des excipients et syndrome de Widal (se caractérise par de l'asthme, une polypose nasosinusienne et une intolérance à l'aspirine ou aux AINS)
- Saignement digestif ou ulcère gastroduodéal en évolution
- Risque hémorragique
- Antécédent d'hémorragie ou de perforation digestive lors d'un traitement avec un AINS
- Insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque sévère
- Clairance de la créatinine < 30 ml/min
- Antécédent d'asthme suite à la prise d'un AINS
- A partir du sixième mois de grossesse
- Injection intramusculaire contre indiquée si troubles de l'hémostase
- Suppositoires contre-indiqués si rectite ou rectorragie

Certaines contre indications sont spécifiques aux COXIBS (18):

- Artériopathies coronariennes
- Artériopathie cérébrale
- Entérocolopathies inflammatoires
- Célécoxib contre indiqué chez les sujets allergiques aux sulfamides
- Dès le début de grossesse (27)
- Etoricoxib contre indiqué lors d'hypertension artérielle non contrôlée (27)

6. Interactions médicamenteuses

Dans un premier temps, seront présentées les interactions médicamenteuses induites par l'acide acétylsalicylique, puis dans un second temps celles liées aux autres AINS (les dérivés indoliques, les fénamates, les sulfonamides et les Arylcarboxyliques). (6 et 28)

➤ **Interactions médicamenteuses liées aux acides acétylsalicyliques**

De nombreuses interactions sont liées à la concentration de l'acide acétylsalicylique utilisé. Pour la suite de cette partie, si l'interaction dépend de la concentration en acide acétylsalicylique, nous précisons pour quelle concentration celle-ci a lieu :

- Anti-inflammatoire : **≥ 1g/prise et/ou ≥ 3g/jour**
- Antalgique : **≥ 500mg/prise et/ou < 3g/jour**
- Antipyrétique : **≥ 500mg/prise et/ou < 3g/jour**
- Anti-agrégant plaquettaire : **50 à 375 mg/jour**

Associations contre indiquées : Annexe 16 p. 105

Anticoagulants oraux

- Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique
- Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques et en cas d'antécédent d'ulcères gastro-duodénaux.

Méthotrexate

- Pour des doses de Méthotrexate **> 20mg/semaine**, l'acide acétylsalicylique utilisé à des doses anti-inflammatoires, antipyrétiques ou antalgiques est **CONTRE INDIQUE**.

Associations déconseillées : Annexe 17 p. 106

Anticoagulants oraux

- Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques et en l'absence d'antécédent d'ulcères gastro-duodénaux
- Pour des doses anti-agrégantes et en cas d'antécédent d'ulcères gastro-duodénaux

AINS

- Pour des doses anti-inflammatoires, antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique

Clopidogrel

- En dehors des indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus

Glucocorticoïdes (sauf Hydrocortisone en traitement substitutif)

- Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique

Héparines non Fractionnées ou Héparines HBPM et Apparentées en dose curative et/ou chez la personne âgée

- Pour des doses anti-inflammatoires, antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique

Pemetrexed

- Pour les patients ayant une fonction rénale faible à modérée

Ticlopidine

- Surveillance clinique étroite en cas d'association

Uricosuriques

Associations nécessitant des précautions d'emploi : Annexe 18 p. 108

{ ARA II
Diurétiques
IEC

- Pour des doses anti-inflammatoires, antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique

Clopidogrel

- Dans les indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus

Méthotrexate

- Pour des doses **≥20mg/semaine** de Méthotrexate : si doses antiagrégantes plaquettaires, surveillance hebdomadaire de l'hémogramme pendant les premières semaines
- Pour des doses **≤20mg/semaine** de Méthotrexate : même précaution si utilisation à des doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires

Pemetrexed

- Surveillance biologique de la fonction rénale chez les personnes ayant une fonction rénale normale

Sulfamides Hypoglycémiants

Associations à prendre en compte : Annexe 19 p. 110

- Anticoagulants oraux
- AINS
- Héparines Non Fractionnées et Héparines HBPM et Apparentés en dose curative et/ou chez la personne âgée

- Pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique

Déférasirox

- Pour des doses anti-inflammatoires, antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique

Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)

- Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique

Héparines Non Fractionnées et Héparine HBPM et Apparentées en doses préventives

- Surveillance clinique et éventuellement biologique.

IRS

Thrombolytiques

➤ Intéractions médicamenteuses liées aux autres AINS

En ce qui concerne les autres AINS, seul le Phénylbutazone présentait des contre indications vis-à-vis d'autres molécules. Celui-ci étant retiré du marché depuis 2012, aucune autres interactions de ce niveau n'ont été retrouvées.

Associations déconseillées : Annexe 20 p. 111

Autre AINS

Acide acétylsalicylique

- Pour des doses anti-inflammatoires, antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique

Anticoagulants oraux

Héparines non fractionnées et Héparines HBPM et apparentées en dose curative et/ou chez la personne âgée

- Surveillance clinique étroite en cas d'association

Lithium

- Surveillance étroite de la lithiémie en cas d'association. Adaptation de la posologie du lithium durant le traitement par AINS et après son arrêt

Méthotrexate

- Pour des concentrations de **Méthotrexate >20mg/semaine**
- Pour le **Kétoprofen** : si Méthotrexate >20mg/semaine, respecter un intervalle de 12 heures entre l'arrêt ou le début de la prise de Kétoprofen et la prise de Méthotrexate

Pemetrexed

- Pour les patients ayant une fonction rénale faible à modérée

Associations nécessitant des précautions d'emploi : Annexe 21 p. 112

ARA II

Diurétiques

IEC

- Bien hydrater le patient, et surveiller la fonction rénale en début de traitement

Ciclosporine

- Surveillance de la fonction rénale en début de traitement

Méthotrexate

- Pour une dose de Méthotrexate $\leq 20\text{mg/semaine}$: contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Si altération de la fonction rénale, et si sujet âgé, une surveillance accrue sera nécessaire

Pemetrexed

- Surveillance biologique de la fonction rénale chez les personnes ayant une fonction rénale normale

Tacrolimus

- Surveillance de la fonction rénale en début de traitement

Associations à prendre en compte : Annexe 22 p. 113

Acide acétylsalicylique

- Pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique

Bêtabloquants sauf Esmolol

Déférasirox

Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)

Héparines non fractionnées et Héparines HBPM et apparentées en doses préventives

Hyperkaliémiants

- Concerne les médicaments suivants : les sels de potassiums, les diurétiques hyperkaliémiants, les IEC, les antagonistes de l'angiotensine II, les AINS, les héparines, la ciclosporine, le tacrolimus ou le triméthoprime

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

7. AINS enfants et personnes âgées

La prescription de médicaments ne se fait pas de la même façon chez un adulte, un enfant ou une personne âgée. En effet, les enfants âgés de moins de 15 ans ne métabolisent pas les médicaments de façon identique aux adultes. Les personnes de plus de 65 ans ont des fonctions rénales et hépatiques qui fonctionnent moins bien. Les médicaments seront donc moins bien métabolisés et/ou éliminés. Le choix du médicament, de la posologie et de la durée de prescription sera à prendre en compte en fonction de l'âge du patient. (29)

➤ Enfants

Actuellement pour traiter la douleur et/ou la fièvre chez les enfants de moins de 15 ans, seuls 5 AINS sont autorisés en France, l'ibuprofène, le kétoprofène, l'acide méfénamique, l'acide niflumique et l'acide tiaprofénique.

Molécule	Spécialités	Liste	Voie	Posologie usuelle	Posologie maximale	Limites d'âge	Indication
Ibuprofène	Ibuprofen MYLAN susp buv Nurofenpro® susp buv Advil® susp buv Antarène® susp buv	II	orale	20 mg/kg/jour à 30 mg/kg/jour Repartie en 3 à 4 fois/jour	30 mg/kg/jour Repartie en 3 à 4 x/jour	De 3 mois à 12 ans (environ 30kg)	Douleur et état fébrile
	Ibuprofen MYLAN susp buv Nurofenpro® susp buv			30 mg/kg/jour à 40 mg/kg/jour Jusqu'à 4 prises / jour			Polyarthrite juvénile chronique
	Ibuprofène et spécialités 100 mg cp			20 à 30 mg/kg/jour	30 mg/kg/jour Repartie en 3 prises / jour	Enfants de 20 à 30 kg	Céphalée, Douleur, Douleur dentaire, Douleur musculaire, Dysménorrhée, Etat fébrile et Etat grippal
	Ibuprofène et spécialités 200 mg cp			Répartie en 3 prises / jour		Enfants à partir de 20kg	
Kétoprofène	Toprec® sirop 1 mg/ml	II	orale	0.5 mg/kg /prise Repartie en 3 à 4 prises/jour	2 mg/kg/jour Repartie en 3 à 4prises/jour	De 6 mois à 11 ans	Etat fébrile

Acide méfénamique	Ponstyl® 250 mg gélule	II	orale	1 à 2 gélules/ prise	2gélules/prise 3x/jour	A partir de 12 ans	Céphalée, Douleur, Douleur de l'appareil locomoteur, Douleur dentaire,		
				Maxi 3x/jour (à chaque repas)			2 gélules/prise 3x/jour (à chaque repas)	Dysménorrhée,	
				2 gélules/prise Repartie en 1 à 3prises/jour			Ménorragie		
Acide tiaprofénique	Flanid® et Surgam® 100 mg cpr et les génériques AROW, EG, TEVA et ZENTIVA	II	orale	10 mg/kg/jour		Enfant à partir de 15kg	Affection aigue post-traumatique de l'appareil locomoteur, Arthrose, Douleur, Dysménorrhée, Lombalgie, Polyarthrite rhumatoïde, Rhumatisme inflammatoire chronique		
	Flanid® et Surgam® 200 mg cpr							II	orale
Acide niflumique	Nifluril® 250 mg gélule	II	orale	2 à 3 gélules/jour		A partir de 12 ans	Arthrose, Bursite, Douleur, Polyarthrite rhumatoïde, Rhumatisme abarticulaire, Rhumatisme inflammatoire chronique, Tendinite,		
	Nifluril® 400 mg suppos		rectal e	½ suppositoire 2x/jour			3 suppositoires /jour	De 6 à 30 mois	Polyarthrite rhumatoïde juvénile, Douleur inflammatoire en ORL et odontologie
				1 suppositoire /10kg de poids/jour				De 30 mois à 12 ans	Rhumatisme inflammatoire chronique, Polyarthrite rhumatoïde, Arthrose, Bursite, Tendinite, Douleur inflammatoire en ORL et odontologie
Nifluril® 700 mg suppos			1 suppositoire 2x/jour			A partir de 12 ans			

Tableau 14 : Présentation des différentes molécules prescrites chez les enfants (17)



Les suspensions buvables à base d'ibuprofène, indiquées pour les états fébriles et les douleurs, contiennent toutes de l'ibuprofène dosé à 20mg/ml. Mais attention, d'une spécialité à l'autre, la quantité d'ibuprofène correspondant à une dose poids est différente. En effet, l'Advil® contient 7.5 mg par dose de poids. La posologie est donc d'une dose poids 4 fois par jour, en espaçant les prises de 6 heures. Tandis que pour les trois autres solutions buvables : Ibuprofène Mylan, Antarène® et Nurofenpro®, la quantité d'ibuprofène est égale à 10 mg par dose-kg. La posologie sera donc d'une dose-kg 3 fois par jour, avec un intervalle entre chaque prise de 8 heures.

En raison du risque de complications infectieuses des lésions cutanées lors de l'association d'un AINS chez un enfant atteint de varicelle, l'ANSM ne recommande pas l'utilisation d'un AINS pour soigner une fièvre et/ou une douleur chez un enfant ayant la varicelle. (30)

➤ **Personnes âgées**

Durant le vieillissement, certains organes comme le foie et les reins fonctionnent moins bien, ce qui aura pour conséquence une diminution du métabolisme du principe actif mais aussi une diminution de son élimination. La pharmacocinétique du médicament sera donc différente par rapport à un adulte plus jeune. La pharmacodynamie sera aussi modifiée, avec une affinité plus ou moins importante du récepteur avec le médicament.

La plupart des AINS se lient de façon importante aux protéines plasmatiques, représentées en général par l'albumine. La partie fixée aux protéines n'est pas active vis-à-vis de la partie libre qui l'est. Ce sont aussi ces molécules libres qui subissent le métabolisme et l'élimination. Le pourcentage de liaisons des molécules d'AINS aux protéines plasmatiques dépend de plusieurs facteurs : le nombre de protéines plasmatiques, notamment l'albumine, la concentration du principe actif présent dans l'organisme et la présence d'autres médicaments entrant en compétition avec les AINS.

Chez une personne âgée, la quantité d'albumine est diminuée environ de 10%. Celle-ci sera aussi abaissée au cours d'une immobilisation ou d'une dénutrition. Ces différents facteurs influencent la pharmacocinétique des AINS.

Au cours du vieillissement, le volume du foie et le flux sanguin hépatique diminuent ainsi que la clairance hépatique. Entre l'âge de 50 et 80 ans, le rein peut perdre jusqu'à 40% de glomérules fonctionnels entraînant ainsi une diminution du débit de filtration glomérulaire. (31 et 32)

L'insuffisance rénale chronique touche 40 à 50% d'une classe d'âge autour de 70 ans. Une réduction de la dose ou une augmentation de l'intervalle entre deux prises sera nécessaire pour tous les AINS éliminés par voie urinaire. Les AINS étant néphrotoxiques, l'utilisation chez les personnes âgées sera à éviter, notamment en cas d'hypovolémie et d'hypoperfusion rénale. (32)

Pour aider à la prescription des médicaments chez la personne âgée, Marie Laure Laroche a publié une thèse (33) « Le risque iatrogène chez la personne âgée : à propos des médicaments potentiellement inappropriés ». Dans cette thèse, se trouve un tableau regroupant les médicaments potentiellement inappropriés chez des personnes de 75 ans et plus. Ce tableau sera résumé ci-dessous avec uniquement les médicaments AINS.

Médicaments	Spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
Indométacine par voie générale	Chrono-indocid® Indocid®	Effets indésirables neuropsychiques, à éviter chez les personnes âgées Prescription de 2 ^{ème} intention	Autres AINS
Association d'au moins deux AINS		Pas d'augmentation de l'efficacité et multiplication du risque d'effets indésirables	Un seul AINS

Tableau 15 : Médicaments ayant un rapport bénéfice/risque défavorable (33)

8. Grossesse allaitement

➤ Grossesse

Durant la grossesse, l'administration de médicaments doit être évitée en raison des effets néfastes que ceux-ci peuvent provoquer sur l'embryon, le fœtus mais aussi chez la maman.

Pour rappel, l'épaisseur de la membrane placentaire diminue au cours de la grossesse. Au terme de celle-ci, la membrane placentaire sera plus fine par rapport au début de sa formation. C'est pourquoi, les médicaments passent plus facilement la membrane placentaire en fin de grossesse plutôt qu'en début, entraînant ainsi une toxicité sur le développement du futur nouveau-né.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, en inhibant les COX-2, inhibent la synthèse des prostaglandines pour entraîner une réaction anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique. Les COX-1 seront aussi inhibées, d'où les effets toxiques de ces molécules que ce soit pour la maman ou le fœtus :

- Au cours de la grossesse, le taux de $\text{PGF2}\alpha$, synthétisées au niveau de l'utérus, augmente jusqu'à atteindre une certaine concentration déclenchant ainsi l'accouchement. En utilisant un AINS, ce taux de $\text{PGF2}\alpha$ augmente moins rapidement par inhibition de leur synthèse. La durée de la grossesse et de la délivrance seront donc allongées chez les femmes enceintes prenant des AINS.
- Chez le fœtus, la prise d'un AINS au cours de la grossesse peut provoquer une hypertension artérielle pulmonaire et une insuffisance ventriculaire droite en lien avec une fermeture prématurée du canal artériel du fœtus. La présence d'hémorragies fœtales pourra aussi être rencontrée. (29)

A partir du sixième mois de grossesse, les AINS entraînent chez le fœtus une vasoconstriction cardiopulmonaire et rénale. Cette atteinte rénale provoquera chez le fœtus une diminution de la production du liquide amniotique et une insuffisance rénale.

En fin de grossesse, la concentration en prostaglandines vasodilatatrices augmente, permettant ainsi de maintenir ouvert le canal artériel. La prise d'AINS que ce soit de façon chronique ou ponctuelle diminue cette synthèse de prostaglandines, provoquant ainsi une vasoconstriction. Si cette constriction est complète et brutale, cela provoquera la mort du fœtus. (34)

Tous les AINS, y compris l'aspirine $\geq 500\text{mg/jour}$, utilisés pour une pathologie aiguë ou chronique sont contre-indiqués à partir du 6^{ème} mois de grossesse, soit 24 semaines

d'aménorrhées. Cela concerne toutes les voies d'administration y compris la voie cutanée. Les collyres peuvent quant à eux être utilisés au cours de la grossesse en raison des faibles quantités utilisées. (35)

Les Coxibs sont quant à eux contre indiqués dès le début de grossesse. (27)

➤ **Allaitement**

Si la maman allaite, la prise d'AINS doit être évitée en raison d'un passage important de ces molécules dans le lait maternel. Celles-ci agissant sur les prostaglandines, cela provoquera de nombreux effets secondaires. Un syndrome de Reye pourrait survenir si la maman prend de l'aspirine. Le syndrome de Reye apparaît à la suite d'association d'aspirine chez un enfant atteint d'une pathologie virale, comme par exemple la varicelle, la grippe, la rougeole, la rubéole... Cela se caractérise par trois symptômes : encéphalopathie, stéatose du foie et hypoglycémie. (29)

Seuls les AINS suivants pourront être utilisés au cours de l'allaitement :

- Ibuprofène
- Kétoprofène
- Diclofénac
- Flurbiprofène
- Célécoxib
- Aspirine en prise unique

En effet, ces molécules ingérées par la maman passent très peu dans le lait maternel. (35)

9. Délivrance d'AINS

➤ Délivrance d'AINS sur ordonnance

Avant de délivrer un AINS, il est important de tenir compte des antécédents et des traitements actuels du patient mais aussi de son état clinique pour pouvoir choisir l'AINS le mieux adapté.

Dans certains cas, la prescription d'un AINS peut nécessiter la **coprescription d'un IPP** (Inhibiteur de la pompe à protons). Ces différents cas sont les suivants : (36)

Sujets :

- âgés de plus de 65 ans
- ayant des antécédents de complications ulcéreuses ou d'ulcères gastro-duodénaux
- traités par un anti-agrégant plaquettaire
- traités par un anticoagulant
- traités par un corticoïde

Ou en fonction de:

- l'AINS prescrit ainsi que sa posologie
- une infection par *Helicobacter pylori*
- le tabac

Les IPP pouvant être prescrits sont les suivants :

- Esoméprazole
- Lanzoprazole
- Oméprazole
- Pantoprazole

Tous ces IPP seront prescrits à demi-dose sauf l'Oméprazole qui sera prescrit à pleine dose. Le Misoprostol est un antiulcéreux appartenant aux prostaglandines E1, et pourra être prescrit à la posologie de 800 µg par jour. (37)

Tous les AINS devront être prescrits sur une durée la plus courte possible ainsi qu'à la posologie la plus faible. (27)

En règle générale, les médicaments contenant des AINS devront être pris au cours du repas pour limiter tous les effets secondaires digestifs.

➤ Délivrance d'AINS sans ordonnance

Il est très important de questionner le patient venant demander un AINS sans ordonnance à la pharmacie, comme par exemple pour les médicaments à base d'ibuprofène ou d'acide acétylsalicylique. En effet, comme nous l'avons évoqué ci-dessus, la prise d'AINS peut provoquer d'importants effets indésirables ainsi que de graves interactions médicamenteuses. Les questions suivantes devront donc être posées avant toute délivrance d'AINS :

- Pour qui est-ce ? Enfant/adulte/personnes âgées
- Prenez-vous d'autres traitements ?
- Y a-t-il une grossesse en cours ? ou une suspicion de grossesse ?
- Avez-vous une infection virale en cours ?

Les conseils suivants pourront être donnés :

- Toujours prendre le médicament au cours d'un repas
- Respecter les posologies
- Si une éruption cutanée apparaît, arrêter le traitement et prévenir le médecin (Cela peut être le syndrome de Widal : il se caractérise par de l'asthme, une polyposé nasosinusienne et une intolérance à l'aspirine ou aux AINS) (38)
- En cas d'apparition d'asthme, arrêter le traitement et prévenir le médecin
- En cas de déshydratation, arrêter le traitement et prévenir le médecin

Par cette première partie, nous avons évoqué les différents points permettant de comprendre le fonctionnement des AINS et nous sommes aussi revenus sur leurs effets indésirables, leurs contre indications et leurs interactions médicamenteuses. Nous avons aussi évoqué quelques conseils qui peuvent être donnés lors de la délivrance de ces médicaments avec ou sans ordonnance.

Pour étayer ces différents propos, nous allons dans la seconde partie réaliser une analyse d'ordonnances en pratique officinale.

Deuxième partie:

Analyse d'ordonnances en pratique officinale

1. Objectif

L'objectif de cette étude est d'analyser sur la période du mois de mars 2013 l'ensemble des ordonnances délivrées par la pharmacie « la Roseraie », comportant un AINS. Cette étude permettra de relever d'éventuelles interactions médicamenteuses entre l'AINS prescrit et les autres médicaments présents sur la même ordonnance ou sur une autre ordonnance. Divers autres éléments seront analysés comme l'âge, le sexe du patient, le respect de la posologie de l'AINS, la durée de prescription...

2. Matériels et méthode

Les ordonnances, analysées pour cette étude, proviennent de la pharmacie la Roseraie située à Lassay-Les-Châteaux. Il s'agit d'une pharmacie localisée en zone rurale et implantée dans une ville comptant environ 2 500 habitants.

LEO est le logiciel informatique utilisé par cette pharmacie. A l'aide de ce dernier, il est possible de récupérer toutes les ordonnances possédant un AINS et délivrées au cours du mois de mars 2013. En effet, lors de chaque délivrance de médicaments, les ordonnances sont scannées et enregistrées dans le dossier informatique du patient. Il est donc possible de consulter ultérieurement une ordonnance qui a été délivrée quelques mois plus tôt.

Pour réaliser cette étude, une liste des AINS possédant actuellement une AMM en France a dû être établie. Ces derniers sont regroupés par classe d'AINS et par forme galénique. Seules les formes orales, rectales et injectables sont retenues pour cette étude.

A partir de cette liste, il a été possible de retrouver à l'aide du logiciel LEO les différents patients ayant eu un AINS au cours du mois de mars et donc de récupérer toutes les prescriptions correspondantes.

Pour chaque patient, les informations suivantes ont été renseignées : sexe, âge, poids du patient si moins de 15 ans, durée de prescription de l'AINS, indication du moment de prise, traitement chronique ou aigu, respect de la posologie, coprescription d'un protecteur gastrique. Pour chaque patient l'ensemble de l'ordonnance a été recopié, et si le patient a un autre traitement en cours, nous l'avons détaillé. Toutes ces données ont été regroupées dans un tableau. Annexe 23 p. 114

Les ordonnances seront analysées pour détecter d'éventuelles interactions médicamenteuses au sein de la même ordonnance mais aussi avec d'autres médicaments que pourrait prendre le patient sur une autre prescription.

3. Résultats et discussion

➤ Présentation des prescriptions

▪ *Nombre de prescriptions*

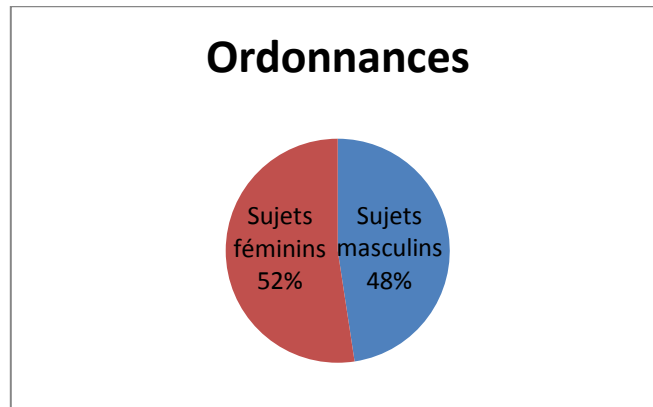


Figure 5: Répartition des ordonnances entre sujets masculins et féminins

Au cours du mois de mars 2013, nous avons recueilli 184 ordonnances comportant un ou deux AINS. Ce qui représente comme l'indique la figure 5 48% de sujets masculins contre 52% de sujets de sexe féminins. Sur l'ensemble de ces ordonnances, trois comportent deux AINS, une chez un enfant et deux chez les adultes.

A partir de ces résultats, nous pouvons constater que la prescription d'AINS est aussi fréquente chez l'homme que chez la femme. Il serait maintenant intéressant de voir quelle est la répartition des prescriptions entre enfants, adultes et personnes âgées.

- **Répartition des prescriptions entre enfants, adultes et personnes âgées**

Enfants (< 15 ans)

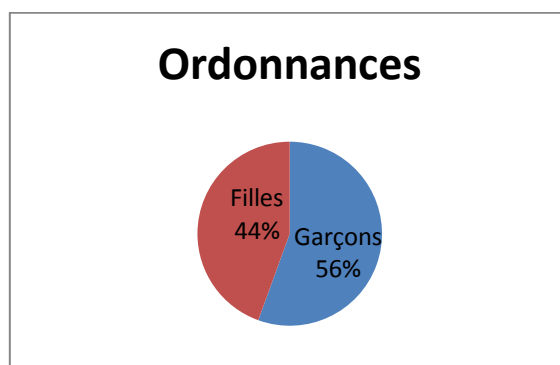


Figure 6: Répartition des ordonnances entre garçons et filles chez les enfants de moins de 15 ans

Le nombre total de prescriptions réalisées au cours du mois de mars chez les enfants de moins de 15 ans est de 36, soit comme l'indique la figure 6 56% de garçons contre 44% de filles. Le poids de l'enfant est seulement indiqué sur 28 ordonnances.

Toutes les prescriptions réalisées entrent dans le cadre d'un traitement aigu. Sur 36 ordonnances, 25 indiquent une durée de prise de traitement avec une moyenne de 4 jours. Sur les 11 autres restantes, 8 possèdent la mention « si fièvre ou douleur », 2 n'indiquent aucune durée, et 1 indique une quantité de boîtes à délivrer.

Adultes (15 ans ≤ âge < 65ans)

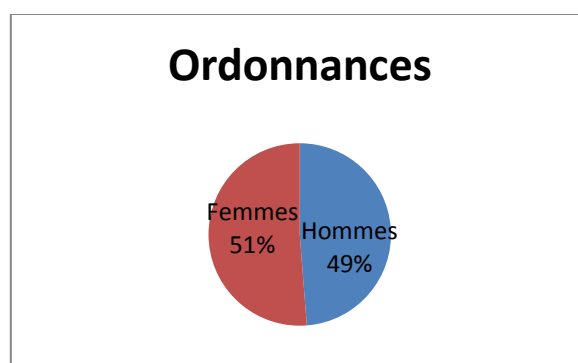


Figure 7: Répartition des ordonnances entre Hommes et Femmes chez les adultes entre 15 et 65 ans

Le nombre de prescriptions comportant un ou plusieurs AINS chez les adultes de 15 à 65 ans est de 121, ce qui représente 49% d'hommes contre 51% de femmes (Figure 7). Sur ces 121 ordonnances deux possèdent deux AINS, et les autres un seul.

Sur l'ensemble des ordonnances, 118 sont pour un traitement aigu et 3 pour un traitement chronique. En ce qui concerne les 118 ordonnances pour traitement aigu, 9 n'indiquent pas de durée de traitement. Sur ces 9 ordonnances, 4 indiquent la quantité de boîtes à délivrer, 2 n'indiquent aucune information, 2 possèdent la mention « si crise » et 1 la mention « si besoin ». Sur l'une des deux ordonnances qui possèdent 2 AINS, la durée de prescription est indiquée pour un seul des deux AINS, pour l'autre AINS prescrit, il n'y a aucune information sur la durée de prescription. Pour les autres ordonnances, la durée moyenne d'un traitement aigu est de 7 jours.

En ce qui concerne les 3 AINS prescrits lors d'un traitement chronique, il s'agit de l'ibuprofène 200mg, de l'Aspirine® UPSA 500mg et du Voltarène® LP75mg. Ces 3 molécules sont prescrites et délivrées depuis plus de 3 mois chez chacun de ces 3 patients.

Personnes âgées (≥ 65ans)

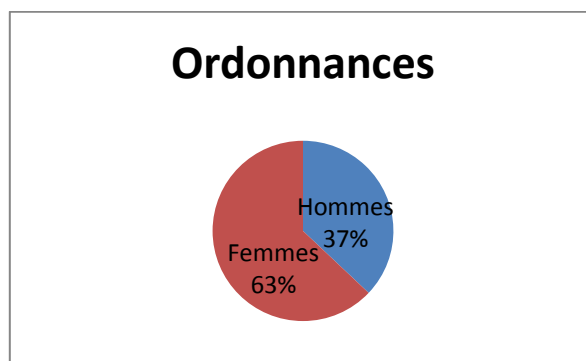


Figure 8 : Répartition des ordonnances entre Hommes et Femmes chez les personnes âgées de plus de 65 ans

Chez les personnes âgées de plus de 65 ans, un total de 27 prescriptions a été relevé au cours du mois de mars, soit 37% d'hommes contre une grande majorité de femmes (63%) (Figure 8).

L'ensemble des AINS prescrits le sont pour un traitement aigu. Sur les 27 ordonnances, 24 indiquent une durée de traitement et 3 indiquent uniquement le nombre de boîtes à délivrer. La durée moyenne d'un traitement aigu est de 9 jours.

- ***En conclusion***

Sur les 184 ordonnances retenues pour cette étude, 181 ont été prescrites pour un traitement aigu, soit 98% du total des prescriptions. La répartition des prescriptions pour les traitements aigus entre enfants/adultes et personnes âgées est respectivement : 20%, 65% et 15%. La prescription d'un AINS en traitement aigu chez un adulte est de 65%. Ce chiffre reste important car en effet l'étendu de l'âge regroupant les adultes s'étend de 15 à 65 ans.

Les observations faites grâce à l'analyse de ces ordonnances sont en accord avec la note d'information publiée par l'ANSM en juillet 2013, à savoir, que pour limiter ou éviter la survenue d'effets indésirables dus à la prise d'AINS, leur prescription doit se faire sur une durée la plus courte possible. (27)

La plupart des posologies chez les enfants sont déterminées en fonction de leur poids. Il est donc important que ce dernier soit mentionné sur l'ordonnance pour qu'ensuite le pharmacien puisse vérifier la cohérence de la posologie indiquée par le médecin. Le pourcentage d'ordonnances indiquant le poids de l'enfant est seulement de 78%. Le pharmacien aura un rôle important lors de chaque délivrance car il devra vérifier la posologie de l'AINS prescrit en se renseignant sur le poids de l'enfant.

Cette première analyse nous permet dans un premier temps de remarquer, que l'emploi des AINS se fait principalement pour un traitement aigu. En effet sur l'ensemble des ordonnances analysées seulement 2% sont prescrites pour un traitement chronique. Dans un second temps, cette analyse nous permet de constater que la durée de prescription des AINS augmente en fonction de l'âge, passant respectivement de 4 à 7 puis à 9 jours chez les enfants, les adultes et les personnes âgées.

➤ Présentation des molécules prescrites

Pour la suite de cette partie, les différents médicaments prescrits seront classés en fonction de leur groupe.

▪ *Acides acétylsalicyliques*

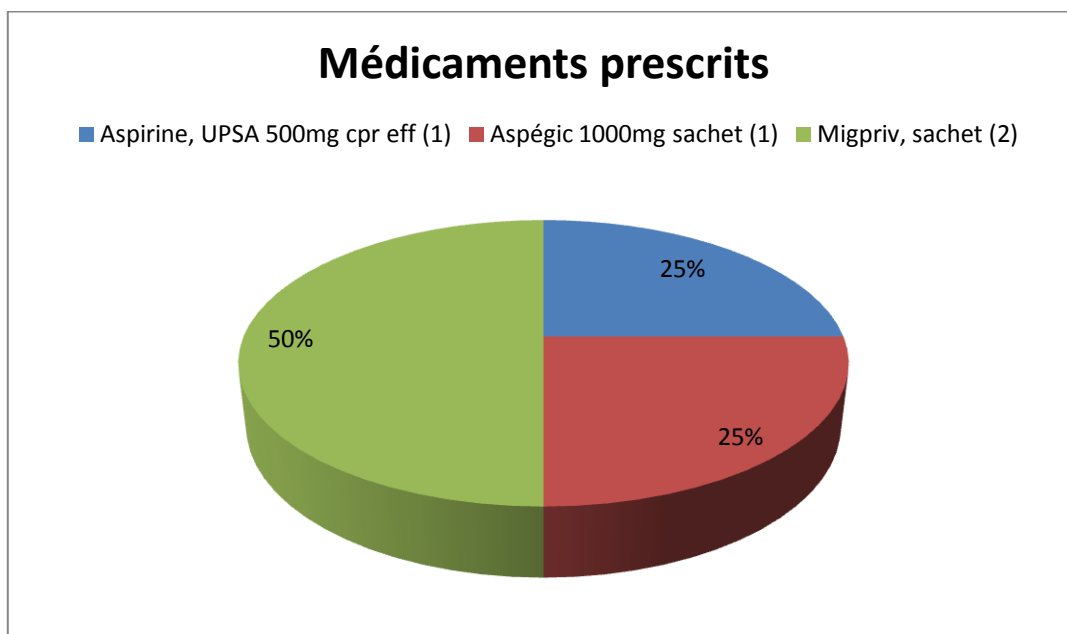


Figure 9: Répartition des médicaments contenant de l'acide acétylsalicylique

Au total, sur l'ensemble des ordonnances, 4 médicaments à base d'acide acétylsalicylique ont été prescrits. L'Aspirine® UPSA 500mg et l'Aspégic® 1000mg sont tous les deux utilisés pour traiter de façon symptomatique les rhumatismes inflammatoires, les douleurs ou les états fébriles. Le Migpriv® est quant à lui utilisé pour traiter les symptômes de la crise de migraine ainsi que les nausées ou vomissements associés. En effet ce dernier est associé au métoclopramide qui est un antiémétique.

- **Fénamates**

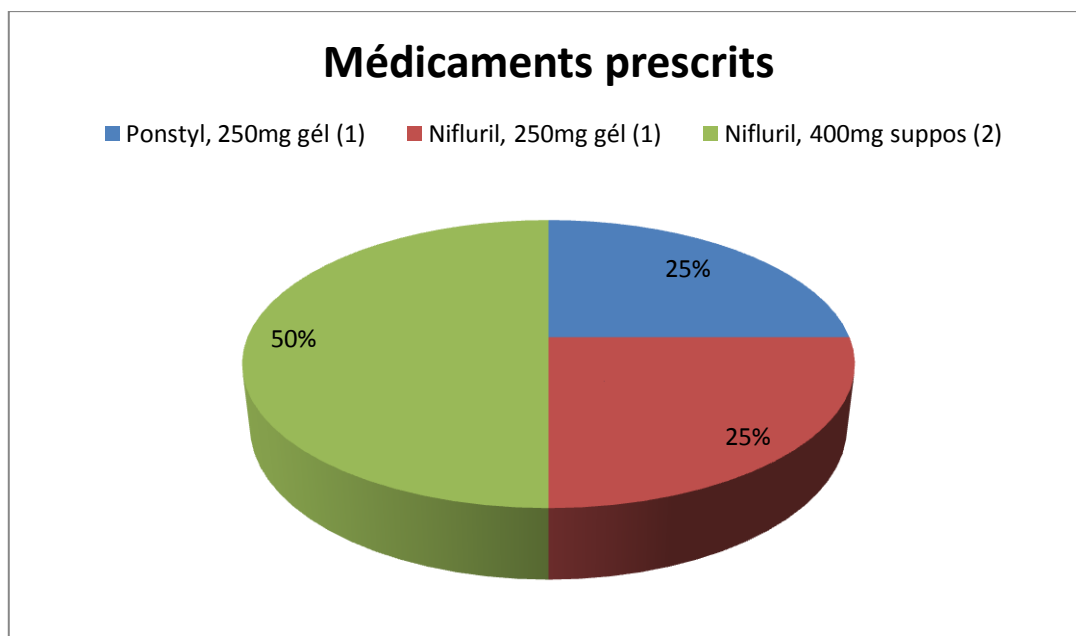


Figure 10: Répartition des médicaments contenant un Fénamate

Le nombre de médicaments contenant un fénamate est de 4. Le Ponstyl® 250mg est prescrit pour traiter de manière symptomatique les douleurs faibles à modérées, les dysménorrhées et les ménorragies fonctionnelles. Le Nifluril® 250 mg est quant à lui utilisé pour traiter les symptômes des arthroses, des rhumatismes inflammatoires chroniques et des rhumatismes abarticulaires. Le Nifluril® 400mg en suppositoires est utilisé pour traiter les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde juvénile. Ces deux derniers médicaments sont aussi prescrits pour calmer les douleurs lors d'une réaction inflammatoire au niveau ORL et odontologique.

▪ **Dérivés arylcarboxyliques**

Pour cette sous partie, le nombre de molécules prescrites étant important, nous présenterons tout d'abord dans un tableau l'ensemble des AINS du groupe des dérivés arylcarboxyliques qui ont été prescrits au cours du mois de mars. Ensuite, sous forme d'un graphique nous présenterons la répartition des molécules prescrites.

Principe actif	Médicaments prescrits	Quantité de médicaments prescrits
Acéclofénac	Acéclofénac, 100mg cp	7
Acide Tiaprofénique	Flanid [®] , 100 cp	1
	Flanid [®] , 200mg cp	1
Diclofénac	Diclofénac, 25mg cp	1
	Diclofénac, 50mg cp	7
	Voltarène [®] , 75mg/3ml amp	1
	Voltarène [®] , 75 mg cp LP	9
Diclofénac + misoprostol	Artotec [®] , 75mg/0,2mg cp	2
Flurbiprofène	Antadys [®] , 100mg cp	6
	Cebutid [®] , 50 mg cp	2
Ibuprofène	Ibuprofène, 200 mg cp	24
	Ibuprofène, 400 mg cp	33
	Advil [®] , 100 mg cp	2
	Advil [®] , 200 mg cp	2
	Advil [®] , 400 mg cp	1
	Advil [®] , 20mg/ml susp buv	19
	Nurofen [®] , 200 mg cp	1
	Rhinadvil [®] , 200mg/30mg cpr	3
	Spifen [®] , 400mg	3
Kétoprofen	Kétoprofen, 200mg LP	1
	Kétoprofen, 100mg LP cp	17
	Bi profénid [®] , LP 100mg cp	1
	Kétum [®] , 100mg	3
	Toprec [®] , 1mg/ml sirop enf/nour	9
Nabumétone	Nabucox [®] , 1g cp	4
	Nabucox [®] , 500mg cp	5
Naproxène	Naproxène, 550 mg cp	6

Tableau 16: AINS du groupe des dérivés Arylcarboxyliques prescrits au cours du mois de mars

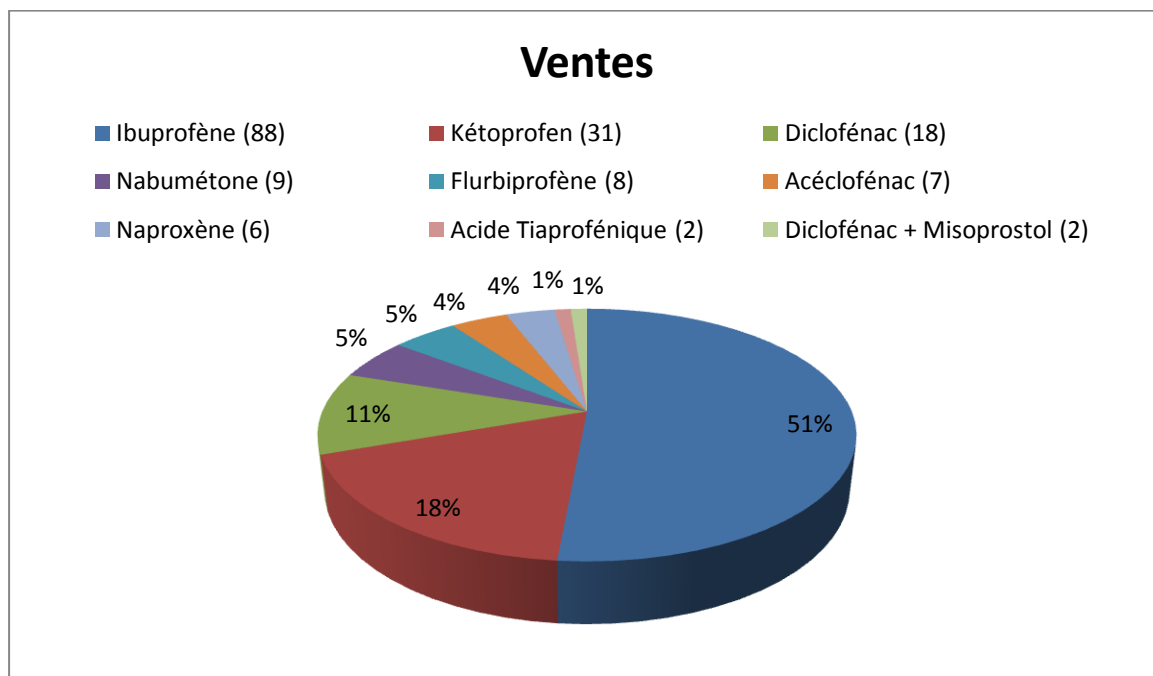


Figure 11: Répartition des molécules du groupe des dérivés arylcarboxyliques

Au total, 171 dérivés arylcarboxyliques ont été prescrits. Les différentes indications thérapeutiques de ces médicaments prescrits sont regroupées dans le tableau 17.

Médicaments prescrits	Indications thérapeutiques
Acéclofénac	-Soigner les symptômes des rhumatismes inflammatoires chroniques ou en poussées, des arthroses, des lombalgies...
Flanid®	-Traiter des dysménorrhées après la réalisation d'un bilan étiologique -Soigner les symptômes des rhumatismes inflammatoires chroniques ou en poussées, des arthroses, des lombalgies... -Traiter la douleur lors de réaction inflammatoire en odontologie -Utilisé en ORL pour soigner toutes les douleurs dues à une inflammation
Diclofénac 25 et 50 mg cp	-Traiter des dysménorrhées après la réalisation d'un bilan étiologique -Soigner les symptômes des rhumatismes inflammatoires chroniques ou en poussées, des arthroses, des lombalgies...
Voltarène®, 75mg/3ml amp Voltarène®, 75 mg cp LP	-Soigner les symptômes des rhumatismes inflammatoires chroniques ou en poussées, des arthroses, des lombalgies...
Artotec®, 75mg/0,2mg cp	-Soigner les symptômes des rhumatismes inflammatoires chroniques ou en poussées, des arthroses, des lombalgies...
Antadys®, 100mg cp	-Traiter des dysménorrhées après la réalisation d'un bilan étiologique -Soigner les symptômes des rhumatismes inflammatoires chroniques ou en poussées, des arthroses, des lombalgies...
Cebutid®, 50 mg cp	-Soigner les symptômes des rhumatismes inflammatoires chroniques ou en poussées, des arthroses, des lombalgies... -Prescrit en prévention secondaire après un infarctus du myocarde et après désobstruction chez des personnes pour qui l'emploi d'acide acétylsalicylique est momentanément contre indiqué

Ibuprofène, 200 mg cp	-Utilisés pour traiter des douleurs ou des états fébriles
Nurofen®, 200 mg cp	
Advil®, 200 mg cp	
Advil®, 100 mg cp	
Advil®, 20mg/ml susp buv	
Ibuprofène, 400 mg cp	-Traiter des dysménorrhées après la réalisation d'un bilan étiologique -Soigner les symptômes des rhumatismes inflammatoires chroniques ou en poussées, des arthroses, des lombalgies... -Utilisés pour traiter des douleurs ou des états fébriles -Employés pour soigner des crises de migraine, avec ou sans aura
Spifen®, 400mg	-Utilisés pour traiter des douleurs ou des états fébriles -Employés pour soigner des crises de migraine, avec ou sans aura
Rhinadvil®, 200mg/30mg cpr	-Utilisé pour traiter les symptômes d'une congestion nasale et d'une rhinosinusite d'origine virale, associées à des maux de tête et/ou de la fièvre
Kétoprofen, 200mg LP	-Soigner les symptômes des rhumatismes inflammatoires chroniques ou en poussées, des arthroses, des lombalgies...
Kétoprofen, 100mg LP cp	
Bi profénid®, LP 100mg cp	
Kétum®, 100mg	
Toprec®, 1mg/ml sirop enf/nour	-Utilisé pour traiter les états fébriles
Nabucox®, 1g cp	-Soigner les symptômes des rhumatismes inflammatoires chroniques ou en poussées, des arthroses, des lombalgies...
Nabucox®, 500mg cp	
Naproxène, 550 mg cp	-Traiter des dysménorrhées après la réalisation d'un bilan étiologique -Soigner les symptômes des rhumatismes inflammatoires chroniques ou en poussées, des arthroses, des lombalgies... -Traiter la douleur lors de réaction inflammatoire en odontologie

Tableau 17: Indications thérapeutiques des différents dérivés arylcarboxyliques prescrits

La part d'Ibuprofène prescrite représente à elle seule plus de 50% du total des dérivés arylcarboxyliques délivrés. La prescription de kétoprofène est quant à elle plus faible, en effet elle représente 18% du total des médicaments à base de dérivés arylcarboxyliques.

- **Dérivés indoliques**

Sur l'ensemble des AINS prescrits, un seul dérivé indolique l'a été, il s'agit de l'Arthrocin® 200mg cp. Ce dernier est prescrit pour traiter les symptômes des rhumatismes inflammatoires chroniques, des arthroses et des rhumatismes abarticulaires.

- **Oxicams**

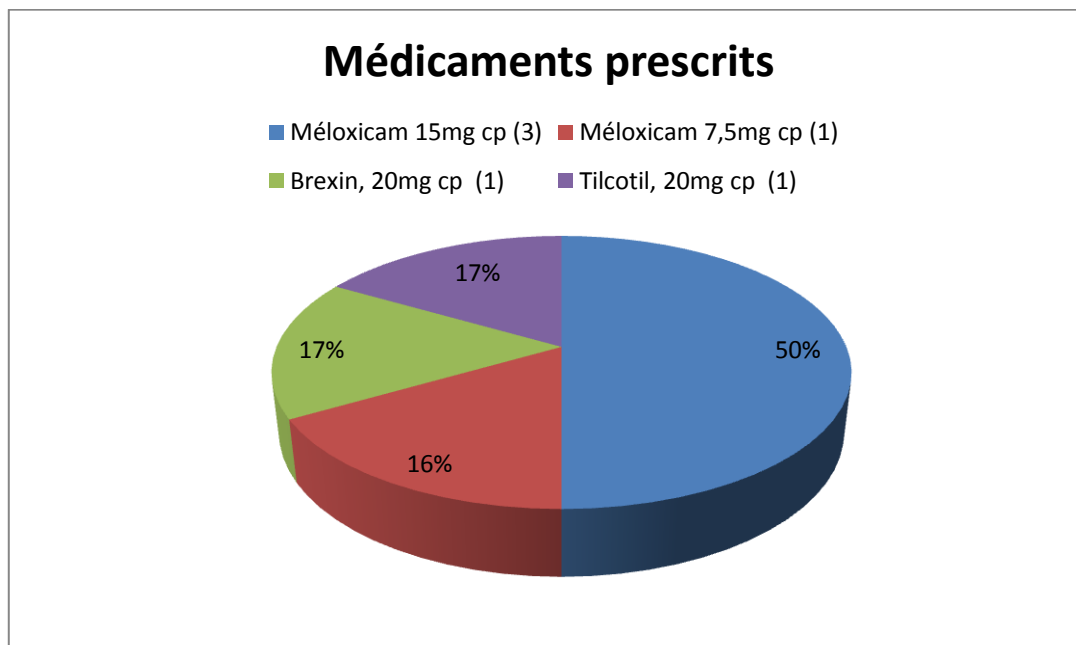


Figure 12: Répartition des médicaments contenant un Oxicam

Au total, 6 médicaments à base d'Oxicam ont été prescrits. Ces 6 médicaments sont prescrits pour traiter les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante ou de l'arthrose.

- **Coxibs**

Au cours du mois de mars, un seul Coxib a été prescrit, il s'agit d'Arcoxia® 60mg cp. Celui-ci est utilisé pour traiter les symptômes de l'arthrose.

- **Nimésulide**

Aucune ordonnance ne renferme de médicaments à base de Nimésulide.

- **Répartition globale des médicaments prescrits**

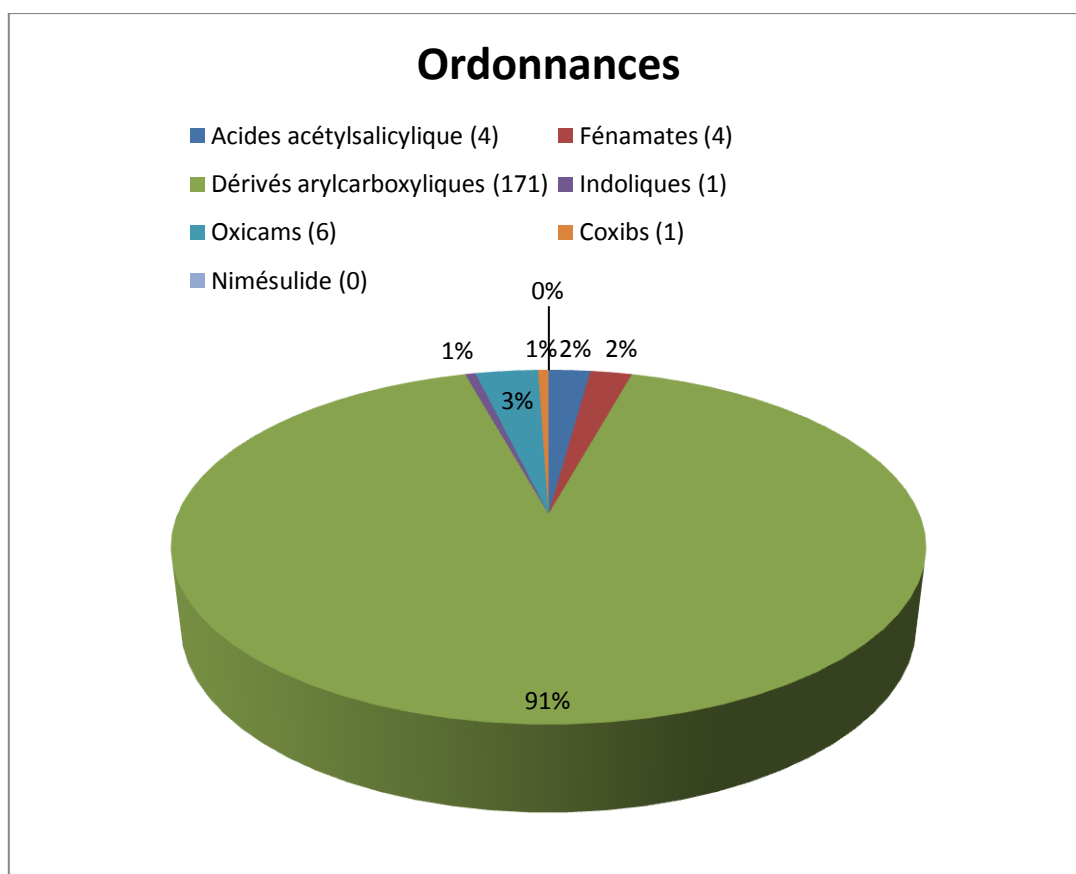


Figure 13: Représentation globale des différents groupes d'AINS prescrits

La prescription de dérivés arylcarboxyliques représente 91% du total des AINS délivrés au cours du mois de mars. Cela peut s'expliquer par le fait que ce groupe renferme une quantité importante de molécules. Pour les autres groupes d'anti-inflammatoires, chaque prescription ne dépasse pas les 3% du total des AINS prescrits au cours du mois de mars.

- **En conclusion**

L'emploi de Diclofénac, de Kétoprofène et d'Ibuprofène représente respectivement 11, 17 et 47% du total des AINS prescrits. A eux trois, ils représentent 75% des AINS prescrits au cours du mois de mars.

L'utilisation du Nimésulide, des dérivés Indoliques et des Coxibs reste peu fréquente. Les Coxibs ayant un nombre de contre indications plus important comparé aux autres AINS,

ainsi qu'un nombre d'indications plus limitées dans l'AMM, peuvent expliquer le fait qu'ils soient moins prescrits. Pour rappel, ces contre indications sont les suivantes : Artériopathies coronariennes, artériopathie cérébrale, entérocolopathies inflammatoires et contre indication du Célécoxib chez les sujets allergiques aux sulfamides.

Les observations faites grâce à l'analyse de ces ordonnances sont en accord avec le rapport publié par l'ANSM en juillet 2013, quant aux ventes de médicaments en officine en France courant 2012. En effet, l'Ibuprofène est l'AINS le plus délivré en France. Celui-ci fait partie des trois premières molécules les plus vendues en officine en France en 2012. (1)

Cette deuxième analyse, nous permet de constater que malgré un choix important d'AINS pouvant être prescrits, la plupart de ceux retrouvés sur les ordonnances restent identiques.

➤ **Respect de la posologie, indication du moment de prise et coprescription d'un protecteur gastrique**

▪ **Enfant (<15ans)**

Parmi les 36 ordonnances prescrites chez les enfants, une possède deux AINS, le nombre de molécules prescrites est donc de 37 pour les 36 prescriptions.

Sur les 36 prescriptions destinées à des enfants, deux possèdent un médicament non adapté vis-à-vis de l'âge de l'enfant. Le premier est la prescription de Migpriv® chez une patiente de 14 ans, et le second est la prescription d'Antadys® chez une patiente de 11 ans. (17) Ces deux médicaments sont contre indiqués respectivement chez les enfants de moins de 18 ans et de moins de 15 ans. Le Migpriv® est un médicament utilisé pour traiter les symptômes de la crise de migraine associés à des nausées et vomissements. La contre indication liée à son utilisation chez un patient âgé de moins de 18 ans n'est pas due à la présence d'Acide Acétylsalicylique mais à celle de Métoprolol. Ce dernier est un antiémétique contre indiqué chez les personnes âgées de moins de 18 ans. Le poids de la patiente étant de 56 kg, cela peut expliquer la prescription de ce médicament chez cette jeune patiente. En ce qui concerne le traitement par Antadys®, celui-ci est prescrit à 1 comprimé matin midi et soir pendant un jour chez une jeune fille âgée de 11 ans. Du Spasfon® à 2 comprimés 3 fois par jour pendant 7 jours et de l'Ibuprofène 200mg à 1 comprimé 3 fois par jour pendant un jour sont associés à cette prescription. Cette jeune fille souffre certainement de dysménorrhées. L'emploi d'Ibuprofène seul ne semble pas suffire pour soulager ces douleurs. L'Antadys® ayant une AMM pour traiter les dysménorrhées après recherche étiologique chez les adultes et les enfants à partir de 15 ans, et le poids de

la patiente étant de 52 Kg, cela peut expliquer pourquoi ce médicament a été prescrit chez cette patiente.

La majorité des formes galéniques prescrites est sous forme de suspension buvable. Seulement 6 sont sous forme de comprimés, 1 sous forme de sachets, et 2 sous forme de suppositoires.

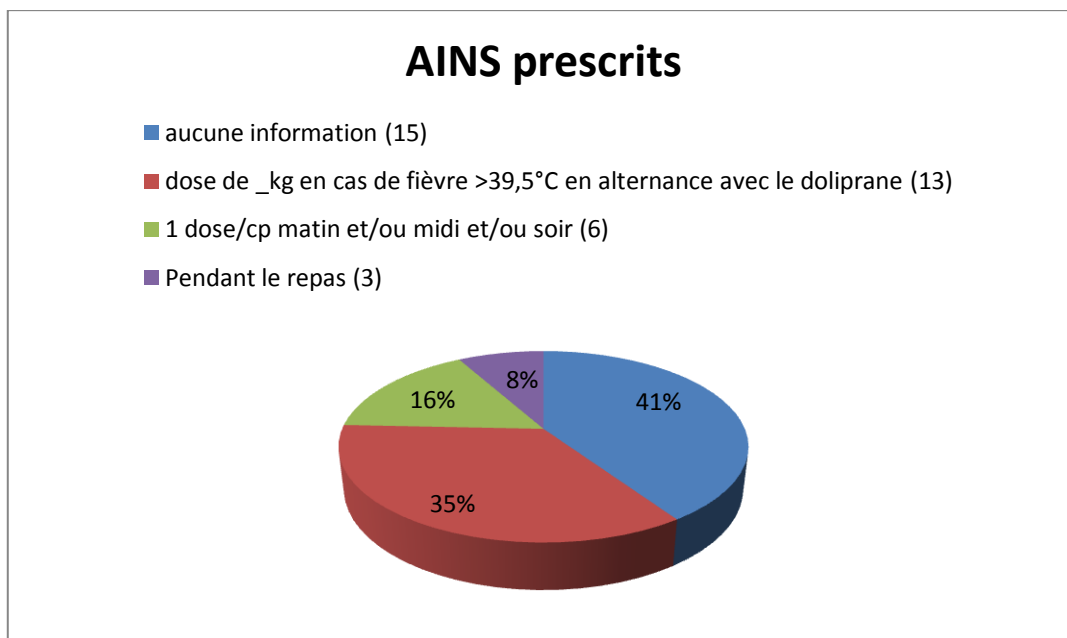


Figure 14: Mentions inscrites sur les ordonnances pour chaque AINS

Au total, les ordonnances indiquent pour seulement 3 des 37 AINS prescrits, qu'il faut les prendre au cours d'un repas.

Pour les autres AINS prescrits, le moment de prise dans la journée « matin midi soir » est indiqué pour 16% d'entre eux, et s'il s'agit d'une suspension buvable, la mention « dose de _ kg en cas de fièvre >39,5°C en alternance avec le doliprane » est généralement inscrite.

Aucune de ces ordonnances ne présente de protecteur gastrique. Néanmoins, sur deux ordonnances, un AINS est prescrit en même temps que du Célestène® (corticoïde) sous forme de gouttes. Nous l'avons évoqué dans la première partie, l'association d'un AINS avec un corticoïde peut justifier la coprescription d'un gastroprotecteur. Dans ces deux ordonnances, l'AINS prescrit pour 5 jours est de l'Advil® sous forme de suspension buvable. Le Célestène® est lui aussi prescrit sur une courte durée. L'absence de coprescription de protecteur gastrique peut s'expliquer par le fait que l'association de l'AINS avec le corticoïde ne soit que de quelques jours.

La moyenne d'âge des enfants de moins de 15 ans, étant de 6 ans et 6 mois, explique pourquoi la suspension buvable représente 76% des formes galéniques prescrites. En effet, les comprimés étant contre indiqués chez les enfants de moins de 6 ans, la suspension buvable reste facile à administrer et évite ainsi de nombreuses fausses routes.

La prise de l'AINS au cours d'un repas est rarement indiquée sur l'ordonnance, pourtant comme nous l'avons vu dans la première partie, les AINS peuvent être responsables de nombreux effets secondaires au niveau gastrique. La prise de ce dernier au cours d'un repas reste donc indispensable pour éviter la survenue d'éventuels effets secondaires. Le pharmacien aura donc un rôle important lors de chaque délivrance en insistant sur le fait que le médicament doit être pris au cours d'un repas.

- **Adultes (15 ans ≤ âge < 65ans)**

Parmi les 121 ordonnances prescrites pour des adultes, deux possèdent deux AINS, le nombre de molécules prescrites est donc de 123 pour les 121 prescriptions.

Sur les 123 AINS, 3 sont prescrits sans posologie, et 2 sont associés à une posologie hors AMM. Pour la prescription d'AINS sans posologie, les mentions indiquées sur l'ordonnance sont les suivantes : pour de l'Ibuprofène 400mg « 1 boîte», pour du Spifen® 400mg « 1 comprimé dès le début de la crise » et pour du Kétum® 100mg « 1 comprimé si besoin ». Pour ces différents médicaments, le médecin n'indique pas la posologie maximale que le patient peut prendre dans la journée. Lors de la délivrance de ces médicaments, il sera important de rappeler la posologie maximale de chacun d'entre eux. En ce qui concerne les posologies hors AMM, il s'agit du Kétum® 100mg, 1 comprimé 3 fois par jour pendant 2 jours alors que la posologie maximale est de 200mg par jour et de Voltarène® en ampoule, une ampoule 2 fois par jour pendant 3 jours, tandis que la posologie maximale est de une ampoule par jour. Le poids de ces deux patients n'étant pas indiqué sur les ordonnances, il n'est pas possible de savoir, si l'augmentation de posologie de ces médicaments est en lien avec un poids élevé de ces derniers. L'inefficacité de ces AINS à une posologie plus faible peut aussi expliquer le fait qu'ils soient employés à un dosage plus fort. Ces posologies doivent être confirmées par le médecin.

Mis à part une ordonnance avec du Voltarène® en ampoules, les autres AINS prescrits sont sous forme de comprimés, de sachets ou de gélules.

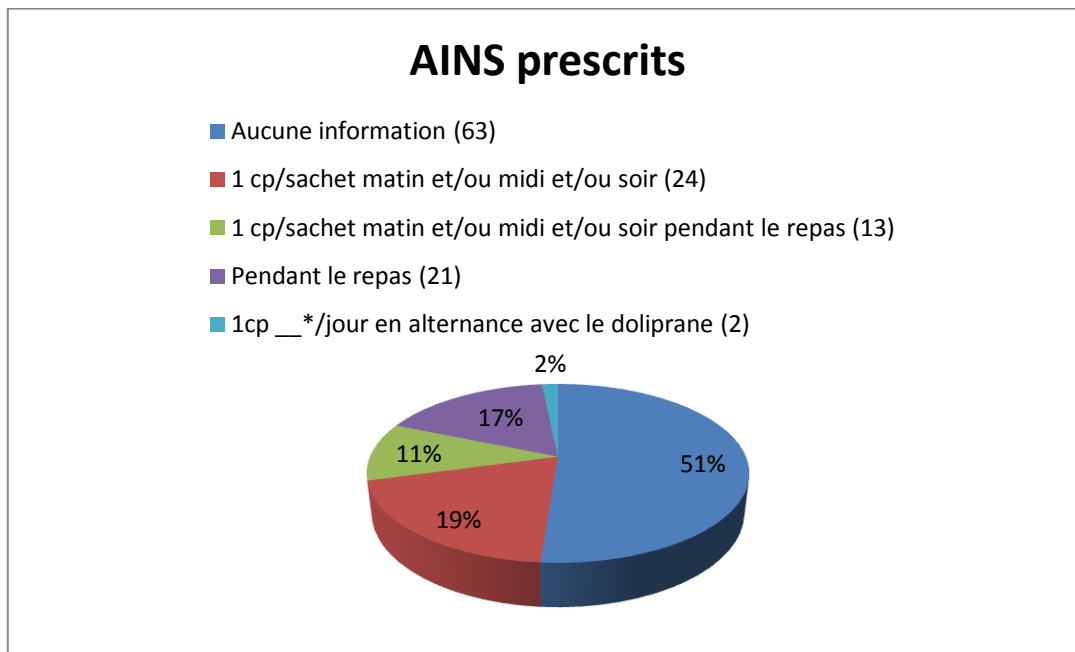


Figure 15: Mentions inscrites sur les ordonnances pour chaque AINS

Seulement 28% des AINS prescrits sont associés à une ordonnance indiquant qu'il faut les prendre pendant le repas et 30% sont associés à une ordonnance mentionnant la répartition de leurs prises au cours de la journée. Le pourcentage d'AINS associés à une ordonnance ne donnant aucune information sur la prise du médicament est de 51%.

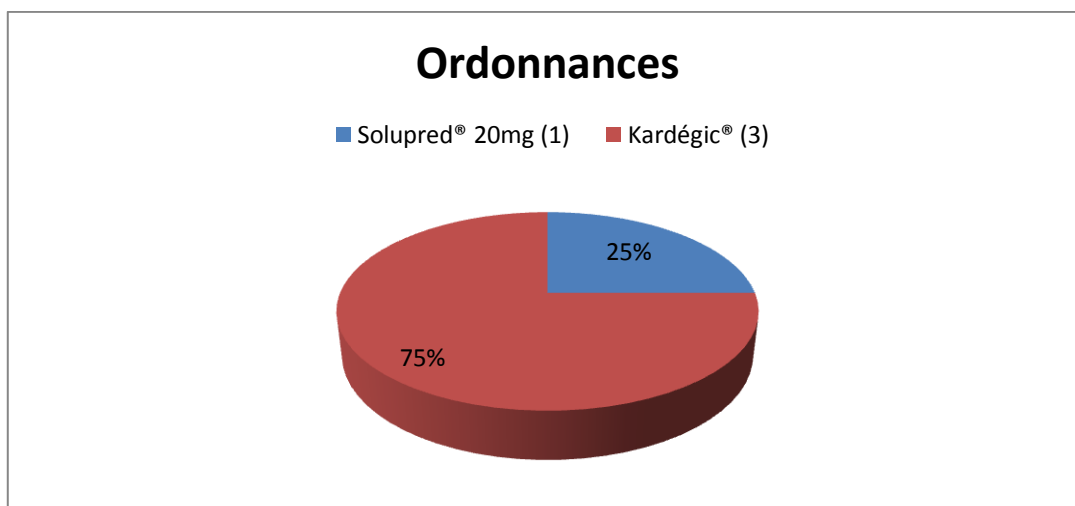


Figure 16: Eléments présents sur l'ordonnance pouvant justifier de la nécessité d'une coprescription d'un protecteur gastrique

Sur les 121 ordonnances, 4 peuvent nécessiter la coprescription d'un protecteur gastrique. En effet, 3 patients sont sous antiagrégant plaquettaire et 1 est traité par Solupred®. La coprescription d'un protecteur gastrique est seulement présente sur 3 des 4 ordonnances. Sur ces 3 protecteurs gastriques seulement 1 a été prescrit lors de la mise en place du traitement par AINS. Il s'agit de l'Oméprazole 20mg, 1 gélule au coucher, chez un patient traité par du Solupred®. Les 2 autres protecteurs gastriques sont prescrits de façon chronique.

Pour qu'un traitement soit pris correctement, et pour éviter tout risque de surdosage, il est important d'indiquer sur l'ordonnance la quantité de médicaments que peut prendre le patient par prise et par jour. Chez les adultes, pour les 3 AINS prescrits sans posologie, le pharmacien aura un rôle important lors de la délivrance de ces derniers, en effet, il devra indiquer au patient la quantité maximale de comprimés/sachets qu'il pourra prendre par prise et par jour.

Répartir la prise des AINS au cours de la journée, en indiquant à quel moment ils doivent être pris « matin, midi, soir », peut être un élément important pour éviter tout risque de surdosage. Sur les 123 AINS prescrits, seulement 30% d'entre eux sont associés à une ordonnance indiquant à quel moment de la journée il faut les prendre.

Comme expliqué précédemment dans la sous partie des enfants, la prise des AINS, au cours d'un repas, limite leurs effets secondaires. Ici, seulement 28% des AINS prescrits sont associés à une ordonnance indiquant qu'il faut les prendre en mangeant.

Sur les 4 ordonnances nécessitant la coprescription d'un protecteur gastrique, uniquement 3 en ont un. Et sur ces 3 protecteurs gastriques, 2 sont pris de façon chronique chez ces patients. Il y a donc eu seulement 1 instauration de traitement avec un protecteur gastrique.

- ***Personnes âgées (≥ 65ans)***

Chacune des ordonnances destinées aux personnes âgées ne possédaient qu'un seul AINS, le nombre total d'AINS analysé est donc de 27.

Sur les 27 AINS prescrits, 5 sont prescrits avec une posologie trop élevée pour une personne âgée. S'il s'agissait d'adultes plus jeunes, ces posologies seraient correctes. Les médicaments concernés sont les suivants : Nabucox® 1 g, 1 comprimé le midi et le soir, et Nabucox® 500 mg, 1 comprimé le matin et 2 le soir, alors que la posologie est limitée à 1 g par jour chez le sujet âgé. L'autre médicament concerné est le Méloxicam® 15 mg, 1 comprimé le soir, tandis que la posologie est limitée à 7.5 mg par jour pour une personne âgée (17). Ces 5 AINS sont prescrits chez des sujets âgés de plus de 72 ans. Le poids de ces cinq patients n'étant pas indiqué sur les ordonnances, il n'est pas possible de savoir, si

l'augmentation de posologie de ces médicaments est en lien avec un poids élevé de ces derniers. L'inefficacité de ces AINS à une posologie plus faible peut aussi expliquer le fait qu'ils soient employés à un dosage plus fort. Le pharmacien devra contacter le médecin pour vérifier avec lui la cohérence de ces posologies.

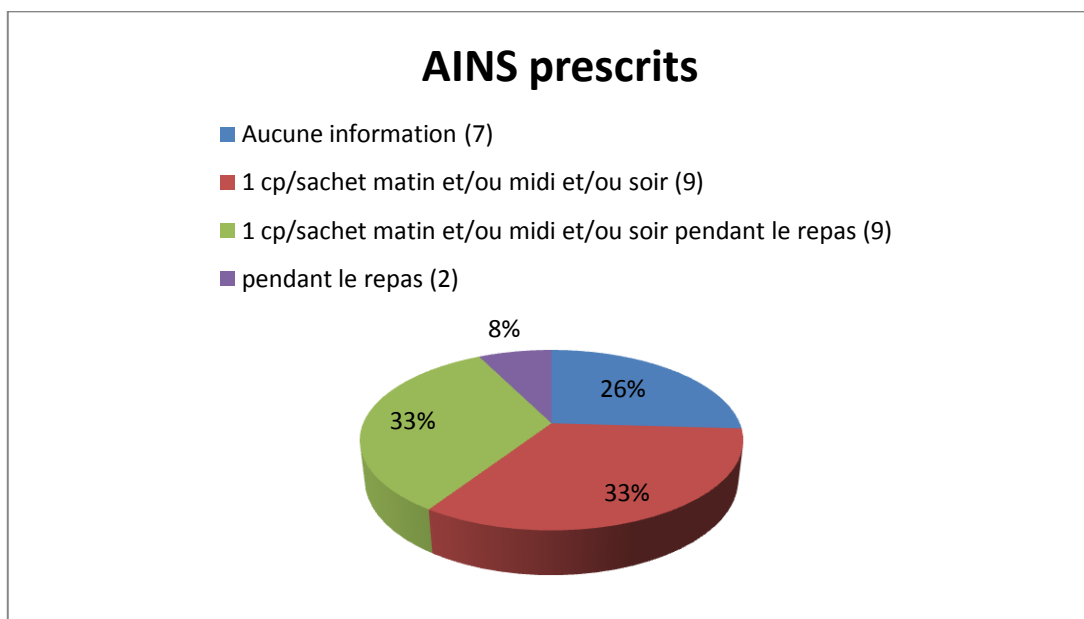


Figure 17: Mentions inscrites sur les ordonnances pour chaque AINS

Seulement 41% des AINS prescrits sont associés à une ordonnance indiquant qu'il faut les prendre au cours d'un repas. 66% sont associés à une information indiquant leur moment de prise dans la journée, et 26% ne sont associés à aucune information.

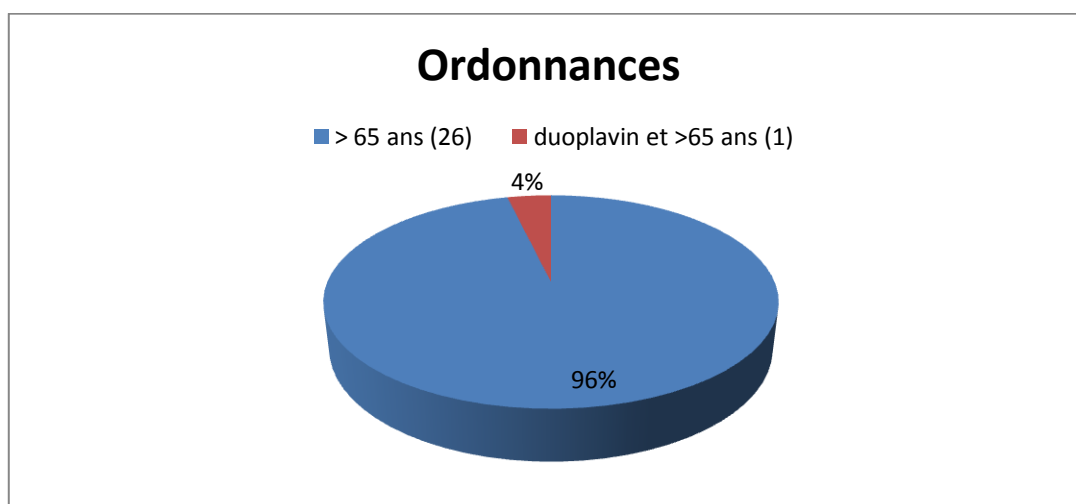


Figure 18: Éléments présents sur l'ordonnance pouvant justifier de la nécessité d'une coprescription d'un protecteur gastrique

La coprescription d'un protecteur gastrique chez ces patients pourrait se justifier par le fait qu'ils aient tous plus de 65 ans, mais seulement 6 d'entre eux en ont un. Chez ces 6 patients 2 ont un protecteur gastrique en traitement chronique. Concernant les 4 patients ayant un protecteur gastrique à la suite de la mise en place d'un traitement par AINS, le premier a de l'Esoméprazole 20mg, 1 comprimé si prise d'Ibuprofène, le deuxième de l'Oméprazole 20mg, 1 gélule au coucher et les deux derniers du Lanzoprazole 15mg, 1 gélule le soir.

Pour éviter tout risque de surdosage chez le sujet âgé, la posologie de certains AINS doit être diminuée en raison de la modification du fonctionnement de certains organes notamment du foie et des reins. C'est pourquoi, pour le Nabucox et le Méloxicam, leur posologie maximale sera divisée par deux.

Sur ces 27 AINS prescrits, le pourcentage à être associé à une ordonnance indiquant le moment de prise est de 66, mais seulement 41% de ces AINS sont associés à une prescription indiquant qu'il faut les prendre au cours d'un repas.

- ***En conclusion***

Le pourcentage d'AINS prescrits, associés à une ordonnance indiquant qu'il faut les prendre au cours d'un repas, passe respectivement de 8% à 28% puis à 66%, chez les enfants, les adultes et les personnes âgées. Celui indiquant le moment de prise passe respectivement de 16% à 30% puis à 41% chez les enfants, les adultes et les personnes âgées.

Les observations concernant la mise en place d'un protecteur gastrique lors de la prescription d'un AINS chez certains patients, sont en accord avec la note d'information publiée par la HAS en juin 2009, à savoir que pour prévenir les lésions gastroduodénales dues à la prise d'AINS chez certains patients à risque, l'emploi de certains IPP doit être mis en place dès l'instauration du traitement par AINS, et arrêté dès l'arrêt de la prise de celui-ci. (19)

Cette troisième analyse, nous permet de constater que les indications suivantes : « quantité de médicaments administrée par prise et par jour », « répartition dans la journée des prises » et « moment à laquelle il faut prendre ces médicaments » ne sont pas toujours indiquées sur les ordonnances. Le pharmacien aura un rôle important, lors de la délivrance de ces médicaments, en informant le patient sur la conduite à tenir pour les prendre correctement.

➤ Analyse des interactions médicamenteuses

▪ *Contre indications*

Sur l'ensemble des ordonnances analysées, aucune ne présente de contre indications entre l'association d'un AINS et d'un autre médicament.

▪ *Associations déconseillées*

Au total, 3 associations déconseillées sur 3 ordonnances différentes ont été relevées en analysant les 184 prescriptions.

Deux interactions sont dues à l'association d'un AINS avec un autre AINS, cela **augmente le risque ulcérogène et hémorragique digestif**. La dernière interaction est due à l'association d'un AINS avec une héparine **majorant ainsi le risque hémorragique**.

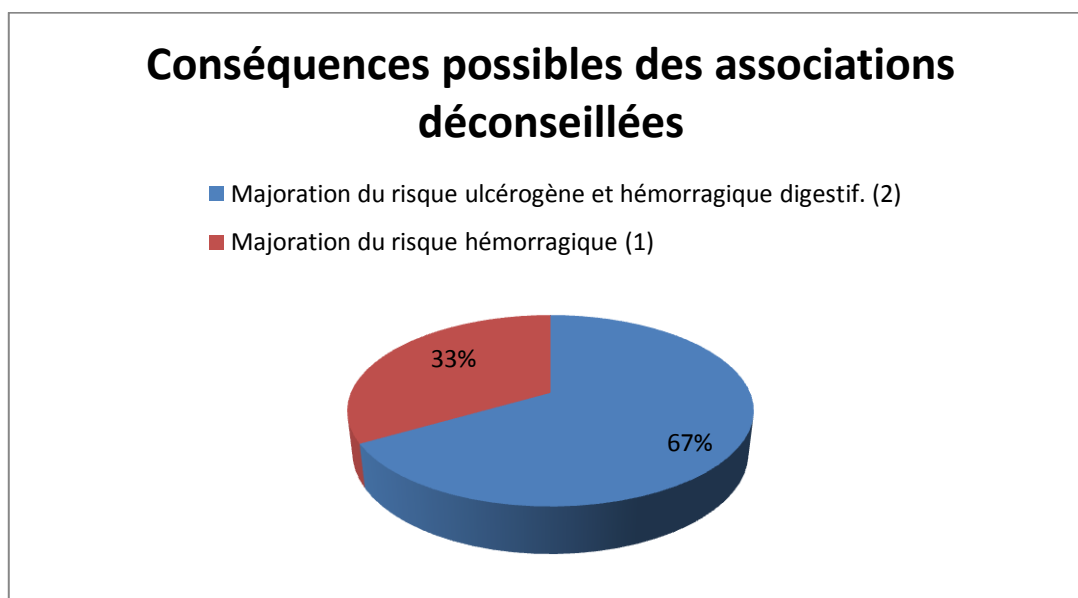


Figure 19: Présentation des conséquences possibles de l'association des AINS avec un autre médicament

La conséquence la plus importante, de ces associations déconseillées, est l'augmentation du risque hémorragique. Pour limiter cet effet secondaire, la prise de l'AINS au cours d'un repas devra être conseillée au patient lors de la délivrance de ces médicaments. Une surveillance accrue du risque hémorragique devra également être faite par le patient en observant d'éventuels saignements anormaux (gencives, nez...).

▪ **Précautions d'emploi**

Au total, 29 précautions d'emploi ont été relevées sur 20 des 184 ordonnances analysées.

Les interactions engendrant des précautions d'emploi sont dues d'une part à l'association d'un AINS avec un SARTAN (8), un IEC (9) ou un diurétique (11). Ces associations peuvent provoquer une **insuffisance rénale aiguë chez des sujets âgés et/ou déshydratés** à cause d'une diminution de la filtration glomérulaire. **L'effet antihypertenseur de ces médicaments sera diminué.** D'autre part, l'association d'un AINS avec du Méthotrexate (1) peut provoquer la diminution de l'élimination rénale de ce dernier, majorant de ce fait sa **toxicité hématologique.**

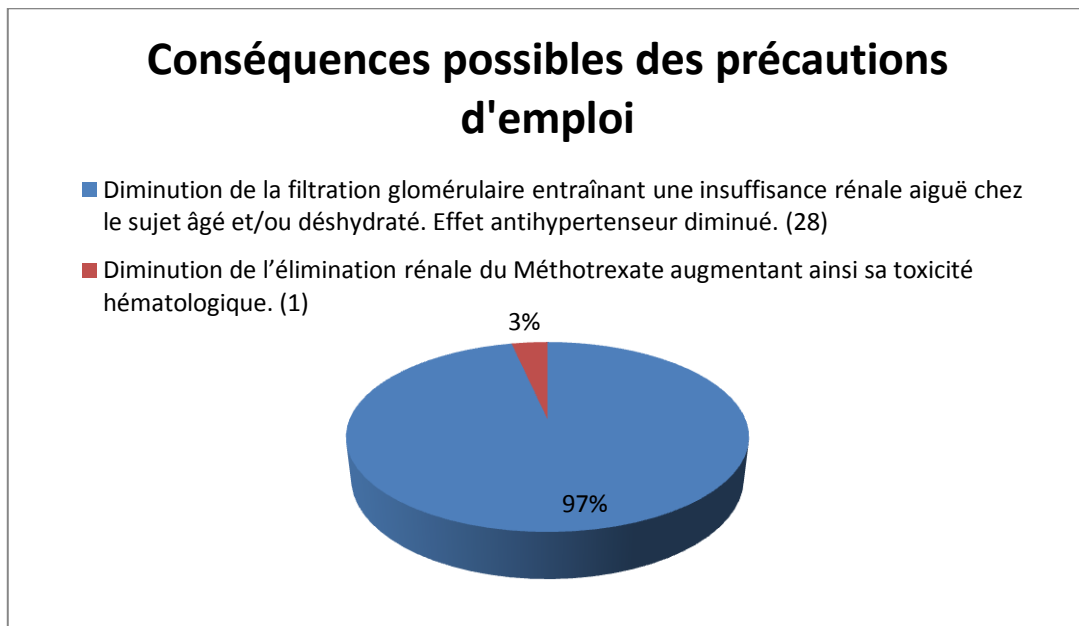


Figure 20: Présentation des conséquences possibles de l'association des AINS avec un autre médicament

La part la plus importante d'interactions est due à l'association d'un AINS avec un IEC, un SARTAN ou un diurétique. Celle-ci représente 97% du total des précautions d'emploi.

▪ **A prendre en compte**

Au total, 45 associations à prendre en compte ont été relevées sur 30 des 184 ordonnances analysées.

Les 45 associations à prendre en compte suite à la prescription d'un AINS avec un autre médicament peuvent avoir diverses conséquences. La première est l'augmentation du **risque d'hyperkaliémie**, pour 22 de ces associations. Cela concerne l'association de l'AINS avec un IEC (8), un autre AINS (2), un SARTAN (8), des sels de potassiums (2), un diurétique hyperkaliémiant (1) ou une héparine (1). La deuxième, est la **diminution de l'effet antihypertenseur des bêtabloquants** (9). La troisième est l'**augmentation du risque hémorragique et d'ulcérations digestives** en associant un AINS avec un corticoïde (4) ou un médicament antiagrégant plaquettaire contenant une faible quantité d'acide acétylsalicylique (4). Enfin, l'association d'un AINS avec une héparine (1) ou un antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine **augmente le risque hémorragique** (5).

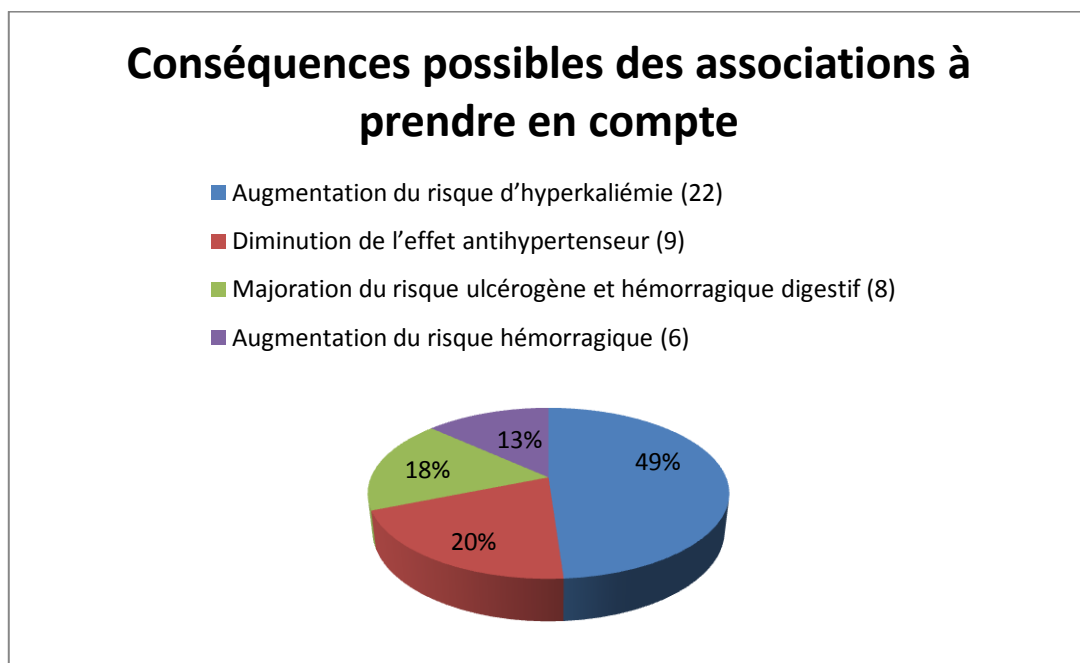


Figure 21: Présentation des conséquences possibles de l'association des AINS avec un autre médicament

La part la plus importante d'interactions est due à l'association d'un AINS avec un IEC, un autre AINS (hors acide acétylsalicylique), un SARTAN, des sels de potassium, un diurétique hyperkaliémiant ou une héparine. Celle-ci représente 49% du total des associations à prendre en compte. Les classes de médicaments pouvant augmenter la

kaliémie étant importantes, cela peut expliquer que près de la moitié des associations à prendre en compte sont dues à ces médicaments.

- **Répartition globale des interactions**

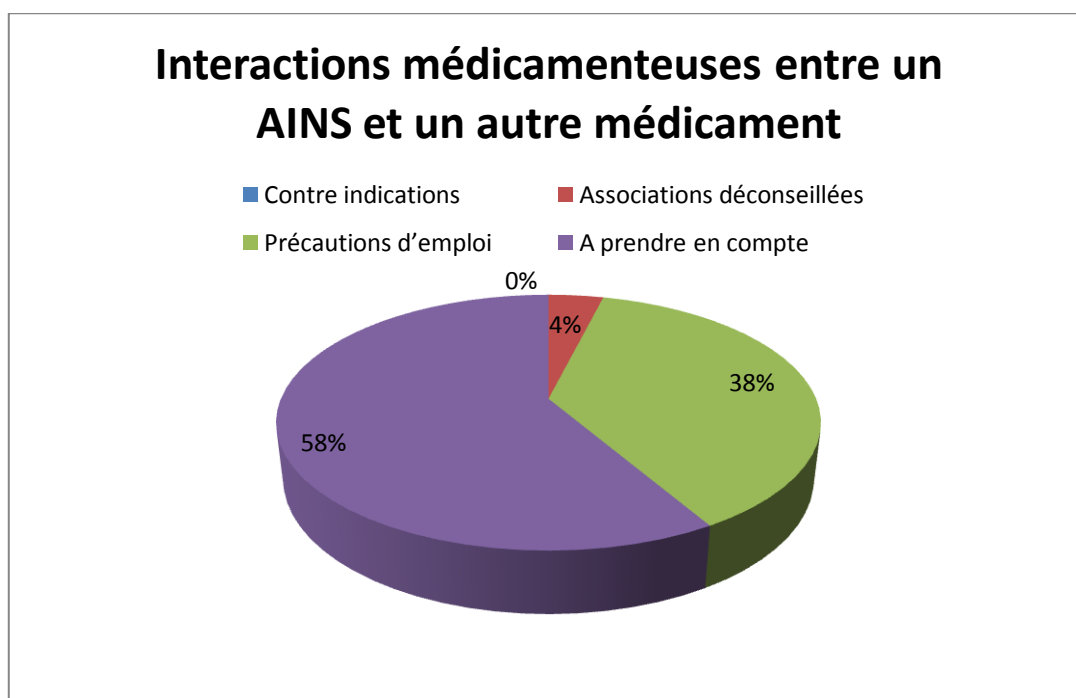


Figure 22: Présentation des différentes interactions relevées au cours de cette étude

Aucune association contre indiquée n'a été relevée au cours de cette étude. Seulement 4% de l'ensemble des interactions sont des associations déconseillées. Les associations à prendre en compte représentent la plus grande part d'interactions médicamenteuses.

- **En conclusion**

Au total, ces interactions concernent 32 ordonnances, dont 4 pour les enfants, 15 pour les adultes et 13 pour les personnes âgées. Cela concerne donc environ 17% de l'ensemble des ordonnances analysées.

L'augmentation du risque hémorragique, dont digestif, représente 22% de l'ensemble des conséquences possibles que peut avoir l'association d'un AINS avec un autre médicament. Le pharmacien aura ici un rôle important dans la détection des interactions

médicamenteuses, mais aussi dans la mise en garde du patient quant au risque hémorragique important que ses associations peuvent provoquer. Pour limiter ces risques, le pharmacien devra conseiller au patient de prendre le médicament AINS au cours du repas.

Une autre conséquence possible de ces interactions est la diminution de l'effet antihypertenseur de certains médicaments, notamment lors de l'association d'un AINS avec un IEC, un SARTAN, un diurétique ou un bêtabloquant. Cela représente 48% des interactions relevées au cours de cette analyse. Le pharmacien aura aussi un rôle important dans cette situation, car il devra recommander au patient de prendre régulièrement sa tension pour détecter d'éventuels changements. Dans ces 48%, 76% peuvent entraîner une insuffisance rénale aiguë chez les patients âgés et/ou déshydratés. Le pharmacien aura de nouveau un rôle important lors de la délivrance de ces AINS, en effet, il devra vérifier que la personne s'hydrate bien avant l'instauration du traitement.

Le dernier effet secondaire fréquemment rencontré lors de ces associations, est l'augmentation du risque hyperkaliémiant. Celui-ci est souvent présent lorsqu'un AINS est associé à un autre AINS, un IEC ou un SARTAN. Le pharmacien devra s'assurer que le patient contrôle régulièrement sa kaliémie.

Les 184 ordonnances ont été analysées une par une. Pour chaque patient, nous avons vérifié, grâce à l'historique informatique, la présence d'un éventuel traitement chronique ou aigu. Si le patient avait un autre traitement en cours, l'analyse pharmaceutique a aussi été réalisée sur ces médicaments. L'utilisation de l'historique informatique est possible pour les patients qui viennent toujours dans la même pharmacie. Il y a donc un biais dans cette étude, en effet, certains patients qui sont venus chercher leur traitement par AINS au cours du mois de mars ne sont pas forcément des patients qui viennent toujours à la même pharmacie. Nous n'avons donc pas eu accès à leur traitement chronique ou aigu s'ils en avaient un.

Cette quatrième et dernière étude nous permet de montrer que l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance est un élément important pour éviter tout risque d'interactions médicamenteuses et dans le cas contraire, cela nous permet de mettre en garde le patient contre d'éventuels effets secondaires pouvant survenir, et donc de donner de nombreux conseils pour limiter ces effets indésirables.

Conclusion

La consommation des anti-inflammatoires non stéroïdiens reste très courante dans la population française. Le panel d'AINS pouvant être prescrit est très large, pourtant, après l'analyse de cette étude, les trois molécules les plus fréquemment prescrites sont, l'ibuprofène, le Kétoprofène et le Diclofénac. L'ibuprofène entre dans le classement des trois premières molécules les plus délivrées en officine en France en 2012. (1)

Avec l'accessibilité des médicaments sans ordonnance par internet, il ne faut pas perdre de vue, que l'accès d'un médicament sans ordonnance, ne signifie pas, sans risque pour la personne qui le prend. Nous l'avons vu à plusieurs reprises dans ce document, tous les AINS peuvent provoquer de graves interactions médicamenteuses, ainsi que de nombreux effets secondaires ! Le pharmacien a donc un rôle clé lors de la délivrance de ces médicaments, qu'ils soient prescrits sur ordonnance ou non. En effet, pour limiter certains de ces effets indésirables, des conseils comme la prise au cours d'un repas, l'espacement des prises... pourront aider le patient à éviter la survenue de ces effets. L'analyse pharmacologique de l'ordonnance contenant l'AINS prescrit, mais aussi des autres médicaments que pourrait prendre le patient, est le rôle du pharmacien pour détecter d'éventuelles contre indications.

La réalisation de ce document m'a permis d'approfondir mes connaissances sur les AINS. Ainsi lors de la délivrance de ces médicaments au comptoir, j'oriente plus facilement mes questions afin de détecter la présence de contre indications ou d'interactions médicamenteuses.

Bibliographie

- (1) ANSM, Analyse des ventes de médicaments en France en 2012 [en ligne] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/796352eff0e9119cca0ea5bbd898353a.pdf, consulté le 10 septembre 2013.
- (2) WEILL B. ; BATTEUX F. ; Immunopathologie et réactions inflammatoires, Bruxelles : De Boeck, 2003, Chap. 1, Réaction inflammatoire, p. 11-35
- (3) RAYMONDJEAN M. ; Les mécanismes de l'inflammation périphérique, Revue Francophone des Laboratoires, 2007, n° 389, 21-28
- (4) JOUZEAU J. ; DAOUPHARS M. ; BENANI A. ; NETTER P. ; Pharmacologie et classification des inhibiteurs de la cyclooxygénase, Gastroentérologie Clinique et Biologique, 2004, vol. 28, n°3, 7-17
- (5) KIRKIACHARIAN S. ; Guide de chimie médicinale et médicaments, Paris : TEC et DOC. 2010, Chap. 13.4, Anti-inflammatoire non stéroïdiens et antirhumatismaux, p. 498-515
- (6) BATTU-ROUSSANNE C. ; Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, Actualités pharmaceutiques, 2007, n°460, 8-19
- (7) FAURE S. ; Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, Actualités pharmaceutiques, 2009, n°489, 53-58
- (8) HARDMAN J. G. ; LIMBIRD L. E. ; Les Bases Pharmacologiques et l'Utilisation des Médicaments, 9^{ème} édition, London, 1998, Chap. 26, Les autacoïdes dérivés des lipides membranaires, p. 607-622
- (9) COHEN Y. ; JACQUOT C. ; Pharmacologie, 6^{ème} édition, Issy-les-Moulineaux : ELSEVIER MASSON, 2008, Chap. 32, Eicosanoïdes, p. 314-323
- (10) LANDRY Y. ; GIES J. ; Pharmacologie, des cibles vers l'indication thérapeutique, 2^{ème} édition, Paris : Dunod, 2009, Chap. 7, Voies complexes de signalisation, p. 139-165
- (11) WITT-DEGUILLAUME C. ; AINS, Le Moniteur des pharmacies, 2010, n° 2813, 1-16
- (12) LIPSKY P. E.; BROOKS P.; CROFFORD L. J; Unresolved Issues in the Role of Cyclooxygenase-2 in Normal Physiologic Processes and Disease, Arch Intern Med, 2000, vol. 160, 913 - 920
- (13) GROSSER T.; FRIES S. A.; FITZGERALD G.; Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities, The Journal of Clinical Investigation, 2006, vol. 116, 4-15
- (14) THIEFIN G. ; Complications gastro-intestinales des anti-inflammatoires non stéroïdiens et de l'aspirine à faible dose, Gastroentérologie clinique et biologique, 2003, vol. 27, 498-510
- (15) Borne R.; Leci M.; Wilson N.; Foye's Principles of Medicinal Chemistry, 6^{ème} édition, Philadelphia : Lippincott William, Lemken *et al.*, 2008, chap. 36, Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents, 954-1003

- (16) Tarex ; Liste des doses usuelles et maximales pour adultes, 2008, p. 216-233
- (17) eVIDAL, La banque de données VIDAL [en ligne] <http://www.univadis.fr/external/vidal?proceed&r=0&bu=http%3A%2F%2Fwww.univadis.fr%2F>, consulté le 27 avril 2013.
- (18) BANNWARTH B. ; Traitements anti-inflammatoires. Place des AINS classiques et des coxibs, EMC, Médecine, Vol. 2, Issue 5, 2005, 524-531
- (19) HAS ; Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte [en ligne] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/ipp_adulte_juin_2009.pdf, consulté le 31 juillet 2013.
- (20) HAS ; Médicaments inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte : réévaluation [en ligne] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/argumentaire_ipp_2009-04-27_14-15-18_458.pdf, consulté le 31 juillet 2013.
- (21) LELONG H. ; LY C. ; BLACHER J. ; Risque cardiovasculaire des anti-inflammatoires non stéroïdiens, Médecine des maladies métaboliques, 2012, vol. 6, 19-24
- (22) BANNWARTH B. ; Les antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens chez le sujet âgé, Revue du rhumatisme, 2004, vol. 71, 534-538
- (23) LACOUR B. ; Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales, Rein et pathologies, 2013, 25-37
- (24) IZZEDINE H. ; LAUNAY-VACHER V. ; DERAY G. ; Complications rénales des anti-inflammatoires non stéroïdiens, Revue de rhumatisme, 2004, vol. 71, supplément 6, 167-172
- (25) OMS ; Sel et potassium : les conseils OMS, Santé publique, 2013, vol. 24, n°488, 10
- (26) Vidal Recos ; Traitement par AINS [en ligne] <http://www.univadis.fr/external/vidal?proceed&r=0&bu=http%3A%2F%2Fwww.univadis.fr%2F>, consulté le 27 septembre 2013.
- (27) ANSM ; Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens, http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/53960970b52f1b0c30da77518e8c86d7.pdf, consulté le 7 novembre 2013
- (28) ANSM ; Thésaurus des interactions médicamenteuses [en ligne] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/58ddaf245abd2cd75105272d69ecf5f2.pdf, Consulté le 13 avril 2013.
- (29) TIMOUR Q. ; BUI XUAN B. ; Sujets à risque physiologique: âge, grossesse et allaitement, EMC, Médecine Buccale, 28-855-B-10, 2008, 1-9
- (30) ANSM ; L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dans le traitement de la fièvre et /ou de la douleur, n'est pas recommandée chez l'enfant atteint de varicelle [en ligne] <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/L-utilisation-d-anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-dans-le-traitement-de-la-fievre-et-ou-de-la-douleur-n-est-pas-recommandee-chez-l-enfant-atteint-de-varicelle>, consulté le 27 mars 2013.
- (31) DAROUX M. ; GAXATTE C. ; PUISIEUX F. ; Vieillesse rénale : facteurs de risque et néphroprotection, La Presse Médicale, Novembre 2009, Vol. 38, 1667-1679

- (32) LAFUENTE-LAFUENTE C. ; BAUDRY E. ; PAILLAUD E. ; PIETTE F. ; Pharmacologie clinique et vieillissement, La Presse Médicale, février 2013, Vol. 42, 171-180
- (33) LAROCHE M. ; Risque iatrogène chez la personne âgée : à propos des médicaments potentiellement inappropriés, 2007, 169, Thèse de doctorat : Santé, pharmaco-épidémiologie, Université de Limoges, Faculté de pharmacie de Limoges, n° 2007LIMO310C
- (34) AFSSAPS ; Rappel sur la contre-indication des AINS à partir du début du 6^{ème} mois de la grossesse, quelle que soit la voie d'administration, AFSSAPS, février 2009, 1-2
- (35) CRAT ; Anti-inflammatoire non stéroïdiens et grossesse [en ligne] http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=649, consulté le 27 mars 2013.
- (36) Améli.fr ; Prévention des lésions gastro-duodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [en ligne] http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/memo-reco-ipp-fevrier2009.pdf, consulté le 8 mai 2013.
- (37) AFSSAPS ; Les antisécrétoires gastriques [en ligne] http://www.snfge.asso.fr/01-bibliotheque/0d-pratiques-cliniques/reco_hors_has/antisecretoire-gastrique-reco.pdf, consulté le 8 mai 2013.
- (38) RAKOTOSON J.L. ; RAKOTOHARIVELO H. ; ANDRIANASOLO R. ; Choc anaphylactique et asthme aigu révélant un syndrome de Fernand Widal, Revue Française d'allergologie, 2010, 577-578

Annexes

Annexe 1 : Indications thérapeutiques de l'Acide Acétylsalicylique

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Acide Acétylsalicylique	Actron, cpr eff				+											
	Alka				+											
	Antigrippine, aspirine cpr					+										
	Asasantine, lp gé											+	+			
	Aspirine, 500mg cp médication familiale					+										
	Aspirine, du rhone 500mg cpr					+										
	Aspirine pH8	+	+			+										
	Aspirine, protect 300mg cpr															+
	Aspirine tamponnée		+			+										
	Aspirine, UPSA 500mg cpr eff	+	+			+										
	Aspirine, UPSA 1g cpr eff		+			+										
	Aspirine, UPSA vit c cpr eff					+										
	Aspirine, vit c oberlin 500mg cpr eff					+										
	Aspro, 320mg cp					+										
	Aspro, 500mg cp					+										
	Aspro, 500mg cp eff					+										
	Aspro, accel 500mg cp					+										
	Aspro, accel 500mg cp eff					+										
	Aspro, vit c 500mg/300mg cpr eff							+								
	Cephyl, cpr					+										
	Duoplavin, 75mg/75mg cpr										+					
	Metaspirine, 475mg/25mg cpr					+										
	Novacetol, cpr					+										
Pravadual, 40mg/81mg cpr																+
Sedaspir, cpr				+												
Acide Acétylsalicylique + Lysine	Aspégic, 100	+				+										
	Aspégic, 250mg	+				+										
	Aspégic, 500mg	+	+			+										
	Aspégic, 1000mg		+			+										
	Migpriv									+						
	Modixis, 75mg pdr orale sachet														+	
	Kardégic															+
	Aspégic, inj		+	+						+						
	Kardegic, inj											+				

Légende de l'annexe 1 : Indications thérapeutiques (16)	
1	Rhumatisme inflammatoire chronique, rhumatisme articulaire aigu
2	Traitement symptomatique des rhumatismes inflammatoires chez l'adulte
3	Traitement de courte durée des douleurs intenses
4	Traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls
5	Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles
6	Traitement symptomatique des affections douloureuses et des affections fébriles
7	Chez l'adulte (à partir de 15 ans) en cas de douleur et/ou fièvre telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures
8	Traitement symptomatique de la fièvre lorsque l'administration par voie orale n'est pas possible
9	Ce médicament est indiqué chez l'adulte dans le traitement symptomatique de la crise de migraine et des troubles digestifs associés (nausées, vomissements) Migpriv ne doit pas être utilisé en prophylaxie
10	Indiqué en prévention des événements liés à l'athérombose chez l'adulte déjà traité par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique. Duoplavin est une association fixe pour la poursuite du traitement d'un : - syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST, y compris chez les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent ; - infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique
11	Syndromes coronariens aigus (angor instable, infarctus sans onde Q) et à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, notamment lorsque la voie orale ne peut être utilisée
12	Prévention de l'accident vasculaire cérébral après un accident ischémique cérébral transitoire ou constitué, lié à l'athérosclérose, datant de moins de 3 mois
13	Prévention de l'accident vasculaire cérébral après un accident ischémique cérébral transitoire ou constitué, lié à l'athérosclérose, datant de moins de 3 mois
14	Prévention secondaire après un premier accident ischémique myocardique ou cérébral lié à l'athérosclérose : réduction de la mortalité et de la morbidité de cause cardiovasculaire : - après infarctus du myocarde (en dehors de la phase aiguë), - dans le cadre de l'angor stable et instable (en dehors de la phase aiguë), - lors d'angioplastie coronaire transluminale (en dehors d'un contexte d'urgence), - après accident ischémique cérébral transitoire ou constitué (en dehors de la phase aiguë)
15	Prévention secondaire après un premier accident ischémique myocardique ou cérébral lié à l'athérosclérose
16	Prévention secondaire : réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angor instable et un taux de cholestérol normal ou élevé, lorsque l'association de pravastatine et d'une faible dose d'acide acétylsalicylique est considérée comme appropriée, en plus de la correction des autres facteurs de risque

Légende	
	Voie orale
	Voie externe (gel ou collyre)
	Voie rectale
	Voie injectable

Annexe 2 : Principes actifs associés à l'Acide acétylsalicylique

Spécialités	Principes actifs présents dans la spécialité					
Actron , cpr eff		Caféine	Paracétamol			
Antigrippine	Acide ascorbique	Caféine				
Asasantine , LP gél			Dipyridamole			
Aspirine , UPSA vit c cpr eff	Acide ascorbique					
Aspirine , vit c oberlin 500mg cpr eff	Acide ascorbique					
Aspro , vit c 500mg/300mg cpr eff	Acide ascorbique					
Aspro , accel 500mg cp et cp eff		Caféine				
Cephyl , cpr		Caféine	Iris (teinture d')	Spigélie anthelmintique (teinture de)	Gelsémium (teinture de racine de)	Belladone (teinture de)
Duoplavin , 75mg/75mg cpr			Clopidogrel			
Metaspirine , 475mg/25mg cpr		Caféine				
Migpriv			Métoclopramide			
Novacetol , cpr			Codéine	Paracétamol		
Pravadual , 40mg/81mg cpr			Pravastatine			
Sedaspir , cpr		Caféine	Codéine			

Annexe 3 : Indications thérapeutiques des Acides anthraniliques et apparentés

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Acide Méfénamique	Ponstyl, 250 mg gél	+	+	+	+								
Acide Niflumique	Nifluril, 250 mg gél					+	+		+	+	+		
	Niflugel, 2.5% gel											+	+
Morniflumate	Nifluril, 400mg suppo							+			+		
	Nifluril, 700 mg suppo					+	+		+	+	+		

Légende de l'annexe 3 : Indications thérapeutiques (16)	
1	Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée (céphalées, douleurs dentaires)
2	Douleurs de l'appareil locomoteur
3	Dysménorrhées après recherche étiologique
4	Ménorragies fonctionnelles (restant inexplicées après enquête étiologique systématique)
5	Traitement symptomatique au long cours : Des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment de la polyarthrite rhumatoïde
6	Traitement symptomatique au long cours : De certaines arthroses douloureuses et invalidantes
7	Traitement symptomatique au long cours : De la polyarthrite rhumatoïde juvénile
8	Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës : D'arthroses
9	Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës : Des rhumatismes abarticulaires tels que tendinites, bursites
10	Traitement symptomatique de la douleur au cours des manifestations inflammatoires dans les domaines ORL et stomatologique
11	Traitement symptomatique des tendinites superficielles
12	Traitement symptomatique en traumatologie bénigne : entorses, contusions

Annexe 4 : Indications thérapeutiques des Acides arylacétiques et hétéroarylacétique

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Diclofénac	Flector, 50mg sachet	+	+	+	+	+											
	Voltarendolo, 12,5mgcp														+		
	Voltarene, 25mg cp						+	+	+								+
	Voltarene, 50mg cp						+	+	+								+
	Voltarene, 75mg cp LP			+							+						
	Voltarene, 100mg cp LP										+						
	Voltarene, 100mg suppo						+										
	Voltarene, 75mg/3ml											+					
Diclofénac + misoprostol	Artotec, 50mg/0,2mg cp												+				
	Artotec, 75mg/0,2mg cp													+			
Acéclofénac	Cartrex, 100mg cp																+

Légende de l'annexe 4 : Indications thérapeutiques (16)	
1	Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites
2	Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des arthrites microcristallines
3	Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des arthroses
4	Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des lombalgies
5	Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des radiculalgies
6	Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des rhumatismes abarticulaires (épaules douloureuses, tendinites, bursites), arthrites microcristallines, arthroses, lombalgies, radiculalgies sévères
7	Traitement symptomatique au long cours des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés, tels que le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter, et rhumatisme psoriasique
8	Traitement symptomatique au long cours de certaines arthroses douloureuses et invalidantes
9	Traitement d'entretien des affections rhumatismales chroniques pour lesquelles, lors de l'utilisation des formes dosées à 25 mg et à 50 mg, la posologie de 75 ou 100 mg par jour s'est révélée adéquate.
10	Traitement symptomatique de courte durée des rhumatismes inflammatoires en poussée, lombalgies aiguës, radiculalgies, crises de coliques néphrétiques
11	Traitement symptomatique des affections rhumatismales chez les patients à risque (notamment âge > 65 ans, antécédents d'ulcère gastro-duodénal ou d'intolérance aux AINS), pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable.
12	Traitement symptomatique des affections rhumatismales chez les patients à risque
13	Traitement symptomatique des poussées aiguës des affections rhumatismales chez les patients à risque
14	Traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles
15	Traitement des dysménorrhées essentielles, après bilan étiologique
16	Traitement symptomatique de la douleur et de l'inflammation dans l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante.

Annexe 5 : Indications thérapeutiques des Acides arylacétiques (suite)

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Diclofénac	Compralfene, 1% gel	+				+				+					
	Flector, 1% gel	+								+					
	Flectortissugelep, 1% emplâtre				+		+	+							
	Solaraze, 3% gel										+				
	Tendol, 1% gel		+												
	Voltarenactigo, 1% gel		+												
	Voltarenactigo, 2% gel		+												
	Voltarene émulsion, 1% gel	+				+				+					
	Voltarenophta, 0,1% collyre												+	+	+
	Voltarenplast, 1% emplâtre		+												
	Xenid, 1% gel	+									+				
Diclofénac + héparine sodique				+											
	Flector tissugel héparine, emplâtre			+											

Légende de l'annexe 5 : Indications thérapeutiques (16)	
1	Tendinites des membres supérieurs et inférieurs
2	Traitement local de courte durée en cas de traumatismes bénins douloureux : foulures, entorses ou contusions
3	Traitement local symptomatique des entorses bénignes de la cheville
4	Traitement symptomatique en traumatologie bénigne : entorses, contusions
5	Traitement symptomatique de l'arthrose douloureuse des doigts et des genoux
6	Traitement symptomatique des poussées douloureuses de l'arthrose du genou
7	Traitement symptomatique des douleurs d'origine tendinologique
8	Traitement symptomatique de la douleur d'intensité légère à modérée et de l'inflammation consécutives à un traumatisme aigu sans lésion associée des petites et moyennes articulations et des structures péri-articulaires
9	Œdèmes post-opératoires et post-traumatiques
10	Traitement local des kératoses actiniques
11	Inhibition du myosis au cours de la chirurgie de la cataracte
12	Prévention des manifestations inflammatoires liées aux interventions chirurgicales de la cataracte et du segment antérieur de l'œil
13	Traitement des manifestations douloureuses oculaires liées à la kératectomie photoréfractive au cours des 24 premières heures post-opératoires

Annexe 6 : Indications thérapeutiques des Acides indolacétiques et dérivés

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Benzyd-amine	Opalgyné 0.1% solution vaginale	+										
	Chrono-indocid , 75 mg gél		+	+								
Indométacine	Indocid , 100mg suppos		+	+	+	+	+	+				
	Indocid , 25mg gél		+	+	+	+	+	+				
	Indocollyre , 0,1% collyre								+	+	+	
	Indobiotic , collyre											+
	Arthrociné 100 mg cp		+	+	+				+			
Sulindac	Arthrociné , 200mg cp											

Légende de l'annexe 6 : Indications thérapeutiques (16)	
1	Traitement de la symptomatologie douloureuse liée à l'inflammation vaginale dans les vaginites aiguës
2	Traitement symptomatique au long cours des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante
3	Traitement symptomatique au long cours de certaines arthroses invalidantes et douloureuses
4	Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des rhumatismes abarticulaires (périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites)
5	Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des arthrites microcristallines
6	Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des radiculalgies sévères
7	Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des arthroses
8	Inhibition du myosis préopératoire
9	Prévention des manifestations inflammatoires liées aux interventions chirurgicales de la cataracte et du segment antérieur de l'œil
10	Traitement des manifestations douloureuses oculaires liées à la kératectomie photoréfractive au cours des premiers jours postopératoires
11	Traitement local anti-inflammatoire et antibactérien vis-à-vis des germes sensibles à la gentamicine, après chirurgie de la cataracte

Annexe 7 : Indications thérapeutiques de l'Ibuprofène

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	
Ibuprofène	Advil, 100 mg cp			+																				
	Advil, 200 mg cp				+	+	+	+	+															
	Advil, 400 mg cp	+	+																	+	+			
	Advil, 20mg/ml susp buv																					+		
	Advilcaps, 200 mg caps molle				+	+	+	+	+															
	Advilcaps, 400 mg caps molle												+	+	+	+	+							
	Advileff, 200mg cp eff				+	+	+			+	+	+												
	Adviltab, 200 mg cp				+	+	+	+	+															
	Adviltab, 400 mg cp												+	+	+	+	+							
	Antarène, 200 mg cp				+	+	+	+	+															
	Antarène, 400mg cp																				+			
	Antarene codéine, 200mg/30mg cpr																							+
	Antarene codéine, 400mg/60mg cpr																							+
	Brufen, 400mg cp																				+			
	Ergix douleur et fièvre, 200mg cp				+	+	+	+	+															
	Gelufène, 200mg gél				+	+	+	+	+															
	Hemagène, tailleur 200mg cp				+	+	+	+	+															
	Ibutabs, 200 mg cp				+	+	+	+	+															
Ibutabs, 400mg cp												+	+	+	+	+								
Intralgis, 200mg cp				+	+	+	+	+																
Nureflex, 200 mg cp				+	+	+	+	+																

Annexe 8 : Indications thérapeutiques de l'Ibuprofène (suite)

		23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41
Ibuprofène	Advil , 100 mg cp																			
	Advil , 200 mg cp																			
	Advil , 400 mg cp																			
	Advil , 20mg/ml susp buv																			
	Advilcaps , 200 mg caps molle																			
	Advilcaps , 400 mg caps molle																			
	Advileff , 200mg cp eff																			
	Adviltab , 200 mg cp																			
	Adviltab , 400 mg cp																			
	Antarène , 100 mg cp																			
	Antarène , 200 mg cp																			
	Antarène , 400mg cp	+	+	+	+	+	+	+	+							+				
	Antarène , 20mg /ml susp buv																			
	Antarene codéine , 200mg/30mg cpr																			
	Antarene codéine , 400mg/60mg cpr																			
	Brufen , 400mg cp	+	+	+	+	+	+	+	+								+			
	Ergix douleur et fièvre, 200mg cp																			
	Gelufène , 200mg gél																			
	Hemagène , tailleur 200mg cp																			
	Ibutabs , 200 mg cp																			
Ibutabs , 400mg cp																				

Intralgis, 200mg cp																			
Nureflex, 200 mg cp																			
Nureflex, 400 mg cp																			
Nureflex, LP 300mg gél																			
Nurofen, 200 mg cp																			
Nurofen, 400 mgcp																			
Nurofen, 400mg caps																			
Nurofenpro, 20mg/ml susp buv																			
Nurofen rhume, 200mg/30mg cpr																		+	+
Nurofenflash, 200mg cpr																			
Nurofenflash, 400 mg cpr																			
Nurofenflash, 400 mg sachet																			
Nurofentabs, 200mg cp orodisp																			
Rhinadvil, 200mg/30mg cpr																			+
Rhinureflex, 200mg/30mg cpr																			+
Spedifen, 200mg cp																			
Spedifen, 400mg cp																			
Spedifen, 400mg sachet																			
Spifen, 200mg cp																			
Spifen, 400mg cp																			
Spifen, 400mg sachet																			
Upfen, 200mg cp																			
Advil, 5% gel																			+
Antarène, 5% gel																			+
Cliptol, gel																			+
Ibutop, 5%																			+

	gel																		
	Nurofen, 5%gel								+										
	Tiburon, 5% gel											+	+						
	Pedea, 5mg/ml sol inj																		+
Ibuprofène + lysine	Nurofenfem, 400mg cp pell																		
	Nurofenflash, 200mg cp																		
	Nurofenflash, 400mg cp																		
	Nurofenflash, 400mg sachet																		

Légende de l'annexe 8 : Indications thérapeutiques (16)	
23	Traitement symptomatique au long cours : Des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique
24	Traitement symptomatique au long cours : De certaines arthroses invalidantes et douloureuses
25	Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites
26	Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des arthroses
27	Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des arthrites microcristallines
28	Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des lombalgies
29	Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des radiculalgies
30	Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur
31	Traitement symptomatique en traumatologie bénigne: entorses, contusions
32	Traitement symptomatique des tendinites superficielles
33	Traitement de la douleur et du gonflement en traumatologie bénigne : entorses, contusions, traumatologie sportive
34	Traumatologie bénigne, en particulier entorses
35	Tendinites des membres supérieurs et inférieurs
36	Dysménorrhées après recherche étiologique
37	Traitement au cours des rhumes de l'adulte : Des sensations de nez bouché
38	Traitement au cours des rhumes de l'adulte : Des maux de tête et/ou fièvre
39	Indiqué chez l'adolescent (15-17 ans) et l'adulte, dans le traitement symptomatique de la congestion nasale, associée à une rhinosinusite aiguë, présumée virale avec céphalée et/ou fièvre
40	Traitement symptomatique de la congestion nasale au cours des affections rhinopharyngées aiguës avec céphalée et/ou fièvre
41	Traitement du canal artériel persistant hémodynamiquement significatif chez le nouveau-né prématuré d'âge gestationnel inférieur à 34 semaines

Annexe 9 : Principes actifs associés à l'Ibuprofène

Spécialités	Principes actifs associés à l'Ibuprofène (16)
Antarene codéine , 200mg/30mg cpr	Codéine
Antarene codéine , 400mg/60mg cpr	Codéine
Nurofen rhume , 200mg/30mg cpr	Pseudoéphédrine
Rhinadvil , 200mg/30mg cpr	Pseudoéphédrine
Rhinureflex , 200mg/30mg cpr	Pseudoéphédrine
Cliptol , gel	Lévomenthol

Annexe 10 : Indications thérapeutiques du Naproxène

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Naproxène	Alevetabs, 220mg cp	+										
	Apranax, 250 susp buv		+	+	+	+	+	+				+
	Apranax, 500mg susp buv		+	+	+	+	+	+				+
	Apranax, 275 mg cp		+	+	+	+	+	+	+	+		+
	Apranax, 550mg cp		+	+	+	+	+	+	+	+		+
	Apranax, 750mg cp		+	+								
	Naprosyne, 250 mg cp		+	+	+	+	+	+	+			+
	Naprosyne, 500 mg cp		+	+	+	+	+	+	+			+
	Naprosyne, 1000 mg cp				+	+	+					
	Naprosyne, 500mg suppo		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Légende de l'annexe 10 : Indications thérapeutiques (16)	
1	Traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles
2	Traitement symptomatique au long cours des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que syndrome de Finessinger-Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique
3	Traitement symptomatique au long cours de certaines arthroses invalidantes et douloureuses
4	Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites
5	Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des arthroses
6	Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des lombalgies
7	Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur
8	Radiculalgie
9	Traitement symptomatique de courte durée de la douleur au cours des manifestations inflammatoires en stomatologie
10	Traitement symptomatique de courte durée de la douleur au cours des manifestations inflammatoires en ORL
11	Dysménorrhées après recherche étiologique

Annexe 11 : Indications thérapeutiques du Flurbiprofène

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Flurbiprofène	Antadys, 100mg cp	+	+	+	+	+	+	+				
	Cebutid, 50mg cp	+	+	+	+	+	+	+	+			
	Cebutid, 100mg cp	+	+	+	+	+	+	+				
	Cebutid, 200mg gél LP	+	+									
	Strefen, 8,75mg past											
	Ocufen, collyre										+	+

Légende de l'annexe 11 : Indications thérapeutiques (16)	
1	Traitement symptomatique au long cours des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés, tels que le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique
2	Traitement symptomatique au long cours de certaines arthroses douloureuses et invalidantes
3	Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites
4	Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des arthroses
5	Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des lombalgies
6	Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des radiculalgies
7	Dysménorrhées après recherche étiologique
8	Prévention secondaire dans les suites d'un infarctus du myocarde et après désobstruction (thrombolyse ou angioplastie transluminale) chez les patients pour qui un traitement par l'aspirine est temporairement contre-indiqué (par exemple : intervention chirurgicale programmée)
9	Traitement de l'inflammation du segment antérieur de l'œil après chirurgie de la cataracte et trabéculoplastie au laser Argon
10	Prévention de l'œdème maculaire cystoïde de l'aphaque survenant après extraction chirurgicale du cristallin
11	Inhibition du myosis peropératoire

Annexe 12 : Indications thérapeutiques du Kétoprofène

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Kétoprofène	Bi profénid, 100mg cp LP	+	+	+	+	+	+	+	+							
	Kétum, 100mg cp	+	+	+	+	+	+	+	+							
	Kétum, 200mg gél LP	+	+													
	Profémigr, 150mg cp															+
	Profénid, 100mg cp	+	+	+	+	+	+	+	+							
	Profénid, 50mg gél	+	+	+	+	+	+	+	+							
	Profénid, 200mg gél LP	+	+													
	Profénid, 200mg cp LP	+	+													
	Toprec, 25mg cp											+				
	Profénid, 100mg suppo	+	+	+	+	+	+	+	+							
	Kétum, 2,5% gel												+			
	Profenid, 100mg pdr pr sol inj													+		
	Profenid, 100mg/2ml sol Inj							+	+		+				+	

Légende de l'annexe 12: Indications thérapeutiques (16)	
1	Traitement symptomatique au long cours des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante (ou syndromes apparentés, tels que syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique)
2	Traitement symptomatique au long cours de certaines arthroses douloureuses et invalidantes
3	Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites
4	Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des arthrites microcristallines
5	Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des arthroses
6	Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des lombalgies
7	Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des radiculalgies
8	Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur
9	Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des rhumatismes inflammatoires en poussée
10	Traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou fébriles
11	Traitement symptomatique des tendinites superficielles, en traumatologie bénigne : entorses, contusions, des arthroses des petites articulations, de la lombalgie aiguë et des veinites post-sclérothérapie, en cas de réaction inflammatoire intense
12	Traitement de la douleur postopératoire et des crises de coliques néphrétiques
13	Traitement des algies d'origine néoplasique et des crises de coliques néphrétiques
14	Traitement de la crise de migraine, avec ou sans aura

Annexe 13 : Indications thérapeutiques du Fénoprofène, de l'Acide tiaprofénique et de l'Alminoprofène

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Fénoprofène	Nalgésic, 300mg cp	+										
	Surgam, 100mg cp		+	+	+	+			+			+
Acide tiaprofénique	Surgam, 200mg cp		+	+	+	+			+			+
	Flanid, 100mg cp		+	+	+	+			+			+
	Flanid, 200mg cp		+	+	+	+			+			+
	Minalfene, 300mg cp							+	+		+	+

Légende de l'annexe 13 : Indications thérapeutiques (16)	
1	Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée
2	Traitement symptomatique au long cours des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde
3	Traitement symptomatique au long cours de certaines arthroses douloureuses et invalidantes
4	Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës d'arthrose, de lombalgies
5	Traitement symptomatique de courte durée des affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur
6	Traitement symptomatique des poussées aiguës de courte durée des : rhumatismes abarticulaires (tels que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites), arthroses lombaires, lombalgies et radiculalgies
7	Traitement d'appoint en traumatologie des entorses et des œdèmes postopératoire et post-traumatique
8	Traitement symptomatique de la douleur au cours des manifestations inflammatoires dans les domaines ORL et stomatologique
9	Phénomènes inflammatoires tubo-tympaniques de l'adulte (otites séreuses et catarrhes tubaires).
10	Gynéco-obstétrique : période du post-partum (tranchées utérines), et dysménorrhées après recherche étiologique
11	Dysménorrhée après recherche étiologique

Annexe 14 : Indications thérapeutiques des dérivés sulfonés

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Piroxicam	Brexin, 20mg cp et eff	+									
	Cycladol, 20mg cp et eff	+									
	Feldène, 10mg gél	+									
	Feldène, 20mg gél	+									
	Feldène, 20mg suppos	+									
	Feldène, cp dispersible 20mg	+									
	Feldène, 20mg/1ml sol inj		+								
	Zofora, 20mg/1 ml sol inj IM		+								
	Geldène, 0,5% gel			+	+						
Ténoxica	Tilcotil, 20mg cp					+	+	+	+	+	+
	Tilcotil, 20mg suppos					+	+	+	+	+	

Légende de l'annexe 14 : Indications thérapeutiques (16)	
1	Traitement symptomatique de l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite ankylosante
2	Traitement symptomatique de courte durée de la polyarthrite rhumatoïde ou de la spondylarthrite ankylosante
3	Traitement symptomatique des tendinites superficielles
4	Traitement symptomatique en traumatologie bénigne : entorses, contusions
5	Traitement symptomatique au long cours rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique
6	Traitement symptomatique au long cours certaines arthroses douloureuses et invalidantes
7	Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites
8	Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des affections aiguës post-traumatiques de l'appareil locomoteur
9	Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des arthroses
10	Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des lombo-radicalgies sévères

Annexe 15 : Indications thérapeutiques des AINS inhibiteurs des COX-2

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nimésulide	Nexen, 100mg cp	+	+								
	Nexen, 100mg sachet	+	+								
Méloxicam	Mobic, 7,5mg cp			+	+						
	Mobic, 15mg cp			+	+						
	Mobic, 15mg/1,5ml sol inj					+					
Célécoxib	Célébrex, 100mg gél						+				
	Célébrex, 200mg gél						+				
Etoricoxib	Arcoxia, 30mg cp							+			
	Arcoxia, 60mg cp							+			
Parécoxib	Dynastat, 40mg pdr pr sol inj								+		
Nabumétone	Nabucox, 500mg cp			+						+	+
	Nabucox, 1000mg cp			+						+	+

Légende de l'annexe 15 : Indications thérapeutiques (16)	
1	Dysménorrhées primaires
2	Traitement de la douleur aiguë
3	Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës d'arthrose
4	Traitement symptomatique au long cours de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante
5	Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës de polyarthrite rhumatoïde et de spondylarthrite ankylosante, lorsque la voie orale et la voie rectale ne peuvent être utilisées
6	Soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante
7	Traitement symptomatique de l'arthrose
8	Traitement à court terme des douleurs post-opératoires chez les adultes
9	Traitement symptomatique au long cours des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde
10	Traitement symptomatique au long cours de certaines arthroses invalidantes et douloureuses, notamment coxarthroses et gonarthroses

Annexe 16 : Tableau présentant les associations contre-indiquées avec l'acide acétylsalicylique

Acide Acétylsalicylique associés à (24)	Conséquences	Remarques
Anticoagulants oraux	Augmentation du risque hémorragique, particulièrement en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal.	-Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ≥ 1g/prise et/ou ≥ 3g/jour . -Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques ≥ 500mg/prise et/ou < 3g/jour , et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal.
Méthotrexate	Diminution de l'élimination rénale du méthotrexate augmentant ainsi sa toxicité notamment hématologique.	Pour des doses de Méthotrexate > 20mg/semaine , l'Acide Acétylsalicylique utilisé à des doses anti-inflammatoires, antipyrétiques ou antalgiques est CONTRE INDIQUE .

Annexe 17 : Tableau présentant les associations déconseillées avec l'acide acétylsalicylique

Acide Acétylsalicylique associés à (24)	Conséquences	Remarques
Anticoagulants oraux	Augmentation du risque hémorragique, particulièrement en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal.	-Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques, ≥ 500mg/prise et/ou < 3g/jour , en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal. -Pour des doses anti-agrégantes, 50 à 375mg/jour , et en cas d'antécédent d'ulcères gastro-duodéal. Nécessité d'un contrôle du temps de saignement.
AINS	Augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif.	-Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ≥ 1g/prise et/ou ≥ 3g/jour . -Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques, ≥ 500mg/prise et/ou < 3g/jour .
Clopidogrel	Accumulation de l'activité anti-agrégante plaquettaire d'où l'augmentation du risque hémorragique.	En dehors des indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus
Glucocorticoïdes (sauf Hydrocortisone en traitement substitutif)	Augmentation du risque hémorragique.	-Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ≥ 1g/prise et/ou ≥ 3g/jour .
Héparines HBPM et Apparentés en dose curative et/ou chez la personne âgée	Majoration du risque hémorragique.	-Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ≥ 1g/prise et/ou ≥ 3g/jour . -Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques, ≥ 500mg/prise et/ou < 3g/jour .
Héparines non Fractionnées en dose curative et/ou chez la personne âgée	Majoration du risque hémorragique.	-Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ≥ 1g/prise et/ou ≥ 3g/jour . -Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques, ≥ 500mg/prise et/ou < 3g/jour .
Pemetrexed	Diminution de l'élimination rénale du Pemetrexed, à dose anti-inflammatoire de l'acide acétylsalicylique, augmentant	Pour les patients ayant une fonction rénale faible à modérée.

	ainsi sa toxicité.	
Ticlopidine	Accumulation de l'action antiagrégante plaquettaire augmentant ainsi le risque hémorragique.	Surveillance clinique étroite en cas d'association.
Uricosuriques	Compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux entraînant ainsi une diminution de l'effet uricosurique.	

Annexe 18 : Tableau présentant les précautions d'emploi avec l'acide acétylsalicylique

Acide Acétylsalicylique associés à (24)	Conséquences	Remarques
Antagonistes des récepteurs de l'Angiotensine II	Chez le malade déshydraté, insuffisance rénale aiguë, et diminution de l'effet antihypertenseur.	-Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ≥ 1g/prise et/ou ≥ 3g/jour . -Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques, ≥ 500mg/prise et/ou < 3g/jour . Si association, bien hydrater le patient, et surveiller la fonction rénale.
Clopidogrel	Accumulation de l'activité anti-agrégante plaquettaire d'où l'augmentation du risque hémorragique.	Dans les indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus.
Diurétiques	Chez le malade déshydraté, insuffisance rénale aiguë, et diminution de l'effet antihypertenseur.	-Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ≥ 1g/prise et/ou ≥ 3g/jour . -Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques, ≥ 500mg/prise et/ou < 3g/jour . Si association, bien hydrater le patient, et surveiller la fonction rénale.
IEC	Chez le malade déshydraté, insuffisance rénale aiguë, et diminution de l'effet antihypertenseur.	-Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ≥ 1g/prise et/ou ≥ 3g/jour . -Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques, ≥ 500mg/prise et/ou < 3g/jour . Si association, bien hydrater le patient, et surveiller la fonction rénale.
Méthotrexate	Diminution de l'élimination rénale du méthotrexate augmentant ainsi sa toxicité notamment hématologique.	<u>Pour des doses ≥20mg/semaine de Méthotrexate :</u> Si acide acétylsalicylique utilisé à des doses antiagrégantes plaquettaires, surveillance hebdomadaire de l'hémogramme pendant les premières semaines. Si altération de la fonction rénale et si personne âgée, un

		<p>contrôle accru sera nécessaire. <u>Pour des doses</u> <u>≤20mg/semaine de</u> <u>Méthotrexate :</u> Même précaution si l'acide acétylsalicylique est utilisé à des doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires.</p>
Pemetrexed	Diminution de l'élimination rénale du Pemetrexed, à dose anti-inflammatoire de l'acide acétylsalicylique, augmentant.	Surveillance biologique de la fonction rénale chez les personnes ayant une fonction rénale normale.
Sulfamides Hypoglycémiants	Augmentation de l'effet hypoglycémiant	

Annexe 19 : Tableau présentant les associations à prendre en compte avec l'acide acétylsalicylique

Acide Acétylsalicylique associés à (24)	Conséquences	Remarques
Anticoagulants oraux	Augmentation du risque hémorragique, particulièrement en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal.	-Pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (50 à 375 mg/jour).
AINS	Augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif.	-Pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (50 à 375 mg/jour).
Déférasirox	Augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif.	-Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ≥ 1g/prise et/ou ≥ 3g/jour . -Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques, ≥ 500mg/prise et/ou < 3g/jour .
Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)	Augmentation du risque hémorragique.	-Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicyliques, ≥ 500mg/prise et/ou < 3g/jour .
Héparines HBPM et Apparentés en dose curative et/ou chez la personne âgée	Majoration du risque hémorragique.	-Pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicyliques, allant de 50 à 375 mg/jour .
Héparine HBPM et Apparentés en doses préventives	Augmentation du risque de saignements.	Surveillance clinique, et éventuellement biologique.
Héparines Non Fractionnées en doses curatives et/ou chez la personne âgée	Majoration du risque hémorragique.	-Pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicyliques, allant de 50 à 375 mg/jour .
Héparines Non Fractionnées en doses préventives	Augmentation du risque de saignements.	Surveillance clinique, et éventuellement biologique.
IRS	Augmentation du risque hémorragique.	
Thrombolytiques	Majoration du risque hémorragique.	

Annexe 20 : Tableau présentant les associations déconseillées avec les AINS

AINS associés à (24)	Conséquences	Remarques
Autre AINS	Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.	
Acide acétylsalicylique	Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.	-Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ≥ 1g /prise et/ou ≥ 3g / jour . -Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques ≥ 500mg par prise et/ou < 3g / jour .
Anticoagulants oraux	Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS.	
Héparines HBPM et apparentés en dose curative et/ou chez la personne âgée	Augmentation du risque hémorragique et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS.	Surveillance clinique étroite en cas d'association.
Héparines non fractionnées en dose curative et/ou chez la personne âgée	Augmentation du risque hémorragique et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS.	Surveillance clinique étroite en cas d'association.
Lithium	Diminution de l'excrétion rénale du lithium entraînant une augmentation de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques.	Surveillance étroite de la lithiémie en cas d'association. Adaptation de la posologie du lithium durant le traitement par AINS et après leur arrêt.
Méthotrexate	Diminution de l'élimination rénale du Méthotrexate augmentant ainsi sa toxicité hématologique.	-Pour des concentrations de Méthotrexate >20mg/semaine -Pour le Kétoprofen : si Méthotrexate >20mg/semaine, respecter un intervalle de 12 heures entre l'arrêt ou le début de la prise de Kétoprofen et la prise de Méthotrexate.
Pemetrexed	Diminution de l'élimination rénale du Pemetrexed entraînant une augmentation de sa toxicité.	Pour les patients ayant une fonction rénale faible à modérée.

Annexe 21 : Tableau présentant les précautions d'emploi avec les AINS

AINS associés à (24)	Conséquences	Remarques
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	Diminution de la filtration glomérulaire entraînant une insuffisance rénale aiguë chez le sujet âgé et/ou déshydraté. Effet antihypertenseur diminué.	Bien hydrater le patient, et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
Ciclosporine	Accumulation possible des effets néphrotoxiques, particulièrement chez la personne âgée.	Surveillance de la fonction rénale en début de traitement.
Diurétiques	Diminution de la filtration glomérulaire entraînant une insuffisance rénale aiguë chez le sujet âgé et/ou déshydraté. Effet antihypertenseur diminué.	Bien hydrater le patient, et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
IEC	Diminution de la filtration glomérulaire entraînant une insuffisance rénale aiguë chez le sujet âgé et/ou déshydraté. Effet antihypertenseur diminué.	Bien hydrater le patient, et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
Méthotrexate	Diminution de l'élimination rénale du Méthotrexate augmentant ainsi sa toxicité hématologique.	Pour une dose de Méthotrexate ≤ 20mg/semaine : Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Si altération de la fonction rénale, et si sujet âgé, une surveillance accrue sera nécessaire.
Pemetrexed	Diminution de l'élimination rénale du Pemetrexed entraînant une augmentation de sa toxicité.	Surveillance biologique de la fonction rénale chez les personnes ayant une fonction rénale normale.
Tacrolimus	Accumulation possible des effets néphrotoxiques, particulièrement chez la personne âgée.	Surveillance de la fonction rénale en début de traitement.

Annexe 22 : Tableau présentant les associations à prendre en compte avec les AINS

AINS associés à (24)	Conséquences	Remarques
Acide acétylsalicylique	Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.	Pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique 50 à 375 mg/jour en une ou plusieurs prises.
Bêtabloquants sauf Esmolol	Diminution de l'effet antihypertenseur.	
Déférasirox	Augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif.	
Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)	Majoration du risque hémorragique et d'ulcérations gastro-intestinale.	
Héparines HBPM et apparentés en doses préventives	Majoration du risque hémorragique.	
Héparines non fractionnées en doses préventives	Majoration du risque hémorragique.	
Hyperkaliémiants	Augmentation du risque d'hyperkaliémie	Concerne les médicaments suivants : les sels de potassiums, les diurétiques hyperkaliémiants, les IEC, les antagonistes de l'angiotensine II, les AINS, les héparines, la ciclosporine, le tacrolimus ou le triméthoprime
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	Majoration du risque hémorragique.	

Matthieu GRANDIN

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, utilisation et conseils dans la pratique officinale quotidienne. Document étayé par une analyse d'ordonnances d'une pharmacie rurale.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), délivrés en automédication ou sur ordonnance, sont des médicaments fréquemment consommés par les français. Malgré un choix important de molécules pouvant être prescrites, ce sont souvent les même AINS qui sont délivrés. La consommation d'un AINS n'est pas sans risques pour le patient, en effet, tous provoquent des effets secondaires notamment au niveau digestif, rénal, cardiovasculaire, cutanéomuqueux et hémostatique. La prise d'un AINS, en association avec un ou plusieurs médicament(s), peut être responsable de graves interactions médicamenteuses. Pour illustrer ces différents propos, une analyse de 184 ordonnances contenant au moins un AINS a été réalisée durant un mois au sein d'une pharmacie rurale. Avec ces résultats, l'analyse de la répartition des prescriptions entre enfants, adultes et personnes âgées a tout d'abord été réalisée. Ensuite, une analyse des molécules prescrites a été effectuée, ainsi qu'une vérification des posologies et des indications des moments de prise. Pour terminer, les ordonnances ont été analysées d'un point de vue pharmacologique pour trouver d'éventuelles interactions médicamenteuses.

Mots clés : AINS, analyse d'ordonnances, interactions médicamenteuses, effets secondaires

Non-steroidal anti-inflammatory drugs, use and advice in medicinal daily practice. Document supported by prescriptions analysis from a rural pharmacy.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), which can be obtained through self-medication or by prescription, are frequently consumed by French people. Despite a huge number of molecules that can be prescribed, one notices that the same NSAID are often given to the patients. Consuming NSAID isn't harmless for the patient. Indeed, all NSAID cause side effects which can affect the body at different levels: digestive, renal, cardiovascular, cutaneous-mucosal and haemostatic. Taking a NSAID together with another medicine can cause serious interactions with other medicinal products. As a matter of proof, I spent one month in a local pharmacy studying 184 prescriptions which all contained at least one NSAID. I first sorted out the prescriptions according to their respective recipients: children, adults and the elderly. Then, I took note of which molecules were prescribed, I checked whether the dosage was observed and if the medicine's intake period was indicated. To conclude, I studied all the prescriptions at a pharmacological level in order to find any possible interactions with other medicinal products.

Keywords : NSAID, study of prescriptions, interactions with other medicinal products, side effects.