

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNEE 2011

THESE N°

ANTI INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS : FACTEURS DE RISQUE
D'AGGRAVATION DES INFECTIONS BACTERIENNES. CONNAISSANCE PAR LE
PHARMACIEN D'OFFICINE DE CE RISQUE POTENTIEL.

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

le 7 mars 2011

par

Emilie LEVET

née le 4 Janvier 1985, à Tulle (Corrèze)

Examineurs de la thèse

Madame le Professeur OUDART.....Président et directeur de thèse
Monsieur le Docteur FRANCOISJuge
Monsieur le Docteur COMBY.....Juge
Monsieur le Docteur ETCHECOPARJuge
Monsieur le Docteur LAURENT.....Juge
Monsieur le Docteur MARQUETJuge

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNEE 2011

THESE N°

ANTI INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS : FACTEURS DE RISQUE
D'AGGRAVATION DES INFECTIONS BACTERIENNES. CONNAISSANCE PAR LE
PHARMACIEN D'OFFICINE DE CE RISQUE POTENTIEL.

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

le 7 mars 2011

par

Emilie LEVET

née le 4 Janvier 1985, à Tulle (Corrèze)

Examineurs de la thèse

Madame le Professeur OUDART.....Président et directeur de thèse
Monsieur le Docteur FRANCOISJuge
Monsieur le Docteur COMBY...Juge
Monsieur le Docteur ETCHECOPARJuge
Monsieur le Docteur LAURENTJuge
Monsieur le Docteur MARQUETJuge

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc DUROUX

1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine FAGNERE, Maître de Conférences

2^{ème} VICE-DOYEN : Monsieur Serge BATTU, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOUT Jean-Louis, Biochimie et Biologie moléculaire

BOTINEAU Michel, Botanique et Cryptogamie

BROSSARD Claude, Pharmacotechnie

BUXERAUD Jacques, Chimie organique et Thérapeutique

CARDOT Philippe, Chimie analytique et Bromatologie

CHULIA Albert, Pharmacognosie

CHULIA Dominique, Pharmacotechnie

DELAGE Christiane, Chimie générale et minérale

DESMOULIERE Alexis, Physiologie

DREYFUSS Gilles, Microbiologie Parasitologie et Immunologie

DUROUX Jean-Luc, Biophysique Biomathématiques et Informatique

OUDART Nicole, Pharmacologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES
PHARMACEUTIQUES :

LACHATRE Gérard, Toxicologie

MOESCH Christian, Hygiène Hydrologie et Environnement

ROGEZ Sylvie, Microbiologie Parasitologie et Immunologie

MAITRE DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe, Chimie analytique et Bromatologie

BATTU Serge, Chimie analytique et Bromatologie

BEAUBRUN-GIRY Karine, Pharmacotechnie

BILLET Fabrice, Physiologie

CALLISTE Claude, Biophysique Biomathématiques et Informatique

CLEDAT Dominique, Chimie analytique et Bromatologie

COMBY Francis, Chimie organique et Thérapeutique

COURTIOUX Bertrand, Microbiologie Parasitologie et Immunologie

DELEBASSE Sylvie, Microbiologie Parasitologie

DEMIOT Claire, Pharmacologie

FAGNERE Catherine, Chimie organique et Thérapeutique

FROISSARD Didier, Botanique et Cryptogamie

JAMBUT Anne-Catherine, Chimie organique et Thérapeutique

LABROUSSE Pascal, Botanique et Cryptogamie

LEGER David, Biochimie et Biologie moléculaire

LIAGRE Bertrand, Biochimie et Biologie moléculaire

LOTFI Hayat, Toxicologie

MARION-THORE Françoise, Chimie organique et Thérapeutique

MARRE-FOURNIER Françoise, Biochimie et Biologie moléculaire

MILLOT Marion, Pharmacognosie

MOREAU Jeanne, Microbiologie Parasitologie et Immunologie

POUGET Christelle, Chimie organique et Thérapeutique

ROUSSEAU Annick, Biophysique Biomathématiques et Informatique

SIMON Alain, Chimie générale et minérale

TROUILLAS Patrick, Biophysique Biomathématiques et Informatique

VIANA Marylène, Pharmacotechnie

VIGNOLES Philippe, Biophysique Biomathématiques et Informatique

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS DES
DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

DREYFUSS Marie-Françoise, Chimie analytique et Bromatologie

PROFESSEUR CERTIFIE :

MARBOUTY Jean-Michel, Anglais

REMERCIEMENTS

A mon Directeur de thèse,
Madame le Professeur Oudart,
Professeur de pharmacologie

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant la direction de ma thèse.

Vous m'avez accordé une confiante liberté de travail et j'en suis flattée.

Vos qualités d'enseignements et votre immense compétence dans le domaine de la pharmacologie sont pour moi un exemple.

Soyez assurée de ma parfaite considération.

A Monsieur le Docteur François,
Médecin des hôpitaux
Médecin coordonateur du Centre d'Investigation Clinique (CHU de Limoges)
Service de réanimation polyvalente

Sans vous, je n'aurai pu mener à terme ce sujet si complexe dans lequel vous excellez. J'ai apprécié votre immense disponibilité.

Vous avez une telle variété de compétences, que ce soit dans le domaine de la recherche clinique ou de la médecine, que mon passage dans le service de réanimation, en tant qu'externe de pharmacie a été pour moi trop bref. Vous m'avez ouvert les portes du centre d'investigation clinique que vous dirigez, ce qui m'a permis de toucher au plus près la rigueur et le niveau de compétence nécessaire pour pouvoir faire de la recherche dans le milieu médical. Je vous en suis reconnaissante.

Vos qualités d'enseignant ont apporté une approche plus pédagogique à ma thèse.

Je suis très honorée de votre présence dans le jury.

Monsieur le Docteur Comby,
Maître de conférences en chimie thérapeutique et organique,

Vous vouez une attention précieuse à chacun de vos étudiants, à leur travail, ainsi qu'à leur avenir.

Vous avez toujours été à mon écoute. Vous faites partie de ces personnes qui ont contribué à mon épanouissement professionnel.

Pour l'honneur que vous me faites de participer au jury de cette thèse, je vous prie d'accepter mes plus sincères remerciements.

Soyez assuré de mon profond respect et de toute ma reconnaissance.

A Messieurs les Docteurs Etchecopar et Laurent,
Pharmaciens d'officine et maître de stage,

Merci à toi Sylvain, de me donner des conseils éclairés sur la pratique du métier de pharmacien, et de m'avoir accordé du temps pour suivre mon D.U.

Merci à toi Xavier, pour tes qualités humaines et ta gentillesse communicative.

Je vous suis reconnaissante des libertés que vous m'avez accordées dans l'exercice de mes fonctions dans votre officine.

Mon éventuelle reconversion aura été facilitée grâce à votre grande ouverture d'esprit et votre soutien. Je vous en suis reconnaissante.

A vos côtés, j'ai pu travailler dans un cadre agréable tant du point de vue matériel que sur le plan humain. Votre humilité, au combien honorable, donne un nouveau souffle sur l'exercice du métier de pharmacien d'officine. J'espère (si un jour je deviens un maître de stage... !) avoir envers les étudiants la même compréhension et la même attention que vous m'avez témoignées.

A Monsieur le Docteur Marquet,
Pharmacien d'officine,

Vous êtes, sans aucun doute, la personne qui a changé ma vision de la pharmacie d'officine. Vous m'avez inculqué des valeurs que je n'oublierai jamais. Vous exercez votre métier de pharmacien avec un très haut sens de la responsabilité et du devoir. Vous portez à chacun de vos patients un intérêt et une attention personnalisés, ce qui fait de vous (et vous n'allez pas aimer ce que je vais dire !) un « médecin pharmacien traitant ». Vos « patients-clients » ont la chance de vous avoir, vous et Babeth, comme pharmaciens d'officine.

Je vous remercie de participer au jugement de cette thèse.

A Guillaume,

Elément essentiel de mon bonheur et de ma joie de vivre. Il y a eu des années difficiles dans mes études et tu as toujours cru en mes compétences (s'il y en a !!), ce qui m'a donné la force de réussir. J'ai apprécié la très haute attention que tu as apporté à cette thèse, ton aide m'a été si précieuse. Je t'en suis reconnaissante. Tu m'as toujours assuré de ton soutien.

Merci pour toutes ces années de confiance et de bonheur. Que le meilleur reste à venir !

A mes parents,

Persévérance et Travail, deux valeurs que vous m'avez inculquées depuis que je suis née ! Ma réussite universitaire et professionnelle est la votre aussi ! Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de toute ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Carles,

Pharmacien d'officine

Vous m'avez accueillie dans votre officine pour mes premiers stages et je vous en suis reconnaissante. A vos côtés, j'ai pu apprécier la qualité de votre exercice professionnel. Votre esprit fédérateur fait de vous une personne de qualité et l'ensemble de vos compétences (scientifiques, relationnelles, de gestion et de « management ») sont reconnues de toute votre équipe.

Soyez assurée de mon profond respect.

A ma sœur Caroline et mon frère Nicolas, et leurs amis respectifs Nicolas et Laurence, merci pour votre soutien et votre humour qui permettent de relativiser certains moments !

A Monsieur et Madame Villatte, et leur famille. Pour leur soutien pendant mes années d'études.

Merci de m'accepter dans votre famille.

A mes binômes, pour ces bons et joyeux moments universitaires passés ensemble et qui resteront inoubliables.

Aux bibiches et aux copines de promos, toujours à l'écoute !

A toutes les autres personnes qui m'ont voué une attention particulière au cours de mes études et l'élaboration de ma thèse (, mes grands parents, mes cousines, madame Charlot, Dr Caroline Etchecopar, madame Sautour-Bosredon, mon professeur de danse classique, élément essentiel de ma forme... !).

Mes derniers mots s'adresseront à :

Gigi ! Elle connaît tous mes cours par cœur !

PLAN

INTRODUCTION

I. **PHYSIOPATHOLOGIE DE L INFLAMMATION**

A. Définition

B. Les causes de l'inflammation

1. L'inflammation due à des agressions physiques et chimiques
2. L'inflammation due à des agents transmissibles.
3. L'inflammation due à des réactions immunitaires
4. L'inflammation due à la nécrose tissulaire

C. Le processus inflammatoire

1. Cellules effectrices

- a) Les lymphocytes
- b) Les cellules phagocytaires
- c) Les mastocytes et les polynucléaires basophiles
- d) Les fibroblastes

2. Substances solubles appelés médiateurs de l'inflammation (origine locale)

- a) Prostaglandines et leucotriènes
 - (1) Effets cardiovasculaires des prostaglandines
 - (2) Effets hématologiques des prostaglandines
 - (3) Effets sur les muscles lisses non vasculaires
 - (4) Effets sur l'appareil digestif
 - (5) Rein et voies urinaires

b) Molécules d'adhérence

c) Cytokines

3. Les médiateurs circulants de l'inflammation

- a) Le système des kinines
- b) Le système du complément
- c) Le système coagulation / fibrinolyse

D. L'inflammation est un processus dynamique

1. Réactions vasculo-sanguines

- a) Congestion active
 - b) Oedème inflammatoire
 - c) Diapédèse leucocytaire
 - 2. Réactions cellulaires
 - a) Les cellules du sang
 - b) Les cellules provenant du tissu
 - 3. Détersion
 - 4. Réparation
 - a) La cicatrisation
 - b) La régénération
- E. Conclusion

II. PHARMACOLOGIE DES ANTI INFLAMMATOIRES NON STERODIENS

- A. Propriétés thérapeutiques des AINS
- 1. A l'échelle cellulaire
 - 2. Les effets thérapeutiques des AINS sont étroitement liés aux rôles physiopathologiques des PG présentes de manière ubiquitaire dans l'organisme
 - 3. Propriété pharmacodynamique triple
 - a) Action antipyrétique
 - b) Action antalgique
 - c) Action anti-inflammatoire
 - d) Autres actions
- B. Classifications pharmacologiques et mécanisme d'action
- 1. Classification chimique
 - 2. Classifications pharmacologiques et mécanisme d'action
- C. Indications des AINS
- 1. La phénylbutazone (liste I)
 - 2. Les autres AINS de la liste I
 - 3. Les AINS de la liste II
 - 4. Les AINS hors liste
- D. Effets indésirables
- 1. Effets indésirables digestifs

2. Réactions cutané-muqueuses
 3. Complications hématologiques
 4. Complications rénales
 5. Complications vasculaires
 6. Complications neurologiques
 7. Complications gynéco-obstétricales
 8. Autres effets indésirables
- E. Existe-t-il, avec les coxibs, un rapport bénéfique/risque meilleur qu'avec les AINS conventionnels ?
1. Risque digestif
 2. Risque cardiovasculaire
 3. Risque cutané
 4. Conclusion
- F. Modalités de prescription des AINS : références médicales opposables des AINS publiés au JO (journal officiel) du 12 juillet 1998
- G. Conclusion

III. SEPSIS

- A. Introduction
- B. Définitions
1. Infection
 2. Syndrome inflammatoire de la réponse systémique (SIRS)
 3. Sepsis
 4. Sepsis sévère
 5. Choc septique
- C. Physiopathologie du Sepsis
1. Le Sepsis : un véritable volcan cytokinique
 2. Activation systémique de l'inflammation : un phénomène non contrôlé
 3. Mécanisme de contrôle « endogène » : cascade inflammatoire limitée par une réponse anti-inflammatoire
 4. Analyse des résultats de plusieurs études de la littérature concernant l'administration d'AINS dans le Sepsis

- a) Etudes rapportant un effet bénéfique des AINS dans le Sepsis
- b) Etudes rapportant un effet non bénéfique des AINS dans le Sepsis

D. Conclusion

IV. AINS : FACTEURS DE RISQUE D'AGGRAVATION DANS L'EVOLUTION D'UNE INFECTION BACTERIENNE ?

V. ETUDE : CONNAISSANCE DES AINS COMME FACTEURS DE RISQUE D'AGGRAVATION DANS L'EVOLUTION D'UNE INFECTION BACTERIENNE

A. Introduction

B. Matériel et méthode

C. Résultats

D. Discussion

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

ANNEXE

SERMENT DE GALIEN

INTRODUCTION

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde, que ce soit dans le contexte de la prescription médicale, ou de l'automédication. [1]

En effet, plus de 300 millions de personnes dans le monde prennent des AINS. Pour 30 millions de patients, la prise d'anti inflammatoire non stéroïdien est quotidienne. [2]

L'inflammation étant un processus ubiquitaire, on comprend la très grande fréquence de prescription de ces médicaments.

Leurs propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires (à des doses plus élevées) expliquent leur large utilisation symptomatique. Mais leur bénéfice thérapeutique est souvent limité par la survenue d'effets indésirables : digestifs, cutanéomuqueux, rénaux, vasculaires, gynécobstétricaux.

La pharmacologie des AINS a beaucoup évolué tant sur le plan de la synthèse de nouveaux médicaments que sur celui de leur mode d'action (les coxibs), ce qui a permis de contrôler l'apparition de certains effets indésirables. Existe-t-il un rapport bénéfice/risque meilleur qu'avec les AINS conventionnels?

Cependant, certains effets indésirables de cette classe thérapeutique sont sous estimés et mal maîtrisés en particulier dans le domaine de l'infectiologie. Le Sepsis représente une des formes cliniques les plus graves des états infectieux et se présente comme la première cause de décès dans les services de réanimation. De nombreuses observations rapportent que la prise d'AINS pourrait être un facteur de risque possible de l'évolution d'une infection bactérienne vers une forme invasive ou choc septique avec défaillance multiple d'organes. [3]

Grâce à une étude de terrain auprès des pharmaciens, le niveau de connaissance des pharmaciens d'officine quant à ce risque potentiel sera évalué.

I. PHYSIOPATHOLOGIE DE L INFLAMMATION

A. Définition

L'inflammation peut se définir comme un processus biologique de défense de l'organisme contre un agent agresseur.

Sur le plan clinique, l'inflammation se caractérise par quatre symptômes décrit par Celsius et Galien : rubor (rougeur), tumor (tuméfaction), calor (chaleur) et dolor (douleur). [4]

B. Les causes de l'inflammation [5]

1. L'inflammation due à des agressions physiques et chimiques

L'inflammation peut être causée par des agressions physiques, par exemple les radiations ionisantes. Elle peut être secondaire à des agressions chimiques, occasionnées par des composés acides, basiques, ou par des toxines bactériennes.

2. L'inflammation due à des agents transmissibles

La réaction inflammatoire peut être la conséquence d'une infection, en rapport avec la présence dans l'organisme d'organismes vivants pathogènes tels que bactéries, virus, parasites ou champignons.

Notons que l'agression de l'organisme par des bactéries est en général suivie d'une inflammation qui permet de circonscrire le foyer. L'extension de l'infection peut alors se produire de 3 manières :

- par contiguïté : c'est l'exemple de l'ostéite de la mâchoire au contact d'un foyer dentaire.
- par voie lymphatique : les bactéries colonisent les canaux lymphatiques jusqu'au ganglion, provoquant lymphangite et adénite
- par voie sanguine.

3. L'inflammation due à des réactions immunitaires

Ces réactions immunitaires sont souvent secondaires à la réintroduction dans l'organisme d'un antigène tel qu'un antibiotique.

4. L'inflammation due à la nécrose tissulaire,

elle-même secondaire à de nombreuses causes, par exemple une occlusion artérielle.

C. Le processus inflammatoire

La mise en œuvre d'un processus inflammatoire est le fruit d'une intervention coordonnée de :

1. Cellules effectrices [5]

a) Les lymphocytes,

parmi lesquels on distingue les lymphocytes B, T et NK.

Les lymphocytes B, dont les plasmocytes en sont l'étape finale de maturation, sécrètent les anticorps.

Les lymphocytes T dont certains sont dits « helpers » et d'autres cytotoxiques (CD28) et sécrètent les cytokines.

Les lymphocytes T sécrètent des cytokines. Les lymphocytes NK peuvent avoir une action cytotoxique.

b) Les cellules phagocytaires

Elles comprennent les polynucléaires neutrophiles et les cellules du système monocyte-macrophage. Les monocytes et les macrophages sont la source majeure de production de cytokines anti-inflammatoires et pro-inflammatoires.

c) Les mastocytes et les polynucléaires basophiles

Ils contiennent des granules de stockage pour des médiateurs chimiques, en particulier l'histamine, la sérotonine et l'héparine, libérés au cours de l'inflammation.

d) Les fibroblastes

Ces cellules produisent le collagène ; elles jouent un rôle important dans la cicatrisation.

2. Substances solubles appelés médiateurs de l'inflammation (origine locale)

Sécrétées par le système immunitaire, elles sont chargées de :

- téléguides les cellules effectrices sur le site de l'agression (chimiokines, prostaglandines, leucotriènes),
- de les arrêter (molécules d'adhérence),
- de les activer (cytokines pro-inflammatoires : interleukine [IL]-1, tumour necrosis factor [TNF], IL-6...),
- ou de les inactiver (cytokines anti-inflammatoires : IL-4, IL-10, IL-3...),
- et de faire produire des anticorps par les lymphocytes B (IL-4, IL-5, IL-10...). [6]

a) Prostaglandines et leucotriènes [5]

Très schématiquement, les prostaglandines sont responsables de l'homéostasie de certaines fonctions et sont, par ailleurs, lors de situations pathologiques, sécrétées anormalement sous l'effet d'un stimulus pro-inflammatoire : elles génèrent alors la réaction inflammatoire. [7]

Les prostaglandines exercent une action purement locale. Mais leur distribution quasi ubiquitaire dans l'organisme leur permet d'intervenir dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques.

Elles sont synthétisées à partir de l'acide arachidonique (lui-même issu des phospholipides membranaires) grâce à la cyclo-oxygénase (COX), dont il existe deux iso-enzymes :

- COX-1 est dite constitutive. Elle catalyse la production basale de prostaglandines impliquées dans la cytoprotection de la muqueuse gastrique et la préservation de la fonction rénale, ainsi que la production de thromboxane A₂ (prostaglandine vaso-constrictrice et pro-agrégante) par les plaquettes ;
- COX-2, est dite inducible. Sa synthèse est donc induite par des phénomènes inflammatoires, et conduit à la libération de prostaglandines ayant un rôle pathologique (fièvre, douleur, vasodilatation, inflammation, prolifération cellulaire, etc...), mais aussi un rôle bénéfique dans divers processus (cicatrisation, fonction rénale, ovulation, etc.) et gouvernent la synthèse de prostacycline (PG I₂), prostaglandine vasodilatatrice et anti-agrégante, par les cellules endothéliales. [7] (figure 1).

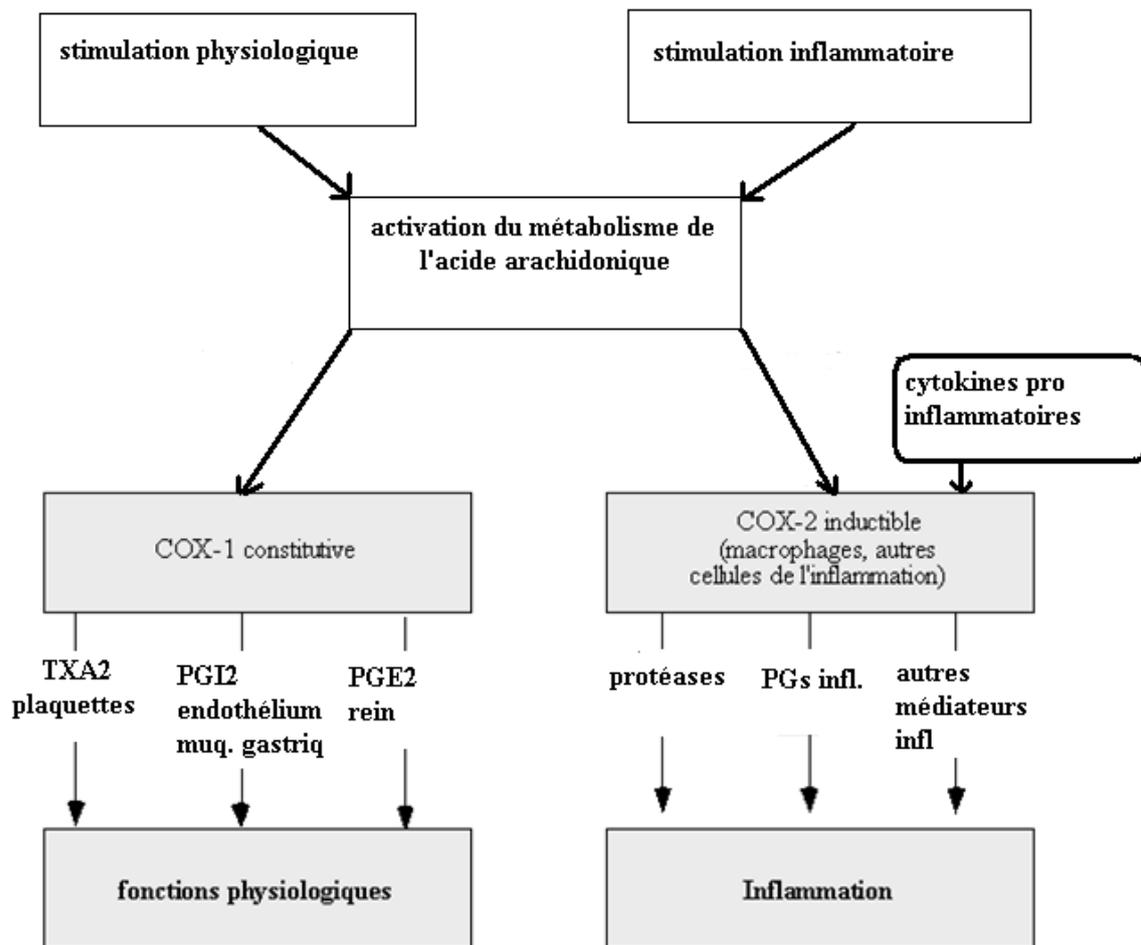


Figure 1 représentant les stimuli d'activation des COX et leurs actions [7] [8]

Les effets produits par l'injection intradermique de doses faibles de prostaglandines ressemblent beaucoup à une réaction inflammatoire caractéristique.

Ainsi la prostaglandine E2 (PGE2) et la prostacycline (PGI2) induisent un érythème et une augmentation du débit sanguin local. Ces effets locaux, s'exercent sur les vaisseaux cutanés et les veines superficielles, et vont être de nature à contrecarrer les actions vasoconstrictrices de substances comme les catécholamines et l'angiotensine II.

La PGE1 et la PGE2 sont aussi capables d'induire un œdème après administration locale.

Les prostaglandines semblent donc bien participer au phénomène inflammatoire.

Mais les actions induites par des « doses dites pharmacologiques », c'est-à-dire élevées ne sont généralement pas celles induites par des « doses dites physiologiques ».

On décrit même des effets anti-inflammatoires de ces prostaglandines dans des pathologies comme la polyarthrite rhumatoïde où elle supprime la fonction des lymphocytes T auxiliaires et des lymphocytes B, tout en diminuant la production d'IL-1.

Au contraire, dans d'autres phases de l'inflammation, les prostaglandines stimulent la libération de médiateurs responsables d'une partie des symptômes cliniques. [8] [9]

(1) Effets cardiovasculaires des prostaglandines

De manière générale, on peut considérer que les prostaglandines sont vasodilatatrices et induisent donc une diminution de la pression artérielle. Certaines prostaglandines sont vasoconstrictrices. En fait, l'effet cardiovasculaire d'une prostaglandine dépend d'au moins trois éléments : sa nature, la dose utilisée et le lit circulatoire considéré.

La PGD₂ est vasodilatatrice à faible dose dans tous les lits vasculaires, y compris les lits mésentérique, coronaire et rénal. A dose plus forte, elle devient vasoconstrictrice. Quant au lit circulatoire pulmonaire, il constitue une exception puisque la PGD₂ y est toujours vasoconstrictrice. [8] [9]

La PGF₂ α induit des augmentations de la pression artérielle dans de nombreux modèles expérimentaux. Chez l'Homme, elle est vasoconstrictrice et augmente la pression artérielle pulmonaire. En revanche, elle augmente peu la pression artérielle systémique.

Les prostaglandines des séries E et F sont vasodilatatrices, tachycardisantes et inotropes positives. Ces deux derniers effets sont largement dus à une activation baroréflexe consécutive à la réduction des résistances vasculaires périphériques.

L'injection intraveineuse de PGI₂ induit une hypotension majeure qui est environ 5 fois plus importante que celle induite par la PGE₂. Cette hypotension est accompagnée d'une tachycardie réflexe. [9]

Le thromboxane A₂ (TXA₂) est un puissant vasoconstricteur dans tous les lits circulatoires.

Les leucotriènes : ce sont des produits issus de la voie de la lipoxigénase, comme le leucotriène C₄ (LTC₄) ou le leucotriène D₄ (LTD₄), qui induisent une diminution de la pression artérielle dont la cause principale est une réduction du volume sanguin par exsudation plasmatique. De plus, ils sont capables d'entraîner une action inotrope négative, par un mécanisme indirect d'ischémie myocardique (dû à un effet vasoconstricteur des leucotriènes sur les artères coronaires). [9]

(2) Effets hématologiques des prostaglandines

Plusieurs prostanoides exercent des effets hématologiques. Seuls ceux de la prostacycline et du thromboxane seront analysés ici.

La prostacycline (PGI₂) est produite par les cellules de l'endothélium vasculaire et contribue à l'effet antithrombotique de l'endothélium intact par inhibition de l'agrégation plaquettaire. Cette production serait dépendante de la COX 2.

Le thromboxane A₂ (TXA₂) est le principal produit dérivé de la voie de l'acide arachidonique dans les plaquettes. Il induit de manière très puissante leur agrégation. Dès lors, l'inhibition de sa production constitue une manière efficace d'inhiber l'agrégation plaquettaire. Ce produit est très instable ; sa demi-vie « in vivo » ne dépasse pas 30 secondes. Il se trouve donc essentiellement sous sa forme hydrolysée, stable mais inactive : le thromboxane B₂. [9]

(3) Effets sur les muscles lisses non vasculaires [9]

Les effets musculaires lisses (exploités en thérapeutique) des principaux prostanoides sont résumés dans le tableau 1 suivant :

Tableau 1 : effets des prostanoides sur les muscles lisses non vasculaires

prostanoides	bronches	utérus	
		non gravide	gravide
PGFs	-	+	+
PGD ₂	-	0	0
PGE ₁	-	-	0
PGE ₂	-	-	+
PGF ₂ α	+	0	+
PGI ₂	-	-	-
TXA ₂	+	+	+

- : relaxation, + : contraction, 0 : pas d'effet

(4) Effets sur l'appareil digestif

Sur le transit, les effets des prostanoides sont complexes : on retiendra que les prostaglandines sont à l'origine d'une réduction globale du transit intestinal et peuvent donc provoquer des douleurs abdominales à type de crampes associées à des nausées et à des vomissements.

Sur les sécrétions digestives, les PGE et la prostacycline (PGI₂) inhibent la sécrétion acide gastrique en agissant à la fois sur le volume et l'acidité. Au contraire, elles augmentent la production de mucus tout au long du tractus digestif. On considère donc que ces actions sont à l'origine d'un effet protecteur de la muqueuse gastro-intestinale.

(5) Rein et voies urinaires

Les prostaglandines modifient l'excrétion hydro-sodée en modifiant le flux sanguin rénal mais aussi par des actions directement tubulaires. Ainsi, la prostacycline et la PGE₂ majorent le flux sanguin rénal et augmentent la diurèse, la natriurèse et la kaliurèse. Ces effets sont de nature à limiter les effets antidiurétiques de l'ADH. [9]

b) Molécules d'adhérence

Les cellules du foyer inflammatoire sont concentrées à l'endroit précis de l'organisme où l'agression a eu lieu. Ce ciblage est le résultat d'interactions complexes de molécules d'adhérence et de leurs ligands cellulaires, qui, par exemple, augmentent ou diminuent l'adhérence au tissu interstitiel. Les vaisseaux du foyer expriment des molécules d'adhérence pour retenir les cellules sanguines qui portent le ligand correspondant. [5]

c) Cytokines

Elles peuvent être considérées comme des hormones produites par des cellules isolées plutôt que par des glandes.

Pour que la réaction soit pleinement efficace, l'inflammation est un préalable essentiel (fièvre, vasodilatation, afflux de cellules effectrices), déclenchée par ces cytokines dites pro-inflammatoires (IL-1, TNF alpha).

Ce sont ces cytokines qui sont responsables des manifestations cliniques (fièvre, anorexie, myalgies...), mais entraînent des réactions bénéfiques pour l'organisme : hyperleucocytose, hyperplaquettose, résistance à l'agression, réduction des molécules d'adhérence pour les phagocytes, destruction des tissus lésés.

IL6 est aussi pro-inflammatoire : elle induit la synthèse hépatique des protéines de l'inflammation dotées d'effets anti-inflammatoires (protéine C réactive, protéine amyloïde sérique, facteurs du complément). [5] [6] [11]

D'autres au contraire sont anti-inflammatoires (IL4, IL10, IL13, le TGF- β et l'IFN- α).

Les cytokines ont de nombreux effets. Nous en retiendrons 3 principaux :

(1) Médiation de l'immunité naturelle

Certaines cytokines favorisent l'immunité naturelle (c'est à dire non spécifique) : c'est le cas des interférons qui provoquent l'apparition dans la cellule d'une activité antivirale non spécifique.

(2) Régulation de l'activation, de la croissance et de la différenciation des lymphocytes

Selon le type de l'activation lymphocytaire, l'inflammation met principalement en jeu l'immunité cellulaire ou l'immunité humorale (sécrétion d'anticorps).

La réaction cellulaire est surtout marquée lorsque l'agent pathogène est intracellulaire (virus, mycobactéries, certains parasites).

La réaction humorale (sécrétion d'anticorps), au contraire, est importante lorsque l'agression fait intervenir des agents pathogènes extracellulaires, bactéries ou parasites.

Le type de la réaction inflammatoire est déterminé par les cytokines sécrétées par les lymphocytes T.

Celles qui favorisent l'immunité cellulaire sont dites de type TH1 (IL2, interféron gamma, IL-17); celles qui favorisent l'immunité humorale sont de type TH2 et orientent vers la sécrétion d'anticorps. [6] [11]

(3) Stimulation de l'hématopoïèse

Certaines cytokines (appelées « colony stimulating factors » ou CSF) sont capables de stimuler spécifiquement la prolifération de différentes lignées hématopoïétiques, par exemple, les lignées produisant les polynucléaires, les macrophages ou les mégacaryocytes. [5]

3. Les médiateurs circulants de l'inflammation

a) Le système des kinines

Les kinines proviennent du kininogène activé par la kallikréine, elle-même issue du clivage de la prékallikréine circulante. Le facteur XII (Hageman) activé est l'une des molécules qui clive la prékallikréine. Les kinines sont de puissants vasodilatateurs. Elles augmentent la perméabilité vasculaire. La bradykinine est un médiateur de la douleur. [5]

b) Le système du complément

Le système du complément regroupe un ensemble de protéines sériques (les facteurs du complément) dont l'activation s'effectue par des réactions de protéolyse en cascade. Les fragments libérés ont des effets spécifiques, pour la plupart en rapport avec l'inflammation. Le système est activé par la réaction antigène-anticorps (c'est la « voie classique »), ou par divers composés provenant en particulier de microorganismes comme les bactéries (c'est la « voie alterne »). Voies classique et alterne ont l'une et l'autre la propriété d'activer C3. Nous citerons en exemple quatre facteurs qui ont une activité spécifique :

- C3a (une « anaphylatoxine ») : ce facteur provoque la dégranulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles (dégranulation qui peut causer le choc anaphylactique).
- C3b (une « opsonine ») ce facteur adhère aux bactéries et permet leur phagocytose (« opsonification ») par des cellules phagocytaires pourvues des récepteurs correspondants.
- Le complexe C5b-9 est un « complexe d'attaque membranaire », susceptible par exemple de lyser les bactéries.

Les composés précoces de la cascade du complément permettent la solubilisation des complexes immuns (un déficit héréditaire en C2 cause une « maladie des complexes immuns »). [5]

c) Le système coagulation / fibrinolyse

Le système de la coagulation aboutit au thrombus. Au cours de la coagulation, une cascade de protéolyse aboutit à la production de fibrine à partir du fibrinogène. La fibrine est un composé important de l'exsudat inflammatoire ; elle limite le foyer inflammatoire et constitue une matrice sur laquelle les cellules inflammatoires peuvent se déplacer. La coagulation est en équilibre avec la fibrinolyse : la plasmine dégrade la fibrine en produisant des fragments, appelés produits de dégradation de la fibrine (ou PDF), abondants lors de la « coagulation intravasculaire disséminée », au cours de laquelle une coagulation se produit de façon incontrôlée dans les capillaires de l'organisme, par exemple sous l'action de toxines bactériennes.

C'est l'activation du facteur XII par des fragments tissulaires altérés qui constitue le mode de déclenchement habituel de la coagulation au cours de l'inflammation. [5]

D. L'inflammation est un processus dynamique

C'est une cascade comprenant plusieurs étapes successives : la réaction vasculo-exsudative, la réaction cellulaire, la déterision, la phase terminale de réparation et cicatrisation.

1. Réactions vasculo-sanguines

a) Congestion active

Elle est due à l'ouverture des sphincters précapillaires, provoquée par les médiateurs chimiques (vus précédemment mais aussi par des stimuli nerveux).

L'augmentation du nombre des capillaires fonctionnels entraîne initialement un accroissement du débit sanguin. Le ralentissement de la vitesse circulatoire, conséquence d'une viscosité accrue du sang, a pour conséquence une stase secondaire. [5]

b) Œdème inflammatoire

Parallèlement à la congestion, la quantité d'eau présente dans le milieu extracellulaire augmente : c'est l'œdème inflammatoire. Il a une double origine : il est, au début, lié à l'ouverture des sphincters précapillaires qui provoque une élévation de la pression capillaire.

Secondairement c'est l'augmentation de la perméabilité vasculaire qui est en cause.

Elle est due à l'histamine qui a une action immédiate mais transitoire. Les lésions de la paroi vasculaire causent une augmentation durable de la perméabilité. [5]

c) Diapédèse leucocytaire

Dès le début des phénomènes vasculaires, les polynucléaires et les monocytes quittent la partie centrale du courant circulatoire et s'approchent des parois (« margination ») auxquelles ils adhèrent (« adhérence »).

Commence alors la diapédèse : les cellules marginées et adhérentes se frayent un chemin entre les cellules endothéliales et dépolymérisent les basales. Elles parviennent ainsi dans l'espace extravasculaire. Elles rejoignent ensuite le foyer inflammatoire en suivant les gradients chimiques (chimiotactisme) de diverses molécules (facteur du complément comme C3a et C5a, leucotriène, produits bactériens). [5]

2. Réactions cellulaires

Les cellules du foyer inflammatoire proviennent du sang ou du tissu lui-même.

a) Les cellules du sang

Les polynucléaires neutrophiles sont présents dès les premières heures et disparaissent après 2 jours. Les monocytes macrophages sont abondants après 2 jours. Les infiltrats lymphocytaires sont observés dans les stades subaigus et chroniques.

b) Les cellules provenant du tissu

Les histiocytes sont des macrophages résidant dans les tissus eux-mêmes (cellules de Küppfer du foie, macrophages alvéolaires du poumon, microglie du cerveau). Les mastocytes, contenant des granulations riches en histamine et sérotonine sont présents dans les tissus. [5]

3. Détersion

La détersion, indispensable à la réparation tissulaire, constitue le stade ultime de l'inflammation. Il s'agit de l'élimination des éléments étrangers ou nécrosés qui sont présents dans le foyer inflammatoire.

La détersion peut être indirecte : le foyer inflammatoire est situé à distance de la peau ou d'une cavité naturelle. Un conduit néoformé - appelé « fistule » - relie alors le foyer inflammatoire à l'extérieur. [5]

4. Réparation

La réparation tissulaire prend 2 formes : la cicatrisation et la régénération.

a) La cicatrisation

La cicatrisation aboutit à un tissu conjonctif néoformé qui remplace le tissu détruit. La phase précoce de la cicatrisation est caractérisée par l'élaboration de nombreux vaisseaux (« angiogenèse »).

b) La régénération

Lorsque la destruction d'un tissu épithélial est partielle, il peut parfois « régénérer » et retrouver sa fonction. [5]

E. Conclusion

L'inflammation n'est qu'une conséquence, et le traitement de la cause, dans la limite de nos connaissances, est le but principal du praticien. [10]

La finalité du processus inflammatoire est triple : détruire l'agent agresseur, détruire les tissus lésés et réparer les dégâts. [6]

Si cette réaction inflammatoire est inhibée, alors la phase de « reconstruction » et de cicatrisation est altérée et ne peut avoir lieu.

Supprimer la réaction inflammatoire ne constitue donc pas forcément un acte thérapeutique bénéfique. [6]

Mais, une inflammation devenant chronique présente des effets délétères. L'objectif thérapeutique est d'atteindre un équilibre entre ces deux problématiques.

II. PHARMACOLOGIE DES ANTI INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS

Le traitement anti inflammatoire est destiné à contrôler l'excès de réaction aspécifique des tissus et à éviter la transformation de la phase aiguë de l'inflammation en phase chronique. [6]

A. Propriétés thérapeutiques des AINS

1. A l'échelle cellulaire

Les mécanismes d'action restent encore imparfaitement connus, mais on sait que les AINS:

- diminuent la production de radicaux libres responsables des lésions tissulaires du foyer inflammatoire ;
- inhibent plusieurs enzymes membranaires des polynucléaires neutrophiles, des macrophages et des plaquettes ;
- stabilisent les membranes lysosomiales, limitant la libération d'enzymes ;
- inhibent la formation des kinines ;
- inhibent la migration leucocytaire et leur chimiotactisme ;
- inhibent l'incorporation de l'acide arachidonique dans la membrane cellulaire du macrophage ;
- inhibent de la synthèse des prostaglandines (PG) et en conséquence, diminuent de la réaction inflammatoire au stade aigu ou chronique. [7]

En inhibant l'activité enzymatique des cyclo-oxygénases qui synthétisent les prostaglandines, les AINS stoppent les signes cliniques de l'inflammation précédemment décrits. Cette inhibition peut être irréversible (aspirine) ou réversible (les autres AINS). Elle explique en partie les propriétés des AINS (anti-inflammatoire, antipyrétique, antalgique et antiagrégant plaquettaire) mais aussi la plupart de leurs effets indésirables (toxicité digestive, bronchospasme...). [8] [12]

2. Les effets thérapeutiques des AINS sont étroitement liés aux rôles physiopathologiques des PG présentes de manière ubiquitaire dans l'organisme. [13]

Tableau 2 : rôles physiologiques des PG et effets thérapeutiques des AINS

Cibles	COX	Effets des prostaglandines	Effets des AINS
SNC		Elève le seuil auquel les régulations hypothermisantes se déclenchent	Antipyrétique
Douleur		+	Antalgique
Plaquettes	COX-1 seule	Via prostacycline : anti-agrégant, Via thromboxane A2 : pro-agrégant	Antiagrégant
Estomac		Inhibition de sécrétion acide et augmentation de la sécrétion de mucus	Ulcérogène
Rein		vasodilatation préglomérulaire	vasoconstriction préglomérulaire, d'où une hypoperfusion rénale entraînant une diminution des fonctions excrétrices rénales, donc rétention hydrosodée
Bronches		Bronchodilatation	Bronchoconstriction
Inflammation		Douleur, érythème, chaleur, œdème	Anti inflammatoire
Réparation tissulaire		Cicatrisation (d'un ulcère par exemple)	Favorise la survenue de perforations et de saignements digestifs
Utérus		Contraction	Retarde et diminue

			les contractions douloureuses des règles ou de l'accouchement
Canal artériel		Canal artériel ouvert	Fermeture in utero du canal artériel

3. Propriétés pharmacodynamiques triples [8]

a) Action antipyrétique

Les AINS diminuent la fièvre, quelle que soit son origine (infectieuse, inflammatoire ou néoplasique) en contrariant la synthèse des PGE2, induite par l'action de l'IL-1 sur le centre hypothalamique de la thermorégulation. Ils n'induisent pas d'hypothermie chez le sujet normal.

b) Action antalgique

Les AINS sont des antalgiques périphériques. Ils agissent au sein du foyer algogène, là où les PG jouent un rôle étiopathogénique dans la nociception.

c) Action anti-inflammatoire

Cette action est souvent intriquée avec la précédente. Les AINS agissent surtout sur la composante précoce, vasculaire de l'inflammation, responsable de la tétrade classique "douleur, rougeur, chaleur, tumeur". Elle est mise à profit au cours des accès aigus microcristallins (goutte, chondrocalcinose) et des rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde et spondylarthropathie).

NB : L'action anti-inflammatoire requiert généralement des posologies d'AINS plus élevées que celles nécessaires dans les autres variétés de douleurs ou lors d'accès fébrile. Aussi certaines spécialités d'AINS sont commercialisées à faible dose en tant qu'antalgique et/ou antipyrétique (certaines formes d'aspirine, l'ibuprofène 200 mg, le kétoprofène 25 mg).

d) Autres actions

(1) action antiagrégante

Elle est le fait de tous les AINS mais surtout de l'aspirine dont l'action sur la cyclo-oxygénase est irréversible. Or la voie de la cyclo-oxygénase conduit à la formation de TXA2 (thromboxane A2), puissant agent agrégant et vasoconstricteur. L'effet antiagrégant de l'aspirine ne requiert que de faibles doses (< 300 mg/j) et persiste environ une semaine après l'arrêt du traitement.

(2) Une action sur l'acide urique

La phénylbutazone et l'aspirine à fortes doses (≥ 4 g/j) sont uricosuriques. L'aspirine inverse cet effet et devient hyperuricémiant pour des doses inférieures à 2g/j.

B. Classifications pharmacologiques et mécanisme d'action

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens constituent une classe pharmacologique :

- homogène : de part leur propriété commune d'inhiber la synthèse des prostaglandines et donc la réaction inflammatoire qu'elle soit aiguë ou chronique,
- hétérogène : de part leurs effets pharmacodynamiques triples : antipyrétiques, antalgiques et anti inflammatoires. Plusieurs types de classifications sont décrites par les auteurs : classification pharmacologique, chimique et classification au regard de la législation (liste 1, liste 2 et hors liste c'est-à-dire dans le cadre de l'auto-médication).

Selon les auteurs, les AINS sont classés selon :

- leur structure chimique (familles des pyrazolés, des indoliques, des dérivés aryl-carboxyliques, des oxicams et les divers inclassables).
- leur type d'inhibition pharmacodynamique.
- leur point d'impact pharmacologique sur les différents types de COX.

1. Classification chimique

Le tableau 3 classe les AINS suivant leur structure chimique [14] [15] [16] :

Tableau 3 : classification des AINS suivant leur structure chimique

Famille chimique des AINS	DCI	Spécialités
AI salicylés et dérivés		<p>ASPIRINE 500mg VITAMINE C OBERLIN®, ASPIRINE UPSA®, ASPIRINE UPSA® TAMPONNEE, ASPRO®, ASPRO® 500 VITAMINE C, ASPROACCEL®, CLARAGINE®, DETOXALGINE®, ASPIRINE DU RHONE®, ASPIRISUCRE®, ASPRO®, ASPIRINE pH®</p> <p>ASPEGIC, ASPEGIC®CODEINE CATALGINE®, CATALGINE®, CARDIOSOLUPSAN®, CEPHALGAN®, KARDEGIC®, MIGPRIV®, SALIPRAN®, ACTRON®, ALKA-SELTZE®, ASPEGIC®, ASASANTINE LP®, CEPHYL®, METASPIRINE® NOVACETOL®, PRAVADUAL®, SEDASPIR®</p>
AINS arylcarboxyliques	Acéclofenac	CARTREX® cp pellic
	Acide tiaprofénique	FLANID® <u>Gé</u> , cp séc SURGAM® cp séc
	Alminoprofène	MINALFENE® cp pellic
	Diclofénac	FLECTOR® gé, sol buv, gel, tissugel VOLDAL® gé, cp gastro-resist, sol inj, suppos VOLTARÈNE® cp enr gastro-resist, sol inj, suppos VOLTARÈNE® LP cp enr, emulgel VOLTARENDOLO® cp XÉNID® <u>Gé</u> cp enr, gel
	Diclofénac + misoprostol	ARTOTEC® cp gastro-resist

	Etodolac	LODINE® cp pellic, LP cp
	Fénoprofène	NALGESIC® cp
	Flurbiprofène	ANTADYS® cp pellic CEBUTID® cp enr, gél LP
	Ibuprofène	ADVIL® 5% gel, cp enr, susp buv ANTARENE® cp pellic, <u>Gé</u> , cp pellic 400 mg, susp buv BRUFEN® cp pellic DOLGIT® crème EXPANFEN® <u>Gé</u> , cp enr GELUFENE® gel HEMAGEN tailleur® cp pellic IBUTOP® gel INTRALGIS ® gel NUROFEN® gel, cp enr, NUROFENTABS® cp NUREFLEX® LP gél, sans sucre susp buv, cp enr, cp eff SPEDIFEN® cp pell UPFEN® cp eff, cp pell
	Kétoprofène	BI-PROFENID® cp séc, pdr p perf, sol inj KETOPREFENE® gel, KETUM® gél, gel, cp pellic, LP gél et gél LP PROFENID® cp pellic gél, gel, sol inj suppos, LP cp enr à LP et gél LP TOPFENA® LP gél, LP <u>Gé</u> TOPREC® cp, sirop
	Nabumétone	NABUCOX® cp disp, cp pellic

	Naproxène	ALEVE® cp APRANAX® cp, cp pellic, cp séc, gél, susp buv, suppos NAPROSYNE® cp, suppos
AINS indoliques et dérivés	Indométacine	CHRONO-INDOCID® gél INDOCID® gél, suppos
	Sulindac	ARTHROCINE® cp séc
AINS fénamates	Morniflumate	NIFLURIL® suppos
	Acide niflumique	NIFLURIL® gél
	Acide méfénamique	PONSTYL® gel
AINS dérivés oxicams	Méloxicam	MOBIC® cp, cp séc, sol inj, suppos
	Piroxicam	BREXIN® cp eff, cp séc CYCLADOL® cp eff, cp séc FELDENE® gél, sol inj, suppos, disp cp, cp séc GELDENE® INFLACED® Gé gel, pdr eff, susp buv PROXALYOC® lyoph oral
	Ténoxiam	TILCOTIL® cp pellic séc, pdr, sol inj, suppos
AINS pyrazolés	Phénylbutazone	BUTAZOLIDINE ® cp enr
Autres AINS	Nimésulide	NEXEN® cp, gél, susp buv
Inhibiteurs sélectifs de la COX-2	Célécoxib	CELEBREX® gél
	Etoricoxib	ARCOXIA® cp
	Parécoxib	DYNASTAT® sol inj (confirmation de la commercialisation par Pfizer le 16/12/2010)

2. Classifications pharmacologiques et mécanisme d'action [2] [8] [9] [12] [17]

Les AINS sont tous des inhibiteurs de cyclo-oxygénases (COX). Mais sur le plan du mécanisme d'action, il existe deux types de classifications pharmacologiques. Ainsi, deux pourront être envisagées selon :

- le degré et le type d'inhibition pharmacodynamique,
- et selon l'inhibition préférentielle des COX.

Les AINS présentent des degrés d'inhibition pharmacodynamique différents conduisant ainsi à distinguer 3 familles de produits :

- **Les inhibiteurs compétitifs réversibles** se fixent sur le site catalytique de l'enzyme en empêchant ainsi la liaison de son substrat naturel : l'acide arachidonique. La majorité des AINS entrent dans cette catégorie.
- **Les inhibiteurs irréversibles** tels que l'indométacine, le flurbiprofène ou l'acide méfénamique produisent une inhibition enzymatique définitive. Une nouvelle synthèse protéique est nécessaire pour que réapparaisse l'activité enzymatique.
- **Les inhibiteurs compétitifs réversibles** dont l'action est liée à la capture des radicaux libres. En effet, la cyclo-oxygénase est couplée à une peroxydase pour former un complexe enzymatique : la prostaglandine endoperoxyde synthétase. Ce complexe forme la PGH₂, plaque tournante de la synthèse des prostaglandines, du thromboxane et de la prostacycline. Cette réaction nécessite la présence de radicaux libres. Si ces derniers sont fixés par des capteurs de radicaux libres (AINS dérivés phénoliques), la réaction enzymatique est bloquée. La synthèse des prostaglandines n'est donc plus possible.

En dépit d'un mode d'action commun, certains AINS ont moins d'effets indésirables que d'autres. Ces différences pourraient s'expliquer par des différences d'affinité pour les deux principales isoformes de cyclo-oxygénases: la COX-1 et la COX-2. [8].

L'inhibition plus ou moins sélective des iso-enzymes de la COX a conduit certains auteurs à répertorier les AINS selon une autre classification :

- **inhibiteurs sélectifs de COX-1** : représenté par l'aspirine à faible dose (300 mg/j), employé comme anti-agrégant à visée anti-thrombotique ;
- **AINS classiques, qui tous inhibent COX-2 et COX-1** aux doses thérapeutiques. Ils partagent 4 propriétés : activité antipyrétique, antalgique, anti-inflammatoire et inhibition des fonctions plaquettaires. Ils exposent en outre à des complications communes digestives, rénales, gynéco-obstétricales et à des réactions d'intolérance cutanéomuqueuses ;
- **inhibiteurs sélectifs de COX-2**, représentés par les coxibs (depuis le retrait du rofécoxib, seuls le célécoxib et l'étoricoxib sont disponibles en France par voie orale), qui se

démarquent des précédents par leur moindre risque ulcérogène et l'absence d'effet anti-agrégant plaquettaire. [8] (figure 2)

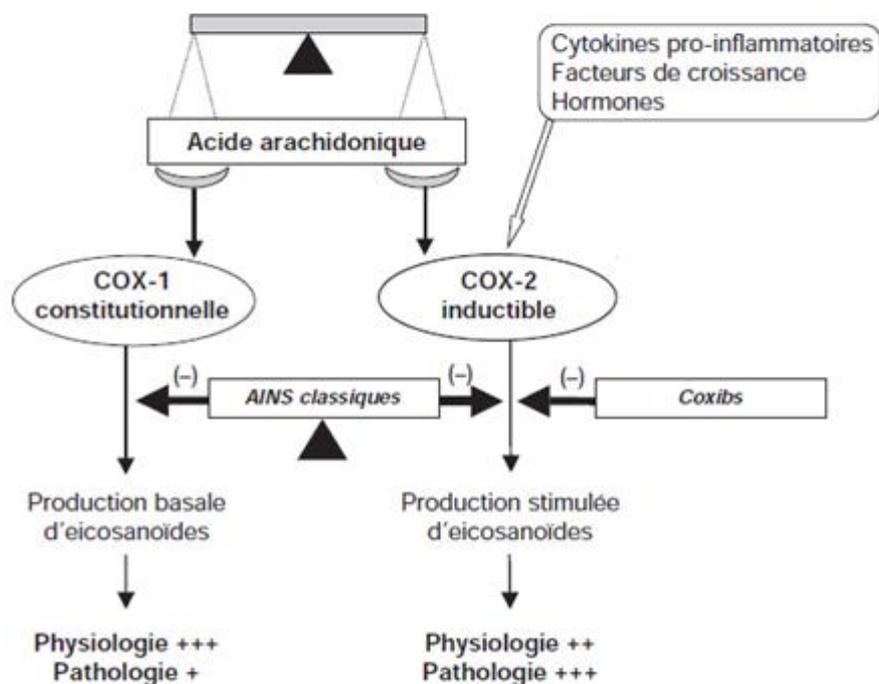


Figure 2 : les cibles d'action des AINS conventionnels et des coxibs. [8]

C'est sur cette hypothèse que se sont développés et ont été commercialisés les inhibiteurs dits «sélectifs de la COX 2 ou « coxibs ».

Les deux représentants de cette classe étaient le rofécoxib VIOXX® et le célécoxib CELEBREX®. Le rofécoxib a été retiré du marché en septembre 2004 pour une augmentation du risque d'accidents cardiovasculaires chez les malades à risque. La première question qui se pose face à cette description pharmacologique est celle de l'existence d'une réelle sélectivité vis-à-vis de ces deux isoformes enzymatiques. Celle-ci a été étudiée dans un travail portant sur le ratio du blocage COX-2/COX-1 dans des cellules transfectées par ces deux isoformes (Warner TD et coll. Proc Natl Acad Sci 1999, 96 : 7563-7568). Le résultat en est représenté sur la figure 3 suivante :

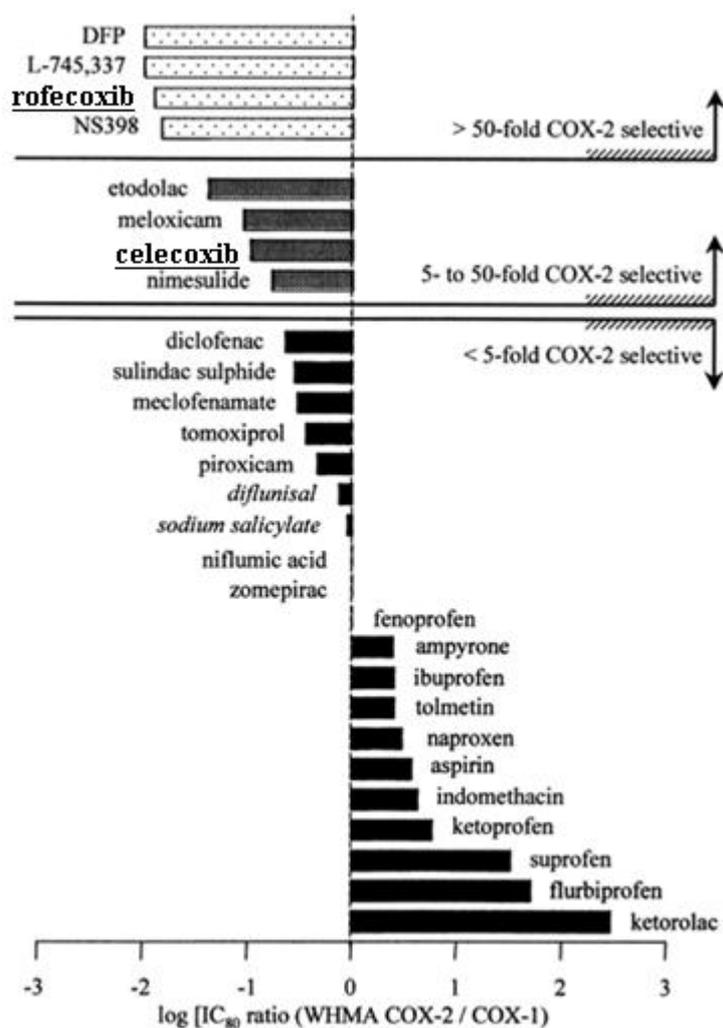


Figure 3 : sélectivité de l'affinité des AINS pour les COX

Sur ce graphique (figure 3), on peut observer que le rofécoxib est un produit très sélectif vis à vis de la COX 2 au contraire du célécoxib qui présente un profil de sélectivité très voisin à celui de produits plus anciens comme l'étodolac LODINE®, le nimésulide NEXEN® ou le méloxicam MOBIC®. [9]

C. Indications des AINS [8] [9] [12] [14] [17] [18] [19]

En dépit d'un mécanisme d'action commun, les AINS n'ont pas tous les mêmes indications thérapeutiques. Il sera considéré quatre groupes d'AINS :

1. La phénylbutazone (liste I)

Elle est réservée aux accès microcristallins et aux poussées aiguës des rhumatismes articulaires, pour une durée inférieure à 7 jours, et aux spondylarthropathies inflammatoires, après échec d'autres AINS réputés moins nocifs.

La phénylbutazone est un AINS mal toléré pouvant induire, en plus des effets indésirables classiques, des effets hématologiques (granulopénie, thrombopénie, anémie) et une toxicité hépatique.

2. Les autres AINS de la liste I

Ce groupe comporte les dérivés indoliques (indométacine et sulindac), certains arylcarboxyliques (diclofénac suppositoire, diclofénac associé au misoprostol, nabumétone ...), les dérivés oxicams (piroxicam, ténoxycam et méloxicam) et le nimésulide. Ils étendent leur domaine à la quasi-totalité de la pathologie inflammatoire, dégénérative et post-traumatique de l'appareil locomoteur et sont destinés à l'ensemble des affections rhumatologiques douloureuses ou invalidantes (rhumatismes inflammatoires aigus ou chronique, arthrose, tendinite, bursite, radiculalgies aiguës).

En 2009, l'AFSSAPS a émis un avis pour restreindre l'utilisation du piroxicam (BREXIN®, CYCLADOL®, FELDENE®, PROXALYOC®): lorsqu'un AINS est indiqué, le piroxicam ne doit être choisi qu'en seconde intention en raison de son risque d'effets indésirables gastro-intestinaux et cutanés graves. Il n'a d'intérêt clinique qu'en tant qu'AINS de seconde intention dans la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, l'arthrose symptomatique de la hanche et du genou. [afsspas] Les coxibs (celecoxib et parecoxib) intègrent cette classe et sont indiqués dans les poussées aiguës d'arthrose et dans la polyarthrite rhumatoïde. [19]

3. Les AINS de la liste II

Il s'agit de certains dérivés arylcarboxyliques (naproxène, étodalac, acide tiaprofénique, kétoprofène, l'alminoprofène, le flirbuprofène, l'ibuprofène, l'acéclofénac, le diclofénac) ainsi que les AINS fénamates (acide niflumique, morniflumate).

Ils sont indiqués, en plus des précédentes, dans les affections douloureuses ou inflammatoires d'ordre traumatologique (entorse). Ils peuvent revendiquer des indications en ORL

et stomatologie (sinusite, otite, douleur dentaire), en gynécologie (dysménorrhée primitive, ménorragie fonctionnelle), en urologie (colique néphrétique) et dans les états fébriles.

4. Les AINS hors liste

L'aspirine et l'ibuprofène 200 mg méritent une place à part : ils sont délivrés sans ordonnance ("hors liste"), et dévolus au "traitement symptomatique des affections douloureuses et/ou fébriles ». De plus l'aspirine est en pratique le seul AINS employé comme antiagrégant. Ce sont généralement des produits d'automédication.

D. Effets indésirables [2] [7] [9] [12] [17] [18]

Tous les AINS exposent virtuellement aux mêmes complications. Mais l'incidence d'un effet indésirable donné dépend de la nature de l'AINS et souvent de sa posologie ainsi que du terrain du malade et des médicaments associés. Les facteurs physiopathologiques et pharmacologiques favorisant la survenue des accidents graves constituent les principales contre-indications et précautions d'emploi des AINS. [8]

1. Effets indésirables digestifs

Ils sont les plus fréquents (15 à 25 %). [8]

Il faut distinguer :

- les manifestations fonctionnelles (dyspepsie, gastralgies, nausées) : fréquentes et rapidement résolutive à l'arrêt du produit. Elles sont mal corrélées à l'existence de lésions de la muqueuse gastroduodénale;
- les ulcères gastroduodénaux découverts lors d'examens endoscopiques : plus fréquents avec les AINS classiques qu'avec les COX-2, mais asymptomatiques dans la moitié des cas;
- l'ulcère symptomatique, simple ou compliqué (hémorragie digestive, perforation), de survenue parfois précoce, dont on déplore 2 à 4 cas pour 100 patients-années avec les AINS classiques. Les principales circonstances prédisposantes sont une posologie élevée d'AINS, le grand âge, un ulcère évolutif ou ancien, la prise concomitante d'un anticoagulant, d'un corticoïde ou d'un autre AINS, y compris de l'aspirine à dose anti-agrégante.

2. Réactions cutanéomuqueuses

Ce sont les deuxièmes complications par ordre de fréquence (5 à 29 %). Elles sont variées et non spécifiques, un même AINS pouvant donner des manifestations très diverses. Cette grande variété clinique suggère des mécanismes différents : immuno-allergique, toxique, pharmacologique, idiosyncrasique dont le syndrome de Widal (asthme, polyposé naso-sinusienne, asthme à l'aspirine et autres AINS) est la forme la plus caractéristique. C'est le mécanisme d'action des AINS qui joue un rôle d'où l'éventualité de réactions croisées entre AINS sans parenté chimique.

- Manifestations mineures : urticaire, prurit, purpura, éruption maculo-papuleuse et morbilliforme peuvent se voir avec tous les AINS. Ces troubles bénins et régressifs à l'arrêt du traitement, s'observent surtout avec l'indométacine, les fénamates et les propioniques.
- Manifestations majeures : des dermatoses bulleuses graves mais exceptionnelles (syndromes de Lyell, de Stevens-Johnson, érythème polymorphe) peuvent survenir en particulier avec la phénylbutazone et les oxicams.

Localement, les suppositoires peuvent induire des brûlures rectales (anorectites).

3. Complications hématologiques

Les troubles de l'hémostase sont surtout le fait de l'aspirine, même à faible dose.

Les accidents cytotoxiques s'observent surtout avec les pyrazolés. Il peut s'agir d'effets secondaires bénins, dépistés par des contrôles hématologiques (anémie, leucopénie, thrombopénie) ou d'accidents graves, heureusement rares, mais souvent imprévisibles avec une évolution parfois mortelle (anémie hémolytique, agranulocytose, aplasie médullaire mortelle dans 50 % des cas).

4. Complications rénales

Les plus communes sont précoces, dose-dépendantes et consécutives à l'inhibition des COX rénales :

- rétention hydro-sodée.

Elle est due à une diminution du débit de la filtration glomérulaire consécutive à une hypoperfusion rénale. Cette hypoperfusion est secondaire à la vasoconstriction préglomérulaire qui est le résultat de l'action inhibitrice des AINS au niveau des prostaglandines rénales. Cette

rétenion hydro-sodée se traduit par des œdèmes des membres inférieurs, une augmentation de la pression artérielle ou la décompensation d'une cardiopathie congestive ;

- insuffisance rénale aiguë.

Elle est inaugurée par une oligurie réversible à l'arrêt de l'AINS. Sa survenue est favorisée par une hypoperfusion rénale préalable (néphropathie, déshydratation, diurétiques, etc.). La prise d'IEC (inhibiteur de l'enzyme de conversion) ou d'antagonistes de l'angiotensine II associée à la prise d'AINS aggravent cette insuffisance rénale en provoquant une vasodilatation en post glomérulaire.

5. Complications vasculaires

Tous les AINS semblent susceptibles de favoriser les accidents thrombotiques (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) par le biais d'une augmentation de la pression artérielle systolique.

6. Complications neurologiques

Elles sont presque exclusivement le fait de l'indométacine avec laquelle on observe dans 20 % des cas : des céphalées à caractère pulsatile, des vertiges, des pertes de connaissance et des confusions.

En cas de surdosage aux salicylés, l'apparition d'acouphène est fréquemment observée.

Tous ces effets se voient pour des doses élevées, peuvent disparaître lors de la simple réduction de posologie et ne laissent aucune séquelle à l'arrêt du traitement.

7. Complications gynéco-obstétricales

En inhibant COX-2, les AINS exercent une activité tocolytique et exposent le fœtus à une fermeture prématurée du canal artériel et à une insuffisance rénale à partir du sixième mois de grossesse.

8. Autres effets indésirables

Enfin les AINS pourraient :

- aggraver une infection non contrôlée par l'antibiothérapie,

- allonger la durée de la grossesse et du travail,
- favoriser les hémorragies du post-partum et du nouveau-né,
- entraîner une hypothyroïdie (pyrazolés) [8]

E. Existe-t-il avec les coxibs un rapport bénéfique/risque meilleur qu'avec les AINS conventionnels ? [20]

Parallèlement à la commercialisation des premiers coxibs, des publications ont fait penser que la réduction du risque de lésions gastro-intestinales serait moins importante que ce que laissaient supposer les études ayant conduit à l'AMM. [21] [22]

En effet, la sélectivité des coxibs pour la COX-2 devrait théoriquement réduire ce risque. Mais il faut rappeler que cette sélectivité pour la COX-2 est une notion relative : *in vitro*, elle dépend de la nature de la molécule et de la dose ; en clinique, s'y ajoutent d'autres paramètres tels que les caractéristiques pharmacocinétiques et la susceptibilité individuelle du patient. [20] [23]

Voici les résultats de la réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque :

1. Risque digestif [20] [24] [25]

L'utilisation des coxibs expose, de manière dose-dépendante, aux mêmes types d'effets indésirables gastro-intestinaux, parfois graves (ulcères, perforations, hémorragies), que les AINS conventionnels.

D'un point de vue quantitatif, l'avantage des coxibs sur les AINS conventionnels n'apparaît pas constant, d'après les données disponibles. Pour le célécoxib, ces données sont en faveur d'un avantage par rapport au naproxène, mais la sécurité gastro-intestinale concernant les ulcères compliqués est similaire à celle de l'ibuprofène et du diclofénac (quant au rofécoxib, il présente un avantage gastro-intestinal par rapport au naproxène et, dans une moindre mesure, par rapport au diclofénac et à l'ibuprofène). Il est toutefois difficile d'extrapoler les résultats obtenus avec ces comparateurs à l'ensemble des AINS conventionnels ; d'une part, parce le risque relatif d'effets indésirables digestifs varie considérablement entre deux AINS conventionnels (dans un rapport qui peut aller de un à dix) et, d'autre part, parce qu'il dépend aussi des doses utilisées.

Comme pour les autres AINS, le risque de complications digestives avec les coxibs est plus élevé chez les patients présentant un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : âge avancé, prise

concomitante d'un autre AINS ou d'aspirine (même à faibles doses), antécédents de lésions gastro-intestinales.

2. Risque cardiovasculaire [20]

Certaines données pré-cliniques suggèrent la possibilité d'une augmentation du risque cardiovasculaire, en particulier de survenue d'infarctus du myocarde ; cependant, en clinique, des résultats contradictoires ont souvent été observés. Au total, on ne peut pas exclure que les coxibs augmentent le risque cardiovasculaire, par rapport aux AINS conventionnels.

Comme les AINS conventionnels, les coxibs peuvent augmenter la pression sanguine artérielle chez certains patients (notamment en cas d'altération de la fonction rénale ou de prise de médicaments antihypertenseurs).

3. Risque cutané [20] [26] [27]

Les coxibs, comme les AINS conventionnels, peuvent être la cause de réactions cutanées très rares, mais graves, à type de syndromes de Lyell ou de Stevens-Johnson.

En ce qui concerne le célécoxib, les études cliniques pré- et post-AMM montrent que le risque de réactions à type d'éruptions cutanées pourrait être plus élevé qu'avec les autres AINS.

4. Conclusion

Les nouveaux AINS (coxibs, inhibiteurs de la COX-2) sont dans la pratique clinique actuelle, surtout utilisés en rhumatologie, mais ils n'apportent pas d'avantage notable quant à la survenue d'effets secondaires comparés aux autres AINS. [6]

Sur la base de l'ensemble des données disponibles à ce jour, la sécurité d'emploi des coxibs n'est pas remise en cause dans les indications qui ont été approuvées par l'AMM, tout en sachant qu'ils exposent, qualitativement, aux mêmes risques d'effets indésirables que les AINS conventionnels.

En conséquence, les recommandations de bon usage des AINS s'appliquent également aux coxibs. [20]

F. Modalités de prescription des AINS : références médicales opposables des AINS publiés au JO (journal officiel) du 12 juillet 1998 [8]

1. Il n'y a pas lieu de poursuivre un traitement par un AINS lors des rémissions complètes des rhumatismes inflammatoires chroniques et en dehors des périodes douloureuses dans les rhumatismes dégénératifs.
2. Il n'y a pas lieu de poursuivre un traitement par un AINS au-delà d'une période d'une à deux semaines et sans une réévaluation clinique dans les lombalgies aiguës et/ou lombosciatalgies aiguës et dans les rhumatismes abarticulaires en poussée.
3. Il n'y a pas lieu d'associer un anti-ulcéreux (sauf indication contraire de l'AMM du produit) au traitement par un AINS sauf chez les sujets à risque digestif pour lesquels cette association constitue l'une des précautions possibles.
4. Il n'y a pas lieu, car dangereux, de prescrire un AINS à partir du 6^e mois de la grossesse, sauf indications obstétricales précises.
5. Il n'y a pas lieu de prescrire un AINS à des doses supérieures aux doses recommandées.
6. Il n'y a pas lieu de prescrire un AINS par voie intra-musculaire (ni plus efficace, ni moins toxique) au-delà des tout premiers jours de traitement, la voie orale prenant le relais.
7. Il n'y a pas lieu d'associer un AINS par voie générale à l'aspirine prise à dose supérieures à 500 mg/jour ou de l'associer à un autre AINS, même à doses antalgiques.
8. Il n'y a pas lieu, car généralement déconseillé en raison du risque hémorragique, de prescrire un AINS chez un patient sous antivitamine K, ou sous héparine ou ticlopidine.
9. Il n'y a pas lieu, particulièrement chez le sujet âgé, en raison du risque d'insuffisance rénale aiguë, de prescrire un AINS chez un patient recevant un traitement conjoint IEC-diurétiques, sans prendre les précautions nécessaires.
10. Il n'y a pas lieu d'associer un traitement AINS à la corticothérapie, sauf dans certaines maladies inflammatoires systémiques évolutives (cas résistants de polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, angéites nécrosantes...).

G. Conclusion

Les AINS représentent une classe thérapeutique de choix pour les patients, dans le cadre de l'automédication, pour traiter une douleur. Or c'est une classe thérapeutique douée de nombreux

effets indésirables dont la prescription ou le conseil doit se faire selon les recommandations médicales opposables et doit tenir compte des antécédents, des symptômes présentés par le patient.

Une douleur est un signe clinique de réaction inflammatoire qui elle-même, peut être secondaire à plusieurs causes décrites précédemment. Les infections bactériennes représentent souvent une cause de réaction inflammatoire.

III. SEPSIS

A. Introduction

Le Sepsis se définit comme l'association d'une réponse inflammatoire systémique à une infection documentée. Ce Sepsis est dit sévère lorsqu'il s'associe à une défaillance d'organe. On parle de choc septique devant une hypotension résistante à une expansion vasculaire adéquat, nécessitant l'instauration d'un support vasopresseur. [28]

Aux USA, il représente la première cause de mortalité dans les services de réanimation non cardiologiques. Plus de 750 000 cas de Sepsis sévère par an y sont décrits et plus de 500 patients en meurent tous les jours. [29] [30]

L'incidence est en perpétuelle augmentation depuis le début des années 80 : 100 pour 100 000 habitants en 1979 contre presque 280 pour 100 000 habitants en 2000, soit une augmentation de 8,7 % par an. [31]

Il s'agit d'un véritable problème de santé publique puisqu'on estime que 2 % des hospitalisations sont le fait d'infections graves. Un patient sur dix, hospitalisé pour infection, va évoluer vers le Sepsis sévère ; 3 % des Sepsis sévères vont progresser vers le choc septique. Le choc septique correspond à 10 % des admissions en réanimation, dont la moitié à partir des services d'urgence. [31] [32]

B. Définitions

Le terme « Sepsis » a longtemps été utilisé de façon interchangeable, par les investigateurs, avec ceux de « bactériémie », « Sepsis sévère » ou même « choc septique ». [33] Ceci conduisait à une source de confusion quant à l'interprétation des résultats des études cliniques. [34]

En 1992, un groupe d'experts de l'ACCP/SCCM (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine) publiait un consensus concernant la définition du Sepsis. [28] L'objectif était de conférer une plus grande homogénéité aux résultats des études cliniques et d'en faciliter l'interprétation. [35]

1. Infection

L'infection se définit comme un phénomène microbien caractérisé par une réponse inflammatoire à la présence de micro-organismes (virus, bactérie, parasite ou champignon) ou à leur passage à l'intérieur de tissus normalement stériles. Le diagnostic d'infection s'établit à partir de l'histoire clinique, des symptômes ainsi que des examens cliniques et biologiques. [33]

Bactériémie et septicémie : termes abandonnés

La bactériémie est la présence de bactéries viables dans le sang.

Le terme septicémie, difficile à distinguer du précédent, n'est plus retenu.

2. Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (SRIS)

Ce syndrome est la réponse normale de l'organisme secondaire à une agression sévère qu'elle soit septique ou non. [35] Il est vrai qu'une réponse similaire, voire identique, peut apparaître en l'absence d'infection (pancréatite, polytraumatisme, choc hémorragique, hypoxémique sévère...). [34]

3. Sepsis

C'est la réponse inflammatoire systémique à une infection. [35] Les critères diagnostiques sont les mêmes que ceux du SRIS, qui est dans ce cas, la conséquence d'une infection documentée.

Malgré une classification redéfinissant le Sepsis en tant que stade évolutif (SRIS associé à une infection), il peut être utilisé, à défaut, pour décrire un syndrome global d'état infectieux (quelque soit son stade évolutif).

4. Sepsis sévère

Il s'agit d'un Sepsis associé à une défaillance d'organe, une hypoperfusion tissulaire (acidose lactique) ou une hypotension artérielle.

Les défaillances d'organe ont été définies initialement par Knaus en 1985 et sont actuellement plus larges, redéfinies par la conférence de consensus d'experts de l'ACCP/SCCM [28] [37] et sont résumées dans la figure 4.

L'association de différentes défaillances d'organes définit le syndrome de défaillance multiviscérale.

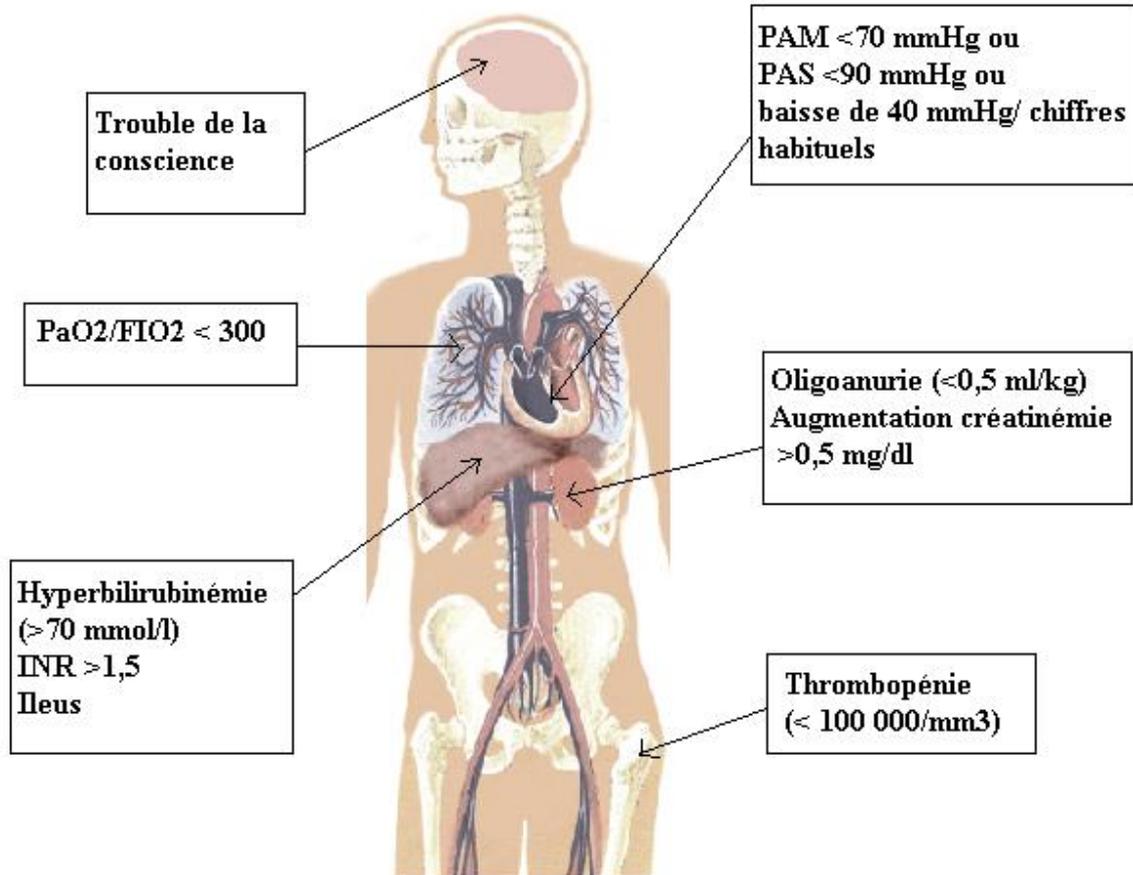


Figure 4: Défaillance d'organe selon la Conférence de Consensus de l'ACCP/SCCM

5. Choc septique

Le choc septique est un Sepsis sévère associé à une hypotension artérielle résistante à une expansion volémique apparemment bien conduite, et à des anomalies de perfusion régionale nécessitant le recours à un support catécholaminergique. [37]

Ces définitions, bien qu'imparfaites et non encore validées, n'en sont pas moins utiles pour schématiser l'évolution et la gravité du processus infectieux et pour standardiser les protocoles de recherche clinique. [34]

Si l'expression clinique reste peu modifiée, les progrès récents concernant la physiopathologie permettent d'espérer de nouvelles possibilités thérapeutiques. Ces notions récentes de physiopathologie constituent ainsi un chapitre important de cette mise au point. [34]

C. Physiopathologie du Sepsis

Le choc septique peut être classé parmi les états de choc de type distributifs ce qui signifie que les apports en oxygène sont le plus souvent normaux, mais que c'est la distribution au sein des tissus et son extraction qui sont anormales. [39] [40]

La physiopathologie du choc septique est complexe. Le dogme initial est que le Sepsis correspond à un excès d'inflammation systémique orchestré et « auto-entretenu » par une cascade cytokinique [41] [42] : c'est le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS).

Parallèlement à cet excès d'inflammation, un mécanisme endogène de rétrocontrôle « anti-inflammatoire » contribue à limiter le processus inflammatoire : c'est le CARS (Compensatory Anti-inflammatory Response).

Le déclenchement de la réaction inflammatoire est lié à la rencontre entre les cellules du système immunitaire de l'hôte et les molécules du micro-organisme agresseurs, PAMPs (endotoxine, LPS, exotoxines, ...).

A l'origine, cette inflammation se localisant au foyer infecté se traduit par la production de médiateurs pro-inflammatoires (IL-1 et TNF- α). L'ensemble de ces médiateurs vont avoir une action « systémique » ce qui va entraîner une réaction anti-infectieuse systémique.

Parallèlement, une cascade de médiateurs anti-inflammatoires (IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β , IFN- α) tend à réguler ce processus inflammatoire. [43]

Par conséquent, le Sepsis peut être comparé à une «balance inflammatoire», avec une phase dite pro-inflammatoire et une phase de rétrocontrôle endogène «compensatrice» anti-inflammatoire. (Figure 5)

Ce processus complexe est orchestré par les cytokines, jouant un rôle majeur dans l'entretien et l'amplification de la boucle inflammatoire, mais aussi pour en réguler l'intensité (cytokines anti-inflammatoires).

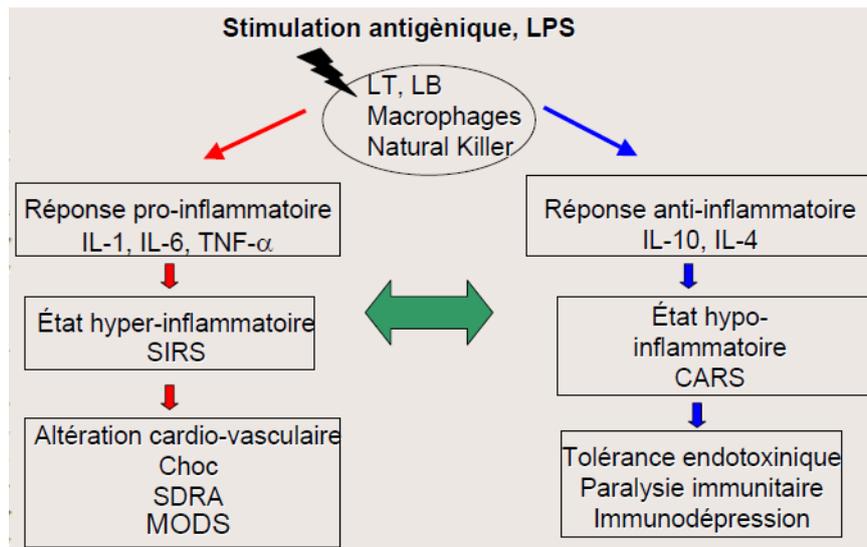


Figure 5 : balance inflammatoire au cours du Sepsis

1. Le Sepsis : un véritable volcan cytokinique

Les cytokines impliquées dans cette balance inflammatoire peuvent être classées en quatre groupes (figure 6) :

- Les cytokines « précoces », qui contribuent à l'initiation et à l'amplification de la réponse inflammatoire essentiellement, IL-1, TNF- α et IL-8.
- Les cytokines induites par les cytokines précoces (IL-1) : IL-6, IL-11.
- Les cytokines anti-inflammatoires impliquées dans le CARS : IL-10, IL-4, IL-13.
- Les récepteurs solubles et les récepteurs antagonistes des cytokines permettant également une régulation de la réponse inflammatoire : récepteurs solubles du TNF, antagonistes du récepteur à l'IL-1... [44]

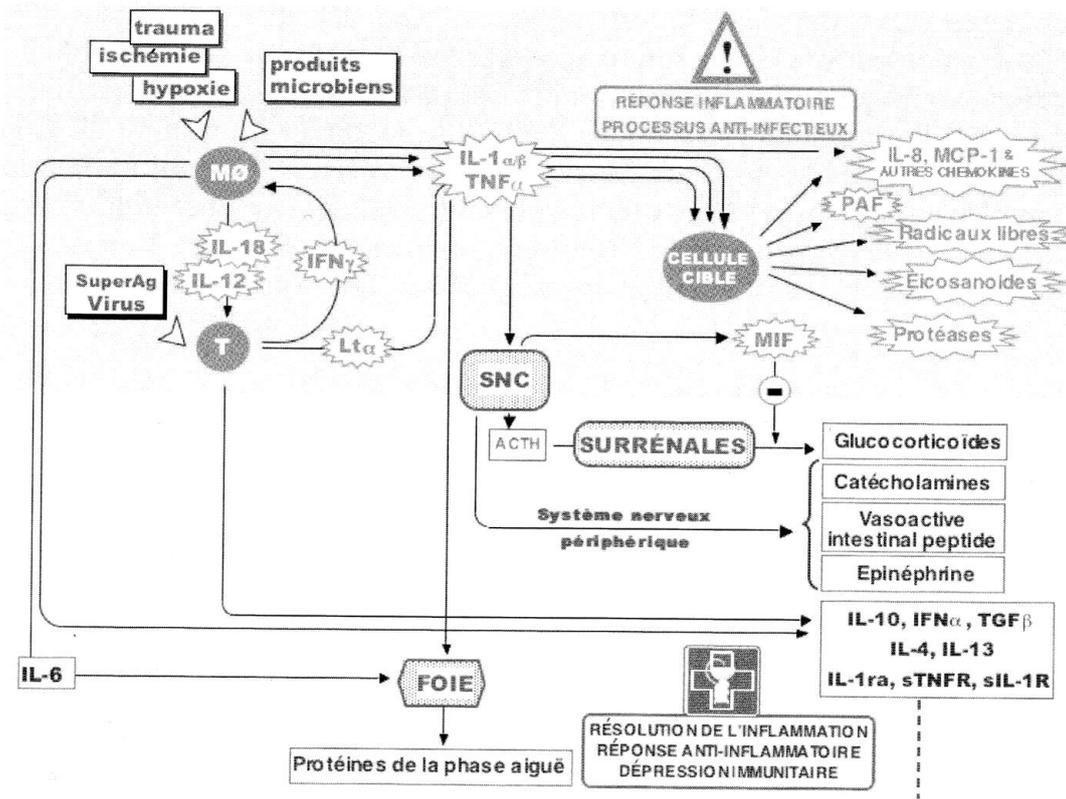


Figure 6 : cascade cytokinique au cours du Sepsis

2. Activation systémique de l'inflammation : un phénomène non contrôlé

Le rôle de cette réponse inflammatoire est d'optimiser la réponse anti-infectieuse [41].

La surproduction permanente de cytokines pro-inflammatoires est à l'origine du SRIS.

Au cours de ce syndrome de réponse inflammatoire systémique, une production endogène excessive de médiateurs de l'inflammation conduit à l'activation en cascade de nombreux systèmes responsables de lésions tissulaires.

Le *tumor necrosis factor* TNF- α et l'interleukine 1 (IL-1) jouent un rôle majeur dans l'orchestration de l'inflammation. Ces cytokines auto-entretiennent et amplifient la boucle inflammatoire et sont majoritairement responsables du « choc » et de la défaillance multiviscérale. [38] (Figure 7)

3. Mécanisme de contrôle « endogène » : cascade inflammatoire limitée par une réponse anti-inflammatoire

Parallèlement à cette réponse inflammatoire « excessive », des mécanismes endogènes anti-inflammatoires vont se développer et concourir paradoxalement à une immunosuppression relative. [41] L'intensité de la réaction inflammatoire systémique sera donc limitée par de multiples mécanismes anti-inflammatoires (IL-10, IL-4, IL-13). [35]

En effet, une altération de la réponse immunitaire est observée chez les patients, phénomènes que R. Bone [45] désigna sous l'acronyme CARS, pour Compensatory Anti-inflammatory Response. Elle est la résultante de la mise en place des éléments de la réponse anti-inflammatoire, afin de limiter la réponse inflammatoire. Ces deux événements sont souvent présentés schématiquement de façon successive alors qu'il n'en est rien et que les deux phases se produisent de manière concomitante et coexistent chez les patients. (Figure 9) [38].

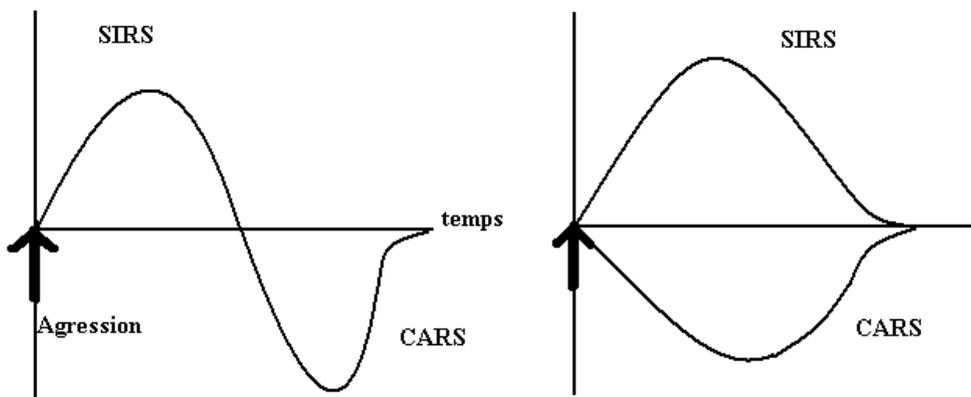


Figure 9 : coexistence des réponses inflammatoire et anti-inflammatoire au cours du Sepsis. [38]

4. Analyse des résultats de plusieurs études de la littérature concernant l'administration d'AINS dans le Sepsis

L'indication des molécules anti inflammatoires dans le choc septique/Sepsis sévère afin de contrôler cette hyper-inflammation a été étudiée.

a) Etudes rapportant un effet bénéfique des AINS dans le Sepsis

Des essais cliniques ont été menés chez l'animal, dont l'objectif était d'évaluer l'impact de l'ibuprofène sur l'évolution du Sepsis. Les résultats de ces études ont montré que l'ibuprofène aurait un effet bénéfique dans la durée de survie. [46] [47] [48]

Il permettrait une diminution des complications multiviscérales du Sepsis, notamment sur la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, et sur la tension artérielle (troubles hémodynamiques). Ils n'ont pas entraîné d'effet sur la température, la coagulation [47].

D'autre part, toujours sur les modèles expérimentaux animaux certaines études ont conclu que les AINS diminuaient les effets indésirables de l'injection intraveineuse de TNF-recombinant et d'IL-1 responsable de la cascade des cytokines au cours du SRIS [49].

Un essai thérapeutique de phase III randomisé multicentrique Nord Américain mené dans les années 1990 et incluant 455 patients, présentant les critères de choc septique ou de Sepsis, a permis de conclure que dans le sous-groupe de patients atteints de « choc septique hypothermique », l'ibuprofène diminuait la mortalité de 36% (90% de mortalité dans le groupe traité par placebo contre 54% de mortalité dans le groupe ibuprofène) [48].

b) Etudes rapportant un effet non bénéfique des AINS dans le Sepsis

En revanche des études portant sur des modèles expérimentaux de choc septique (péritonite à Gram négatif [E. Coli] chez le rat et le porc), ont permis d'analyser l'effet de l'ibuprofène sur la concentration de cytokines inflammatoires. Il a été mis en évidence que l'inhibition du TNF- α (cytokine impliquée majoritairement dans l'amplification de la réponse inflammatoire systémique et dans le syndrome de défaillance multi-viscérale) par l'ibuprofène n'était pas significative [51]. L'hypothèse avancée était que les prostaglandines auraient un rôle protecteur dans le Sepsis [51]. Par ailleurs, dans ces études l'ibuprofène ne modifiait pas la survie [52].

Une étude multicentrique randomisée en double aveugle étudiant les effets de l'ibuprofène sur des patients avec un Sepsis sévère a conclu que le traitement par ibuprofène réduisait les concentrations de prostaglandines et de thromboxanes ainsi que la fièvre et la tachycardie, mais ne prévenait pas le développement du choc septique et n'améliorait pas la survie [50].

Par contre d'autres études chez l'homme ont affirmé que les AINS augmentaient la production de TNF- α (taux de TNF 4 à 10 fois plus élevé que la normale) [53] [54].

Enfin, le lien de causalité entre les AINS et les médiateurs impliqués dans le Sepsis est quelque peu paradoxal. D'une part, ils augmentent la production de cytokines inflammatoires (IL-1 et TNF) et d'autre part, ils atténuent les effets de prostaglandines (Figure 10).

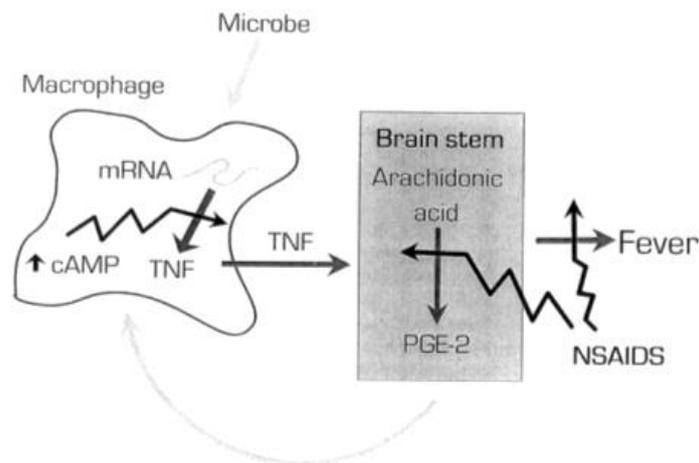


Figure 10 : inhibition par les AINS du rétrocontrôle négatif du PGE-2 sur les monocytes (d'où une augmentation du TNF) [49]

En résumé, les AINS ont été largement utilisés pour moduler la réponse inflammatoire systémique dans de multiples indications.

Cependant, compte tenu de la dérégulation entraînée par ces médicaments sur le métabolisme des prostaglandines et des cytokines responsables de la réponse inflammatoire systémique, il apparaît possible qu'ils favorisent une prédisposition des patients, traités par AINS, à un choc et une défaillance multiviscérale. [49]

D. Conclusion

Le Sepsis reste un véritable problème de santé publique avec des implications économiques majeures. Aux Etats -Unis, la prise en charge du Sepsis représente plus de 17 milliards de dollars.

La complexité de la physiopathologie du Sepsis rend artificielle la proposition d'un schéma unique, mais elle bénéficie, de part les études cliniques, d'une connaissance actuelle meilleure. Les interventions thérapeutiques visent à moduler la réponse systémique et ont le plus souvent été mise en défaut [41] [49], en particulier celles dirigées sur la régulation des phénomènes inflammatoires en enrayant la cascade cytokinique.

IV. LES AINS, FACTEURS DE RISQUE D'AGGRAVATION DES INFECTIONS BACTERIENNES ?

Au cours des infections bactériennes, la prescription ou l'automédication par AINS est fréquente, en tant que médicaments antipyrétiques ou antalgiques. Un certain nombre de rapports de cas concernant les patients admis dans les unités de soins intensifs ou de réanimation ont suggéré que l'utilisation d'AINS augmente la gravité des infections bactériennes et peut conduire à un choc septique et à une défaillance multiviscérale. En effet, des auteurs ont décrit des infections mortelles liées à leur utilisation, comme lors d'infections à staphylocoques, ou à streptocoques et surtout les fasciites nécrosantes. [55]

La participation des AINS dans l'aggravation des infections bactériennes est un sujet de controverse : un certain nombre d'auteurs ont démontré, en revanche, que les AINS ont un effet bénéfique au cours du Sepsis, et que l'inhibition de l'activité des cyclo-oxygénases améliore la survie et réduit les anomalies physiologiques causés par un Sepsis. Mais d'autres observations rapportent que la prise d'AINS pourrait être considérée comme un facteur de risque possible de l'évolution d'une infection bactérienne vers une forme invasive ou un choc septique. Plusieurs hypothèses sont évoquées par les scientifiques :

- les AINS retardent la prescription d'un traitement antibiotique efficace, car ils masquent la progression de la maladie, en supprimant la réponse inflammatoire induite par l'infection. Il s'agit d'une considération très importante, parce que le retard dans le diagnostic et, par conséquent dans l'administration d'une antibiothérapie efficace a été récemment démontré comme étant l'un des principaux facteurs de risque de mortalité.
- d'autre part, ces médicaments peuvent prédisposer à des infections bactériennes sévères car ils inhibent l'adhésion leucocytaire, la phagocytose et l'activité bactéricide in vitro.
- en outre, parce que les AINS ont tendance à augmenter la production de cytokines inflammatoires dans les études animales et humaines, et parce que le taux de mortalité dans les cas de Sepsis est fortement corrélé à une valeur haute d'interleukine-1 et de facteur de nécrose tumorale- α . [55]

Le pharmacien est, régulièrement, un des premiers professionnels de santé de recours pour les patients présentant des signes cliniques aussi banals que fréquents, comme la fièvre et la douleur, et qui peuvent être les premiers signes d'appel d'une infection.

Dans le cadre du conseil à l'officine, est-ce que ce potentiel effet indésirable dit « immunomodulateur » ou « immunosuppresseur » des AINS (molécules en vente libre, annexe 1) est connu et bien pris en compte par le pharmacien lors de la délivrance ?

V. ETUDE : CONNAISSANCE PAR LES PHARMACIENS D'OFFICINE DES AINS COMME FACTEURS DE RISQUE DANS L'AGGRAVATION DE L'EVOLUTION D'UNE INFECTION BACTERIENNE

A. Introduction

Les AINS sont une des classes thérapeutiques les plus utilisées, que ce soit dans le contexte de la prescription médicale, ou de l'automédication.

En effet, plus de 300 millions de personnes dans le monde prennent des AINS. Pour 30 millions de patients, la prise de ces médicaments est quotidienne. A ce jour, l'analyse rétrospective de certains dossiers de patients présentant un Sepsis ainsi que certaines études scientifiques tendent à démontrer que les AINS pourraient être considérés comme facteurs de risque d'aggravation des infections bactériennes.

L'objectif de l'étude est de sonder le niveau de connaissance des pharmaciens d'officine par rapport aux effets indésirables provoqués par les AINS et plus particulièrement, dans le domaine de l'infectiologie en tant que facteurs de risque d'aggravation dans l'évolution des infections bactériennes.

B. Matériel et méthode

Un minimum de trente pharmaciens d'officine répondant de façon complète au questionnaire a été choisi de manière arbitraire.

Les pharmaciens sont choisis au hasard parmi les villes de Brive-la-Gaillarde (ville non universitaire de la Corrèze, 19) et Limoges (ville universitaire de la Haute-Vienne, 87).

Ils ont été contactés directement sur leur lieu de travail : soit par appels téléphoniques (deux tentatives si non joignables au premier essai), soit par rencontre physique. Un formulaire de six questions leur a été soumis. Ce formulaire de questions était établi de sorte que le temps à consacrer à l'étude ne devait pas excéder plus de deux minutes. Ce dernier a été testé au préalable sur cinq personnes (trois étudiants en sixième année de pharmacie, un interne en médecine et un pharmacien d'officine) afin de valider sa compréhension, sa durée et si les réponses attendues étaient bien appropriées aux questions.

Les réponses devaient faire suite à chaque question posée, sans délai de réflexion important et sans support d'information. Voici les six questions du formulaire :

Question 1 : Quel âge avez-vous ?

Les âges étaient demandés par tranche d'âge : 20-30 ans, 30-40 ans, 40-50 ans, 50-60 ans.

Question 2 : Combien de temps par mois, consacrez-vous à la formation continue (revue scientifique, formation conventionnelle continue, congrès...)?

Un ordre de grandeur de temps était demandé : aucun, une heure ou plus de deux heures par mois.

Question 3 : Lorsque vous dispensez des AINS en vente libre, savez-vous pour quelles indications vous les délivrez ?

Réponse fermée attendue : oui/non.

Question 4 : Vérifiez-vous l'absence de contre-indications ? Si oui, la(les)quelle(s) ?

Réponse ouverte attendue (citations de trois contre indications maximum).

Question 5 : Un homme de 35 ans, sans antécédent, se présente à vous avec un tableau d'angine et une fièvre à 40°C depuis 24 heures. Parmi les conseils que vous lui donneriez, lui conseillerez-vous la prise d'AINS ?

Quatre réponses étaient possibles : oui/non/oui après échec du paracétamol/ avis médical avant toute délivrance.

Question 6 : Avez-vous la notion que les AINS pourraient être un facteur d'aggravation dans l'évolution des infections bactériennes ?

Réponse fermée attendue : oui/non.

L'ensemble des résultats était colligé de façon brute puis transformé en pourcentages.

C. Résultats

Cette étude épidémiologique et descriptive a recensé trente trois pharmaciens d'officine sur deux villes de départements différents. Vingt neuf étaient des femmes. L'étude s'est déroulée au cours des mois de juin et décembre 2010.

Parmi les trente trois pharmaciens, treize étaient de Limoges. Ils étaient contactés directement sur le lieu de travail. Vingt étaient de Brive et ont été contactés par appels téléphoniques.

Trente pharmaciens ont répondu de manière complète à l'étude.

Trois ont refusé d'y répondre. Les motifs de ces refus étaient : pour l'un, un manque de temps à consacrer à l'étude; pour le deuxième, aucun intérêt à y répondre ; pour le troisième, aucun motif n'a été retenu. Les trois pharmaciens non répondants étaient âgés respectivement de cinquante cinq ans (deux cas à Brive-la-Gaillarde) et quarante sept ans (1 cas à Limoges).

Le taux de réponse à l'étude est donc de 90,9%, soit moins de 10% de non réponders (ou perdus de vue).

Résultats à la question 1 :

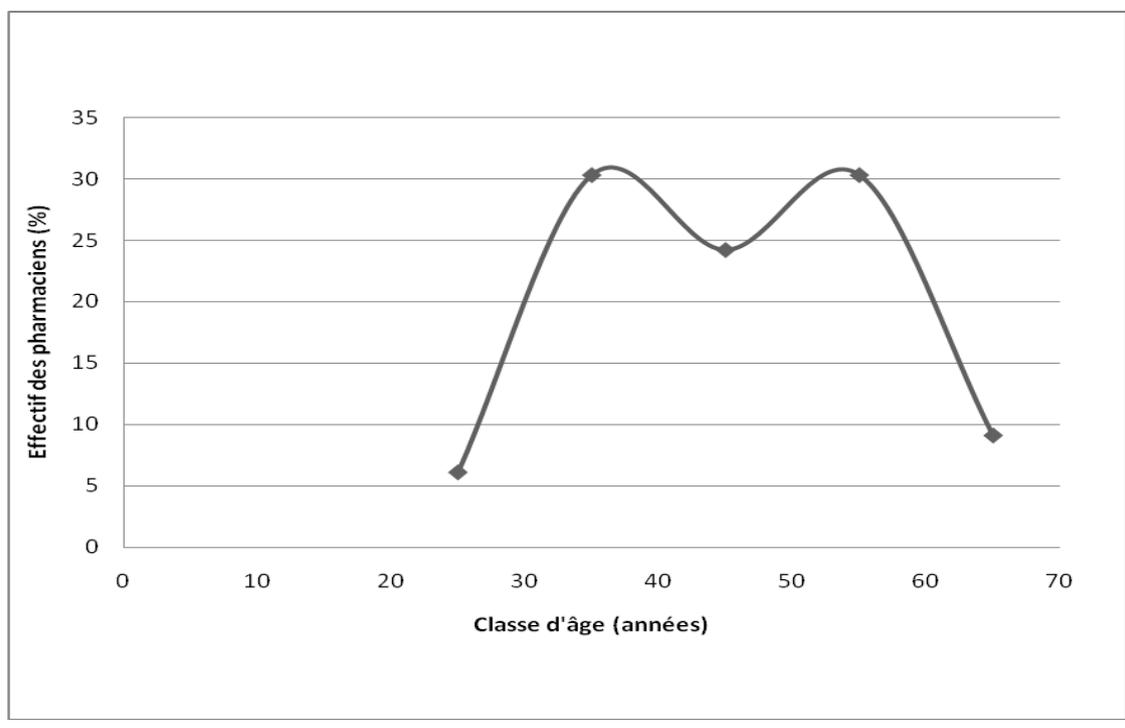


Figure 11 : Répartition des pharmaciens interrogés selon leur âge

Dans l'étude, la moyenne d'âge des pharmaciens interrogés était de 44,5 ans (médiane = 45 ans). Comme le montre la courbe 1, deux tranches d'âge de pharmaciens interrogés prédominent : 30,3 % faisaient partie de la tranche d'âge de trente-quarante ans et 30,3% faisaient partie de la tranche de cinquante-soixante ans.

Résultats à la question 2 :

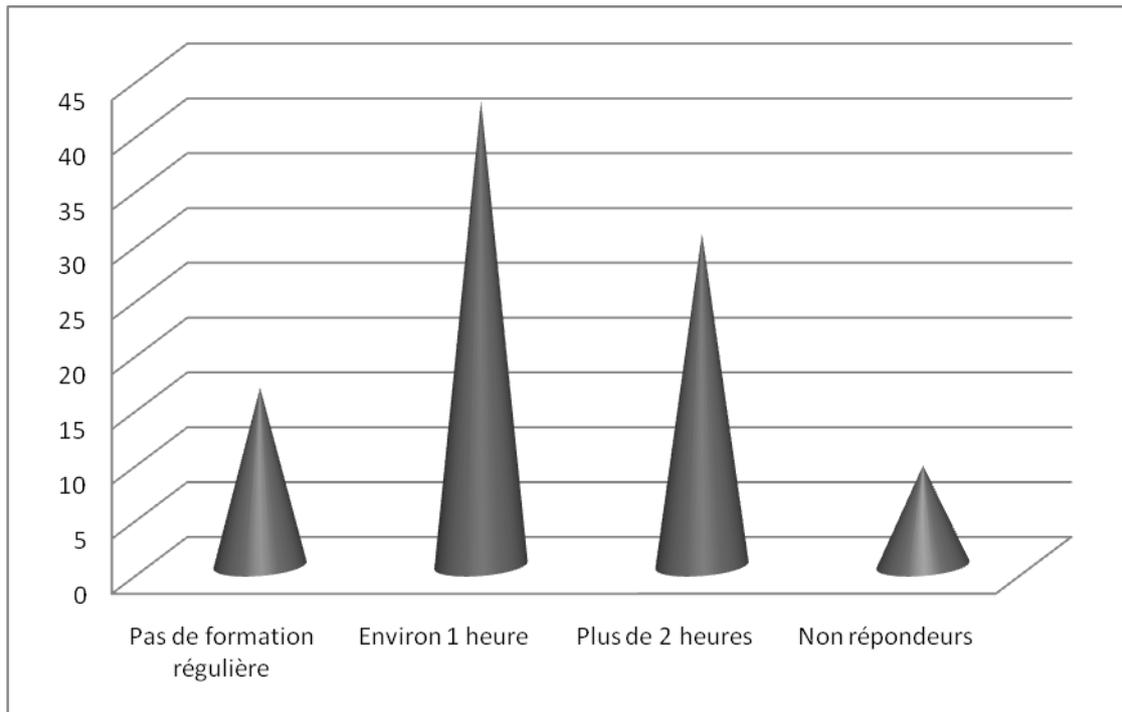


Figure 12 : Temps consacré à la formation continue (par mois)

Un peu moins de la moitié des pharmaciens (42,4%) consacre environ une heure par mois à la formation continue, contre une minorité de 18,2% n'y accordant aucun temps. Enfin, 30,3% affirment y accorder un minimum de deux heures.

Parmi le type de formation continue choisie par les pharmaciens, un certain nombre d'entre eux ont affirmé lire des périodiques tels que le *Moniteur des pharmaciens*, le *Porphyre*, le *Quotidien du pharmacien*, *Impact-santé* ou encore *Actualités pharmaceutiques*. D'autres consultent les informations médicales via internet (site de l'AFSSAPS ou de l'HAS).

Résultats à la question 3 :

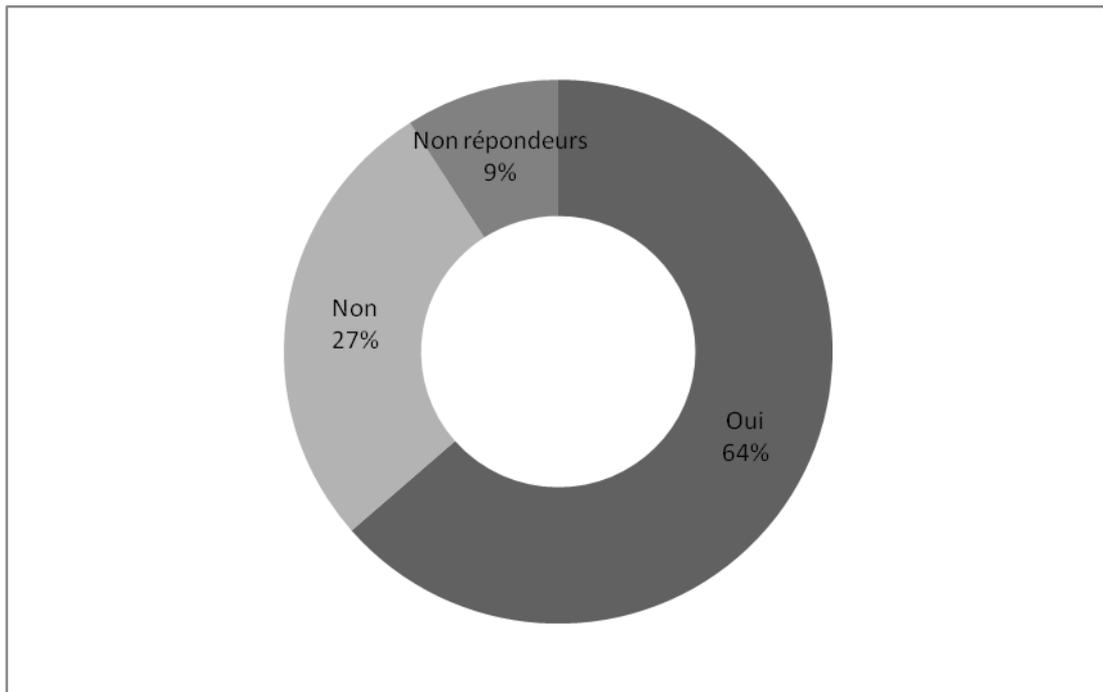


Figure13 : Connaissance de l'indication avant la délivrance des AINS

A la question «Lorsque vous dispensez des AINS en vente libre, savez-vous pour quelles indications vous les délivrez ? », 64 % des pharmaciens interrogés se renseignent sur les raisons de la demande du patient lors d'une vente d'AINS. 27% des pharmaciens interrogés avouent ne pas se renseigner sur les indications concernant la prise d'AINS par les patients.

Résultats à la question 4 :

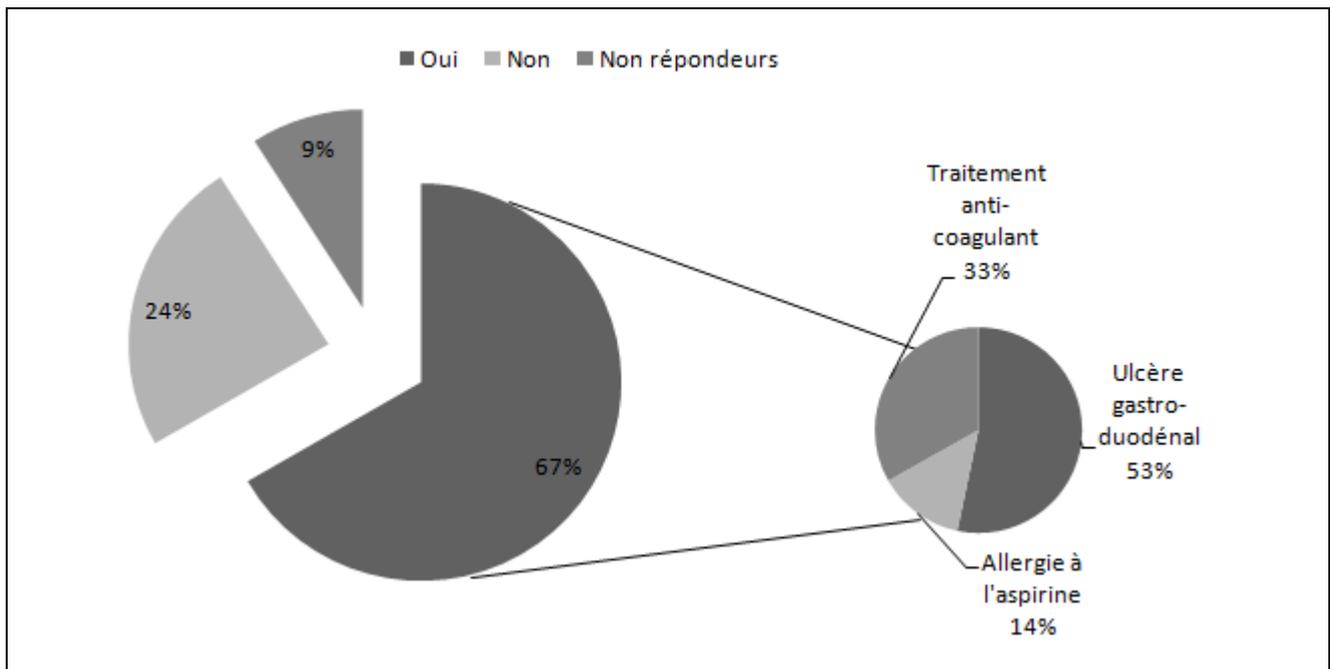


Figure 14 : Vérification de l'absence de contre-indication à la délivrance d'AINS

67% des officinaux interrogés s'assurent de l'absence de contre-indications à la prise d'AINS. Les contre-indications prises en compte par les pharmaciens peuvent être classées selon trois ordres : suite à des pathologies digestives (ulcères gastroduodénales cités par 53% des pharmaciens tenant de contre-indication), contre-indication à l'association avec un traitement anticoagulant (33%), et enfin contre-indication d'ordre allergique suite à la prise d'aspirine (14%).

Résultats à la question 5 :

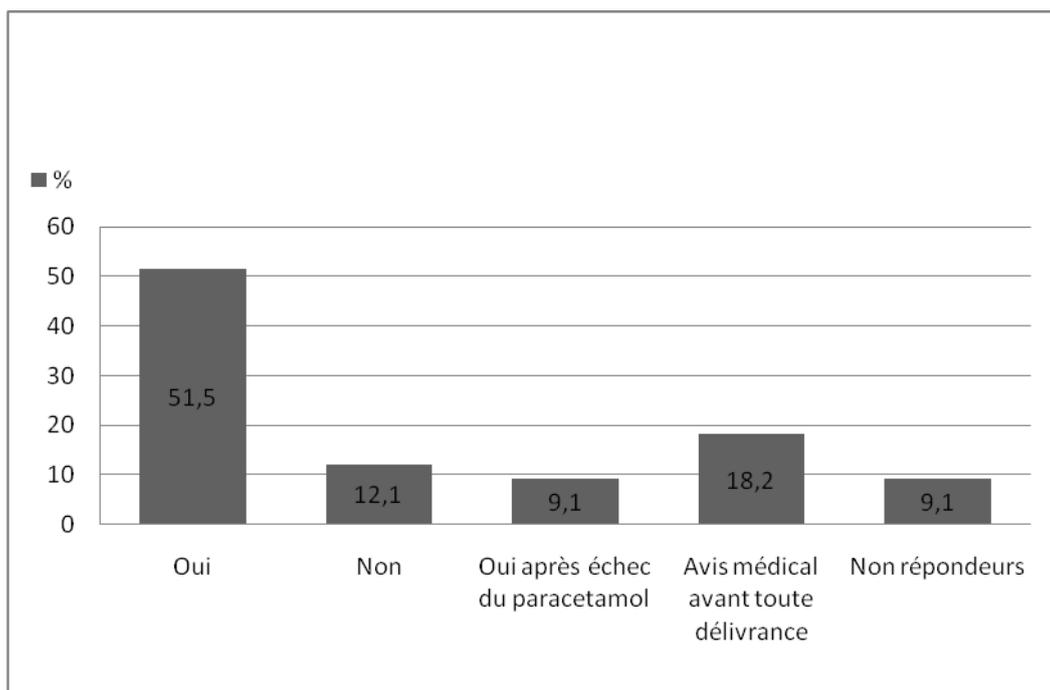


Figure 15 : Délivrance d’AINS lors d’une infection bactérienne type angine

Lors d’une infection comme une angine (origine bactérienne possible), pathologie pour laquelle un conseil ou un produit d’automédication, en vente libre, est fréquemment demandé par les patients à l’officine, 51,5% des pharmaciens interrogés délivreraient des AINS en vente libre. 9,1% les dispenseraient si le paracétamol n’avait pas été efficace.

18,2% affirmaient les dispenser après avis médical. Cette proportion de pharmaciens jugeaient nécessaire et indispensable un avis médical avant toute délivrance d’AINS, mais conseilleraient la prise d’anesthésique locaux et d’antiseptiques type collutoires... Enfin, 12,1 % ne délivreraient pas d’AINS pour soulager l’infection. Jugeant la prise d’antibiotique fortement probable, ces pharmaciens ne délivreraient aucun produit pour soulager la douleur afin d’inciter le patient à prendre un avis médical.

Résultats à la question 6 :

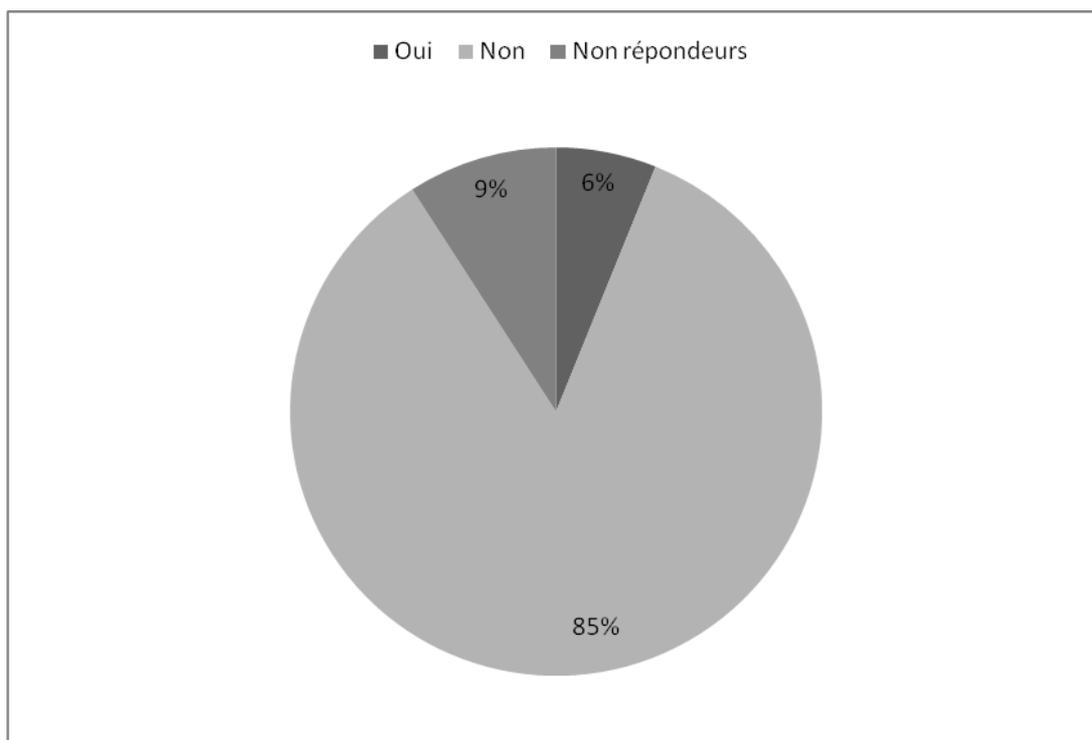


Figure 16 : Connaissance des AINS comme facteurs de risque d'aggravation des infections bactériennes

Dans cette étude, 85% des pharmaciens interrogés ignoraient que la prise d'AINS pouvait être un facteur de risque d'aggravation dans l'évolution d'une infection bactérienne.

6% des pharmaciens interrogés avaient connaissance de cet effet indésirable probablement dû à la prise d'AINS. Pour l'un, c'est suite à un retour clinique (effectué par un médecin généraliste) quant à l'aggravation d'un abcès dentaire évoluant vers une forme plus grave. Ce dernier n'accordait aucun temps à la formation continue. Pour l'autre, le temps consacré à l'information était supérieur à deux heures.

D. Discussion

La délivrance d'AINS est un acte, régulièrement voire quotidiennement, exécuté par le pharmacien d'officine d'autant plus que certaines de ces molécules sont en vente libre (annexe 1). L'importance de la prise en compte des indications, des contre-indications et la mise en garde de la survenue d'effets indésirables par le pharmacien sont indispensables. De nombreuses observations et études cliniques [55], [56], [57], [58] rapportent que la prise d'AINS pourrait être considérée

comme un facteur de risque possible de l'évolution d'une infection bactérienne vers une forme invasive ou un choc septique. D'où l'intérêt de l'étude précédente dont l'objectif était de sonder la connaissance par les pharmaciens de ce risque d'effet indésirable potentiel.

Cette étude ne peut avoir une valeur statistique significative de part sa faible puissance : le nombre de pharmaciens interrogés dans l'étude est trop faible.

En revanche, elle est représentative de la population nationale des pharmaciens : la moyenne d'âge des pharmaciens inclus (44,5 ans) est en corrélation avec celle au niveau national (selon l'Ordre National des Pharmaciens en 2010 : 46,07 ans) ; la répartition des effectifs selon les tranches est en corrélation avec ceux décrits au niveau national (figure 17).

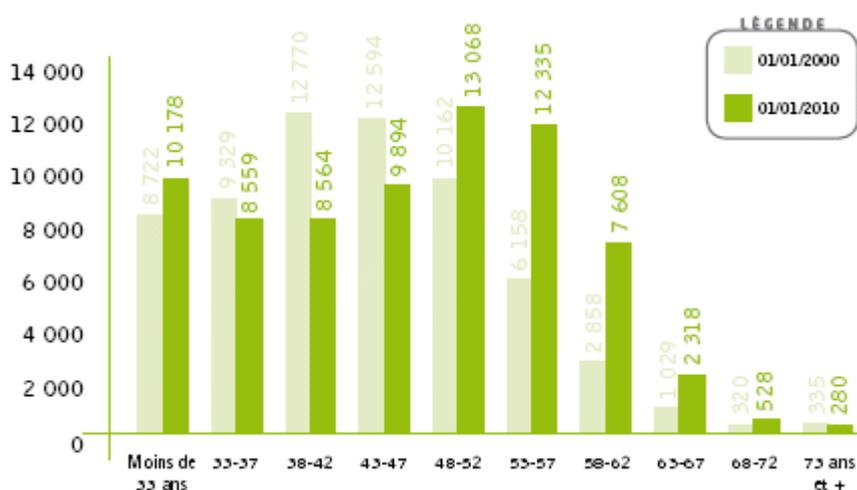


Figure 17 : effectifs par tranches d'âge (source : éléments démographiques selon l'Ordre National des Pharmaciens).

Malgré sa faible puissance, il a pu être dégagé des tendances ou orientations « générales » grâce aux résultats de l'étude.

Dans le cadre de la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et de celle du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, cette formation est devenue une obligation légale. Les trois décrets relatifs à la formation continue obligatoire des médecins, pharmaciens, et chirurgiens-dentistes, ont été publiés au Journal officiel le samedi 3 juin 2006. La formation continue conventionnelle (FCC) des pharmaciens d'officine n'est entrée dans sa phase concrète que depuis le 18 mai 2010. La FCC a pour objectif l'amélioration des connaissances acquises, ainsi qu'à l'apprentissage des nouvelles pratiques professionnelles. Comme l'a exprimé le président de la

commission pédagogique nationale (CNP) relative à la pharmacie : « *l'objectif est le perfectionnement des connaissances et de l'amélioration du service rendu aux patients* ». Au cours de l'étude réalisée en juin et décembre 2010, la formation continue des pharmaciens était donc encore un « chantier en construction ». L'offre de formation faite aux pharmaciens ne cesse de s'enrichir, mais elle était encore bien mince. Cet état de fait pourrait expliquer les chiffres rapportés par l'étude sur le temps passé à la formation. Les pharmaciens ont affirmé, à 42,4%, y consacrer un temps insuffisant (une heure), voire n'y accorder aucun temps (18,2%). Les sciences pharmaceutiques sont en perpétuelle évolution, le pharmacien se doit d'entretenir et d'étoffer les connaissances acquises au cours des études au moyen de formation continue (revues pharmaceutiques, enseignements, congrès...) car il est en permanence sollicité par les patients, et s'il n'a pas des connaissances actualisées et validées, comment peut-il exercer pleinement ses fonctions de conseil médical et de surveillance dans le bon usage du médicament ?

Au cours de l'étude, une majorité de professionnels (60%) se renseignent sur les raisons de la demande des patients lors de la délivrance des AINS. Il n'en demeure pas moins que près d'un tiers des pharmaciens interrogés ne s'interrogent pas quant aux indications pour lesquelles ils délivrent les AINS. Par exemple, des questions très rapides et facilement compréhensibles par les patients pourraient être posées lors de la délivrance de ces molécules : « pour quelle pathologie prenez-vous des AINS ? », « est-ce pour soulager des maux de tête ? », « une infection urinaire ? » (Pathologies pour lesquelles les AINS sont fréquemment demandés par les patients, largement devant le paracétamol considéré comme antalgique pas assez efficace). « A qui sont destinés ces AINS et pour quelles pathologies souhaitez-vous prendre des AINS ? » Pour un tiers des pharmaciens interrogés, délivrer des AINS en vente libre sans connaître les indications, constitue une première prise de risque quant à la survenue d'effets indésirables potentiellement graves.

Les deux principales raisons rapportées par les pharmaciens concernant l'absence de prise en compte des indications étaient un manque de temps au comptoir pour interroger le patient et une réticence des patients à répondre aux questions du pharmacien. En revanche, 60% des pharmaciens se renseignent sur les indications.

Parallèlement, les pharmaciens qui prenaient en compte les indications, étaient ceux s'assurant de l'absence de contre-indication à la prise d'AINS (environ 60%). Mais parmi celles retenues, la forte probabilité qu'ils soient considérés comme un risque d'aggraver une infection n'a jamais été citée. Près d'un quart des pharmaciens interrogés rapportent ne pas vérifier l'absence de contre indication à la prise d'AINS. Compte tenu des effets indésirables fréquents et graves tels que la néphrotoxicité et la foetotoxicité des AINS, il apparaît inquiétant que le pharmacien d'officine ne

tienne pas compte de l'absence de contre indication à la prise d'AINS. Cette absence de prise en compte de contre-indication pourrait être à l'origine de complications graves et parfois dramatiques. Ce qui pourrait conduire les patients à reprocher aux pharmaciens une insuffisance de moyen (non vérification de l'absence de contre indication) lors de la délivrance des AINS.

A la question présentant le cas clinique, il était évoqué un contexte infectieux bactérien avec des éléments simples de diagnostic. L'angine est un cas discutable puisque les étiologies virales sont plus fréquentes que les étiologies bactériennes. Mais les critères de brutalité du tableau avec une fièvre élevée (40°C) en 24 heures, devait faire évoquer une origine bactérienne. Etant donné la faible proportion de réponse (18%) attendue à la question 5 (réponse attendue : conseil médical nécessaire avant toute délivrance d'AINS), il a été décidé de poser une question plus claire et plus orientée sur le lien de causalité entre prise d'AINS et tableau infectieux bactérien. Ce qui correspond à la question 6.

Compte tenu des résultats aux questions 5 et 6, il apparaît clairement qu'une grande majorité de pharmaciens d'officine, délivreraient des AINS à des patients présentant des symptômes clairs d'infection bactérienne sans émettre de réserves ou de précautions importantes.

Est ce que la méconnaissance de cet effet indésirable pouvait être attendue de la part des pharmaciens (9%)?

Cet important taux de méconnaissance peut être expliqué car :

- La participation des AINS dans l'aggravation des infections bactériennes est un sujet controversé.
- Aucune étude scientifique de grande ampleur n'a démontré à ce jour cette notion.
- La pharmacovigilance a été interrogée sur ce sujet de controverse, quant à l'absence de notification explicite. Le Vidal® émet une notification peu précise quant à la prise d'AINS dans un contexte infectieux : « *ils masquent la progression de l'infection* » (au même titre que le paracétamol est antipyrétique et antalgique) et pourraient « *réduire les défenses naturelles de l'organisme contre l'infection* » (l'origine bactérienne ou virale n'est pas précisée). Ces notifications ne concernent pas tous les AINS (alors qu'ils présentent une pharmacologie commune) et ne font l'objet d'aucune contre indication. Par manque d'étude démontrant ce risque, la pharmacovigilance ne peut proposer une modification des RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) des AINS. Mais elle reconnaît qu'il y a des doutes et attend un plus grand nombre d'études pour se prononcer de façon officielle et définitive.
- Au niveau des RMO (précédemment évoquées), aucune référence médicale opposable n'est mentionnée dans le domaine de l'infectiologie.

Cependant, de nombreux rapports de cas concernant les patients admis dans les unités de soins intensifs et de réanimation ont suggéré que l'utilisation d'AINS augmente la gravité des infections bactériennes et peut conduire à un choc septique et à une défaillance multiviscérale [55]. En effet, compte tenu de l'action (mentionnée dans le Vidal®) de « *masquer la progression de l'infection* » [15], [55] et de « *réduire les défenses naturelle de l'organisme contre l'infection* »[15] en supprimant la réponse inflammatoire induite par l'infection, et d'entraîner le retard dans le diagnostic et, par conséquent dans l'administration d'une antibiothérapie efficace, le pharmacien d'officine ne pourrait-il pas émettre plus de vigilance face à la délivrance d'AINS dans un contexte infectieux?

CONCLUSION

La finalité d'une réaction inflammatoire, réaction physiologique de défense de l'organisme contre une agression, est triple : détruire l'agent agresseur, détruire les tissus lésés et aboutir à une cicatrisation. Supprimer un processus inflammatoire ne constitue donc pas forcément un acte thérapeutique bénéfique. Cependant en devenant chronique, elle peut présenter des effets délétères.

L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dans le cadre de l'automédication ou de la prescription, est très fréquente en tant que médicaments antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Ils représentent une classe thérapeutique de choix, aussi bien pour les thérapeutes que pour les patients, pour traiter des pathologies relevant de toutes les spécialités médicales.

Des signes cliniques aussi banals que fréquents, tels qu'une douleur ou une fièvre, peuvent constituer les signes d'appel d'une infection bactérienne. Cependant, ces signes n'ont aucun caractère spécifique d'une étiologie bactérienne et dans ce contexte, il est fréquent que le pharmacien d'officine conseille la prise d'AINS devant ces symptômes.

Le Sepsis, première cause de mortalité dans les services de soins intensifs et de réanimation, se définit comme une réaction inflammatoire systémique associée à une infection documentée. De nombreux rapports de cas, concernant les patients admis dans les unités de réanimation, ont suggéré que l'utilisation d'AINS augmente la gravité des infections bactériennes et peut conduire à un choc septique et à une défaillance multiviscérale.

A ce jour aucune étude n'a confirmé ce risque de façon certaine et par conséquent, aucune contre indication n'est mentionnée dans les monographies de cette classe thérapeutique.

Peut-on alors reprocher au pharmacien d'officine la méconnaissance de ce risque potentiel, alors qu'aucune instance de Santé ne le préconise officiellement ?

Par contre, compte tenu de l'existence de cette hypothèse et de la pharmacologie des AINS, ne faut-il pas émettre un principe de précaution quant à l'utilisation de ces molécules lors d'une infection bactérienne ?

Du fait de la tendance à l'automédication et du libre accès à un plus grand nombre de médicaments, la place du pharmacien d'officine ne doit-elle pas se recentrer vers une activité de surveillance du bon usage du médicament, comme le prévoit la loi HPST (Hôpital, Patients, Santé, Territoires) qui le redéfinit dans son rôle de professionnel de santé notamment en matière d'éducation thérapeutique et d'accompagnement du patient ?

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Blain H. Les anti inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénases 2. Intérêt et perspectives et al mouvement thérapeutique. Rev med, 2000 ; 21 ; 978-88.
- [2] Wirth HP, Hurlimann R, et al. Les AINS et les inhibiteurs de la COX-2 : principaux effets indésirables. Forum Med Suisse, 2006 ; 6 ; 284-290.
- [3] Legras A, Autret-Leca E, et al. L'exposition à un anti-inflammatoire non stéroïdien augmente-t-elle la gravité des infections bactériennes : étude cas-témoin chez l'adulte. PHRC, mai 2003.
- [4] Dreux C. Aspects actuels du phénomène de l'inflammation et du mode d'action des anti-inflammatoires. Sem. Hôp, 1983, Paris, 59, n°46, 3173-3176.
- [5] Duyckaerts C, Fouret P, et al. Chapitre 13 : l'inflammation. Cours Anatomie Pathologique PCEM2, Université Paris VI, faculté de médecine Pierre et Marie Curie, 2002-2003, 60-98.
- [6] Muster D. Médicaments de l'inflammation. Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris), stomatologie, 22-012-C-10, 2005.
- [7] Bertin O, Vergne P. Le journal français de l'orthopédie sur le web [en ligne]. Prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens, MO n°89, 1999. Disponible sur : <http://www.maitrise-orthop.com/> (page consultée le 10.10.2010)
- [8] Collège Français des Enseignants de Rhumatologie. Item N°174 : Prescription et surveillance des anti inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens, 2005
- [9] Monnassier L. « Les anti inflammatoires non stéroïdiens ». Cours de pharmacologie, faculté de médecine de Strasbourg, module de pharmacologie clinique DCEM 3, 2005/2006.
- [10] Muster D. Topiques. Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris), Stomatologie, 22-012-A-50, 2001 : 14p.
- [11] Dupont JL, Inflammation et anti inflammatoires : pour la pratique. Rev Prat, 2003 ; 53 : 520-2.

- [12] Pr Allain H. Les anti-inflammatoires. Cours de pharmacologie, Laboratoire de Pharmacologie expérimentale et Clinique, Rennes, 1999.
- [13] Lechat P. Chapitre 13 : Les Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens. Cours de Pharmacologie DCEM 1. Université Paris-VI, Université Paris VI, faculté de médecine Pierre et Marie Curie 2006-2007, 199-205.
- [14] Dorosz P. Guide pratique des médicaments. 29^{ème} édition. Maloine. Paris, 2010, 36-57.
- [15] Vidal 2010 : le dictionnaire. 86^{ème} édition du Vidal, 2010.
- [16] Thériaque, <http://www.theriaque.com> (page consultée le 06/07/2010).
- [17] Hardman Joel G, Limbird Lee E, et al. Goodman and Gilman's. Analgésiques-Antipyrétiques, anti-inflammatoire non stéroïdiens et médicaments utilisés dans le traitement de la goutte. In The pharmacological Basis of therapeutics. Ed. Mc Graw-Hill. 2005.
- [18] Jouzeau J, Daouphars M, et al. Pharmacologie et classification des inhibiteurs de la cyclooxygénase. Gastroenterol Clin Biol, 2004 ; 28 :C7-C17.
- [19] HAS. Synthèse d'avis de la commission de transparence. Restriction d'indication : brexin®, cycladol®, feldene®, proxalyoc® (piroxicam), 2009. Disponible sur : <http://www.has.com/> . (Page consultée le 17.07.2010).
- [20] AFSSAPS. Mise au point sur la sécurité d'emploi des coxibs (inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénases 2). Concours Méd, 2004 ; 126 : 1458-60.
- [21] Silverstein FE et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA, 2000 ; 284 : 1247-55.
- [22] Berg Hrachovec J, Mora M. Reporting of 6-month vs 12-month data in a clinical trial of celecoxib. JAMA, 2001 ; 286 : 2398.

- [23] Fitzgerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Eng J Med*, 2001 ; 345 : 433-442.
- [24] Garcia-Rodriguez LA. Variability in risk of gastrointestinal complications with different nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*, 1998 ; 104 : 30S-4S.
- [25] Laporte JR et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. *Drug Safety*, 2004 ; 27 : 411-20.
- [26] Silverstein FE et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA*, 2000 ; 284 : 1247-55.
- [27] Whelton A et al. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am J Ther*, 2001 ; 8 : 85-95. Erratum in: *Am J Ther*, 2001 ; 8 : 220.
- [28] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, and the ACCP/SCCM consensus conference committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*, 1992 ; 20 : 864-74.
- [29] Francois B. Physiopathologie du choc infectieux. Cours M1. Limoges.
- [30] Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care *Crit. Care Med*. 2001 ; 29 : 1303-1310.
- [31] Martin G.S., Mannino D.M., et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 *N. Engl. J. Med*. 2003 ; 348 : 1546-1554.
- [32] Claessens YE, André S, et al. Choc septique. *Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris), anesthésie-réanimation*, 36-840-D-10, 2008.

- [33] Chevreuil Etchecopar C, Vignon P (dir). Description et évolution de la dysfonction cardiaque au cours du choc septique : étude échocardiographique. 90 p. Thèse de doctorat : Médecine. Limoges, 2005.
- [34] Dhainaut JF, Marin N. Choc septique. Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris), anesthésie-réanimation, 36-840-D-10.
- [35] Longuet O, Francois B (dir.). Hémophagocytose réactionnelle et Sepsis grave en reanimation : interet des immunoglobulines intraveineuses. 120 p. Thèse de doctorat : Médecine. Limoges, 2001.
- [36] Knaus WA, Drapper EA, et al. Prognosis in acute organ failure. Ann. Surg. 1985 ; 205 : 685-93.
- [37] Levy M, Fink M et al. International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med. 2003 ; 31 : 1250-1256.
- [38] Mira JP, Vallet B. Sepsis. Pratique en anesthésie, réanimation et urgences. Masson, Paris, 2004. p 70.
- [39] Vallet B. Vascular reactivity and tissue oxygenation. Intensive Care Med, 1998 ; 24: 3-11.
- [40] Vallet B. Physiopathologie du choc septique. Conférence d'actualisation SFAR 1999. Ed. Elsevier.
- [41] Dhainaut JF. Sepsis. Cours Université Paris 5 René Descartes.
- [42] Thomas L. Germs. N Engl J Med, 1972 ; 287 : 553-5.
- [43] Martin C, Vincent JL. Sepsis severe et choc septique. Springer-Verlag, France, 2005, p26.
- [44] Joffre J, Demars N, Mira JP. Glucocorticoïde et choc septique : quelle attitude adoptée en 2009. Mapar, 2009, p534.
- [45] Bone RC, Grodzin CJ, et al. Sepsis : a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. Chest, 1997, 121 : 235-243.

- [46] Coran AG, Drongowski RA, et al. Ibuprofen intervention in canine septic shock : reduction of pathophysiology without decreased cytokines. *J Surg Res*, 1992 Sep ; 53(3) : 272-9.
- [47] Celik I, Akbulut A, et al. Effects of ibuprofen on the physiopathology and outcome of rabbit endotoxic shock. *BMC Infect Dis*. 2002 Oct 31 ; 2(1) : 26.
- [48] Arons MM, Wheeler AP, et al. Effects of ibuprofen on the physiopathology and survival of hypothermic sepsis. Ibuprofen in Sepsis Study Group. *Crit Care*, 1999 Apr ; 27(4) : 669-70.
- [49] Stevens D.L. Could nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) enhance the progression of bacterial infections to toxic shock syndrome? *Clin Infect Dis*, 1995 Nov ; 25(5) : 1272-3.
- [50] Bernard GR, Wheeler AP, et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med*. 1997 Mar 27 ; 336(13) : 912-8.
- [51] Ladny JR, Dzienis H, et al. The effect of some drugs on the levels of select cytokines in experimental septic shock. *Wiad Lek*, 1997 ; 50 Suppl 1 Pt 2 : 247-51.
- [52] Griffin MP, Gore DC, et al. Ibuprofen therapy in experimental porcine gram-negative septic shock. *Resuscitation*, 1991 Aug ; 22(1) : 75-83.
- [53] Martich GD, Danner RL, et al. Detection of interleukin 8 and tumor necrosis factor in normal humans after intravenous endotoxin : the effect of antiinflammatory agents. *J exp Med*, 1991 ; 173 : 1021-4.
- [54] Spinaz GA, Bloesch D, et al. Pretreatment with ibuprofen augments circulating tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and elastase during acute endotoxemia. *J Infect Dis*, 1991 ; 163 : 89-95.
- [55] Legras A, Francois B et al. A multicentre case-control study of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as a risk factor for severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, 2009 ; 13 : R43.
- [56] Stevens DL. Could nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) enhance the progression of bacterial infections to toxic shock syndrome? *Clin Infect Dis*, 1995 ; 21 : 977-80.

[57] Van Ammers PM, Moore PJ, et al. Necrotizing fasciitis after caesarean section –association with non-steroidal anti-inflammatory drugs. S Afr Med J 1991 ; 80 : 203-4.

[58] Veenstra RP, Manson WE, et al. Fulminant necrotizing fasciitis and non steroidal anti-inflammatory drugs. Intensive Care Med. 2001 ; 27 : 1831.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	16
I. PHYSIOPATHOLOGIE DE L INFLAMMATION	17
A. Définition.....	17
B. Les causes de l'inflammation.....	17
1. L'inflammation due à des agressions physiques et chimiques.....	17
2. L'inflammation due à des agents transmissibles.....	17
3. L'inflammation due à des réactions immunitaires	18
4. L'inflammation due à la nécrose tissulaire.....	18
C. Le processus inflammatoire	18
1. Cellules effectrices.....	18
a) Les lymphocytes.....	18
b) Les cellules phagocytaires.....	19
c) Les mastocytes et les polynucléaires basophiles.....	19
d) Les fibroblastes.....	19
2. Substances solubles appelés médiateurs de l'inflammation (origine locale)..	19
a) Prostaglandines et leucotriènes	19
(1) Effets cardiovasculaires des prostaglandines.....	21
(2) Effets hématologiques des prostaglandines.....	21
(3) Effets sur les muscles lisses non vasculaires.....	22
(4) Effets sur l'appareil digestif.....	22
(5) Rein et voies urinaires.....	22
b) Molécules d'adhérence	23
c) Cytokines	23
3. Les médiateurs circulants de l'inflammation.....	24
a) Le système des kinines.....	24
b) Le système du complément.....	25
c) Le système coagulation / fibrinolyse.....	25
D. L'inflammation est un processus dynamique.....	26

1.	Réactions vasculo-sanguines.....	26
a)	Congestion active	26
b)	Oedème inflammatoire	26
c)	Diapédèse leucocytaire	26
2.	Réactions cellulaires.....	27
a)	Les cellules du sang.....	27
b)	Les cellules provenant du tissu.....	27
3.	Détersion.....	27
4.	Réparation.....	27
a)	La cicatrisation.....	27
b)	La régénération.....	27
E.	Conclusion.....	28

II. PHARMACOLOGIE DES ANTI INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS.....29

A.	Propriétés thérapeutiques des AINS	29
1.	A l'échelle cellulaire.....	29
2.	Les effets thérapeutiques des AINS sont étroitement liés aux rôles physiopathologiques des PG présentes de manière ubiquitaire dans l'organisme....	30
3.	Propriété pharmacodynamique triple	31
a)	Action antipyrétique.....	31
b)	Action antalgique.....	31
c)	Action anti-inflammatoire.....	31
d)	Autres actions	32
B.	Classifications pharmacologiques et mécanisme d'action.....	32
1.	Classification chimique	32
2.	Classifications pharmacologiques et mécanisme d'action	35
C.	Indications des AINS	38
1.	La phénylbutazone (liste I).....	39
2.	Les autres AINS de la liste I.....	39
3.	Les AINS de la liste II.....	39

4.	Les AINS hors liste	40
D.	Effets indésirables	40
1.	Effets indésirables digestifs	40
2.	Réactions cutané-muqueuses	40
3.	Complications hématologiques.....	41
4.	Complications rénales	41
5.	Complications vasculaires	42
6.	Complications neurologiques.....	42
7.	Complications gynéco-obstétricales	42
8.	Autres effets indésirables.....	42
E.	Existe-t-il, avec les coxibs, un rapport bénéfique/risque meilleur qu'avec les AINS conventionnels ?	43
1.	Risque digestif	43
2.	Risque cardiovasculaire	44
3.	Risque cutané	44
4.	Conclusion.....	44
F.	Modalités de prescription des AINS : références médicales opposables des AINS publiés au JO (journal officiel) du 12 juillet 1998	45
G.	Conclusion	45
III.	SEPSIS.....	47
A.	Introduction.....	47
B.	Définitions	47
1.	Infection.....	48
2.	Syndrome inflammatoire de la réponse systémique (SIRS).....	48
3.	Sepsis.....	48
4.	Sepsis sévère.....	48
5.	Choc septique.....	49
C.	Physiopathologie du Sepsis	50
1.	Le Sepsis : un véritable volcan cytokinique.....	51

2.	Activation systémique de l'inflammation : un phénomène non contrôlé.....	52
3.	Mécanisme de contrôle « endogène » : cascade inflammatoire limitée par une réponse anti-inflammatoire	54
4.	Analyse des résultats de plusieurs études de la littérature concernant l'administration d'AINS dans le Sepsis	55
	a) Etudes rapportant un effet bénéfique des AINS dans le Sepsis	55
	b) Etudes rapportant un effet non bénéfique des AINS dans le Sepsis.....	55
D.	Conclusion.....	57

IV. AINS : FACTEURS DE RISQUE D'AGGRAVATION DANS L'EVOLUTION D'UNE INFECTION BACTERIENNE ?.....58

V. ETUDE : CONNAISSANCE DES AINS COMME FACTEURS DE RISQUE D'AGGRAVATION DANS L'EVOLUTION D'UNE INFECTION BACTERIENNE.....60

A.	Introduction.....	60
B.	Matériel et méthode.....	60
C.	Résultats.....	61
D.	Discussion.....	67

CONCLUSION.....72

BIBLIOGRAPHIE.....73

TABLE DES MATIERES.....79

ANNEXE83

SERMENT DE GALIEN.....85

ANNEXE

Liste des médicaments de médication officinale contenant des AINS

AFSSAPS- Décision du 27 juillet 2010

ADVILCAPS® 200 mg, capsule molle Ibuprofène 16 capsules
ADVILCAPS® 400 mg, capsule molle Ibuprofène 14 capsules
ADVILEFF® 200mg, comprimé effervescent Ibuprofène 12 cps
ADVILTAB® 400 mg, comprimé enrobé Ibuprofène 14 cps
ANADVIL® 200 mg, comprimé enrobé Ibuprofène 20 cps
ASPIRINE UPSA VITAMINEE C TAMPONNEE EFFERVESCENTE®,
comprimé effervescent sécable Acide acétylsalicylique 2*10 cps
ASPRO® 320 mg, comprimé Acide acétylsalicylique 20 cps
ASPRO 500 EFFERVESCENT®, comprimé effervescent Acide acétylsalicylique 20 cps
ASPRO 500 mg VITAMINE C EFFERVESCENT®, comprimé effervescent AAS / Acide
Ascorbique 20 cps
ASPRO® 500 mg, comprimé Acide acétylsalicylique 20 cps
ASPROACCEL®, comprimé sécable AAS / Cafeine 20 cps
ASPROACCEL®, comprimé effervescent sécable AAS / Cafeine 20 cps
DICLOFENAC RATIOPHARM CONSEIL 1%®, gel Diclofénac sodique 50 g
DICLOFENAC TEVA CONSEIL 1%®, gel Diclofénac sodique 50 g
ERGIX 200 mg DOULEUR ET FIEVRE®, comprimé pelliculé Ibuprofène 30 cps
GELUFENE®200 mg, gélule Ibuprofène 20 gélules
IBUPROFENE ARROW CONSEIL 400MG®, comprimé pelliculé Ibuprofène 15 cps
IBUPROFENE BIOGARAN CONSEIL®200mg, comprimé pelliculé Ibuprofène 20 cps
IBUPROFENE BIOGARAN CONSEIL®400mg, comprimé pelliculé Ibuprofène 10 cps
IBUPROFENE GIBAUD® 200 mg, comprimé enrobé Ibuprofène 20 cps
IBUPROFENE GIBAUD 5 %®, solution pour pulvérisation cutanée Ibuprofène 50 ml
IBUPROFENE ISOMED ®200mg, comprimé enrobé Ibuprofène 20 cps
IBUPROFENE MYLAN® 400mg, comprimé effervescent Ibuprofène 10 cps
IBUPROFENE RATIOPHARM CONSEIL® 200mg, comprimé enrobé Ibuprofène 20 cps
IBUPROFENE SANDOZ CONSEIL®400mg, comprimé pelliculé Ibuprofène 15 cps
IBUPROFENE URGO 5%®, gel Ibuprofène 60g
NUROFEN®200 mg, capsule molle Ibuprofène 16 capsules
NUROFEN®200 mg, comprimés enrobés Ibuprofène 20, 30 cps

NUROFEN® 400 mg, comprimé enrobé Ibuprofène 12 cps
NUROFEN 5%®, gel Ibuprofène 50 g
NUROFENFEM®400mg, comprimé pelliculé Ibuprofène 12 cps
NUROFENFLASH®200 mg, comprimé pelliculé Ibuprofène 12 cps
NUROFENFLASH® 400 mg, comprimé pelliculé Ibuprofène 12 cps
NUROFENTABS®200 mg, comprimé orodispersible Ibuprofène 12 cps
SPEDIFEN®200mg, comprimé Ibuprofène 20 cps
SPEDIFEN®400 mg, comprimé pelliculé Ibuprofène 12 cps
STREFEN® 8,75 mg, pastille Flurbiprofène 16 pastilles
UPFEN® 200mg, comprimé pelliculé Ibuprofène 20 cps
VOLTARENACTIGO 1%®, gel Diclofénac sodique 60 g
VOLTARENACTIGO 1%®, gel en flacon pressurisé Diclofénac sodique 50ml

ABREVIATION :

cps : comprimés

cps disp : comprimés dispersibles

cps eff : comprimés effervescents

cps enr : comprimés enrobés

cps gastro-resist : comprimés gastro-résistants

cps pellic : comprimés pelliculés

cps sec : comprimés sécables

gel : gélules

pdr : poudre

sol inj : solution injectable

sol buv : solution buvable

suppos : suppositoires

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

TITRE : Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens : facteurs de risque d'aggravation des infections bactériennes. Connaissance par le pharmacien d'officine de ce risque potentiel.

RESUME :

L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dans le cadre de l'automédication ou de la prescription, est très fréquente en tant que médicaments antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Ils représentent une classe thérapeutique de choix, aussi bien pour les thérapeutes que pour les patients, pour traiter des pathologies relevant de toutes les spécialités médicales. Leur bénéfice thérapeutique est souvent limité par la survenue d'effets indésirables : digestifs, cutanéomuqueux, rénaux, vasculaires, gynéco-obstétricaux.

Cependant, certains d'entre eux, sont sous estimés et mal maîtrisés en particulier dans le domaine de l'infectiologie. Le Sepsis représente une des formes cliniques les plus graves des états infectieux et se présente comme la première cause de décès dans les services de réanimation. La participation des AINS dans l'aggravation des infections bactériennes est un sujet de controverse. De nombreuses observations rapportent que la prise d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) pourrait être un facteur de risque possible de l'aggravation de l'évolution d'une infection bactérienne vers une forme invasive ou choc septique avec défaillance multiple d'organe.

A ce jour aucune étude n'a confirmé ce risque de façon certaine et par conséquent, aucune contre indication n'est mentionnée dans les monographies de cette classe thérapeutique.

DISCIPLINE : Pharmacie

MOTS-CLES :

Anti inflammatoire non stéroïdien – inflammation — infections bactériennes – sepsis – syndrome de réponse inflammatoire systémique – facteur de risque d'aggravation

Faculté de Pharmacie 2, rue du Docteur Marcland 87025 LIMOGES Cedex