

Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 21 septembre 2023

Par Antoine Serveau

Né le 14 Mars 1996 à Chambray-Les-Tours

ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DES EXPOSITIONS À L'IBUPROFÈNE EN NOUVELLE-AQUITAINE ENTRE 2017 ET 2021

Thèse dirigée par Franck Saint-Marcoux et Camille Paradis

Examineurs :

M. Franck Saint-Marcoux, PU-HU en toxicologie au CHU de Limoges, président

M. David Léger, Maître de conférences au CHU de Limoges, juge

M. Bertrand Liagre, PU-U en biochimie et biologie moléculaire au CHU de Limoges,
juge

M. Camille Paradis, PHC, Centre Antipoison et de Toxicovigilance, CHU de
Bordeaux



Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 21 septembre 2023

Par Antoine Serveau

Né le 14 Mars 1996 à Chambray-Les-Tours

ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DES EXPOSITIONS À L'IBUPROFÈNE EN NOUVELLE-AQUITAINE ENTRE 2017 ET 2021

Thèse dirigée par Franck Saint-Marcoux et Camille Paradis

Examineurs :

M. Franck Saint-Marcoux, PU-HU en toxicologie au CHU de Limoges, président

M. David Léger, Maître de conférences au CHU de Limoges, juge

M. Bertrand Liagre, PU-U en biochimie et biologie moléculaire au CHU de Limoges,
juge

M. Camille Paradis, PHC, Centre Antipoison et de Toxicovigilance, CHU de
Bordeaux



Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

Le 1^{er} janvier 2023

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. CARDOT Philippe	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIERE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques

Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier (*) Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme. CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. JOST Jérémie Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

M. BASLY Jean-Philippe (*) Chimie analytique et bromatologie

Mme BEAUBRUN-GIRY Karine Pharmacie galénique

Mme BÉGAUD Gaëlle Chimie analytique et bromatologie

M. BILLET Fabrice Physiologie

Mme BONAUD Amélie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. CALLISTE Claude Biophysique et mathématiques

M. CHEMIN Guillaume Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique Chimie analytique et bromatologie

M. COMBY Francis Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme DELEBASSÉE Sylvie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DEMIOT Claire-Elise (*) Pharmacologie

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

M. LABROUSSE Pascal (*) Botanique et cryptogamie

Mme LAVERDET Betty Pharmacie galénique

M. LAWSON Roland Pharmacologie

M. LÉGER David Biochimie et biologie moléculaire

Mme MARRE-FOURNIER Françoise Biochimie et biologie moléculaire

M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
Mme POUGET Christelle (*)	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Assistant Hospitalo-Universitaire

Mme MARCELLAUD Elodie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	-------------------------------------------------------

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

Mme KENE MALAHA Angéladine	Épidémiologie, statistique, santé publique
M. NASSER Mohamad	Pharmacognosie, botanique et mycologie

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew	Chargé de cours
Mme VERCELLIN Karen	Professeur certifié

Remerciements

À Monsieur Franck SAINT-MARCOUX,

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez témoigné en acceptant de diriger cette thèse. Merci également pour votre bienveillance et le temps que vous avez consacré pour m'accompagner dans ce travail. Soyez assuré de ma reconnaissance.

À Monsieur Camille PARADIS,

Je tiens à vous remercier d'avoir été présent pour co-diriger cette thèse. Un grand merci pour votre disponibilité et de m'avoir suivi dans cette aventure. Je remercie également tout le service du centre antipoison de Bordeaux, dont vous faites partie, pour la collecte des données et pour votre accueil lors ma visite.

À Monsieur David LÉGER,

Je vous remercie infiniment de participer à ce jury ainsi que pour la qualité de vos enseignements.

À Monsieur Bertrand LIAGRE,

Je vous remercie chaleureusement pour votre présence dans ce jury et pour votre disponibilité en tant qu'enseignant.

À mes parents,

Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous m'avez donné. Vous avez toujours cru en moi et su être présent lorsque ça n'allait pas. Je vous remercie de m'avoir soutenu et d'avoir financé mes études, sans quoi je ne serais pas là aujourd'hui !

À Sarah,

Je te remercie d'avoir été présente et pour tout le soutien que tu m'as apporté. Merci de croire en moi, et de m'avoir soutenu. Les soirées « thèse » sont désormais derrière nous !

À Messieurs Guillaume BILL et Vincent RIERA,

Je tiens à vous remercier chaleureusement de m'avoir tendu la main en 2016. J'ai énormément appris à vos côtés durant tous mes stages et les étés. Je serai toujours reconnaissant envers vous deux pour ce que vous m'avez apporté autant professionnellement qu'humainement.

À mes amis : Alexandre, Hugo, Lucille et Matthieu,

Je vous adresse mes remerciements car sans vous ces années n'auraient pas eu la même saveur (comme quoi le redoublement amène de bonnes surprises). En plus de ce diplôme, je repars de la fac avec 4 amis sur qui je peux compter. Je retiens tous ces bons moments passés ensemble à rire, manger ou s'amuser. Un grand merci à vous !

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

ACE 2 : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2

ADH : Hormone antidiurétique

AI : Anti-inflammatoire

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

CAP : Centre antipoison

COX : Cyclo-oxygénases

COX-1 : Cyclo-oxygénase 1

COX-2 : Cyclo-oxygénase 2

EH : Équivalent habitant

PGA2 : Prostaglandine A2

PGE2 : Prostaglandine E2

PGI2 : Prostaglandine I2

RTU : Réponse téléphonique à l'urgence

SICAP : Système d'Information des Centres Antipoison

Table des matières

Introduction	15
I. Généralités concernant l'ibuprofène	16
I.1. Propriétés de l'ibuprofène	16
I.1.1. Propriétés physicochimiques et pharmaceutiques	16
I.1.1.1. Méthode de production en six étapes	17
I.1.1.2. Procédé de fabrication dit de « chimie verte »	18
I.1.2. Place de l'ibuprofène à l'officine	19
I.1.2.1. Accès à l'ibuprofène	19
I.1.2.2. Ibuprofène et automédication	19
I.1.2.3. La consommation en France	20
I.1.3. Risques associés à l'ibuprofène	24
I.1.3.1. Généralités	24
I.1.3.2. Posologies usuelles de l'ibuprofène	25
I.1.3.3. Contre-indications	25
I.2. Intoxication par l'ibuprofène	26
I.2.1. Paramètres pharmacocinétiques et toxicocinétiques	26
I.2.1.1. Étape d'absorption	26
I.2.1.2. Étape de distribution	26
I.2.1.3. Étape de métabolisation	27
I.2.1.4. Étape d'élimination	28
I.2.2. Propriétés pharmacodynamiques et toxicodynamiques	28
I.2.2.1. Les cyclo-oxygénases	29
I.2.2.2. Les prostaglandines	30
I.2.2.3. L'action de l'ibuprofène sur les COX	30
I.2.2.4. Mécanismes de la toxicité	31
I.2.3. Clinique de l'intoxication	32
I.2.4. Traitements de l'intoxication	33
I.3. Toxicité environnementale	35
I.3.1. Écotoxicité	35
I.3.2. Rejets dans l'environnement	36
I.3.2.1. Sources des rejets	36
I.3.2.2. Caractéristiques physico-chimiques de l'ibuprofène	38
I.3.2.3. Les rejets en quelques chiffres	41
I.3.3. Écotoxicité	42
I.3.3.1. Les toxicités	42
I.3.3.2. Écotoxicité de l'ibuprofène	42
I.3.4. Solutions de détoxification de l'environnement	43
I.4. Centre Antipoison	46
I.4.1. Présentation du Centre Antipoison (CAP)	46
I.4.2. Fonctionnement du centre antipoison	47
I.4.3. Importance du centre antipoison	48
II. Étude rétrospective des intoxications par l'ibuprofène en Nouvelle Aquitaine entre 2017 et 2021	49
II.1. Méthode	49
II.2. Résultats	52

II.2.1. Répartition par circonstances et par catégorie d'âge	52
II.2.2. Répartition de l'acte suicidaire par catégorie d'âge	65
II.2.3. Répartition des cas d'exposition à l'ibuprofène par année	66
II.2.4. Répartition par lieu d'exposition	68
II.2.5. Répartition par dose supposée ingérée.....	69
II.2.6. Répartition par gravité	70
II.2.7. Répartition par symptômes.....	71
II.3. Discussion	72
Conclusion	75
Références bibliographiques	76
Annexes	83
Serment De Galien	87

Table des illustrations

Figure 1 : Molécule d'ibuprofène.....	16
Figure 2 : Procédé de synthèse de l'ibuprofène en six étapes développé par la société Boots	17
Figure 3 : Procédé développé par la société BHC.....	18
Figure 4 : Évolution de la consommation d'antalgiques en Europe entre 2006 et 2015.....	21
Figure 5 : Évolution de la consommation d'antalgiques en France et les territoires d'outre-mer entre 2006 et 2015.....	22
Figure 6 : Évolution de la consommation des médicaments en France en 2020 et 2021	23
Figure 7 : Étape de biotransformation	27
Figure 8 : Les énantiomères de l'ibuprofène	28
Figure 9 : Molécule d'acide arachidonique	28
Figure 10 : Synthèse des prostaglandines et du thromboxane à partir de l'acide arachidonique	29
Figure 11 : Schéma de l'estomac	31
Figure 12 : Taux plasmatique d'ibuprofène en fonction du nombre d'heure depuis l'ingestion	34
Figure 13 : Évolution de la consommation d'antalgiques en Europe entre 2006 et 2015.....	36
Figure 14 : Sources de rejet d'ibuprofène.....	37
Figure 15 : Forme acide de l'ibuprofène	40
Figure 16 : Forme basique de l'ibuprofène	40
Figure 17 : Échelle de prédominance du couple acide-base de l'ibuprofène	40
Figure 18 : Photodégradation de l'ibuprofène par les processus photocatalytiques de TiO ₂	44
Figure 19 : Carte des centres antipoison en France métropolitaine en 2023	46
Figure 20 : Diagramme de flux	50
Figure 21 : Capture d'écran 1 du fichier de données d'expositions à l'ibuprofène du CAP de Bordeaux entre 2017 et 2021	51
Figure 22 : Capture d'écran 2 du fichier de données d'expositions à l'ibuprofène du CAP de Bordeaux entre 2017 et 2021	51
Figure 23 : Répartition de l'exposition à l'ibuprofène en fonction des circonstances et du sexe, étude sur les appels au CAP de Bordeaux sur la période du 01/01/17 au 31/12/21 (n = 491).....	52
Figure 24 : Répartition de l'exposition à l'ibuprofène en fonction de la catégorie d'âge, étude sur les appels au CAP de Bordeaux sur la période du 01/01/17 au 31/12/21 (n=497).....	53
Figure 25 : Répartition des circonstances chez des nourrissons de 3 mois à 1 an, étude sur les appels au CAP de Bordeaux sur la période du 01/01/17 au 31/12/21 (n=10).....	54

Figure 26 : Répartition des circonstances chez les individus âgés de 1 à 3 ans exposés à l'ibuprofène en région Nouvelle Aquitaine entre 2017 et 2021 (n=174).....	55
Figure 27 : Répartition des circonstances chez les individus âgés de 3 à 6 ans exposés à l'ibuprofène en région Nouvelle Aquitaine entre 2017 et 2021 (n=110).....	56
Figure 28 : Répartition des circonstances chez les individus âgés de 6 à 10 ans exposés à l'ibuprofène en région Nouvelle Aquitaine entre 2017 et 2021 (n=23).....	57
Figure 29 : Répartition des circonstances chez les individus âgés de 10 à 15 ans exposés à l'ibuprofène en région Nouvelle Aquitaine entre 2017 et 2021 (n=37).....	58
Figure 30 : Répartition des circonstances chez les individus âgés de 15 à 18 ans exposés à l'ibuprofène en région Nouvelle-Aquitaine entre 2017 et 2021 (n=39)	59
Figure 31 : Répartition des circonstances chez des individus âgés de 18 à 25 ans exposés à l'ibuprofène en région Nouvelle Aquitaine entre 2017 et 2021 (n=18).....	60
Figure 32 : Répartition des circonstances chez les individus âgés de 25 à 65 ans exposés à l'ibuprofène en région Nouvelle-Aquitaine entre 2017 et 2021 (n=74)	61
Figure 33 : Répartition des circonstances chez les individus âgés de 65 à 75 ans exposés à l'ibuprofène en région Nouvelle-Aquitaine entre 2017 et 2021 (n=1)	62
Figure 34 : Répartition des circonstances chez les individus âgés de plus de 75 ans exposés à l'ibuprofène en région Nouvelle-Aquitaine entre 2017 et 2021 (n=5)	63
Figure 35 : Répartitions des circonstances chez tous les individus exposés à l'ibuprofène, étude sur les appels au CAP de Bordeaux sur la période de janvier 2017 à décembre 2021 (n=497)	64
Figure 36 : Fréquence des appels au centre antipoison de Bordeaux pour une exposition suicidaire à l'ibuprofène en fonction de la catégorie d'âge (2017-2021) (n=73)	65
Figure 37 : Évolution du nombre de cas d'exposition à l'ibuprofène recensé par le CAP de bordeaux par année (2017-2021) (n=497).....	66
Figure 38 : Répartition des circonstances d'exposition à l'ibuprofène en fonction des années, appels recensés par le CAP de Bordeaux entre janvier 2017 et décembre 2021 (n=497)....	67
Figure 39 : Pourcentage d'individus exposés à l'ibuprofène en région Nouvelle Aquitaine en fonction de la dose supposée ingérée entre 2017 et 2021 (n=497)	69
Figure 40 : Répartition d'individus exposés en région Nouvelle Aquitaine en fonction de la gravité entre 2017 et 2021 (n=497)	70

Table des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques physico-chimiques de l'ibuprofène.....	38
Tableau 2 : Concentrations d'ibuprofène dans les milieux naturels de différents pays, données issues de la littérature	41
Tableau 3 : Critères d'inclusion et d'exclusion.....	49
Tableau 4 : Lieux d'exposition déclarés au centre antipoison de Bordeaux entre 2017 et 2021	68
Tableau 5 : Nombre de symptômes recensés par le centre antipoison de Bordeaux entre 2017 et 2021 (n=497)	71
Tableau 6 : Nombre de symptômes classés par sphères recensés par le centre antipoison de Bordeaux entre 2017 et 2021	71

Introduction

L'ibuprofène est un médicament couramment utilisé pour traiter des douleurs légères à modérées. Les patients ont recours à ce médicament en automédication ou sur ordonnance. Considéré comme un « incontournable » de la pharmacie familiale, beaucoup de patients en ignorent les effets secondaires, la toxicité et les contre-indications. Néanmoins, comme pour tout médicament, il est nécessaire d'avoir l'avis d'un professionnel de santé avant son utilisation, que ce soit par un médecin ou par un pharmacien. En effet l'usage de l'ibuprofène n'est pas sans risque, à la fois en cas de prise chronique, mais également en cas de prise isolée.

L'ibuprofène a été découvert dans les années 1960 et fait partie des médicaments les plus consommés en France. On le retrouve dans de nombreux médicaments, seul ou associé à d'autres molécules. Il s'agit d'un des deux seuls anti-inflammatoires (AI) sous forme orale disponible sans ordonnance avec l'aspirine. Ainsi, il fait partie des trois premières substances les plus vendues sur notre territoire (1).

Les circonstances d'intoxication par l'ibuprofène sont multiples. Classiquement, elles peuvent être involontaires, comme une erreur de pipette avec une formulation pédiatrique, ou volontaires quand il s'agit de surdosages dans le but de soulager des douleurs rebelles, ou de prises massives à des fins suicidaires.

Cette thèse a plusieurs objectifs : décrire les intoxications par l'ibuprofène, présenter les dangers de l'ibuprofène vis-à-vis de l'environnement et, présenter les données d'intoxications par l'ibuprofène du Centre Antipoison (CAP) de Bordeaux au cours de la période 2017-2021.

Ainsi dans ce manuscrit, nous détaillerons en premier lieu les propriétés pharmacologiques de l'ibuprofène ; puis ses effets indésirables sur l'Homme ; nous décrirons la toxicité de l'ibuprofène et ses effets sur l'environnement ; enfin nous expliquerons le rôle d'un CAP. En deuxième partie, nous présenterons une étude descriptive des cas d'intoxication par l'ibuprofène ayant l'objet d'appels téléphoniques au CAP de Bordeaux en 2017-2021.

I. Généralités concernant l'ibuprofène

I.1. Propriétés de l'ibuprofène

I.1.1. Propriétés physicochimiques et pharmaceutiques

L'ibuprofène fait partie d'une vaste famille de médicaments : les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Cette molécule est classée parmi les AINS non-salicylés.

L'ibuprofène est aussi appelé acide arylpropionique (Figure 1 (2)) et possède quatre propriétés : anti-inflammatoire, antalgique, antipyrétique et antiagrégant.

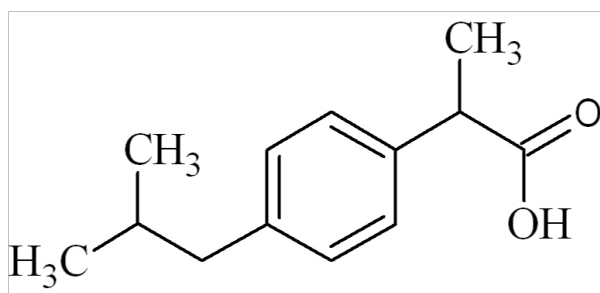


Figure 1 : Molécule d'ibuprofène

L'action anti-inflammatoire est due à l'inhibition de prostaglandines jouant un rôle dans la phase vasculaire d'une réaction inflammatoire aiguë. Les prostaglandines induisent une vasodilatation et augmentent la perméabilité vasculaire en agissant sur les fibres musculaires lisses des vaisseaux et les cellules endothéliales. Cette phase vasculaire de la réaction inflammatoire aiguë est responsable de l'inflammation avec ses signes reconnaissables : œdème, rougeur, chaleur et douleur.

Cette action anti-inflammatoire permet de diminuer la fièvre, qu'elle soit d'origine infectieuse, inflammatoire ou néoplasique (tumeur cancéreuse). En cas d'infection ou de syndrome inflammatoire, des cytokines pyrogènes, principalement les IL-1 (interleukine-1) et TNF α (facteur de nécrose tumorale), sont sécrétées par le système immunitaire. Ces cytokines pyrogènes induisent la production de prostaglandine E2 (PGE2) au niveau du thalamus et augmentent ainsi la température du corps. L'ibuprofène agit en inhibant la production de PGE2 et rétablit le seuil du thermostat.

L'acide arylpropionique peut aussi être utilisé pour soulager les douleurs avec son action antalgique. L'inhibition de prostaglandines permet d'élever le seuil de réponse des nocicepteurs (terminaisons nerveuses responsables de la conduction de la douleur).

I.1.1.1. Méthode de production en six étapes

La formule brute de l'ibuprofène est $C_{13}H_{18}O_2$. La dénomination chimique internationale de cette molécule est l'acide 2-[4-(2-méthylpropyl)phényl]propanoïque. L'ibuprofène a été découvert dans les années 1960 par la société Boots Pure Drug Company. Cette société a développé une méthode de production industrielle en six étapes. Ce n'est que dans les années 1990 que la procédure de fabrication a été modifiée par la société BHC (Bausch Health Companies), en utilisant le principe de la chimie verte.

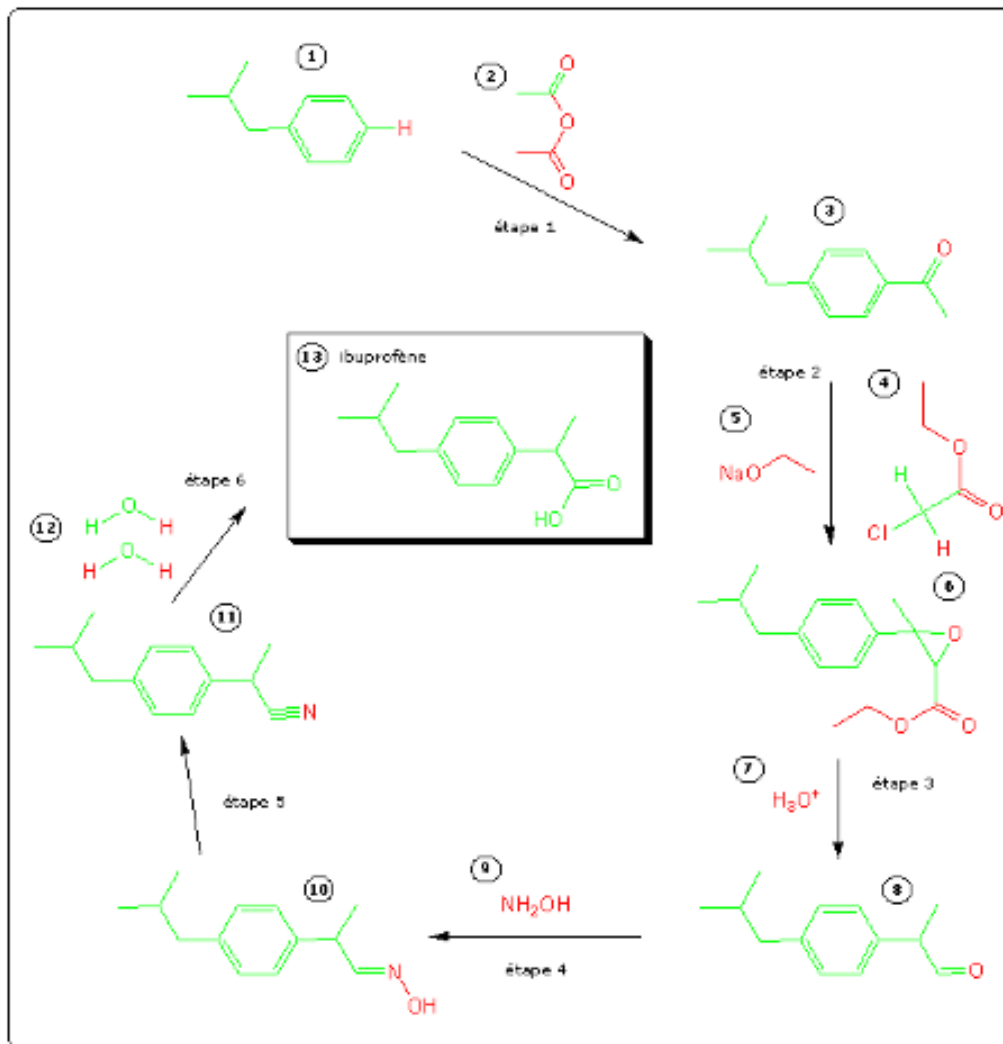


Figure 2 : Procédé de synthèse de l'ibuprofène en six étapes développé par la société Boots

Cette méthode de fabrication fait appel à six réactions chimiques successives (Figure 2 (3)). La molécule de départ est l'isobutylbenzène qui subit une acylation selon Friedel-Crafts. Il s'agit d'une substitution d'un atome d'hydrogène par un radical acyle R-CO-. A l'étape 2, s'en suit une réaction de Darzens avec le chloroacétate d'éthyle qui permet d'obtenir l'α,β-époxyester. Cette molécule subit une hydrolyse et une décarboxylation afin d'obtenir un aldéhyde à l'issue de l'étape 3. Cet aldéhyde devient une oxime après la réaction avec une hydroxylamine durant l'étape 4 avant de devenir un nitrile. Enfin, la molécule d'ibuprofène est obtenue lors de l'étape 6 après hydrolyse.

I.1.1.2. Procédé de fabrication dit de « chimie verte »

Le procédé actuellement utilisé par les fabricants d'ibuprofène est celui mis en place par la société BHC (Figure 3 (3)).

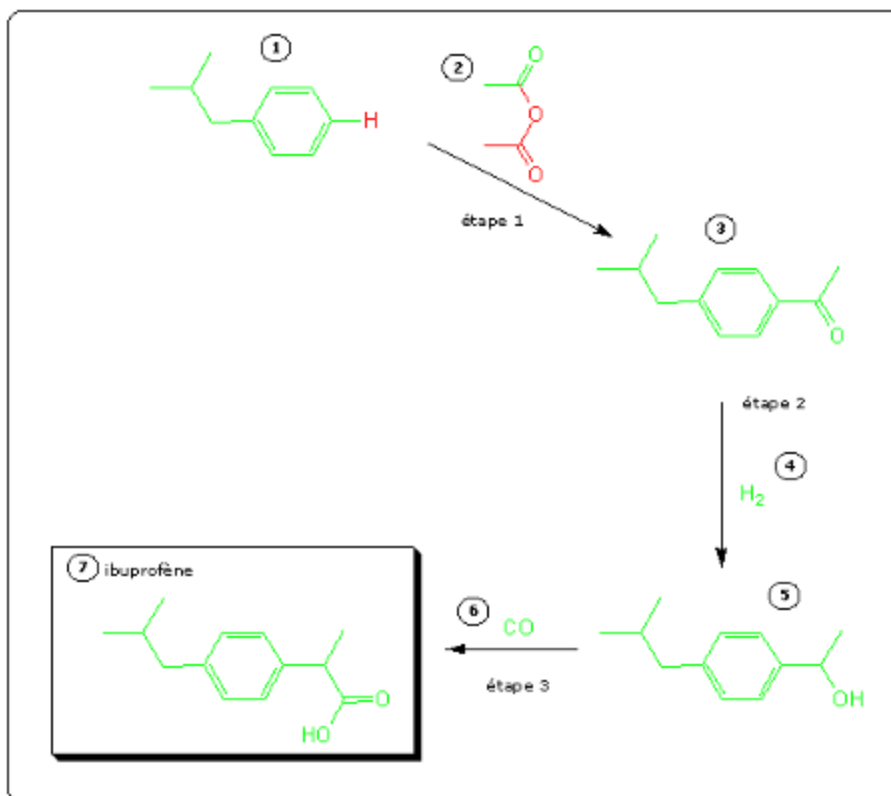


Figure 3 : Procédé développé par la société BHC

Ce procédé possède deux fois moins d'étapes que le précédent (3). La première étape est identique au procédé de Boots. L'étape 2 consiste à ajouter une molécule de dihydrogène (H_2) au composé obtenu à l'issue de l'étape précédente, il s'agit d'une hydrogénation. La troisième et dernière étape consiste à réaliser une carbonylation, c'est-à-dire d'introduire une molécule de monoxyde de carbone au sein du composé obtenu à l'étape 2.

L'avantage de ce procédé est qu'il y a nettement moins de sous-produits (molécules représentées en rouge sur les schémas). Ces sous-produits provoquent un coût économique pour l'industrie mais aussi un coût environnemental lié à leurs retraits ou éliminations. La chimie verte est un concept ayant pour objectif de réduire la pollution à la source. L'utilisation atomique est calculée afin de déterminer le rendement chimique d'un procédé. « L'utilisation atomique est définie comme le rapport de la masse molaire du produit recherché sur la somme des masses molaires de tous les produits qui apparaissent dans l'équation stœchiométrique » (3). L'utilisation atomique du procédé à six étapes de la société Boots est de 40% contre 77,4% pour le procédé amélioré de la société BHC.

I.1.2. Place de l'ibuprofène à l'officine

I.1.2.1. Accès à l'ibuprofène

Depuis le 15 janvier 2020, tous les médicaments par voie orale contenant de l'ibuprofène ne peuvent plus être placés en libre accès dans les officines.

Le libre accès (ou « accès direct ») est la zone accessible par les patients dans une officine. On la distingue des médicaments placés derrière le comptoir. L'objectif est de rendre plus contraignant l'accès à ces médicaments. De fait, ceci incite les patients à demander conseil auprès de l'équipe officinale en s'appuyant sur le conseil du pharmacien. Le but étant de s'assurer que chaque patient qui utilise ces médicaments soit informé de leurs indications et de leurs posologies. Le choix de placer les médicaments contenant de l'ibuprofène à l'arrière des comptoirs est une décision de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Cette décision repose sur le fait que l'automédication par un AINS peut être dangereuse dans certaines situations cliniques, en cas de grossesse, d'interactions avec d'autres médicaments ou en cas de symptômes pouvant être masqués par la prise d'un AINS (fièvre et douleur principalement) ce qui pose des problèmes pour un diagnostic médical.

Cette décision ne se limite pas aux spécialités contenant de l'ibuprofène, puisqu'elle concerne aussi tous les médicaments contenant du paracétamol ou de l'aspirine. L'ANSM exclue donc ces spécialités de la liste de « médication officinale », liste dont elles faisaient parties depuis 2014. Cette liste définit les médicaments qui peuvent être proposés en libre accès selon des critères bien définis (4) : peuvent être utilisés sans avis d'un professionnel de santé et possèdent un conditionnement correspondant à une posologie et une durée de traitement courte.

I.1.2.2. Ibuprofène et automédication

L'ibuprofène est un médicament de prescription médicale facultative. Utilisé hors prescription, l'ibuprofène peut être utilisé en automédication. D'après l'OMS, l'automédication « consiste pour une personne à choisir et à utiliser un médicament pour une affection ou un symptôme qu'elle a elle-même identifié » (5). Le patient réalise son propre diagnostic, puis il décide du traitement qu'il convient et achète celui-ci de son propre chef. Même si ceci peut être sans danger avec certaines pathologies, l'automédication devrait rester limitée peu importe le médicament en question.

Dans le cas de l'ibuprofène, l'automédication peut s'avérer dangereuse dans la mesure où ce médicament risque de masquer des symptômes d'infection, potentiellement à même de provoquer des complications graves. En effet, en tant qu'anti-inflammatoire, l'ibuprofène permet de réduire les symptômes tels que la fièvre ou la douleur, et ainsi faire passer inaperçu une infection pendant un certain temps. Au comptoir, il est primordial que le pharmacien se renseigne sur les symptômes initiaux du patient et conseille de consulter un médecin en cas de pathologie infectieuse, de doute ou si les symptômes persistent au-delà de 3 à 5 jours.

Concernant la prise d'ibuprofène chez des patients présentant de l'asthme, il faut se montrer méfiant. Il a été démontré que la prise d'ibuprofène (et autres AINS) pouvait exacerber la maladie asthmatique en induisant une bronchoconstriction. La prévalence de l'asthme déclenché par la prise d'AINS se situe entre 8 et 20% (6). Il est donc préférable de prendre un avis médical lors d'une volonté d'automédication chez un individu ayant des antécédents d'asthme.

La consommation d'ibuprofène chez un patient présentant des antécédents gastro-intestinaux n'est pas conseillée du fait d'une possible exacerbation de la pathologie. Pour rappel, au niveau intestinal l'intégrité de la muqueuse est assurée essentiellement par la production de mucus et de bicarbonates qui permettent de conserver un pH neutre au niveau apical des cellules à mucus (présentes de manière uniforme sur la muqueuse gastrique). L'ibuprofène inhibe l'action des cyclo-oxygénases (COX) et réduit entre autres la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandine E2 (7). De manière physiologique, cette prostaglandine diminue la production d'acide gastrique et augmente la sécrétion de mucus. Ainsi, en inhibant COX-1, l'ibuprofène diminue de manière indirecte la sécrétion des cellules à mucus.

I.1.2.3. La consommation en France

En France, l'ibuprofène est retrouvé sous de très nombreux noms de spécialités, qu'il soit conseillé par l'équipe officinale ou obtenu sur prescription (NUROFEN[®], ADVIL[®], SPEDIFEN[®], SPIFEN[®], ANTARENE[®], etc...). On retrouve trois dosages pour les formes solides : 100mg, 200mg et 400mg. Une forme pédiatrique est disponible sous forme de suspension buvable. Cette forme n'est pas soumise à prescription médicale. La molécule d'ibuprofène est l'une des plus consommée en France, pour preuve le rapport de l'ANSM sorti en 2014 sur l'analyse des ventes de médicaments dans l'Hexagone (8). Ce rapport place la molécule anti-inflammatoire au deuxième rang des substances actives les plus vendues en officines sur l'année 2013. Les deux autres substances actives qui complétaient ce podium cette année-là sont également des antalgiques : le paracétamol et la codéine. Ce n'est plus le cas pour cette dernière, probablement lié au fait que les spécialités contenant de la codéine ont été interdites à la vente sans ordonnance depuis 2017.

En 2018, l'ANSM a publié une analyse comparant les quantités d'antalgiques vendues en 2015 dans les pays européens (9). Dans cette étude, on remarque que la France n'est pas le pays le plus consommateur d'antalgique, puisqu'elle se situe au 3^{ème} rang après le Royaume-Uni et l'Espagne. Si l'on s'intéresse à l'ibuprofène, et plus généralement aux anti-inflammatoires, on constate également que l'Hexagone n'est pas le pays qui en consomme le plus. En effet, la dose définie journalière d'ibuprofène pour 1000 habitants est d'environ de 11 DDJ/1000 habitants/jour en France. La DDJ correspond « à une dose théorique pour une journée de traitement » (10). Elle est présentée généralement pour 1 000 habitants et par jour. Pour l'ibuprofène il s'agit d'une dose théorique de 400 mg pour une journée de traitement de 1 200 mg. La formule qui permet de calculer la DDJ d'un médicament est la suivante :

$$\frac{\text{volume de principe actif présent dans une boîte} \times 1\,000 \text{ habitants}}{\text{quantité usuelle par jour} \times \text{population totale étudiée} \times 365 \text{ jours}}$$

En comparant aux autres pays d'Europe, on retrouve une DDJ pour 1 000 habitants et par jour d'environ 38 en Espagne, 32 en Allemagne ou encore 25 au Danemark (Figure 4 (9)). L'antalgique le plus consommé en France est le paracétamol et l'étude démontre qu'il s'agit du pays le plus consommateur d'Europe de cette molécule.

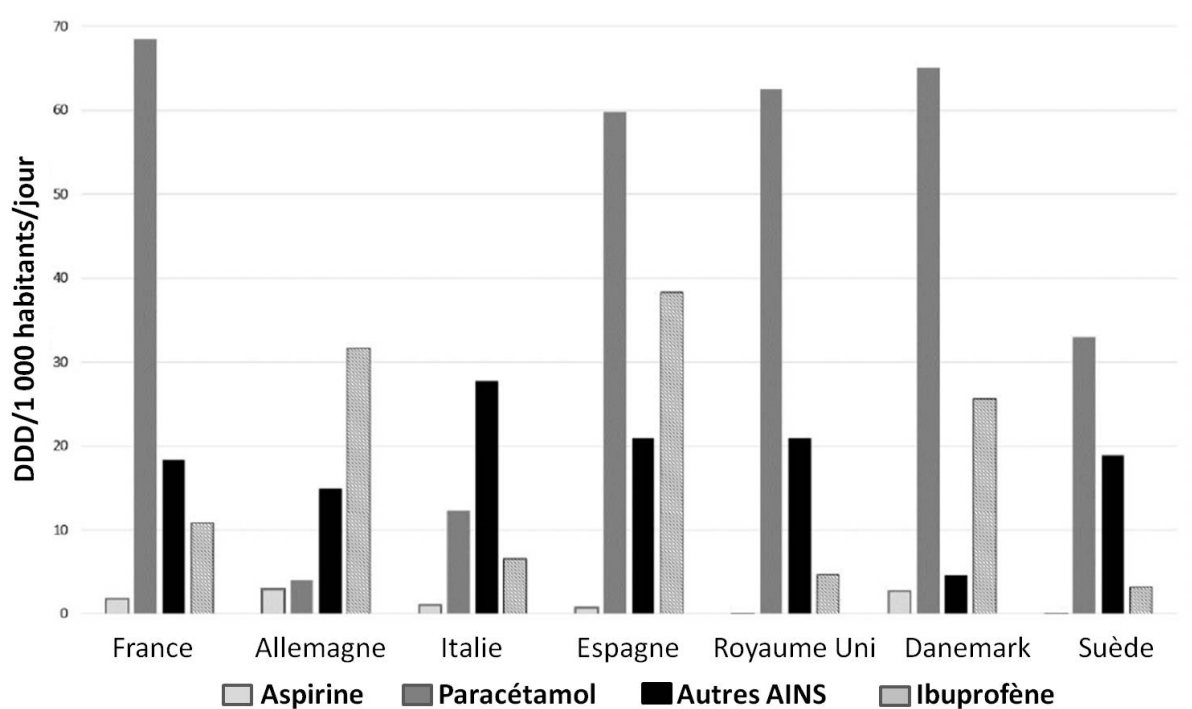


Figure 4 : Évolution de la consommation d'antalgiques en Europe entre 2006 et 2015

L'ANSM a aussi étudié la consommation sur dix ans des antalgiques en France (Figure 5 (9)). Contrairement à la consommation de paracétamol qui n'a cessé d'augmenter, celle de l'ibuprofène a plutôt stagné durant cette période restant autour de 10DDJ/1000 habitants/jour (entre 2006 et 2015). D'une manière générale, la consommation d'anti-inflammatoires n'a pas varié en dix ans.

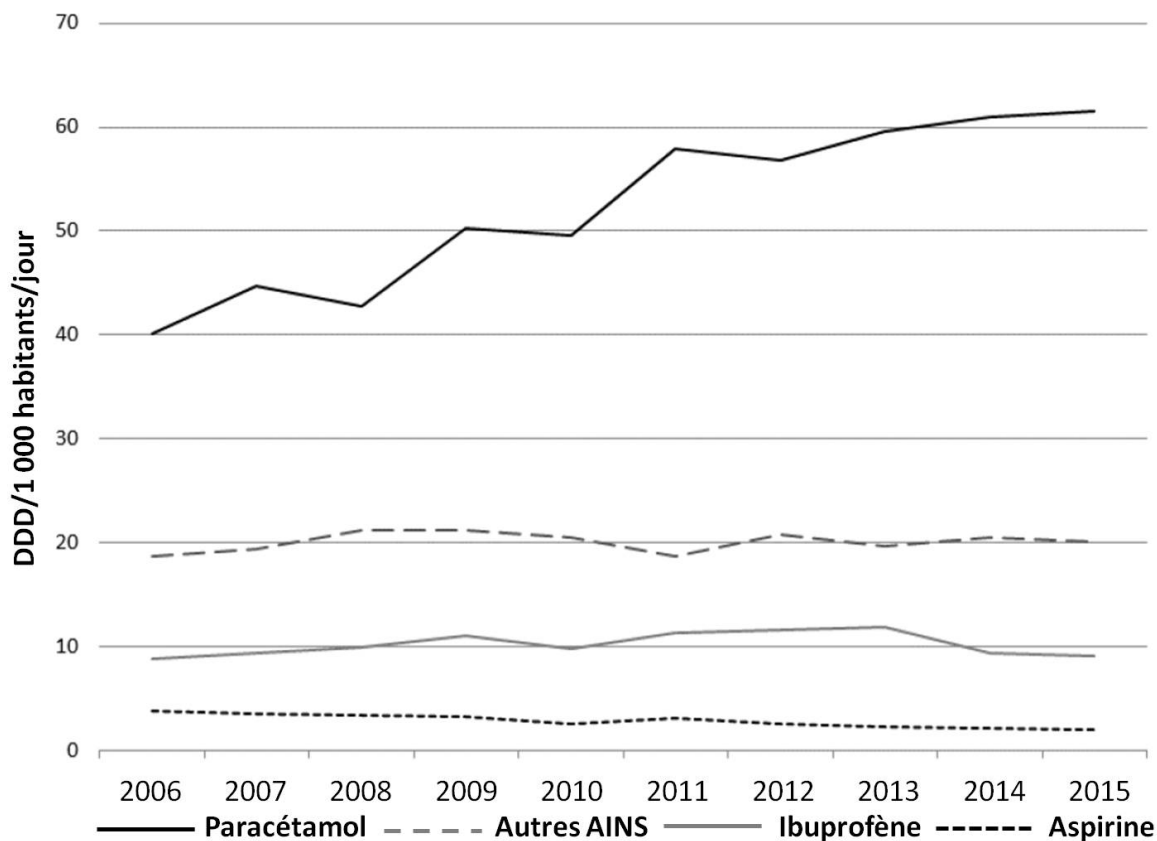


Figure 5 : Évolution de la consommation d'antalgiques en France et les territoires d'outre-mer entre 2006 et 2015

En 2020, la pandémie causée par le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus 2 (SARS-CoV-2) a modifié les habitudes d'utilisation des anti-inflammatoires. En effet, au début de la pandémie sur le sol Français, n'ayant pas de traitement antiviral ciblant directement ce virus, le ministre de la Santé a publié une recommandation suggérant d'utiliser le paracétamol comme traitement de première intention des symptômes de cette pathologie (11). L'ibuprofène, par son caractère anti-inflammatoire, a été déconseillé au début de l'infection de crainte de laisser l'infection s'aggraver en masquant ses symptômes (11). Masquer la fièvre ou des douleurs pouvait conduire à un retard de prise en charge des patients avec un risque de perte de chance et d'expansion de l'épidémie.

De plus, des études *in vitro* ont étayé l'hypothèse d'une forte affinité des coronavirus pour le récepteur à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (appelé ACE2). Or l'ibuprofène augmente la production d'ACE 2 et l'expression de son récepteur (12,13). ACE2 dégrade l'angiotensine II en angiotensine 1-7. Ces deux angiotensines ont des effets inverses : l'angiotensine 1-7 diminue la vasoconstriction et l'inflammation (12). L'action de l'ibuprofène et du COVID-19 sur ACE2 semblerait rompre l'équilibre entre l'angiotensine 2 et l'angiotensine 1-7 favorisant les effets de l'angiotensine 2 : inflammation et vasoconstriction.

Ainsi, la consommation d'ibuprofène en France en 2020 et 2021 a chuté drastiquement. Comme l'indique l'étude de pharmaco-épidémiologie d'EPI-PHARE (14), la consommation d'ibuprofène en 2020 a baissé de quasiment moitié (49,9%) entre la semaine 12 et la semaine 51 du calendrier (ce qui correspond au début du confinement le 16 mars jusqu'au 31 décembre 2020). La diminution de consommation s'est poursuivie en 2021 avec une période de couvre-

feu en début d'année suivie d'une troisième phase de mesures restrictives. Au totale, sur les 16 premières semaines de 2021, la consommation d'ibuprofène a chuté aussi de moitié (49,5%) (Figure 6 (14)).

D'autres hypothèses peuvent être mises en avant pour expliquer en partie cette chute de consommation. Comme le fait d'avoir moins d'activité lors des différents confinements provoquant ainsi moins de traumatismes qui peuvent nécessiter un traitement par l'ibuprofène.

Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de Covid-19 – Rapport 6

Tableau Annexe 1.2. Évolution en % (observés-attendus) et écart entre les nombres de délivrances (observés-attendus) des médicaments des autres pathologies chroniques en 2020 et 2021. Les périodes de confinement entre les semaines 12 et 19 de 2020 et entre les semaines 44 et 51 de 2020 sont représentées en rouge, la 3^{ème} phase de mesures restrictives à partir du 3 avril 2021 est représentée en bleu. Source : rapport EPI-PHARE Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de Covid-19 – point de situation jusqu'au 25 avril 2021.

	Année 2020				Année 2021		
	1 ^{er} confinement	post-confinement	2ème confinement	Total	couvre-feu	3 ^{ème} phase de mesures restrictives	Total
	\$12 à \$19	\$20 à \$43	\$44 à \$51	\$12 à \$51	\$1 à \$12	\$13-\$16	\$1-\$16
Antirétroviraux VIH en association hors PREP	+6,5%	+2,3%	+3,2%	+3,3%	+2,4%	+3,3%	+2,6%
Antiparkinsoniens	+3,6%	+1,7%	+2,8%	+2,3%	+3,5%	+5,3%	+4,0%
Levodopa + inhibiteurs DDC	+2,8%	+0,0%	+1,4%	+0,8%	+1,4%	+3,4%	+1,9%
Antépileptiques	+2,2%	+1,6%	+4,0%	+2,2%	+3,5%	+6,4%	+4,2%
Lamotrigine	+4,7%	+0,5%	+0,9%	+1,4%	+2,5%	+4,5%	+3,0%
Imatinib	+5,5%	+0,4%	+0,6%	+1,4%	+2,8%	+4,9%	+3,3%
Inhibiteur aromatasé Nolvadex	+3,2%	+0,6%	+0,6%	+1,1%	+1,5%	+2,9%	+1,8%
Ciclosporine / Tacrolimus	+2,9%	-2,1%	-1,8%	-1,0%	-1,7%	-0,2%	-1,3%
Inhibiteurs de la pompe à protons	-6,9%	+0,4%	+3,2%	-0,5%	+4,1%	+7,1%	+4,8%
Erythropoïétine	-5,3%	-3,1%	-2,0%	-3,3%	-1,7%	+0,4%	-1,2%
Topique vit D + corticoïde (Psoriasis)	-16,7%	-7,3%	-3,1%	-8,4%	-9,9%	-7,3%	-9,2%
Produits à base de lévothyroxine*	-1,6%	-3,4%	-6,9%	-3,7%	-11,2%	-8,3%	-10,3%
Trait. mal. obst. resp. (ATC R03)	+2,1%	-7,0%	-13,2%	-6,5%	-16,2%	-8,5%	-14,3%
Trait. sclérose en plaques	+1,0%	-0,8%	+0,9%	-0,1%	+0,2%	+1,9%	+0,7%
Anti VEGF (injection intracœulnaire)	-36,8%	-5,5%	-5,2%	-11,4%	-9,4%	-5,9%	-8,6%
Corticothérapie orale	-52,2%	-29,5%	-38,2%	-36,2%	-32,6%	-6,9%	-27,4%
Paracetamol	-4,5%	-2,3%	-6,1%	-3,6%	-12,4%	+5,3%	-8,6%
Ibuprofène	-68,7%	-45,0%	-45,0%	-49,3%	-52,9%	-35,1%	-49,5%
AINS	-60,3%	-28,5%	-25,6%	-34,3%	-39,5%	-17,8%	-26,9%
Antalgiques : Tramadol (niveau 2)	-9,7%	+1,4%	+2,7%	-0,6%	+2,9%	+5,8%	+3,6%
Anal. base cod et dihydrocod. (niv 2)	-4,0%	-0,7%	-2,9%	-1,8%	-6,7%	-2,9%	-5,8%
Antalgiques de niveau 3	+0,7%	+4,0%	+5,9%	+3,7%	+5,6%	+8,9%	+6,4%

* le changement de conditionnement des produits à base de lévothyroxine avec l'augmentation de la part de boîtes de 90 comprimés (3 mois de traitement) entraîne une diminution progressive des délivrances, toutefois le nombre des patients prenant des produits à base de lévothyroxine est resté stable

Figure 6 : Évolution de la consommation des médicaments en France en 2020 et 2021

En mars 2023 le quotidien du pharmacien titrait dans sa Une la question « faut-il réhabiliter l'ibuprofène ? » (15) (voir Annexe 1). Ce journal destiné aux pharmaciens a rédigé un article sur cet anti-inflammatoire après la chute de son utilisation ces dernières années. On apprend dans cet article que le volume moyen de vente d'ibuprofène (hors ordonnance) était de 24 millions de boîtes par an entre 2010 et 2018 contre 14 millions de boîtes vendues en 2020. Le constat est identique au niveau de la quantité prescrite, avec une moyenne de 20 millions d'unités délivrées par an en moyenne entre 2010 et 2018 contre seulement 10 millions en 2020. Les auteurs avancent deux arguments pour expliquer cet effondrement de délivrances : une image abîmée durant le début de la pandémie de Covid mais aussi le retrait du libre accès en janvier 2020.

En janvier 2022, l'Institut *Analgesia* et l'Observatoire Français des Médicaments Antalgiques (OFMA) ont demandé une enquête à *Opinionway* (institut de sondage) sur la consommation d'ibuprofène en France. Cette étude a été réalisée en ligne de septembre-octobre 2021 auprès de 3000 individus âgés de 18 ans et plus. Celle-ci indique que les raisons principales d'une utilisation d'ibuprofène dans cette population sont : des céphalées (35%), des douleurs au dos (30%) et des douleurs articulaires (27%). Durant les 12 mois précédents l'étude, 42% des individus ayant utilisé de l'ibuprofène l'ont fait suite à une prescription contre 10% en automédication. Certains chiffres de cette étude sont alarmants : 35% des individus interrogés estiment qu'il est possible de prendre plus de 400 mg/prise, 15% estiment possible de prendre plus de 1200 mg/jour ou encore 10% considèrent qu'il n'y a pas de limite de dose si la douleur persiste. Les questions sur la consommation durant la grossesse montrent aussi un manque de connaissances. Environ 15% des femmes interrogées estiment qu'il est possible de prendre de l'ibuprofène en première intention sans prescription lors d'une grossesse et 10% déclarent en avoir pris en automédication durant leur grossesse.

I.1.3. Risques associés à l'ibuprofène

I.1.3.1. Généralités

« Tout est poison, rien n'est poison : c'est la dose qui fait le poison ». Cette notion introduite par Paracelse, médecin suisse au XVI^{ème} siècle, semblait définir un seuil ou qu'un excès de consommation pourrait engendrer plus de risques que de bénéfices. La relation dose-effet semble aujourd'hui plus complexe, en témoigne certaines études sur certains perturbateurs endocriniens (comme le bisphénol A) dont les effets ne suivraient pas une courbe linéaire en fonction de la dose.

Chaque médicament est efficace à une posologie donnée. Consommer au-delà de la posologie indiquée sur la notice ou conseillée par un professionnel de santé s'avère au mieux parfaitement inutile, au pire néfaste. Une exposition toxique est donc une consommation qui dépasse la posologie usuelle d'un médicament, l'intoxication correspond aux symptômes causés par cette exposition.

Comme nous le verrons en détail dans la 2^e partie du manuscrit, les intoxications par l'ibuprofène peuvent survenir dans plusieurs circonstances : un surdosage par méconnaissance des doses maximales ; un surdosage par association de spécialités différentes contenant de l'ibuprofène ; un acte de malveillance ; un geste suicidaire ; une erreur de pipette (formes pédiatriques) ; un surdosage sans intention suicidaire (par exemple : douleur rebelle). Dans ce dernier cas, le patient surdose le médicament pour essayer de limiter l'algie, donc dans un but initialement thérapeutique.

I.1.3.2. Posologies usuelles de l'ibuprofène

Chez l'enfant, les posologies de l'ibuprofène sont dépendantes de l'âge et du poids.

La posologie usuelle d'ibuprofène, sous forme de suspension buvable, est de 20 à 30 mg/kg à partir de 3 mois et jusqu'à 30 mois, à répartir en trois à quatre prises durant la journée (des prises espacées d'au moins six heures).

La posologie usuelle pour les enfants de 30 mois à 15 ans est aussi de 20 à 30 mg/kg mais plafonnée à 1,2g par jour et répartie aussi en trois à quatre prises.

Il existe deux dosages de suspension buvable : la spécialité Advilmed® dosée à 7,5 mg/kg/prise et les spécialités appelées « ibuprofène suspension buvable » dosées à 10 mg/kg/prise. Pour la suspension buvable Advilmed® il est donc possible de faire 4 prises par jour tandis que les autres suspensions buvable contenant de l'ibuprofène ne peuvent être administrées que 3 fois maximum par jour.

Chez l'adulte les doses usuelles sont de 200 à 400 mg par prise, et de 400 à 1200 mg par jour. La dose maximale chez l'adulte est de 2400 mg par jour. La posologie de l'ibuprofène doit être adaptée en fonction de l'âge du patient, de son poids, de son état de santé, des interactions avec d'autres médicaments et de la tolérance du patient. De plus, il est préférable de conseiller la dose minimale efficace et de limiter la durée de traitement en cas d'utilisation d'ibuprofène sans l'avis d'un médecin à cinq jours maximum en cas d'algie ou trois jours en cas de fièvre.

L'ibuprofène est un médicament anti-inflammatoire retrouvé dans de nombreuses spécialités pharmaceutiques :

- Advil®
- Advilmed®
- Antarène®
- Ibuprofène sous forme de générique
- Nureflex®
- Nurofen®
- Spedifen®
- Spifen®

On le retrouve en France à des dosages inférieurs ou égal à 400 mg. Toutefois, dans certains pays, des dosages à 600 ou encore 800 mg existent ; comme en Allemagne, en Italie, au Portugal ou encore en Espagne. Cependant, selon l'étude de Lyngstad *et al.*, 2021, l'effet analgésique n'est pas significativement augmenté avec des doses d'ibuprofène supérieures à 400 mg par prise (16).

I.1.3.3. Contre-indications

L'ibuprofène est contre-indiqué en-dessous de trois mois. La forme suspension buvable est adaptée chez le nourrisson et peut être utilisée pour les enfants de trois mois à six ans en ajustant au poids de l'enfant. Au-delà de six ans, il est possible d'utiliser des formes galéniques comprimés tout en respectant les posologies.

En cas de varicelle, il est important de rappeler aux parents que la prise d'ibuprofène (et plus globalement tout anti-inflammatoire) est formellement contre-indiquée. En effet, les AINS

peuvent aggraver l'infection cutanée et favoriser l'apparition d'abcès cutanés ou encore des fasciites nécrosantes dans de rares cas (17).

L'ibuprofène est aussi contre-indiqué en cas d'ulcère gastro-duodéal. Les AINS inhibent les cyclo-oxygénases 1 et 2. Ces enzymes permettent la synthèse de prostaglandines, qui de manière physiologique, stimulent la sécrétion de mucus dont le rôle est de protéger la paroi gastrique. Un des effets secondaires de l'ibuprofène est donc de diminuer la protection gastrique et peut donc amplifier l'ulcère gastro-duodéal.

L'association avec un autre anti-inflammatoire est également une contre-indication. L'association de deux médicaments de cette famille n'apporte pas de bénéfices. Au contraire, elle amplifie par exemple le risque de saignements par synergie de l'effet anti-agrégant plaquettaire.

L'ibuprofène est formellement contre-indiqué chez la femme enceinte à partir du 6^{ème} mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée), quelle que soit la voie d'administration. Cette contre-indication durant le 3^{ème} trimestre de grossesse concerne tous les AINS. Une exposition, même lors d'une prise unique, peut engendrer une constriction du canal artériel du fœtus et provoquer le décès de celui-ci si la constriction est complète. Ce risque d'accident aigu est d'autant plus important que le terme de la grossesse avance. De plus, un risque de toxicité rénale est signalé pour le fœtus (18). Cette toxicité rénale peut engendrer un oligoamnios (une quantité insuffisante de liquide amniotique) voir une anamniose (une absence de liquide amniotique). De manière générale, chez une femme enceinte, le maître mot est de ne pas utiliser l'ibuprofène en automédication. Il sera possible d'utiliser l'ibuprofène avant 24 semaines d'aménorrhées mais de façon ponctuelle en évitant la prise chronique.

Le pharmacien doit rassurer la patiente dans le cas où la découverte de la grossesse est réalisée après avoir consommé de l'ibuprofène durant le premier trimestre (19).

I.2. Intoxication par l'ibuprofène

I.2.1. Paramètres pharmacocinétiques et toxicocinétiques

I.2.1.1. Étape d'absorption

L'étape d'absorption est en lien avec le mode d'administration du médicament. L'ibuprofène conseillé hors prescription est principalement retrouvé sous une forme orale (sous forme de comprimés, de sachets ou de capsules). On retrouve quelques spécialités sous d'autres formes (emplâtres ou gel). Par voie orale, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) est atteinte assez rapidement, de l'ordre d'une à deux heures (20). Cette absorption est donc rapide et complète. L'alimentation n'influence pas significativement la C_{max} (T_{max} retardé d'environ 1h).

I.2.1.2. Étape de distribution

La seconde étape est celle de la distribution du médicament dans l'organisme. On retrouve dans cette étape le transport sanguin (phase plasmatique) et la diffusion dans les tissus (phase tissulaire).

Concernant la molécule d'ibuprofène, elle se retrouve fortement liée aux protéines plasmatiques (21). L'ibuprofène possède une forte affinité avec l'albumine (22). Ainsi, il y a une très faible proportion du médicament sous forme libre. Il n'y a pas de phénomène d'accumulation avec l'ibuprofène.

I.2.1.3. Étape de métabolisation

Cette étape désigne toutes les modifications chimiques que subissent les médicaments dans l'organisme. Ces biotransformations sont essentiellement effectuées par des réactions enzymatiques. Après ces réactions enzymatiques, un médicament peut donner un ou plusieurs métabolites. On distingue deux étapes de métabolisation : celle de phase I dite de fonctionnalisation et celle de phase II dite de conjugaison (Figure 7 (23)). L'objectif principal de cette biotransformation est de faciliter l'élimination du médicament en le rendant plus hydrosoluble.

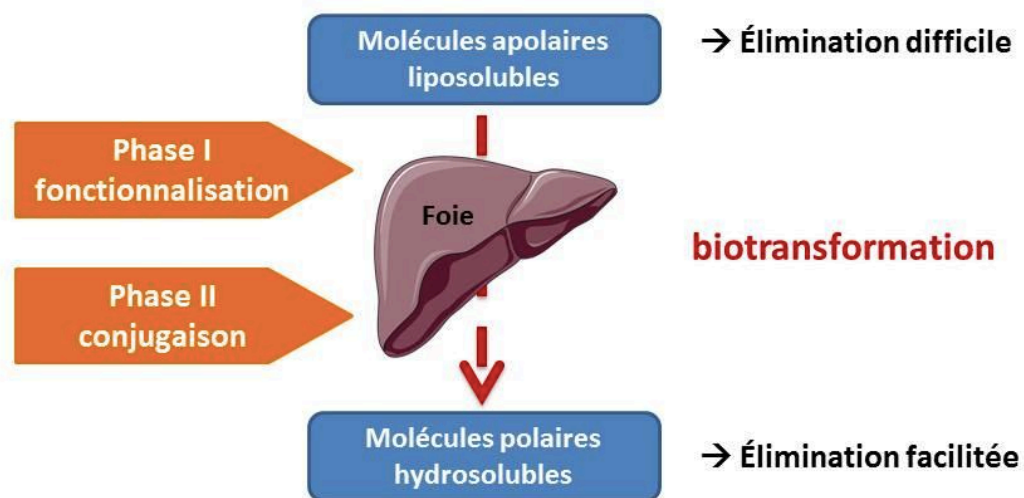


Figure 7 : Étape de biotransformation

L'ibuprofène ne possède pas d'effet inducteur enzymatique. Un inducteur enzymatique est une substance qui stimule l'activité des enzymes hépatiques. Cette induction enzymatique entraîne une diminution de l'efficacité des médicaments qui sont traités par ces enzymes stimulées.

Environ 90% de l'ibuprofène est métabolisé (24) Lors de la phase de fonctionnalisation, l'ibuprofène est métabolisé par oxydation puis métabolisé avec l'acide glucuronique lors de la phase de conjugaison (25).

L'ibuprofène est un composé chiral. C'est-à-dire qu'il s'agit d'une molécule qui ne se superpose pas à son image dans un miroir plan. L'ibuprofène, commercialisé en ®, possède deux énantiomères en quantité identique : le (R)-*ibuprofène* et le (S)-*ibuprofène* (Figure 8 (26)). Ce mélange en proportion identique de deux énantiomères constitue un mélange racémique. Ces deux énantiomères sont en fait deux molécules chirales symétriques l'une de l'autre. La différence entre ces deux énantiomères est leur configuration spatiale tridimensionnelle.

L'énantiomère (S)-*ibuprofène* est actif *in vitro* et *in vivo*. Cet énantiomère possède une activité inhibitrice de la cyclooxygénase I 100 fois plus puissante que l'énantiomère. Cinquante à soixante-dix pour cent de l'énantiomère (R)-*ibuprofène* est converti en énantiomère (S) au niveau du foie (21). Les principaux métabolites de l'ibuprofène sont l'acide propionique 2-[4-(2-carboxypropyl)phényl] et l'acide propionique 2-[4-(2-hydroxy-2méthylpropyl)]. On retrouve

aussi d'autres métabolites comme le 1-hydroxy-ibuprofène, le 2-hydroxy-ibuprofène, le 3-hydroxy-ibuprofène ou encore le carboxyibuprofène.

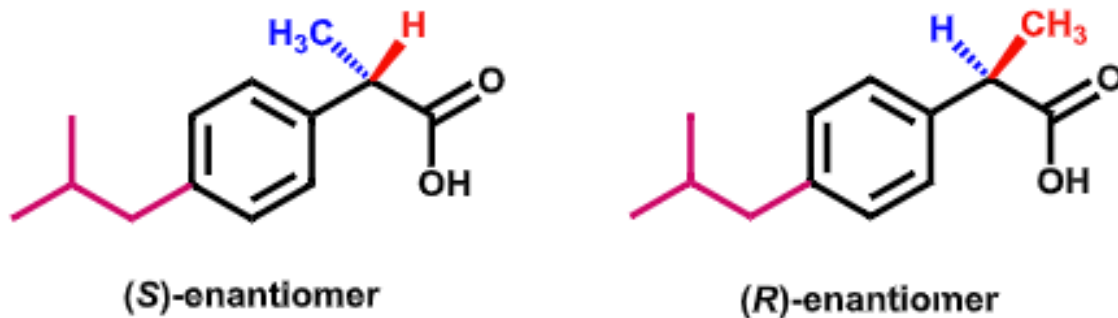


Figure 8 : Les énantiomères de l'ibuprofène

I.2.1.4. Étape d'élimination

C'est la dernière étape pharmacocinétique. Les deux principales voies d'excrétion des médicaments sont la voie urinaire et la voie biliaire. La demi-vie de l'ibuprofène est de 1,5 à 2 heures (21). Son élimination se fait quasiment exclusivement par voie urinaire. On retrouve jusqu'à 90% de la dose ingérée dans les urines sous la forme de métabolites et de formes conjuguées. On décompte moins de 10% éliminés par voie urinaire sous forme inchangée (24). Les autres voies d'élimination sont la bile et les fèces.

L'âge n'a pas d'impact sur le métabolisme et l'élimination de ce médicament. En effet, d'après une étude (27) comparant des personnes âgées (65 à 78 ans) et des jeunes adultes (22 à 35 ans), l'âge n'influence pas la pharmacocinétique de ce médicament.

I.2.2. Propriétés pharmacodynamiques et toxicodynamiques

L'ibuprofène agit au niveau des cyclo-oxygénases 1 et 2, abrégées COX-1 et COX-2.

Afin de mieux comprendre l'action anti-inflammatoire, il faut se pencher sur l'activité des COX. Tout part de l'acide arachidonique, qui est une molécule composée de 20 atomes de carbones faisant partie des éicosanoïdes (Figure 9 (28)).

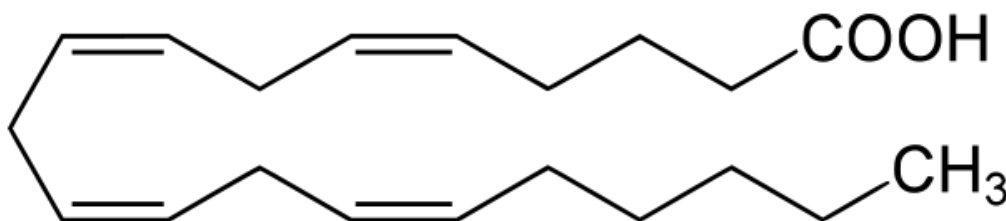


Figure 9 : Molécule d'acide arachidonique

Toutes les cellules peuvent synthétiser l'acide arachidonique. Cependant, les dérivés de cet éicosanoïde (prostaglandines, thromboxanes et leucotriènes) agissent sur certains types cellulaires (Figure 10). Les prostaglandines sont produites à partir de l'acide arachidonique par les cyclo-oxygénases au niveau de l'endothélium vasculaire. Quant aux thromboxanes, ils sont produits au niveau des plaquettes eux aussi à partir de l'acide arachidonique par les cyclo-oxygénases également.

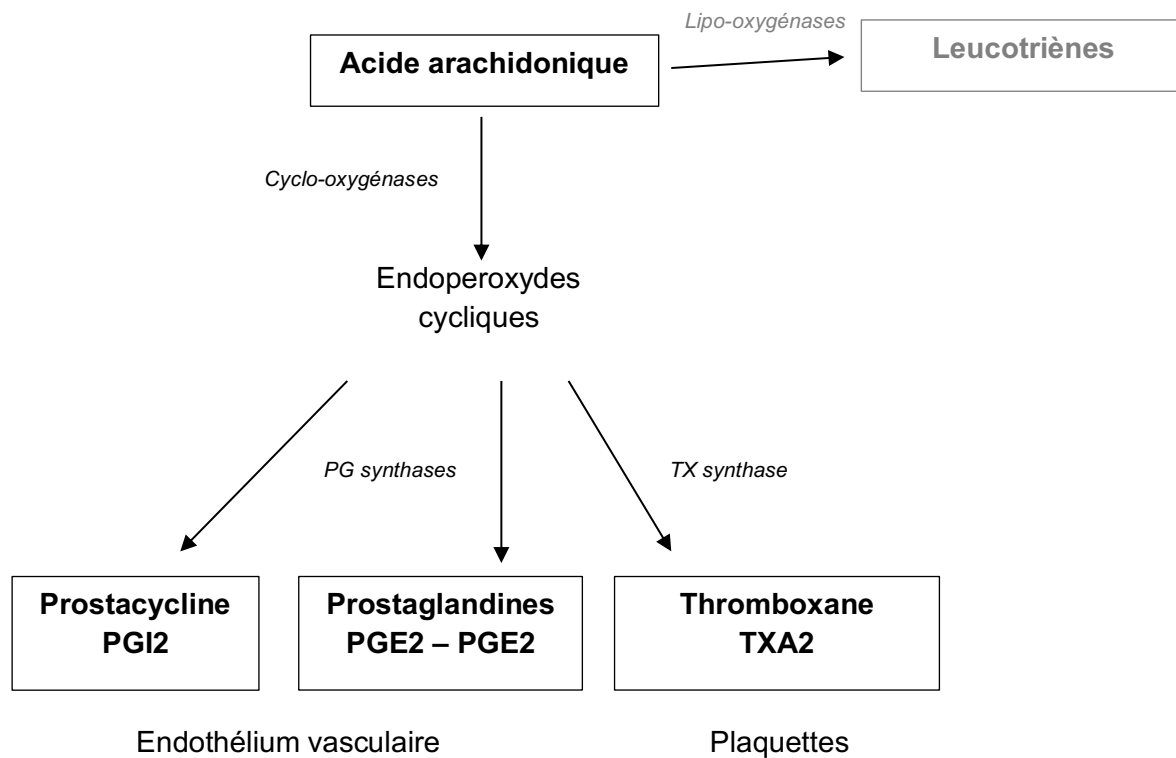


Figure 10 : Synthèse des prostaglandines et du thromboxane à partir de l'acide arachidonique

I.2.2.1. Les cyclo-oxygénases

Les COX possèdent deux activités : oxygénation et peroxydation (29). La COX-1 est dite constitutive. C'est-à-dire qu'elle est présente tout le temps dans toutes les cellules et son expression est globalement stable. Cette COX fait partie du processus d'homéostasie cellulaire. On retrouve cette COX essentiellement au niveau de l'estomac, des reins et des plaquettes. Elle possède une activité de cytoprotection en diminuant la sécrétion d'acide au niveau de l'estomac. Elle permet aussi le maintien de l'hémodynamique rénale en maintenant la pression de filtration glomérulaire. COX-1 produit également le TXA-2 qui joue un rôle dans l'hémostase primaire, en provoquant une vasoconstriction et une agrégation plaquettaire.

COX-2 est quant à elle inductible. Son expression va être plus ou moins forte en fonction du temps, elle va synthétiser des prostaglandines en cas de stress inflammatoire ou cellulaire. Cette COX fait donc partie du processus inflammatoire. La principale différence entre COX-1 et COX-2 réside principalement dans leur structure moléculaire. Les deux enzymes sont retrouvées enchâssées dans les feuillettes membranaires, ce qui leur permet d'avoir accès à

l'acide arachidonique. Cependant COX-2 est plus large et plus flexible que COX-1, ce qui permet à COX-2 de pouvoir prendre en charge un plus grand nombre de médiateurs lipidiques.

I.2.2.2. Les prostaglandines

Il existe différentes sortes de prostaglandines qui vont avoir différents effets en fonction de leurs lieux d'activités.

Au niveau des vaisseaux, il y aura un effet vasodilatateur et antiagrégant plaquettaire par l'intermédiaire de la prostaglandine I₂ (PGI₂).

Le rein synthétise la prostaglandine E₂ (PGE₂) qui contribue à l'excrétion de l'eau en inhibant l'hormone antidiurétique (ADH). De plus, les prostaglandines A₂ (PGA₂), PGE₂ et PGI₂ diminuent la pression artérielle et augmentent le flux rénal plasmatique. PGE₂ et PGI₂ permettent aussi une cytoprotection de l'estomac et une diminution des sécrétions acides. L'action de cytoprotection peut s'expliquer par plusieurs facteurs. Ces prostaglandines stimulent la production de mucus, dont le rôle est de s'opposer aux ions H⁺. De plus, elles favorisent la production de bicarbonates qui tamponnent l'acidité gastrique.

Enfin la prostaglandine F₂ (PGF₂) va induire une stimulation de la musculature utérine, ce qui facilite l'accouchement.

Les cyclo-oxygénases sont les cibles de médicaments anti-inflammatoires. Certains sont dit « conventionnels », c'est-à-dire qu'ils vont inhiber autant COX-1 que COX-2 (Kétoprofène, Diclofénac (30), (30), d'autres préférentiellement COX-2 qui inhibent de façon plus sélective COX-2 que COX-1 (Méloxicam, Nabucox[®] (30)) et enfin certains n'inhibent que la COX-2, on appelle ces médicaments les Coxib (Célécoxib). L'ibuprofène fait partie de la première catégorie, il interfère autant avec COX-1 qu'avec COX-2. Il exerce une inhibition compétitive avec l'acide arachidonique.

I.2.2.3. L'action de l'ibuprofène sur les COX

En ce qui concerne l'inflammation, l'ibuprofène va agir au niveau des COX-1 et COX-2 et diminuer les prostaglandines vasodilatatrices (PGE₂ et PGI₂) (29). Ainsi la réduction des effets des médiateurs inflammatoires (comme l'histamine) provoque une diminution des œdèmes par réduction de la perméabilité capillaire.

Concernant l'effet antalgique, la diminution de la production de prostaglandines permet de diminuer la sensibilité à la douleur. En effet, le processus inflammatoire stimule des terminaisons nerveuses nociceptives telles que les fibres C et A δ (29). Les prostaglandines abaissant le seuil de réponse des nocicepteurs périphériques, ce seuil est ainsi rehaussé par l'ibuprofène.

Les prostaglandines jouent également un rôle au niveau de la température du corps. A la suite d'une agression, l'organisme induit la production de cytokines pyrogènes (IL1 et TNF α). De manière synergique on retrouve une augmentation de PGE₂ au niveau de l'hypothalamus ce qui a pour conséquence une élévation du thermostat hypothalamique provoquant une élévation de la température corporelle. L'ibuprofène va induire une diminution des PGE₂ par son inhibition de la COX-2. Cette réduction de PGE₂ va induire une diminution du thermostat et provoquer une normalisation de la température corporelle. L'ibuprofène agit de manière indirecte sur la fièvre, en agissant directement sur la production de prostaglandines.

I.2.2.4. Mécanismes de la toxicité

La toxicité de l'ibuprofène est d'abord gastro-intestinale.

L'acidité gastrique favorise la digestion en appliquant un pH optimal pour l'action de certaines enzymes. L'acidité gastrique est tamponnée via la sécrétion de mucus et de bicarbonates.

La COX-1 est présente entre autres au niveau de la muqueuse de l'estomac et joue un rôle essentiel dans la protection gastrique (Figure 11 (31)). COX-1 permet de la sécrétion de PGI₂ et PGE₂ qui diminuent la sécrétion d'acide en stimulant la sécrétion des ions bicarbonates qui tamponnent l'acidité des ions H⁺ (32).

L'ibuprofène inhibe autant COX-1 que COX-2. En inhibant COX-1, l'ibuprofène va réduire la libération de PGE₂ et PGI₂, et ainsi diminuer la cytoprotection de la muqueuse gastrique. L'ibuprofène peut induire des gastralgies, une dyspepsie, voire des hémorragies de la muqueuse gastrique quelques heures seulement après la prise (33).

Cet effet indésirable est en général réversible à l'arrêt du traitement, mais peut être accentué par l'exposition chronique à l'ibuprofène ou l'association à d'autres AINS. La gravité des troubles gastro-intestinaux peut donc aller de la dyspepsie (un trouble de la digestion comme des ballonnements ou des douleurs d'estomac) jusqu'à l'hémorragie gastro-intestinale.

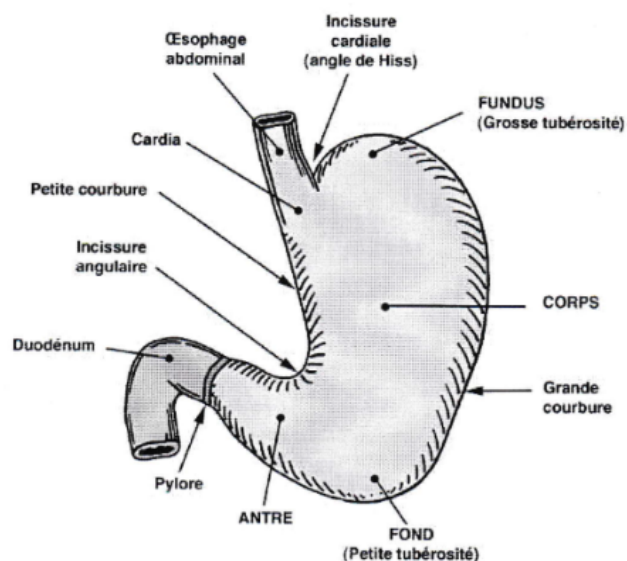


Figure 11 : Schéma de l'estomac

Moins fréquente que les troubles digestifs, la toxicité rénale est également bien établie. Il est décrit dans la littérature des cas d'insuffisance rénale chez des individus ayant consommé de l'ibuprofène, y compris à des doses thérapeutiques (34). Les prostaglandines jouent un rôle important au niveau rénal. Après exposition à l'ibuprofène, l'inhibition des prostaglandines va entraîner une diminution du débit de filtration glomérulaire et une diminution du flux sanguin rénal (35).

D'autres effets sont également possibles, entre autres une hyponatrémie, causée par une résistance à l'hormone anti-diurétique, une hyperkaliémie, une déshydratation, une augmentation de la pression artérielle ou encore une insuffisance rénale aiguë (IRA) (36). Les premiers signes d'une IRA (diminution des urines, troubles digestifs, asthénie) apparaissent après une semaine de traitement. Si le patient présente des facteurs de risques tel qu'un régime sans sel, un traitement diurétique ou par inhibiteur de l'enzyme de conversion, ces signes peuvent apparaître plus rapidement.

Au niveau biochimique, le trouble le plus souvent rapporté est l'acidose métabolique. Celle-ci survient en général à la suite d'une ingestion en très grande quantité. Ce symptôme serait dû à l'accumulation de métabolites acides de l'ibuprofène, à une insuffisance rénale aiguë et/ou à une acidose lactique (34).

I.2.3. Clinique de l'intoxication

Cliniquement, les symptômes d'un surdosage en ibuprofène sont d'intensité et de nature variables. En automédication, la durée d'utilisation d'ibuprofène est le plus souvent d'environ 5 jours maximum. En revanche, l'usage d'ibuprofène sur prescription peut être prolongé dans le temps, ce qui favorise la survenue d'une toxicité.

Dans le cas d'une prise entre 100 et 400mg/kg, les symptômes retrouvés sont essentiellement des signes digestifs et neurosensoriels mineurs. Dans le cas où les symptômes sont légers ou absents, il est conseillé de surveiller la fréquence cardiaque et la tension artérielle du patient.

Au-delà de 400mg/kg, les symptômes sont généralement plus graves avec une hypothermie, des pauses respiratoires, une acidose métabolique ou encore une insuffisance rénale aiguë.

La concentration plasmatique d'ibuprofène peut déterminer la gravité de l'intoxication (37). Une concentration entre 20 et 30 mg/L correspond à une prise d'ibuprofène adaptée à la posologie usuelle. Entre 80 et 200 mg/L, l'intoxication par l'ibuprofène peut induire quelques effets secondaires bénins. Au-delà de 200 mg/L, des symptômes plus importants sont possibles.

Le risque d'apparition de symptômes gastro-intestinaux est significativement augmenté avec une consommation au-delà de 2400 mg par jour (38).

Les signes gastro-intestinaux sont les symptômes les plus souvent observés. Parmi eux, on retrouve les nausées, de légères irritations ou encore des douleurs dyspeptiques. Le cas le plus grave étant une hémorragie intestinale.

D'après un article de M. Ershad, M. Atif Ameer et M. Vearrier (34), des signes neurologiques et hématologiques peuvent être retrouvés en cas d'intoxication majeure (céphalées, acouphènes, diplopie, thrombocytopenie etc). Bien que très rare, les symptômes observés sont des convulsions, de l'apnée, une dépression du système nerveux central ou encore une asthénie.

Le système cardiorespiratoire peut également être touché en cas de surdosage. Les signes cliniques peuvent être de l'hypertension, de la bradycardie ou encore de la tachycardie.

I.2.4. Traitements de l'intoxication

La prise en charge d'une intoxication par l'ibuprofène ne comporte pas d'antidote. Elle peut aller d'une simple surveillance au domicile à la prise en charge des défaillances rénales, hépatiques et neurologiques.

En cas d'ingestion inférieure à 100-400 mg/kg la prise en charge peut usuellement se limiter à une surveillance au domicile.

En revanche, peu importe la dose supposée ingérée, en cas de geste suicidaire le patient est hospitalisé. Le traitement utilisé dans ce cas de figure est un pansement gastrique qui permet de former une couche protectrice qui tapisse la muqueuse digestive. Des traitements symptomatiques peuvent également être employés si d'autres symptômes mineurs sont présents comme des nausées.

En cas d'intoxication avec une prise supposée supérieure à 400 mg/kg ou d'intoxication chez des enfants, une évaluation approfondie sera réalisée au sein d'un établissement hospitalier. Le traitement à base de charbon actif doit être pris rapidement après l'intoxication, au mieux dans l'heure qui suit la prise. Ce traitement au charbon actif est possible étant donné que l'ibuprofène est carbo-adsorbable (39). Pour un adulte, la dose recommandée est de 50 g, contre 1 g/kg chez les enfants. Il s'agit d'une dose unique.

L'arsenal thérapeutique peut inclure une ventilation mécanique, une réhydratation intraveineuse, anticonvulsivants (de la classe des benzodiazépines (40)) ainsi qu'un support hémodynamique. Il est nécessaire également de surveiller l'état hépatorénal (créatinine, transaminases et le taux de prothrombine), l'état neurologique et les gaz du sang durant la prise en charge de cette intoxication.

Il est recommandé, chez les patients atteints d'une acidose métabolique, une alcalinisation par bicarbonate de sodium par voie intraveineuse (40). La fréquence respiratoire du patient doit également être surveillée, car elle risque d'aggraver une acidose en cas de bradypnées ou de pauses. Pour les auteurs, l'hémodialyse n'est pas un traitement suffisamment efficace en raison de la forte proportion d'ibuprofène retrouvée liée aux protéines plasmatiques. La réalisation d'hémodialyse dépend de l'état du système cardiovasculaire du patient. Une pression artérielle trop basse ou un état vasculaire dégradé sont des symptômes pouvant rendre l'hémodialyse dangereuse pour la santé du patient (41).

Chez l'enfant, pour des surdosages inférieures à 200 mg/kg, il faut instaurer une observation à domicile, tant que l'enfant est asymptomatique, pendant les 4h post ingestion (42). Au-delà de 200 mg/kg, l'utilisation de charbon actif pour adsorber le toxique et une surveillance hospitalière sont conseillées.

A l'instar du nomogramme de Rumack-Mathew largement utilisé pour les intoxications au paracétamol, un nomogramme a été proposé (Figure 12 (43)) afin de prédire la toxicité de l'ibuprofène en fonction de sa concentration plasmatique (43). Néanmoins, il n'est pas utilisé en pratique clinique en France, dans la mesure où il n'existe que très peu de centres pouvant mettre en œuvre des méthodes de dosage rapide de l'ibuprofène.

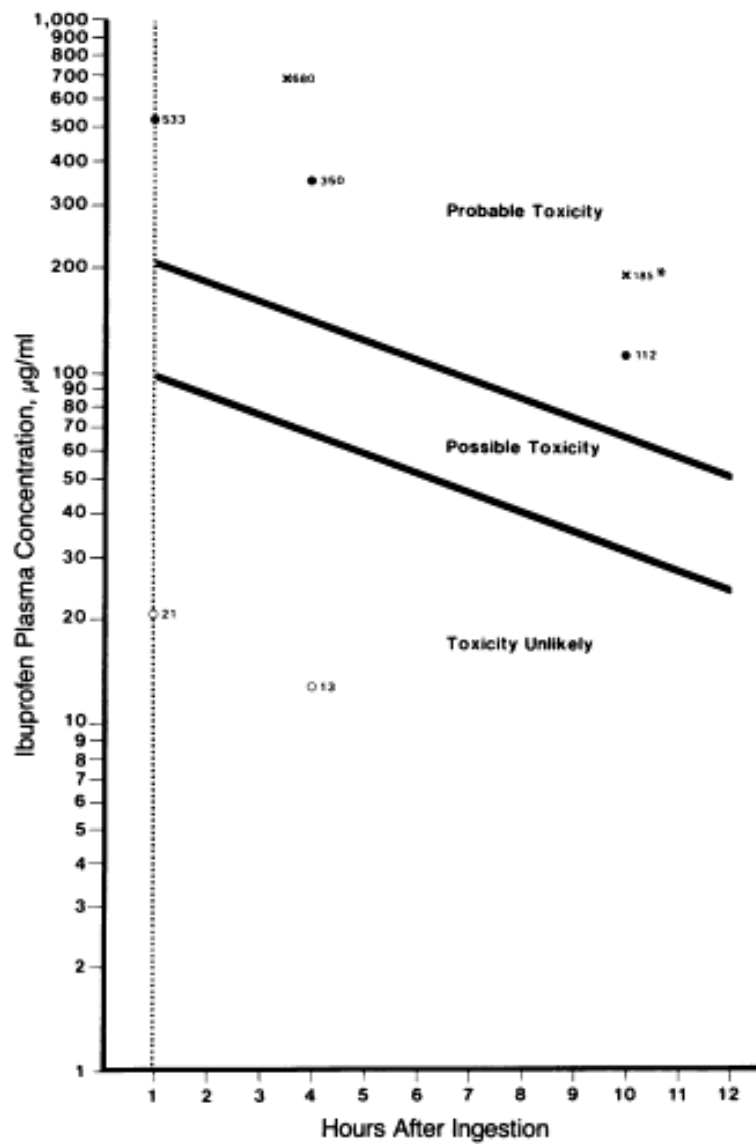


Figure 1.—Ibuprofen plasma concentrations in the present series are plotted on the ibuprofen nomogram developed from data in a previous study (from Hall et al⁵). *Ibuprofen plasma level taken from Lee and Finkler.⁷ ○ = asymptomatic, ● = mild symptoms, × = severe symptoms

Figure 12 : Taux plasmatique d'ibuprofène en fonction du nombre d'heure depuis l'ingestion

I.3. Toxicité environnementale

I.3.1. Écotoxicité

L'écotoxicité a été définie en 1977 par Ramade (écologue français). Il définit l'écotoxicologie comme « l'étude des modalités de contamination de l'environnement par les agents polluants naturels ou artificiels produits par l'activité humaine ainsi que leurs mécanismes d'action et effets sur les êtres vivants qui peuplent la biosphère » (44). Une substance est dite naturelle si elle est présente dans la nature sans l'intervention de l'homme (émissions par la végétation, le sel dans les océans...etc.). Tandis qu'une substance est dite artificielle si elle est présente dans la nature uniquement après intervention de l'homme (pesticides par exemple). Dans le cas d'une substance naturelle déversée dans un milieu par l'activité de l'Homme, on parle de polluant naturel. Par exemple, lors du retraitement de l'eau de mer pour en faire de l'eau douce, les usines de dessalement peuvent rejeter, dans la mer ou dans le sol, une eau salée concentrée 2 fois au-dessus de la salinité naturelle (44).

Les médicaments font partie des polluants au sein d'une 3^{ème} catégorie : les micropolluants. Il s'agit d'une « substance détectable dans l'environnement à très faible concentration (mg/L voir ng/L) » (44). Les micropolluants sont présents dans l'environnement à la suite de l'activité humaine et une faible concentration peut provoquer des effets néfastes sur les organismes vivants.

L'eau, les sols ou encore l'air sont des matrices qui peuvent être potentiellement polluées par ces agents. Les deux premiers lieux cités sont les principaux environnements pollués par les médicaments. Par définition, la pollution de l'eau est « une altération de sa qualité et de sa nature qui rend son utilisation dangereuse et perturbe l'écosystème aquatique » (45). Cette pollution aquatique concerne les eaux superficielles tout comme les eaux souterraines. Afin d'estimer la pollution aquatique, on possède une unité de pollution appelée équivalent habitant (EH). Il s'agit d'une notion utilisée en assainissement permettant d'évaluer la quantité de matières polluantes produite par une personne quotidiennement. Cette unité de mesure offre la possibilité de comparer les quantités de substances polluantes. Pour calculer ce EH dans des habitations de moins de 20 habitants, on considère 1 équivalent habitant (EH) = 1 pièce principale (PP). Une pièce principale est une pièce dédiée au sommeil ou au séjour et doit faire au minimum 7m². Dans des habitations de plus de 20 personnes, les règles sont différentes et doivent tenir compte de l'activité du bâtiment.

L'ibuprofène est le troisième médicament le plus utilisé au monde (46). Par conséquent, sa présence dans l'eau et les sols pose question. Il n'est pas possible aujourd'hui de traiter efficacement les stations d'épurations pour retirer entièrement les médicaments et leurs métabolites des eaux usées (47).

I.3.2. Rejets dans l'environnement

I.3.2.1. Sources des rejets

La toxicité pour l'environnement varie en fonction des sources de rejet (48). En effet, chaque source va induire une toxicité différente en fonction des quantités, de la substance, de l'utilisation du produit ou encore des méthodes de traitement de l'environnement en question. Concernant les médicaments, et en particulier l'ibuprofène, on les retrouve principalement dans les milieux aquatiques et dans les sols. Les trois principales sources de rejet (Figure 13) dans l'environnement de l'ibuprofène sont :

- Le rejet industriel,
- Le rejet via les ordures ménagères et le réseau d'assainissement,
- Les rejets par élimination du produit après son usage thérapeutique.

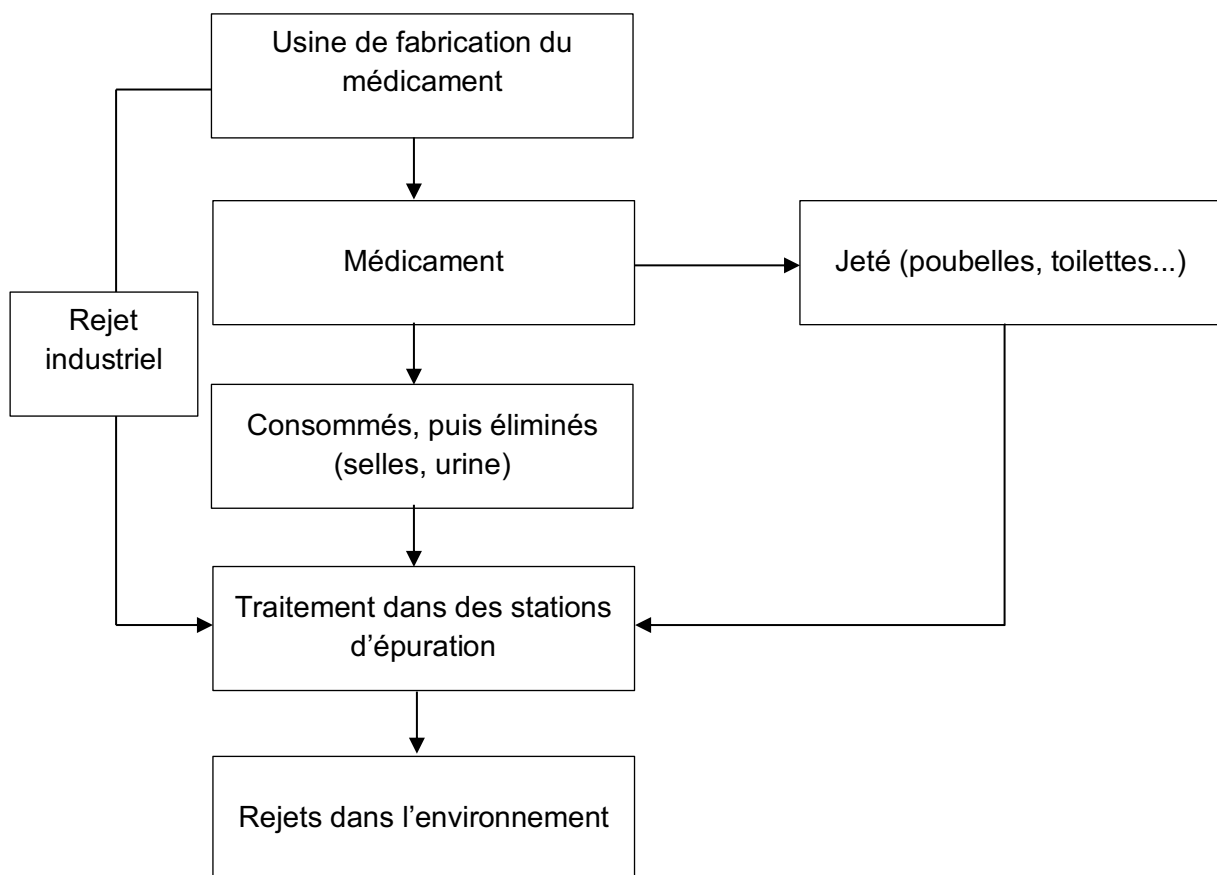


Figure 13 : Évolution de la consommation d'antalgiques en Europe entre 2006 et 2015

La principale source de rejet est celle liées aux excréments humaines (49). Il ne faut pas pour autant négliger le rejet dans les poubelles. Cependant, le rejet industriel semble être aujourd'hui la source la plus marginale des trois citées, probablement grâce à des procédures de sécurité prises lors des différentes étapes de fabrication du médicament.

A titre informatif, la quantité d'ibuprofène consommé en 1998 était de 2,77 tonnes/an/million d'habitants en France, soit presque la moitié des 4,19 tonnes/an/million d'habitants en Allemagne en 2001 ou bien loin des 8,16 tonnes/an/millions d'habitants consommé aux États-Unis en 2000. Cette consommation française de cet anti-inflammatoire est cependant nettement supérieure à celle italienne qui était de 0,03 tonnes/an/millions d'habitants en 2001 (48). Chaque pays consomme l'ibuprofène différemment, en fonction des réglementations, des posologies ou encore des prix en vigueur.

Les pollutions peuvent être de deux types (50) :

- Ponctuelle, quand la source est facilement localisable ;
- Diffuse, lorsque la pollution provient de plusieurs rejets dans le temps et l'espace, et qu'elle ne peut pas être localisée exactement.

La principale source de rejet d'ibuprofène est son élimination après son utilisation *via* les urines ou les fèces. Ces rejets sont collectés dans les réseaux sanitaires municipaux, c'est-à-dire dans les stations de traitement des eaux usées. Les autres causes principales de rejet dans l'environnement, sont les usines de production et les rejets inappropriés des produits pharmaceutiques (Figure 14 (51)).

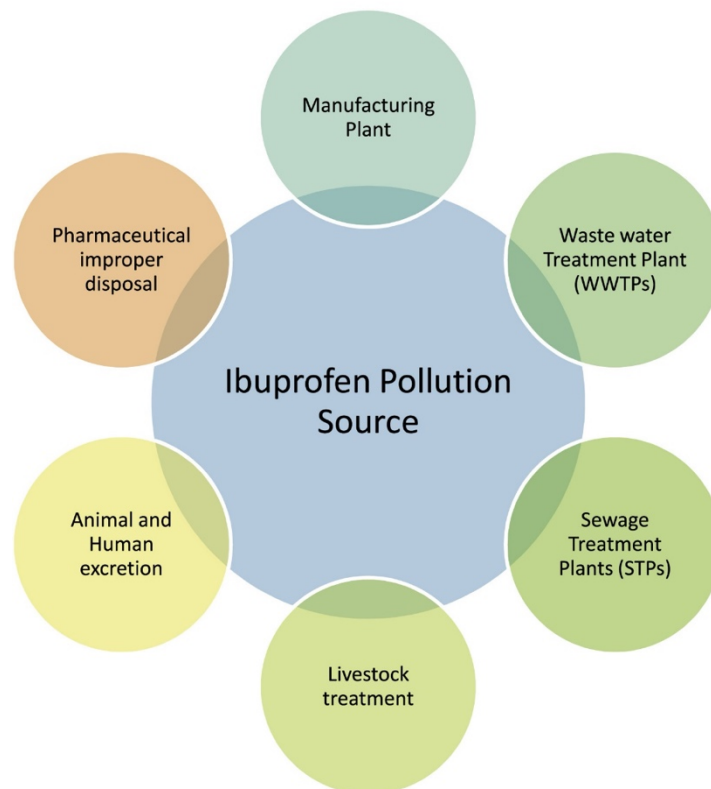


Figure 14 : Sources de rejet d'ibuprofène

Une étude de 2006 indique que le pourcentage d'excrétion humaine d'ibuprofène est d'environ 15% en prenant compte l'ensemble des rejets humains (48). L'ibuprofène est éliminé sous forme inchangée et sous la forme de métabolites. On retrouve des quantités fluctuantes de ces espèces en sortie des stations de traitements en fonction de leur installation. Le rejet dans les eaux usées est donc la source diffuse majeure de ce médicament. Il est donc en soit la conséquence de l'excrétion du médicament après son usage mais également de son élimination sans même l'avoir utilisé en le jetant à la poubelle ou dans les toilettes ou l'évier par exemple. Dans les deux cas, on retrouve donc le produit dans les eaux usées ou dans les sites d'enfouissements.

Les fuites des réseaux d'égouts ou des fosses septiques mal entretenues, ou encore des effluents de manufactures de produits pharmaceutiques (eau rejetée dans les rivières proche de l'usine pharmaceutique) peuvent aussi provoquer un déversement de médicament dans le milieu aquatique.

En France la quantité d'ibuprofène excrétée est d'environ 24,9 tonnes par an, et l'on estime la quantité maximale rejetée dans l'environnement après le traitement des eaux usées entre 2,49 et 6,23 tonnes par an (52). L'efficacité des stations d'épurations concernant le traitement de l'ibuprofène est de 75 à 90%. Ce pourcentage d'efficacité a été déterminé en faisant des études de concentrations dans les influents puis dans les effluents de stations d'épurations.

1.3.2.2. Caractéristiques physico-chimiques de l'ibuprofène

Il est difficile de suivre et de quantifier exactement la présence de médicament dans les eaux usées et dans les sols. Le devenir de ces produits rejetés de manière naturelle ou de façon volontaire peut néanmoins être estimé à partir des propriétés physico-chimiques de chaque molécule. Il s'agit notamment de la solubilité dans l'eau, de la constante de dissociation acide (appelé pKa) ou encore par exemple du coefficient d'adsorption (appelé Kd). Les propriétés de l'ibuprofène sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques physico-chimiques de l'ibuprofène

Caractéristiques physico-chimiques	Ibuprofène
Poids moléculaire	206,28 g/mol (53)
Formule chimique	C ₁₃ H ₁₈ O ₂ (53)
Solubilité dans l'eau	21 mg/L à 25°C (54)
Kd aux particules solides	453,79 L/kg (54)
Log P	3,97 (38)
Log Kce	2,6 (54)
Pka	4,91 à 20°C (38)

La lipophilie ou l'hydrophilie sont des caractéristiques expliquées par la solubilité de la molécule dans l'eau (55).

Le coefficient de partage P correspond au rapport des concentrations du soluté dans l'octanol (solvant non miscible) et du soluté dans l'eau :

$$P = \frac{C_{\text{octanol}}}{C_{\text{eau}}}$$

Une substance est dite lipophile lorsque $P > 1$, par conséquent, le $\text{Log } P > 0$. A l'inverse, une substance est dite hydrophile lorsque $P < 1$ et que $\text{Log } P < 0$. L'ibuprofène ayant un $\text{Log } P$ à 3,97, on estime que cette molécule est hydrophobe. Le coefficient de partage n-octanol/eau est déterminé par le logarithme décimal du rapport entre la concentration du produit dans l'octanol et la concentration du produit dans l'eau :

$$\text{Log}P = \log \frac{[\text{Octanol}]}{[\text{Eau}]}$$

Le $\text{Log}P$ est un indicateur pour déterminer le devenir d'une substance dans l'environnement en étant utilisé pour prédire la bioaccumulation d'une substance (56). D'après le site de l'Ineris (Institut national de l'environnement industriel et des risques), la bioaccumulation correspond « au résultat net de l'absorption, de la transformation et de l'élimination d'une substance par un organisme à partir de toutes les voies d'exposition (via l'atmosphère, l'eau, les sédiments/le sol et l'alimentation) » (57).

La bioaccumulation peut être aussi définie comme une « accumulation progressive de quantités de substances nocives dans les organismes en montant dans les chaînes alimentaires » (58). Le caractère lipophile d'une substance rend celle-ci plus bioaccumulable qu'une substance hydrophile (44).

La constante de dissociation acide-base ($\text{p}K_a$) est de 4,91. Cette valeur indique qu'on retrouve l'ibuprofène sous forme d'ions chargés négativement (sous forme basique) dans un milieu aqueux dont le pH est supérieur à 4,91. Le $\text{p}K_a$ permet par ailleurs de déterminer la force d'un acide en solution aqueuse (plus il est faible, plus l'acide est fort). La formule est la suivante :

$$\text{p}K_a = -\log_{10} K_a, \text{ avec } K_a = \frac{[A^-][H^+]}{[AH]}$$

L'ibuprofène est donc un acide faible. Un acide faible est « un acide qui ne se dissocie que partiellement en solution », contrairement à un acide fort qui s'y dissocie complètement (59). Plus l'acide est fort, plus le $\text{p}K_a$ est faible. Un acide faible forme un équilibre, la réaction est réversible comme représenté ci-dessous :



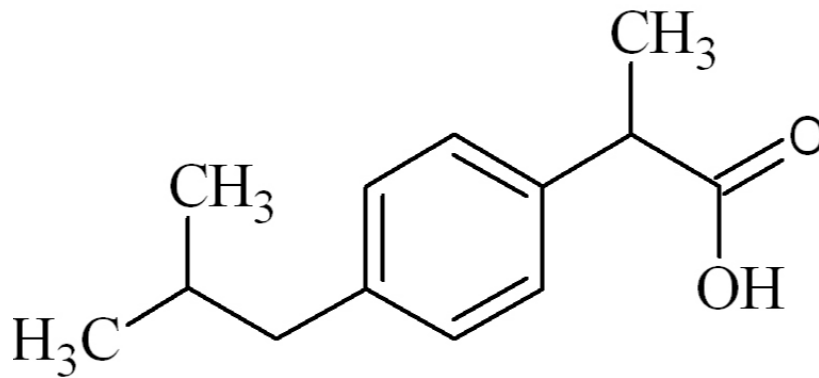


Figure 15 : Forme acide de l'ibuprofène

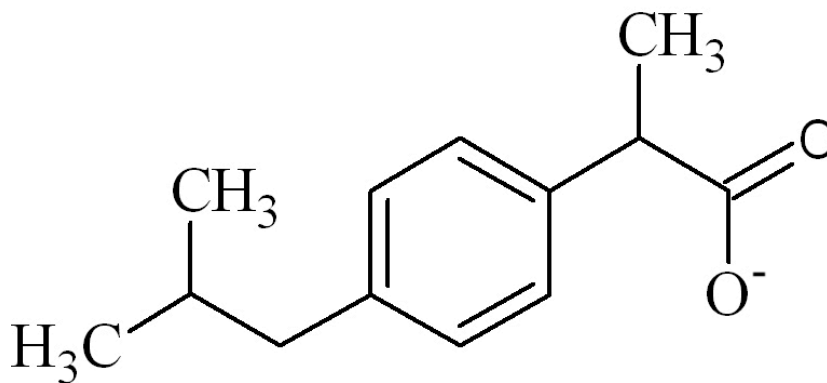


Figure 16 : Forme basique de l'ibuprofène

L'intérêt de connaître le pKa est de savoir sous quelle forme l'ibuprofène est principalement présent dans le milieu aqueux en fonction du pH de ce milieu (Figure 17). A un pH supérieur au pKa de l'espèce, on retrouve la forme basique A^- (Figure 16 (60)) en plus grande quantité que la forme acide AH . A l'inverse, quand le pH du milieu est inférieur au pKa, la forme acide (Figure 15 (60)) est prédominante. La forme acide est peu soluble dans l'eau contrairement à la forme basique (ionisée).

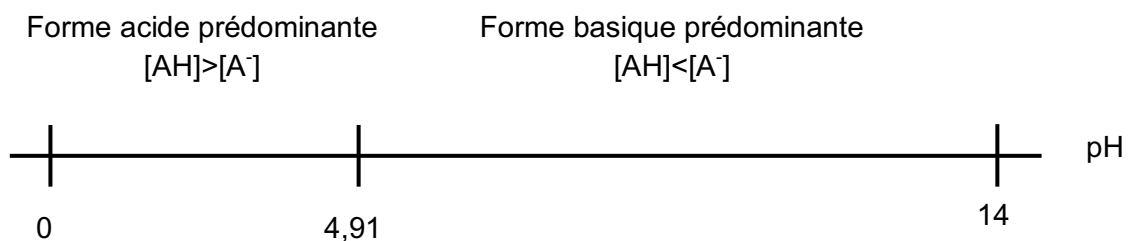


Figure 17 : Échelle de prédominance du couple acide-base de l'ibuprofène

Concernant le coefficient d'adsorption (K_d), il s'agit d'un « rapport de concentrations à l'équilibre d'une substance dissoute dans un système à deux phases, soit une phase sorbante (sol ou boue d'épuration) et une phase aqueuse » (61). Il s'agit d'une constante sans unité. La formule est la suivante :

$$K_d = \frac{C_{sol}}{C_{eau}} \text{ ou } \frac{C_{boue}}{C_{eau}}$$

L'adsorption est un phénomène de surface qui détermine la capacité d'une molécule de gaz ou de liquide à se fixer sur les surfaces solides des adsorbants (62).

Le coefficient de partage carbone organique/eau (K_{oc}) évalue la capacité d'une molécule à être adsorbée sur la matière organique du sol. La valeur K_{oc} de l'ibuprofène étant de 2,6, ceci implique que la molécule est adsorbée à des particules solides et qu'elle est donc peu encline à migrer dans le sol.

La demi-vie estimée de l'ibuprofène dans l'eau douce est très variable en fonction des études et des conditions du milieu (pH, matières en suspension, etc.). Certaines études mentionnent une demi-vie de 1 jour (59), d'autres de 2 jours (63), d'autres 20 jours (64) ou encore 50 jours (65). En ce qui concerne la pollution des sols et des sédiments, la demi-vie de l'ibuprofène a été estimée entre 30 et 130 jours par l'United States Environmental Protection Agency (USEPA) (US EPA, 2000 cité par Pépin, 2006 (48)).

I.3.2.3. Les rejets en quelques chiffres

Tableau 2 : Concentrations d'ibuprofène dans les milieux naturels de différents pays, données issues de la littérature

Effluents municipaux	Royaume-Uni	4,2 µg/L en moyenne (65)
	Canada	1,885 µg/L en moyenne (66)
Eaux souterraines	Allemagne	0,45 µg/L en moyenne (67)
Eaux de surfaces	Rhin	5 à 41 ng/L (68)
	Rivières non spécifiques en Allemagne	50 à 280 ng/L (69)
	Rivières non spécifiques au Royaume-Uni	432 ng/L en moyenne (65)
Sédiments	Rivière Lambro (Italie)	220 ng/kg en moyenne (70)

L'ibuprofène est aussi bien retrouvé dans les milieux aquatiques que dans les sols, en Europe comme en Amérique du Nord.

La différence que l'on peut souligner est la quantité détectée en fonction du milieu. En effet, la concentration moyenne au sein des effluents municipaux est de l'ordre du µg/L alors qu'au sein des eaux de surfaces ou dans les sédiments cette concentration moyenne en ibuprofène est de l'ordre de la centaine de ng/L.

I.3.3. Écotoxicité

I.3.3.1. Les toxicités

La toxicité est un terme qui définit les effets néfastes d'une substance sur un organisme exposé à celle-ci durant une période. On s'intéresse ici à l'écotoxicité, c'est-à-dire « la toxicité d'une substance pour un milieu vivant, incluant les effets anthropogéniques ; la toxicité peut être locale ou limitée à un écosystème » (71). L'écotoxicité est issue soit de l'activité humaine, soit d'un phénomène naturel écotoxique. On distingue 2 types d'écotoxicité : celle aquatique et celle terrestre. L'écotoxicité indique l'impact d'un produit sur l'environnement, la faune et la flore des milieux aquatiques et terrestres.

Les polluants, qu'ils soient naturels ou artificiels, provoquent des effets toxiques différents en fonction de leur nature, de leur concentration ou encore en fonction des organismes exposés. Par exemple, les agents polluants peuvent provoquer des effets somatiques ou germinaux. Les effets somatiques sont des effets qui impactent une ou plusieurs fonctions de la vie végétative d'un organisme. Concernant les effets germinaux, ils regroupent toutes les perturbations des fonctions reproductrices des individus intoxiqués.

On distingue trois types de toxicités : la toxicité aiguë, subaiguë et chronique. La toxicité aiguë est définie par « une administration massive et en une fois du xénobiotique » (72). La toxicité subaiguë est définie par une exposition fréquente et répétée pendant au maximum 28 jours (73). La toxicité chronique correspond à une exposition répétée pendant au moins 90 jours (73). La bioaccumulation peut engendrer des effets toxiques au long court, même si la concentration de la substance dans l'eau est faible (74).

D'après plusieurs études (68,75), les valeurs toxicologiques retenues pour commenter l'impact de l'ibuprofène sur les espèces aquatiques sont les suivantes :

- La concentration létale CL_{50} , c'est-à-dire la concentration provoquant un décès chez la moitié des individus observés,
- La concentration minimale où l'on observe des effets (LOEC pour « Lowest Observed Effects Concentration »),
- La concentration inhibitrice médiane (CI_{50}),
- Les concentrations efficaces (CE_{50} et CE_{100}).

Ces concentrations efficaces sont plus faibles que celles qui provoquent une toxicité létale. La CI_{50} correspond à la concentration à laquelle une substance inhibe un processus biologique de 50%. Les CE_{50} et CE_{100} sont des concentrations où la substance provoque un effet sur la moitié (CE_{50}) ou la totalité (CE_{100}) des individus testés.

I.3.3.2. Écotoxicité de l'ibuprofène

On discute ici des effets de l'ibuprofène dans le milieu aquatique. Il ne faut cependant pas négliger la présence d'autres polluants dans ce milieu qui peut parfois modifier l'écotoxicité de l'ibuprofène. Des études spécifiques sur l'ibuprofène (48) ont été réalisées mais la connaissance des effets environnementaux de cet anti-inflammatoire reste encore à approfondir.

Concernant la toxicité aiguë, l'espèce aquatique la plus sensible à l'ibuprofène est la Grande magna (*Daphnia magna*) avec une concentration moyenne efficace (CE_{50}) de l'ordre de 9,06 mg/L (76). D'après une autre étude, la concentration létale (CL_{50}) de l'ibuprofène sur cette espèce est de l'ordre de 38 mg/L (77). La Grande magna est une puce d'eau, un petit crustacé

planctonique mesurant moins d'un centimètre, et qu'on retrouve principalement dans l'hémisphère Nord ainsi qu'en Afrique du Sud. D'après Halling-Sorensen *et al.*, 1998, la CL₅₀ du Crapet arlequin (*Lepomis macrochirus*) est de 173 mg/L. Une étude de 2016 a constaté que l'ibuprofène possède une CE₅₀ à hauteur de 82,25 mg/L après 48 heures d'exposition sur une algue verte : *Chlorella vulgaris* (75).

À la vue de ces données, on peut donc supposer que le risque de mortalité lié à une intoxication par l'ibuprofène semble faible pour ces espèces. En effet, la CL₅₀ la plus faible est de l'ordre de 38 mg/L soit 1000 fois plus importante que les valeurs moyennes rejetées dans des effluents municipaux (Tableau 2).

A propos de la toxicité subaiguë, le gammare (*Gammarus pulex*) est l'espèce aquatique la plus sensible à l'ibuprofène. En effet, la LOEC du gammare est de 10 ng/L avec une exposition de 1,5 h d'après De Lange *et al.*, 2006 (78). A cette concentration de 10 ng/L d'ibuprofène, le gammare voit son activité biologique réduite. D'après l'étude de Pomati *et al.*, 2004, la LOEC de la petite lentille d'eau (*Lemna minor*) est de 1 µg/L après 5 jours d'exposition et la CE₅₀ est de 4,01 mg/L après 7 jours d'exposition (79). Dans les deux cas, l'ibuprofène provoque une inhibition de la croissance de la petite lentille d'eau. D'après ces données, on constate que la concentration minimale avec effets observés est du même ordre de grandeur puisque les concentrations moyennes rejetées d'ibuprofène dans certains effluents sont aussi de l'ordre du µg/L (Tableau 2). On peut donc supposer que l'ibuprofène possède un caractère toxique subléthal pour certains organismes d'eau douce.

1.3.4. Solutions de détoxification de l'environnement

L'ibuprofène est retrouvé à des concentrations toxiques pour certaines espèces, principalement dans les milieux aquatiques. La question du traitement de ces milieux a été posée car les systèmes de filtration ne sont pas assez efficaces pour traiter les eaux de l'ibuprofène. D'après Carballa *et al.*, 2004, l'efficacité des systèmes de traitements des eaux n'est pas suffisante, d'après leur étude ceux-ci ne permettent d'éliminer que 60 à 70% de l'ibuprofène présent dans ces eaux traitées (80).

Des études sur l'usage du charbon actif ont prouvé l'efficacité de ce dernier pour adsorber l'ibuprofène. L'adsorption étant un phénomène de surface où des atomes, des molécules ou des ions se fixent sur une surface solide. En atteste l'étude de Muthanna J. Ahmed *et al.*, 2017 (81) qui détaille l'intérêt du charbon actif pour l'élimination des anti-inflammatoires dans les eaux usées. L'article définit le charbon actif comme un solide carboné possédant une structure poreuse et une forte capacité d'adsorption. Pour obtenir un charbon actif (ou activé), il faut d'abord faire subir une carbonisation à haute température d'une matière organique de départ. Par la suite il faut réaliser une activation physique par la chaleur et une activation chimique par l'acide phosphorique. L'activation permet d'augmenter le nombre de pores et d'élargir ceux déjà créés lors de la carbonisation. L'étude est centrée sur la capacité d'adsorption du charbon actif de plusieurs AINS (ibuprofène, diclofénac, naproxène et kétoprofène). Il a été démontré que le charbon actif est efficace pour fixer la molécule d'ibuprofène, bien que cette capacité d'adsorption soit inférieure à celle concernant les trois autres AINS étudiés. L'étude démontre aussi que le pH est plus déterminant que la température. En effet, après des essais, il a été démontré qu'une variation importante de température ne faisait pas varier énormément l'adsorption, tandis qu'une variation de pH pouvait modifier significativement l'adsorption des AINS par le charbon actif.

Certains pays comme la Suisse équiper leurs stations d'épurations des eaux usées (STEP) d'une étape de traitement supplémentaire afin d'éliminer des micropolluants comme des résidus de médicaments à l'aide du charbon actif (82). La Suisse utilise du charbon actif en grain pour procéder à la filtration des eaux usées. Cependant des défauts sont apparus au cours des phases de tests. En effet, l'institut fédéral Suisse des sciences et technologies de l'eau relate que lors d'un temps pluvieux, la performance de traitement est moindre que par temps sec.

En France, les STEP se modernisent en traitant désormais les micropolluants. La rénovation de la STEP de Grimaud, dans le Var, en est le parfait exemple (83). En plus de nombreuses modernisations, la rénovation de cette STEP a permis d'installer une nouvelle technologie brevetée par la Saur (gestionnaire des eaux potables et usées). Il s'agit d'une filtration au charbon actif permettant de traiter 400m³/heure avec 50 kilogrammes de charbon.

Le traitement des eaux par le charbon actif n'est pas la seule méthode utilisée. En effet, la photodégradation est aussi un moyen pratiqué. Une étude récente de 2019, s'intéresse à l'adsorption et l'élimination photocatalytique de l'ibuprofène par du charbon actif imprégné de dioxyde de titane (TiO₂) (84). Le TiO₂ agit comme un puissant photocatalyseur, c'est-à-dire qu'il accélère la réaction de photodégradation (Figure 18 (85)). L'étude de Gu Ying *et al.*, 2019 a montré que la dégradation d'ibuprofène est plus importante avec l'utilisation d'un charbon actif imprégné de TiO₂ plutôt qu'avec le charbon actif seul ou le TiO₂ seul.

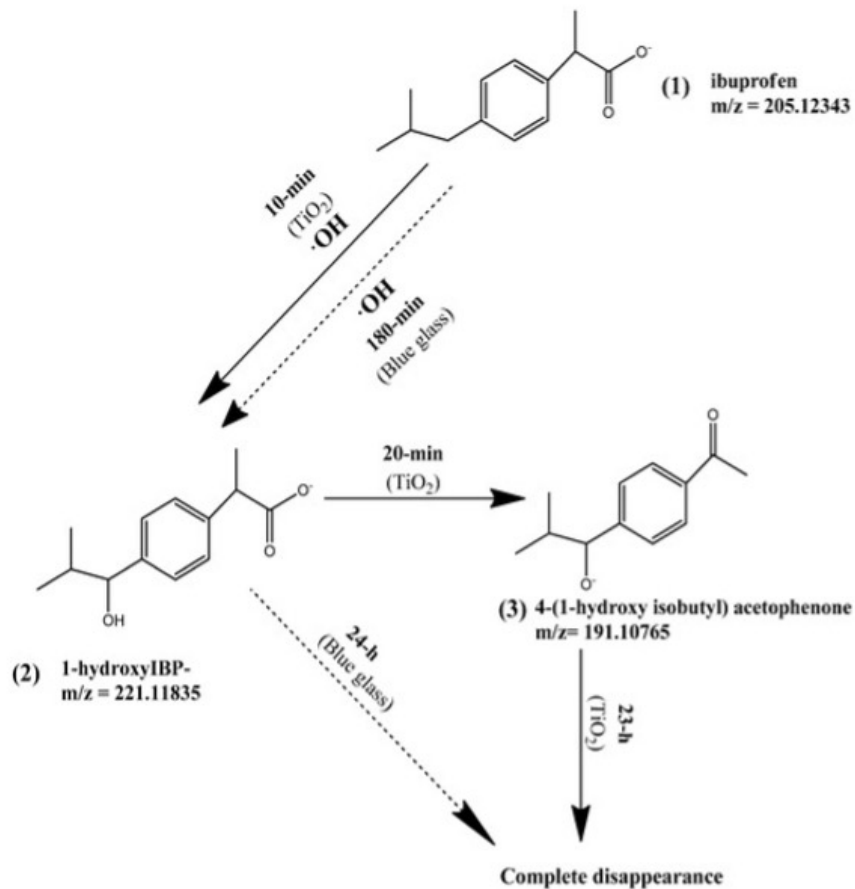


Figure 18 : Photodégradation de l'ibuprofène par les processus photocatalytiques de TiO₂

Plus récemment, d'autres techniques de photodégradation ont été étudiées. Il s'agit d'une élimination via une lampe qui émet une lumière UV à une longueur d'onde fixe (254 nm). Cette technique a été étudiée par *Iovino et al.*, 2016. Trois expériences ont été réalisées (86). Ils ont conclu que la dégradation est d'autant plus efficace que le volume traité est faible. En ce qui concerne le pH, l'étude a démontré que l'ibuprofène se dégrade mieux dans une solution alcaline plutôt que dans une solution acide. Enfin, l'intensité de la lumière UV joue également un rôle dans l'élimination de l'ibuprofène. En effet, plus cette intensité est forte, plus la dégradation est importante.

Des techniques supplémentaires aux traitements classiques effectués dans les STEP peuvent être utilisées afin de traiter les eaux usées. Le but étant d'éliminer les micropolluants dont font partie les médicaments. Par exemple une étape d'ozonation, dont le principe est de dégrader les molécules de médicaments par oxydation afin de les rendre plus biodégradables (49). Une nuance est à noter : le manque de connaissances concernant les sous-produits obtenus dans ce processus. Malgré tout, des études ont présenté des résultats intéressants en réussissant à éliminer 34 médicaments sur 35 après un traitement d'une vingtaine de minutes (87). L'aspect financier lors de l'installation de cette technique est un frein à sa généralisation. Bien qu'en Suisse cette technique d'ozonation soit généralisée, la mise en œuvre dans les STEP françaises n'a pas encore lieu entre autres à cause de cet aspect onéreux (44).

Enfin, des solutions individuelles peuvent être mises en place. On peut citer par exemple la mise en œuvre de systèmes particuliers de WC permettant de récolter à part les rejets des patients qui ont des traitements lourds (88). De plus, ramener les médicaments non utilisés en officine est un geste qui évite la pollution dans les eaux usées lié à un dépôt intentionnel.

I.4. Centre Antipoison

I.4.1. Présentation du Centre Antipoison (CAP)

Par définition, un centre antipoison est un dispositif qui « assure une mission de téléconsultation, d'expertise toxicologique et d'aide médicale urgente par la réponse téléphonique à l'urgence (RTU), en cas d'exposition humaine à tout produit ou substance » (89). Ces centres ont également une mission de toxicovigilance dont l'objectif est de recueillir des données d'intoxications et de réaliser une « surveillance des effets toxiques pour l'homme afin de mener des actions d'alerte et de prévention » (90). Ainsi, ces centres recueillent toute intoxication concernant les médicaments, mais pas seulement. Sont aussi concernés les produits d'entretien/de bricolage ou encore des plantes, les champignons, les substances à usage industriel, etc. Les centres antipoison sont disponibles pour les professionnels de santé et pour le public 7 jours/7 et 24 heures/24.

Les premiers centres antipoison ont été ouverts dans les années 1960 (91). Chaque établissement avait sa propre organisation, ce qui entraînait des différences de fonctionnement au sein de chaque établissement. En effet, ces centres antipoisons étaient installés dans divers services des centres hospitaliers et n'avaient pas de structure commune. Ce n'est qu'à partir des années 1990 que les CAP ont eu une harmonisation de leur organisation. On a compté jusqu'à 18 CAP avant les années 1990, contre 8 aujourd'hui. Ces 8 centres sont répartis dans des centres hospitaliers universitaires (Figure 19 (92)).

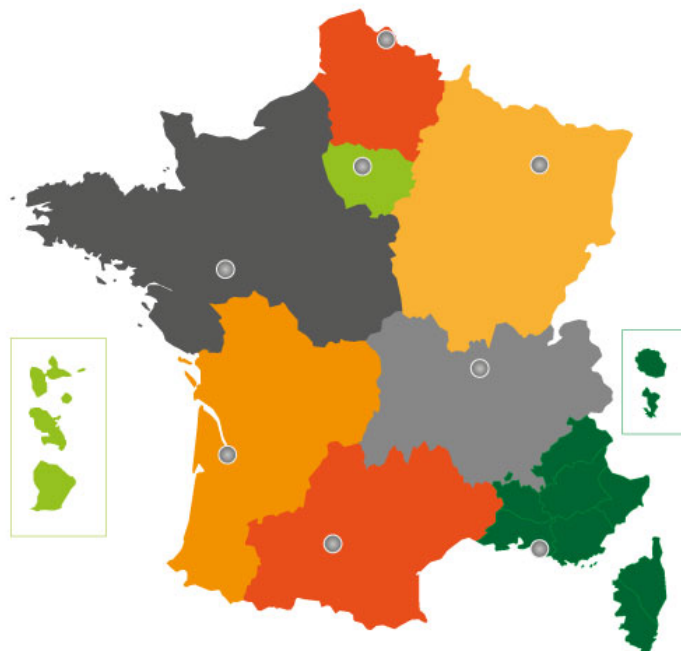


Figure 19 : Carte des centres antipoison en France métropolitaine en 2023

Les CAP ont pour objectif de communiquer auprès des professionnels de santé ainsi qu'auprès du grand public en réalisant de la prévention sur les risques toxiques. Les CAP travaillent en collaboration avec l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail) et l'ANSM en transmettant à ces agences des signaux d'alertes d'intoxications (93). L'ANSES est l'agence qui coordonne les activités de vigilance des CAP. Ces risques toxiques ne se limitent pas seulement aux risques médicamenteux, mais aussi aux risques de produits industriels et naturels (94). Le but de collecter des données est de pouvoir être réactif en cas d'intoxications multiples similaires afin de prendre des mesures adéquates.

I.4.2. Fonctionnement du centre antipoison

En cas d'exposition potentiellement toxique il est possible de contacter directement son centre antipoison régional. Cela peut concerner une exposition à une substance chimique, un médicament, une plante, un champignon, une morsure de serpent, etc. Chaque CAP travaille en collaboration avec les services d'urgence et du SAMU. Ainsi, si l'interlocuteur téléphonique juge l'intoxication grave et que celle-ci nécessite une hospitalisation de la personne intoxiquée, il pourra par exemple envoyer une équipe d'urgence au domicile de l'individu en question. A Bordeaux, le centre d'appel du CAP est d'ailleurs dans la même salle que celui du SAMU centre 15. Chaque établissement possède une ligne téléphonique gratuite, disponible tous les jours 24/24 heures. Ces lignes téléphoniques sont ouvertes à tout public, professionnels de santé ou non. En 2021, l'ensemble des CAP a reçu pas moins de 421 128 appels pour 201 119 cas d'intoxications (94). Il ne faut pas attendre l'apparition de symptômes pour appeler le CAP. Avant l'appel quelques mesures basiques sont à observer :

- Ne pas donner à boire ou à manger,
- Ne pas faire vomir la victime,
- Si la personne intoxiquée est inconsciente ou ne respire plus appeler directement le SAMU (le 15) qui prendra en charge l'urgence vitale puis se mettra en lien avec le CAP si nécessaire.

Les opérateurs disponibles au téléphone sont des médecins ou pharmaciens spécialisés en toxicologie clinique, aidés par des infirmiers et des étudiants en santé. A chaque appel, l'opérateur téléphonique enregistre les données médicales dans une base de données informatique. Les CAP français, disposent d'un logiciel informatique commun (SICAP : Système d'Information des Centres Antipoison) permettant de collecter et de traiter les informations collectées lors des appels. Le SICAP regroupe l'accès à la base nationale des cas d'intoxication (BNCI) et à la base nationale des produits et compositions (BNPC). La BNPC regroupe les données de chaque produit ayant déjà causé une intoxication (composition exacte, fiche de données de sécurité...etc.). La BNCI regroupe quant à elle les cas d'intoxication de tous les centres antipoisons. Les deux bases de données communiquent entre elles de manière à relier les cas médicaux et le ou les toxiques en lien avec chaque dossier.

Si un cas paraît inhabituel ou d'un intérêt particulier (phénomène émergent, vigilance particulière, intérêt de santé publique, etc.), il est possible de vérifier dans cette base de données si d'autres intoxications similaires ont été enregistrées. Cela correspond à l'activité de toxicovigilance des CAP qui pourront, le cas échéant, alerter les instances adaptées (ANSES, ARS, ANSM, etc.). Si l'agent toxique impliqué dans un cas d'intoxication n'est pas

déjà dans la base des produits, le CAP sollicite le fabricant afin d'obtenir les données de composition, conformément à la réglementation, dans le respect du secret médical et du secret industriel.

I.4.3. Importance du centre antipoison

A partir des données de vigilances des CAP, l'ANSES publie tous les ans trois bulletins de vigilance appelés Vigil'anses (95). Ces bulletins sont des supports de prévention pour les professionnels de santé et pour le grand public.

II. Étude rétrospective des intoxications par l'ibuprofène en Nouvelle Aquitaine entre 2017 et 2021

II.1. Méthode

Les cas sont issus de la base nationale des cas d'intoxication des centres antipoison français (BNCI). Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive. La période d'étude concernait les cas enregistrés du 01/01/2017 au 31/12/2021 au centre antipoison de Bordeaux. Cette base de données est enregistrée à la CNIL (accréditation n°747735).

Ces dossiers médicaux comportent des champs extractibles au sujet du patient (âge, poids, sexe, antécédents médicaux, traitement habituel), l'exposition (circonstance, lieu, type d'intoxication, date, substance impliquée, dose supposée, voie), les symptômes présentés (nature, délai d'apparition, durée, gravité, imputabilité), la prise en charge engagée (traitements, examens, moyens de secours, lieux de prise en charge) et enfin l'évolution finale du patient.

Les critères d'inclusion et d'exclusion sont résumés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Critères d'inclusion et d'exclusion

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none">• Cas humains• Monointoxication par un médicament contenant uniquement de l'ibuprofène• Exposition en le 01/01/2017 et le 31/12/2021• Exposition en Nouvelle-Aquitaine• Exposition par voie orale	<ul style="list-style-type: none">• Polyintoxications• Dossier insuffisamment renseigné• Demandes d'information sans exposition toxique• Exposition en dehors de la région Nouvelle-Aquitaine

L'extraction primaire dans la base de données remontait 1 212 dossiers.

Les critères d'exclusion ont été appliqués sur les variables extraites de chaque dossier. Il y avait 617 polyintoxications qui correspondent à une exposition à de l'ibuprofène entre autres substances. Cinquante-sept dossiers non contributifs pour lesquels il manquait trop d'information (âge, dose, substance en cause incertaine, etc.). Quinze appels pour avoir des conseils au préalable ou à la suite d'une l'ingestion d'ibuprofène. Enfin, 26 demandes d'information, dossiers correspondant à des expositions hors de la région Nouvelle-Aquitaine.

A la suite de l'application des critères d'exclusion, il restait 497 dossiers. Le diagramme de flux suivant résume la procédure (Figure 20).

Critères d'inclusion :

- Cas d'expositions humaines aux agents répertoriés dans la BNPC contenant uniquement de l'ibuprofène comme principe actif.
- Cas recensé entre janvier 2017 et décembre 2021 au CAP de Bordeaux.

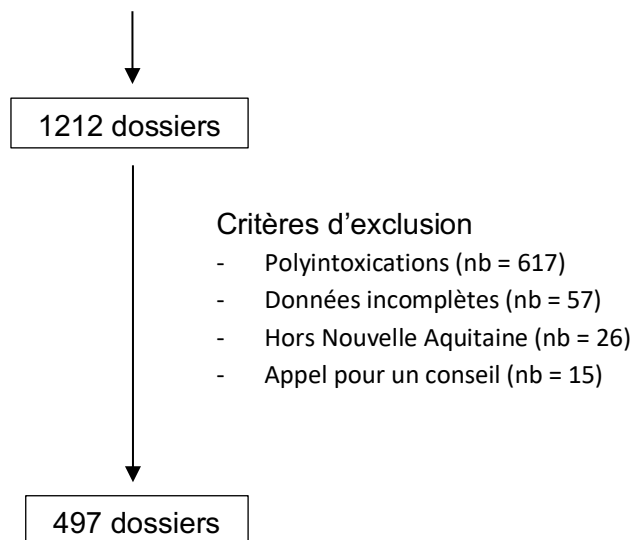


Figure 20 : Diagramme de flux

Les données (Figure 21, Figure 22) regroupent les dossiers venant des 12 départements de la région Nouvelle-Aquitaine. A partir du poids indiqué et de la quantité ingérée, deux nouvelles variables ont pu être calculées. L'une indiquant la valeur en mg/kg ingérée et l'autre variable indiquant dans quel intervalle de dose se trouve cette quantité ingérée. Trois intervalles ont été définis : < 100 mg/kg, entre 100 et 400 mg/kg et > 400 mg/kg.

L'étude est axée sur 12 catégories d'âge, de la vie intra utérine aux individus de plus de 75 ans. Les catégories d'âge ne correspondent pas à celles décrites par l'OMS mais appartiennent au codage des CAP. Nous retrouvons donc ces différentes classes d'âge suivantes : in utero, 3 mois – 1 an, 1 an – 3 ans, 3 ans – 6 ans, 6 ans – 10 ans, 10 ans – 15 ans, 15 ans – 18 ans, 18 ans – 25 ans, 25 ans – 65 ans, 65 ans – 75 ans et 75 ans et plus.

Date du premier événement	Classe du lieu de l'exposition	Classe de la circonstance d'exposition	Circonstance de l'exposition	Département actualisé du cas	Sexe	Classe d'âge	Âge (en années)
22/10/2017	Habitation / Domicile	Accidentelle	Défaut de perception du risque (accident lié à un)	Haute-Vienne	Masculin	3 ans - < 6 ans	3
25/10/2017	Habitation / Domicile	Accidentelle	Défaut de perception du risque (accident lié à un)	Charente	Féminin	3 mois - < 1 an	0,443
28/10/2017	Habitation / Domicile	Accidentelle	Erreur thérapeutique	Gironde	Masculin	3 ans - < 6 ans	3
01/11/2017	Habitation / Domicile	Volontaire	Mésusage ou surdosage médicamenteux non suicidaire	Pyrénées-Atlantiques	Masculin	25 ans - < 65 ans	30

Figure 21 : Capture d'écran 1 du fichier de données d'expositions à l'ibuprofène du CAP de Bordeaux entre 2017 et 2021

Gravité	Évolution finale	Nombre d'antécédents	Valeur quantitative de la dose d'exposition	Unité de dose	mg/kg	Gravité toxique	Contenu de l'observation
Nulle	Guérison	0	400	mg	25	<100mg/kg	- Commentaire du dossier historique: Ingestion d'un cp. Deux VP. Appel2: 767 vers maman: MLSR le 23/01/948; MLSR _ la maman vers 948: ras a donné 1/2 smecta et bien hydraté bonne miction
Nulle	Inconnue	0	200	mg	15,38461538	<100mg/kg	- Commentaire du dossier historique: Appel 1 le 23/01/2017: maman appelle Garçon de 22 mois à ingéré la moitié d'un comprimé d'IBUPROFENE. La boîte a été jeté il y a longtemps et la maman (dose supposée à 400 mg). Dose ingérée: 15 mg/kg Enfant asymptomatique. CAT: bien hydraté, pas d'AINS pendant 12 heures, surveillance à domicile.
Nulle	Inconnue	0	390	mg	15	<100mg/kg	- Commentaire du dossier historique: le papa donne double dose d'advil med sirop 20mg / ml à 13h10 à son petit gar çon alphasés sur grippe qui évoluent depuis 2 jours. prise d'advil en alternance avec dolprane prise d'advil x2 jour depuis hier ce jour une prise à 7h 26kg soit 195 mg une seconde à 13h 52kg soit 390 mg CAT: bien hydrater, surveiller si di abdo, trbi digestif sauter la prochaine prise
Nulle	Inconnue	1	Estimée	non renseigné			- Commentaire du dossier historique: A administrer une dose d'avil avec la pipette d'antibiotique A refait les essais, a donné dose de 36kg Atcd: allergie Pas de gravité Sauter prochaine prise
Nulle	Inconnue	0	500	mg	41,66666667	<100mg/kg	- Commentaire du dossier historique: A bu 1/4 du flacon d'advil Atcd: aucun Symotômes: aucun

Figure 22 : Capture d'écran 2 du fichier de données d'expositions à l'ibuprofène du CAP de Bordeaux entre 2017 et 2021

II.2. Résultats

II.2.1. Répartition par circonstances et par catégorie d'âge

Les circonstances des expositions ont été réévaluées lors de l'analyse. Elles sont au nombre de 6.

On retrouve le défaut de perception du risque. Il s'agit d'une exposition par ignorance du danger. On retrouve cette cause chez les plus jeunes, quand l'enfant ingère de l'ibuprofène sans connaître la dangerosité du produit. On distingue les erreurs thérapeutiques des accidents thérapeutiques. Un accident thérapeutique est un effet indésirable à la suite de l'utilisation d'un médicament dans les conditions du RCP. Une erreur thérapeutique est une exposition à un médicament dans des conditions non conformes au RCP : erreur de pipette, double administration involontaire du médicament, administration d'une dose poids trop élevée, etc.

On retrouve également des actes suicidaires, ou encore des expositions volontaires à l'ibuprofène qui ne sont pas des actes suicidaires. Ces actes volontaires peuvent être du mésusage (ou surdosage) médicamenteux non-suicidaires. Il s'agit ici de consommation en excès afin de pallier une douleur intense qui ne cesse pas. Une dernière circonstance est décrite dans l'étude, il s'agit de l'intoxication volontaire autre. Il est décrit ici des expositions volontaires non suicidaires et ne répondant pas à un excès de douleur.

Parmi les 6 circonstances cités, la circonstance la plus fréquente était un défaut de perception du risque chez 123 hommes et 117 femmes. Puis, une erreur thérapeutique chez 51 hommes et 88 femmes, un acte suicidaire chez 16 hommes et 57 femmes et pour la circonstance mésusage/surdosage on dénombre 15 cas chez les hommes et 20 cas chez les femmes (Figure 23). Les circonstances accident thérapeutiques et volontaire autre ne sont pas représentées sur la Figure 23 en raison de leur faible valeur (1 cas chacun).

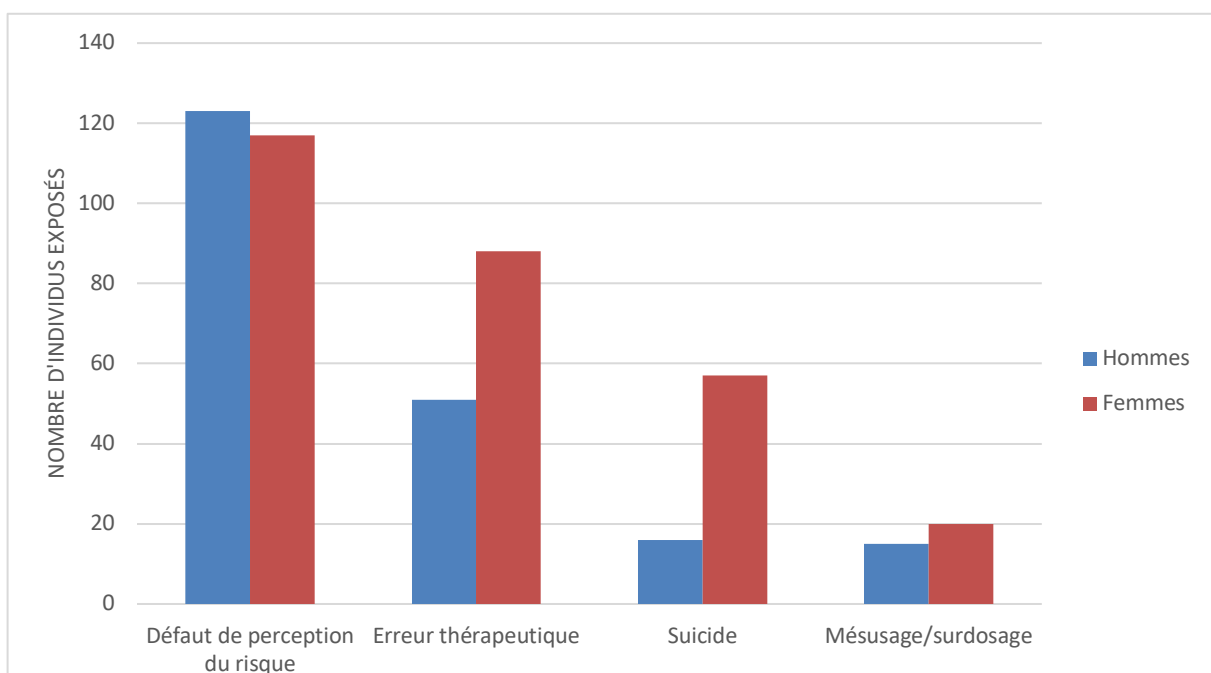


Figure 23 : Répartition de l'exposition à l'ibuprofène en fonction des circonstances et du sexe, étude sur les appels au CAP de Bordeaux sur la période du 01/01/17 au 31/12/21 (n = 491)

Nous nous sommes intéressés ensuite au nombre d'exposition par catégorie d'âge (Figure 24). Nous retrouvons 4 cas d'exposition à l'ibuprofène in utero, 10 cas chez les 3 mois à 1 an, 174 cas chez les 1 an à 3 ans, 110 cas chez les 3 à 6 ans, 23 cas chez les 6 à 10 ans, 37 cas chez les 10 à 15 ans, 39 cas chez les 15 à 18 ans, 18 cas chez les 18 à 25 ans, 75 cas chez les 25 à 65 ans, 1 cas chez les 65 à 75 ans et 5 cas chez les plus de 75 ans.

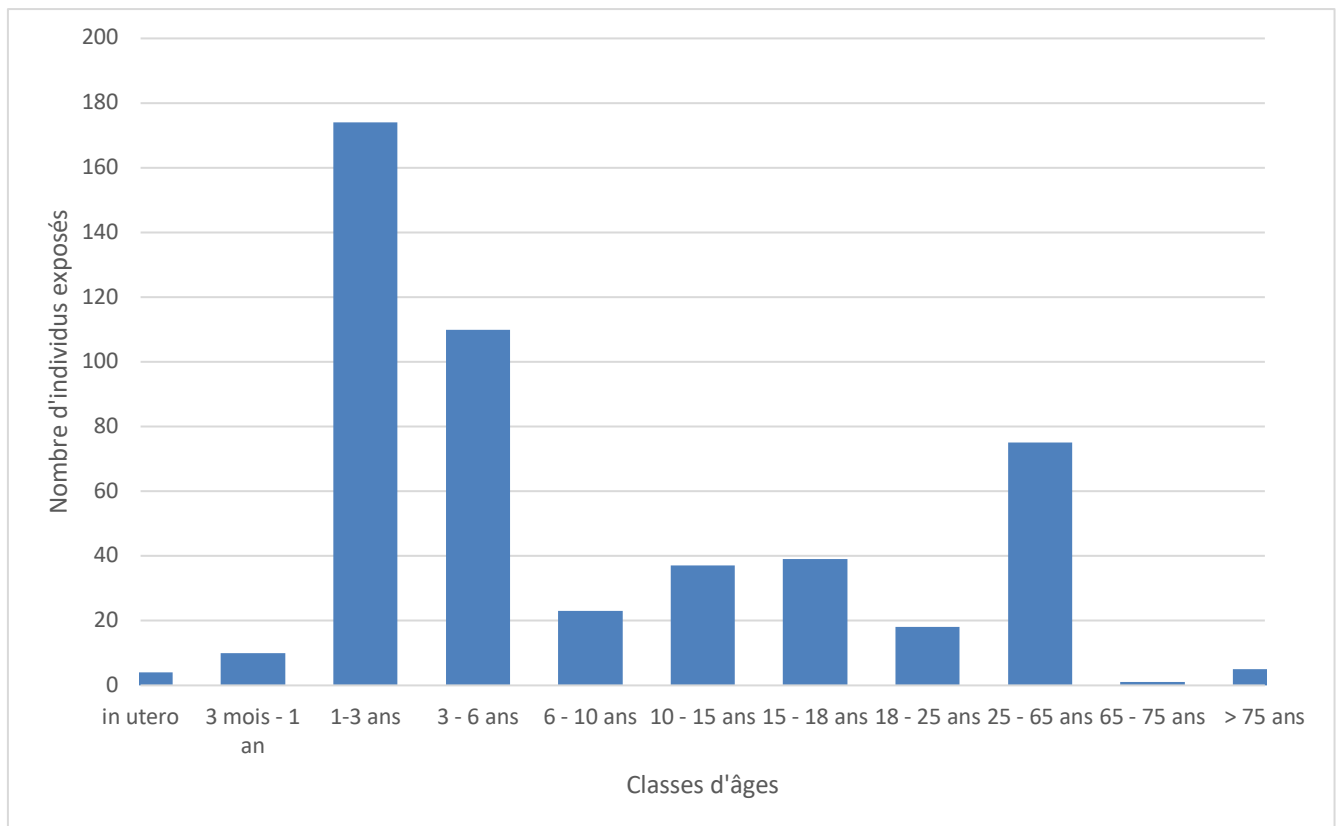


Figure 24 : Répartition de l'exposition à l'ibuprofène en fonction de la catégorie d'âge, étude sur les appels au CAP de Bordeaux sur la période du 01/01/17 au 31/12/21 (n=497)

A partir de ces données, nous nous sommes intéressés aux circonstances recensées pour chaque catégorie d'âge. Chez les nourrissons de 3 mois à 1 an, la circonstance défaut de perception du risque représente 5 cas des expositions à l'ibuprofène (soit 50%) et la circonstance erreur thérapeutique représente 5 cas (soit 50%) (Figure 25).

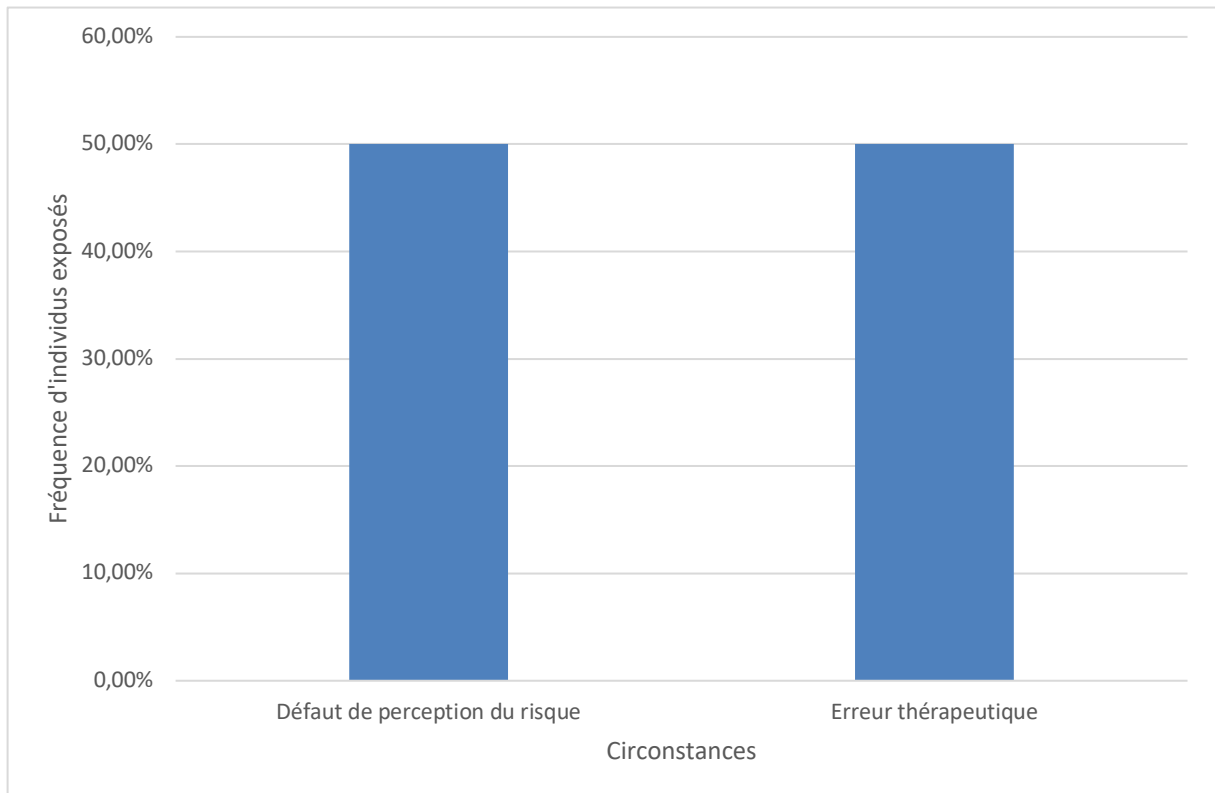


Figure 25 : Répartition des circonstances chez des nourrissons de 3 mois à 1 an, étude sur les appels au CAP de Bordeaux sur la période du 01/01/17 au 31/12/21 (n=10)

Chez les 1 à 3 ans, la circonstance défaut de perception du risque compte 144 cas (soit 83%), la circonstance erreur thérapeutique représente 28 cas (soit 16%) et la circonstance mésusage/surdosage compte 2 cas (soit 1%) (Figure 26).

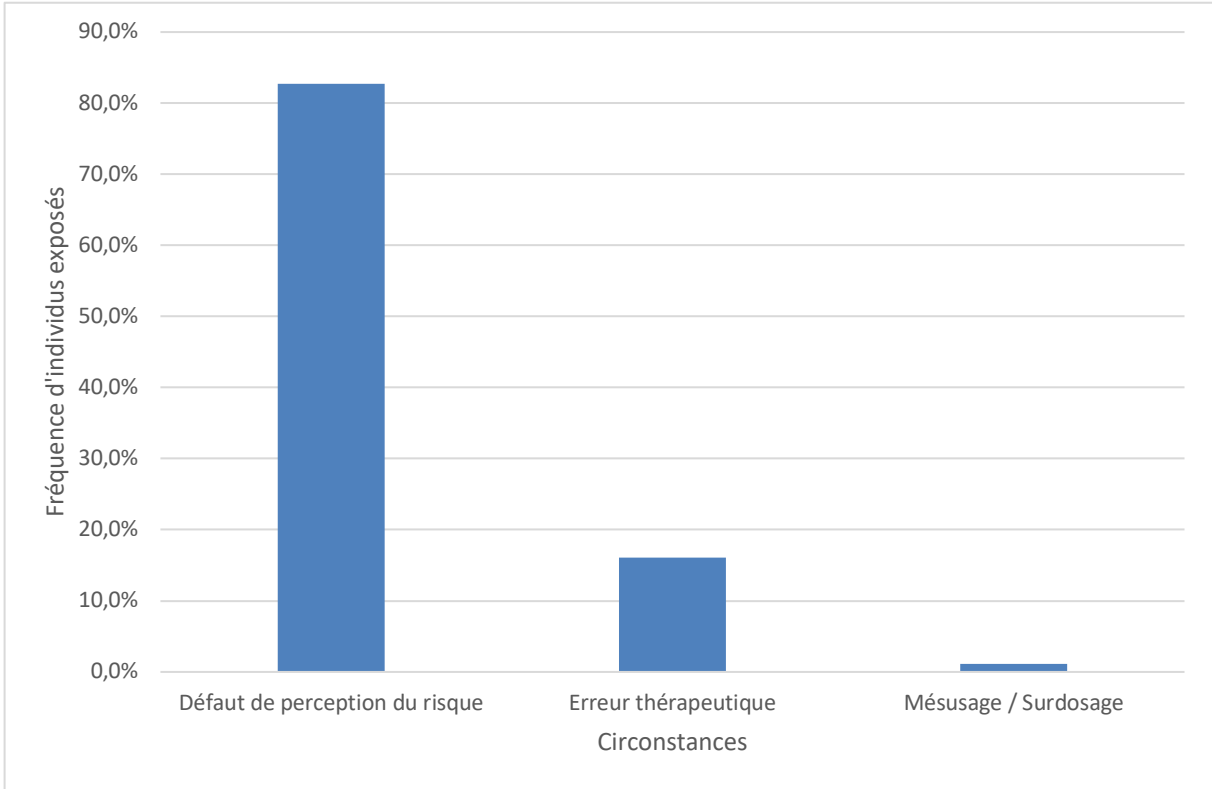


Figure 26 : Répartition des circonstances chez les individus âgés de 1 à 3 ans exposés à l'ibuprofène en région Nouvelle Aquitaine entre 2017 et 2021 (n=174)

Chez les 1 à 3 ans, nous retrouvons la circonstance défaut de perception du risque qui compte 82 cas (soit 75%), la circonstance erreur thérapeutique qui représente 27 cas (soit 24%) et la circonstance accident thérapeutique qui détient 1 cas (soit 1%) (Figure 27).

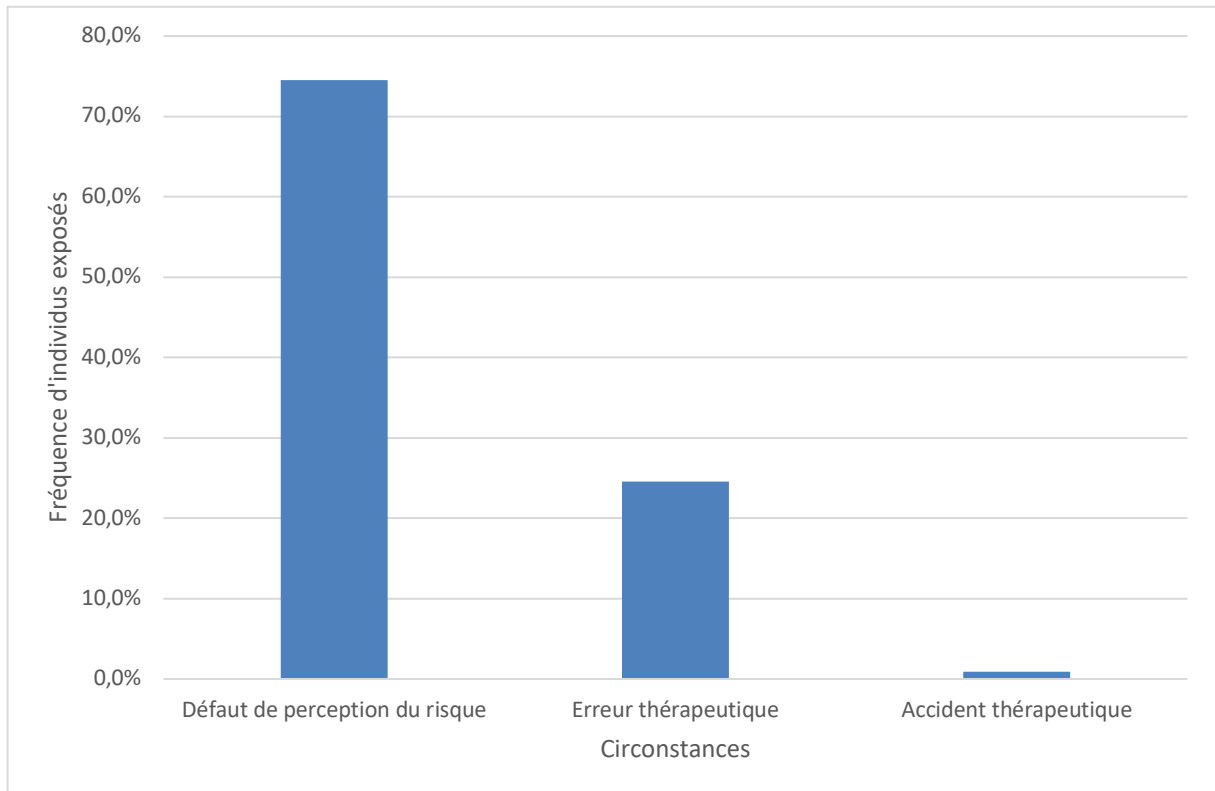


Figure 27 : Répartition des circonstances chez les individus âgés de 3 à 6 ans exposés à l'ibuprofène en région Nouvelle Aquitaine entre 2017 et 2021 (n=110)

Chez les 6 à 10 ans, la circonstance erreur thérapeutique représente 16 cas (soit 70%), la circonstance défaut de perception du risque compte 4 cas (soit 17%), la circonstance mésusage/surdosage représente 2 cas (soit 9%) et la circonstance accident thérapeutique dénombre 1 cas (soit 4%) (Figure 28).

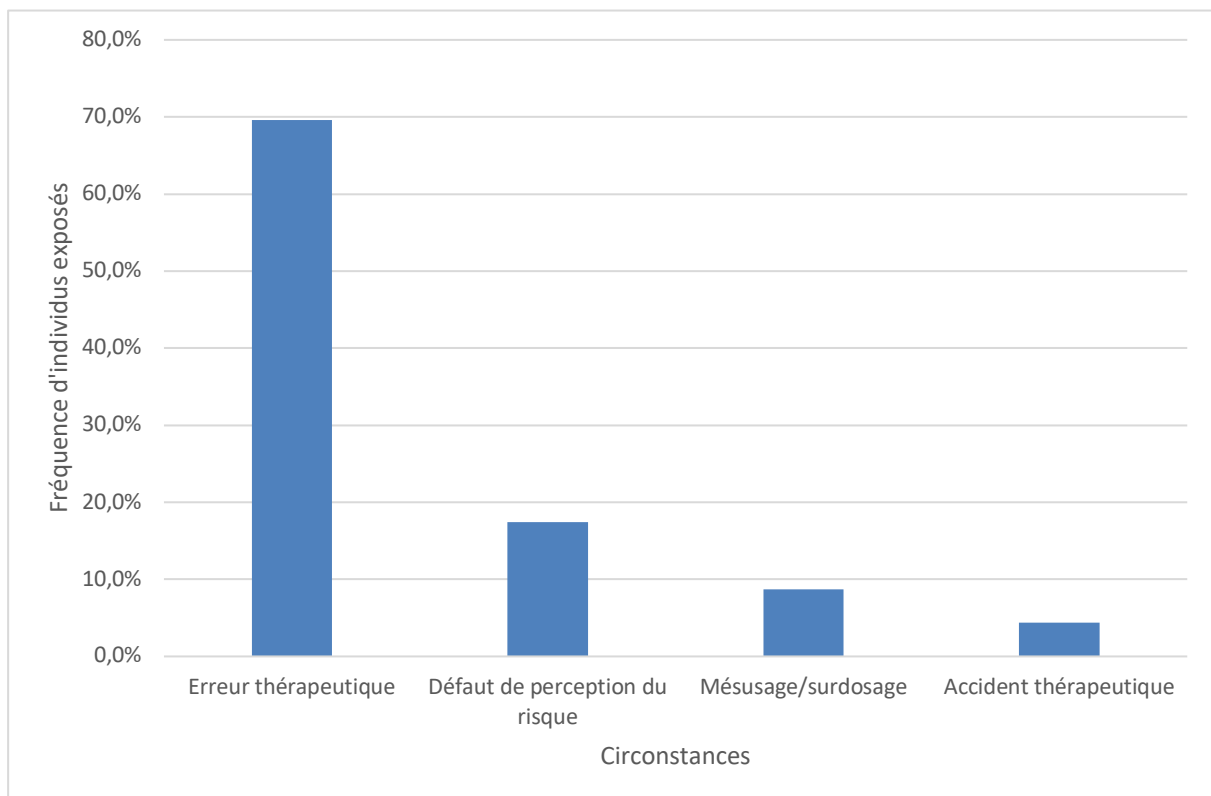


Figure 28 : Répartition des circonstances chez les individus âgés de 6 à 10 ans exposés à l'ibuprofène en région Nouvelle Aquitaine entre 2017 et 2021 (n=23)

Chez les 10 à 15 ans, nous retrouvons la circonstance acte suicidaire avec 23 cas (soit 62%), la circonstance erreur thérapeutique représente 7 cas (soit 19%), la circonstance défaut de perception du risque dénombre 3 cas (soit 8%), la circonstance mésusage/surdosage représente 3 cas (soit 8%) et la circonstance accident thérapeutique compte 1 cas (soit 3%) (Figure 29).

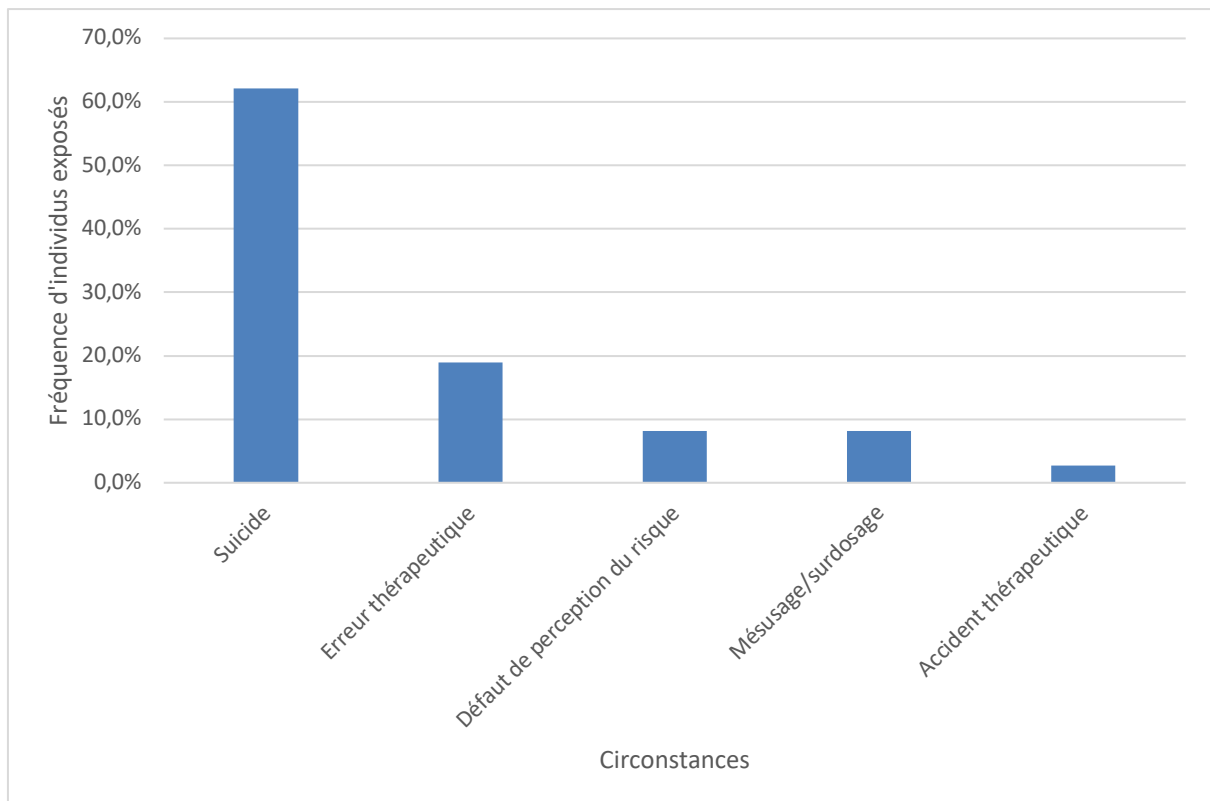


Figure 29 : Répartition des circonstances chez les individus âgés de 10 à 15 ans exposés à l'ibuprofène en région Nouvelle Aquitaine entre 2017 et 2021 (n=37)

Dans la catégorie des 15 à 18 ans nous retrouvons la circonstance suicidaire avec 30 cas (soit 77%), la circonstance erreur thérapeutique représente 5 cas (soit 13%), la circonstance mésusage/surdosage avec 3 cas (soit 8%) et la circonstance volontaire autre qui dénombre 1 cas (soit 3%) (Figure 30).

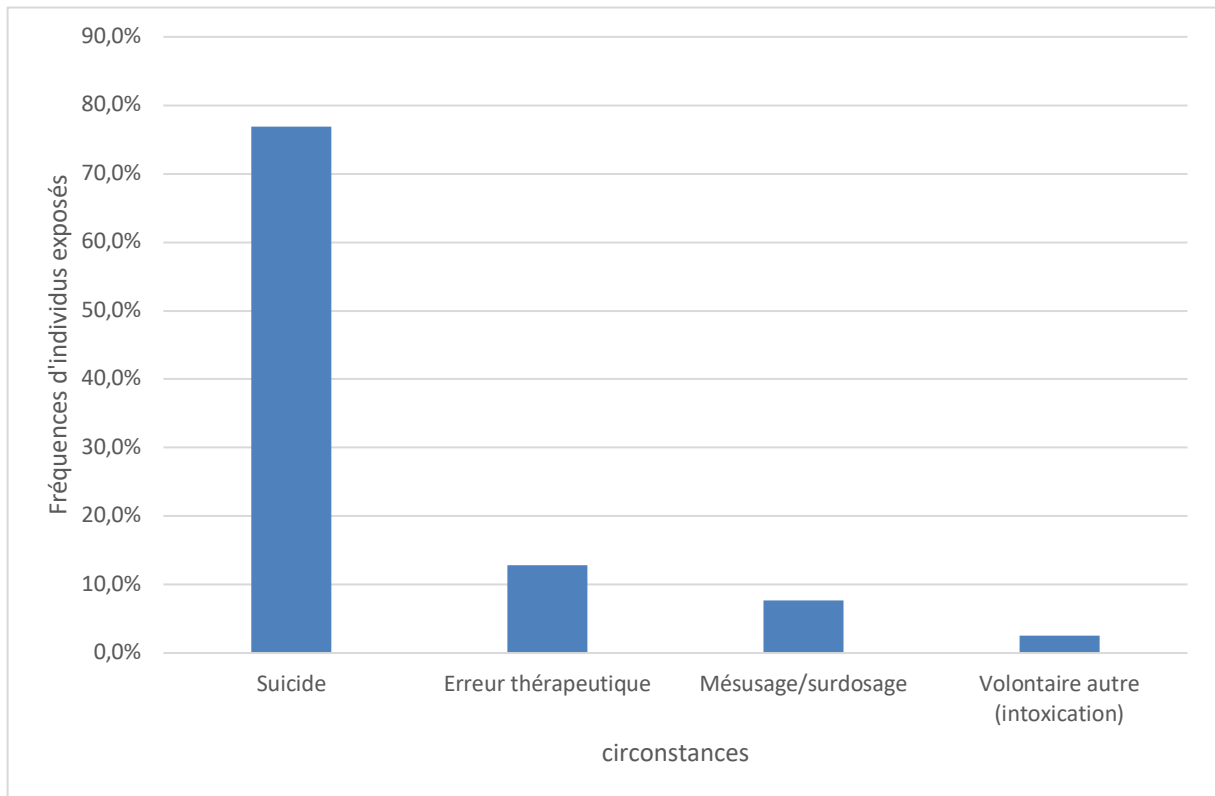


Figure 30 : Répartition des circonstances chez les individus âgés de 15 à 18 ans exposés à l'ibuprofène en région Nouvelle-Aquitaine entre 2017 et 2021 (n=39)

Chez les 18 à 25 ans, nous retrouvons la circonstance erreur thérapeutique qui représente 8 cas (soit 44%), la circonstance acte suicidaire avec 5 cas (soit 28%), la circonstance mésusage/surdosage qui dénombre 4 cas (soit 22%) et la circonstance accident thérapeutique qui représente 1 cas (soit 6%) (Figure 31).

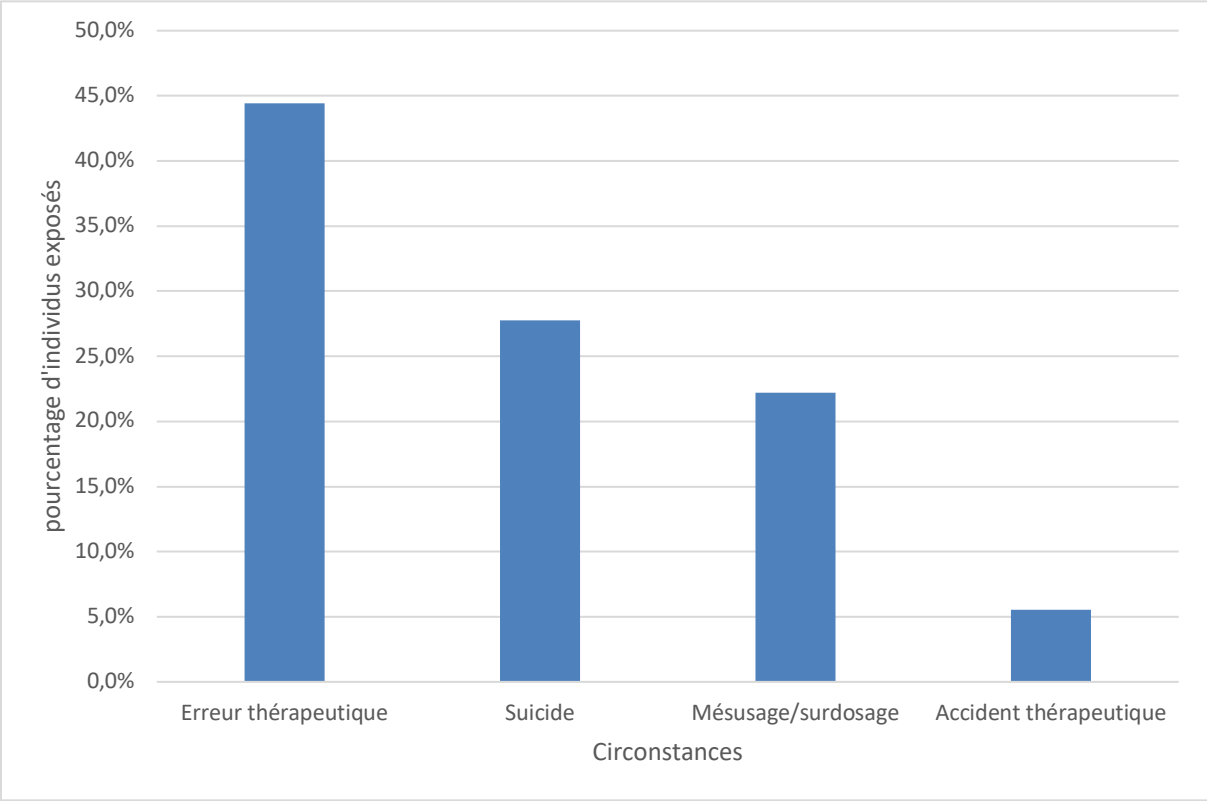


Figure 31 : Répartition des circonstances chez des individus âgés de 18 à 25 ans exposés à l'ibuprofène en région Nouvelle Aquitaine entre 2017 et 2021 (n=18)

Parmi les circonstances détaillées chez les 25 à 65 ans, on retrouve la circonstance erreur thérapeutique avec 38 cas (soit 51%), la circonstance mésusage/surdosage qui représente 21 cas (soit 28%), la circonstance suicidaire qui compte 14 cas (soit 19%), la circonstance volontaire autre avec 1 cas (soit 1%) et la circonstance défaut de perception du risque qui compte 1 cas (soit 1%) (Figure 32).

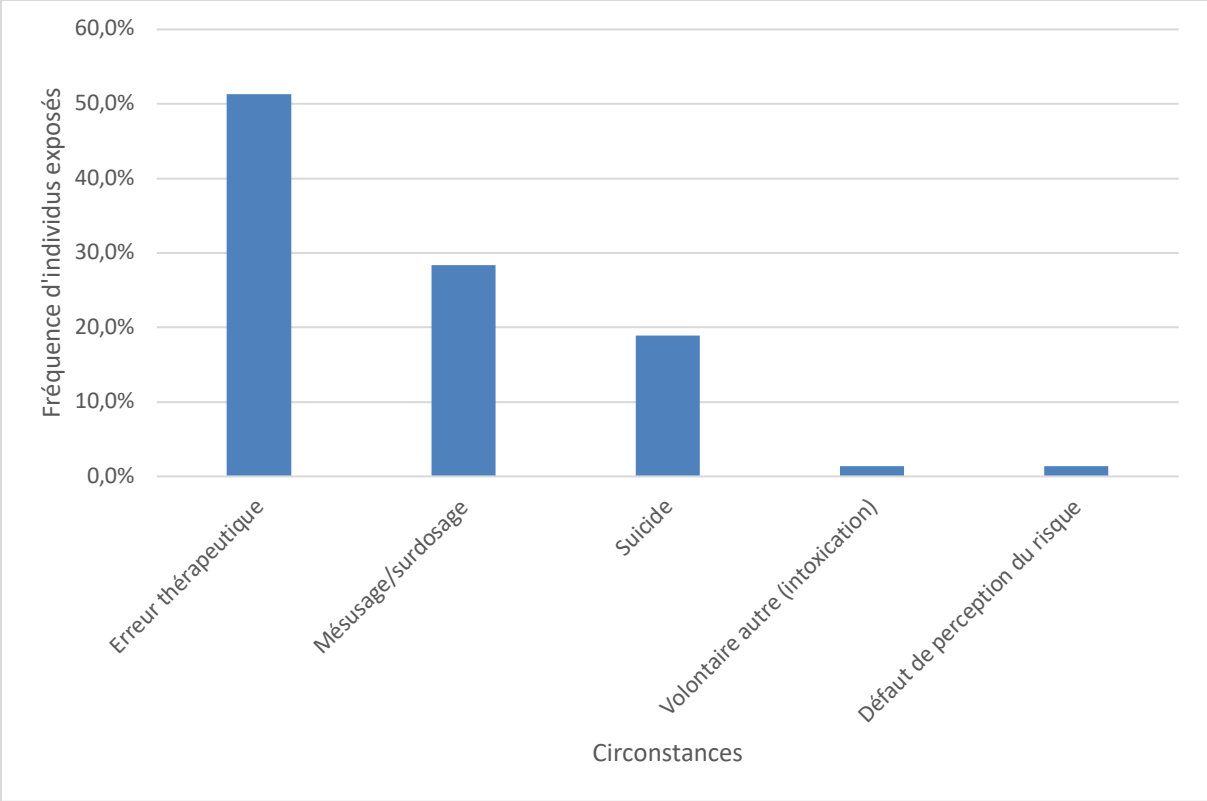


Figure 32 : Répartition des circonstances chez les individus âgés de 25 à 65 ans exposés à l'ibuprofène en région Nouvelle-Aquitaine entre 2017 et 2021 (n=74)

Chez les individus âgés de 65 à 75 ans, nous retrouvons la circonstance erreur thérapeutique avec 1 cas (Figure 33).

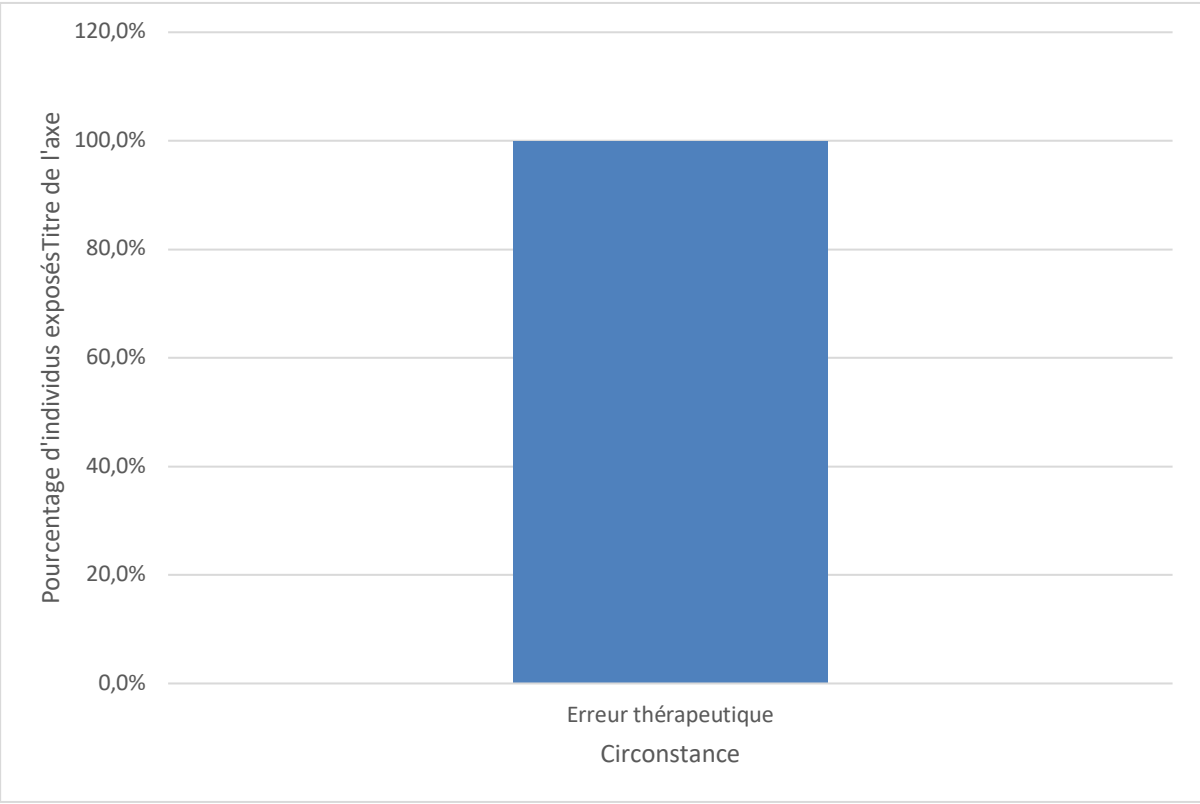


Figure 33 : Répartition des circonstances chez les individus âgés de 65 à 75 ans exposés à l'ibuprofène en région Nouvelle-Aquitaine entre 2017 et 2021 (n=1)

Au niveau des circonstances recensées chez les plus de 75 ans, nous retrouvons la circonstance erreur thérapeutique avec 3 cas (soit 60%), la circonstance défaut de perception du risque qui représente 1 cas (soit 20%) et la circonstance acte suicidaire avec 1 cas (soit 20%) (Figure 34).

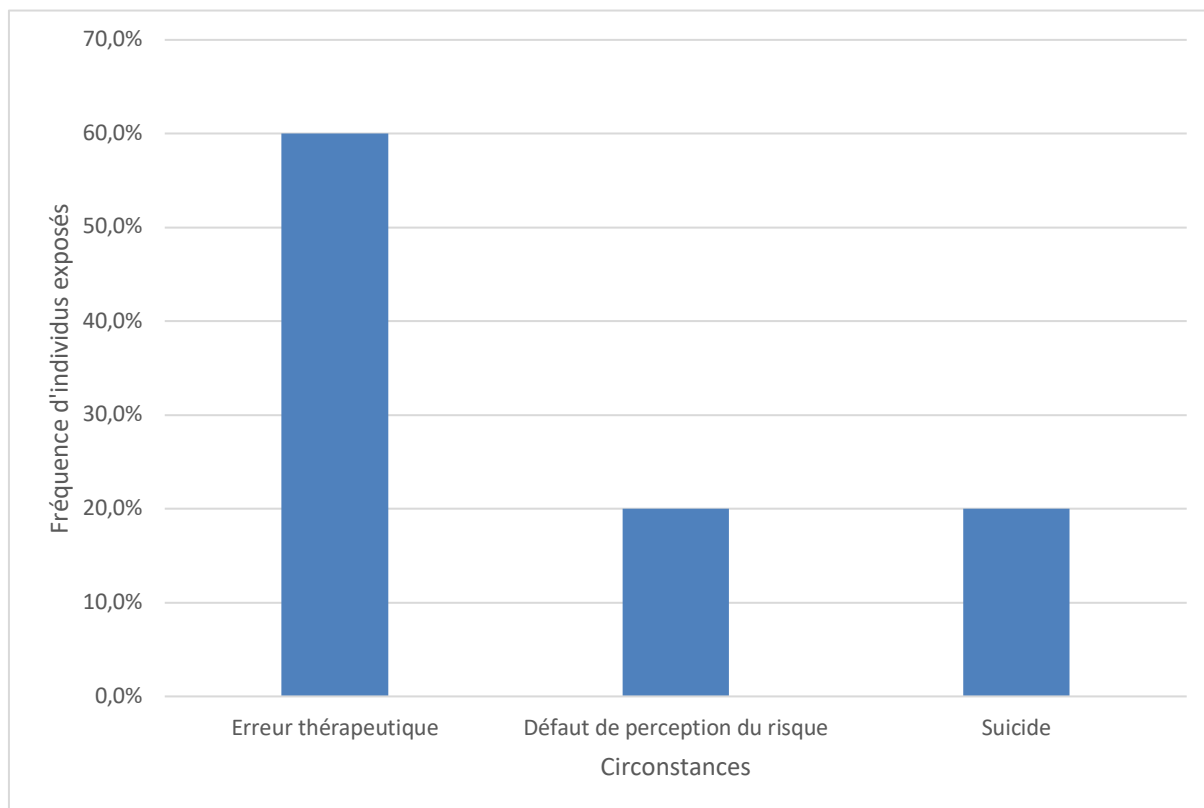


Figure 34 : Répartition des circonstances chez les individus âgés de plus de 75 ans exposés à l'ibuprofène en région Nouvelle-Aquitaine entre 2017 et 2021 (n=5)

Les 6 circonstances sont ici classées par nombre d'expositions. La circonstance défaut de perception du risque compte 241 cas, la circonstance erreur thérapeutique représente 142 cas, la circonstance acte suicidaire dénombre 73 cas, la circonstance mésusage/surdosage représente 35 cas, la circonstance accident thérapeutique compte 4 cas et la circonstance volontaire autre dénombre 2 cas (Figure 35).

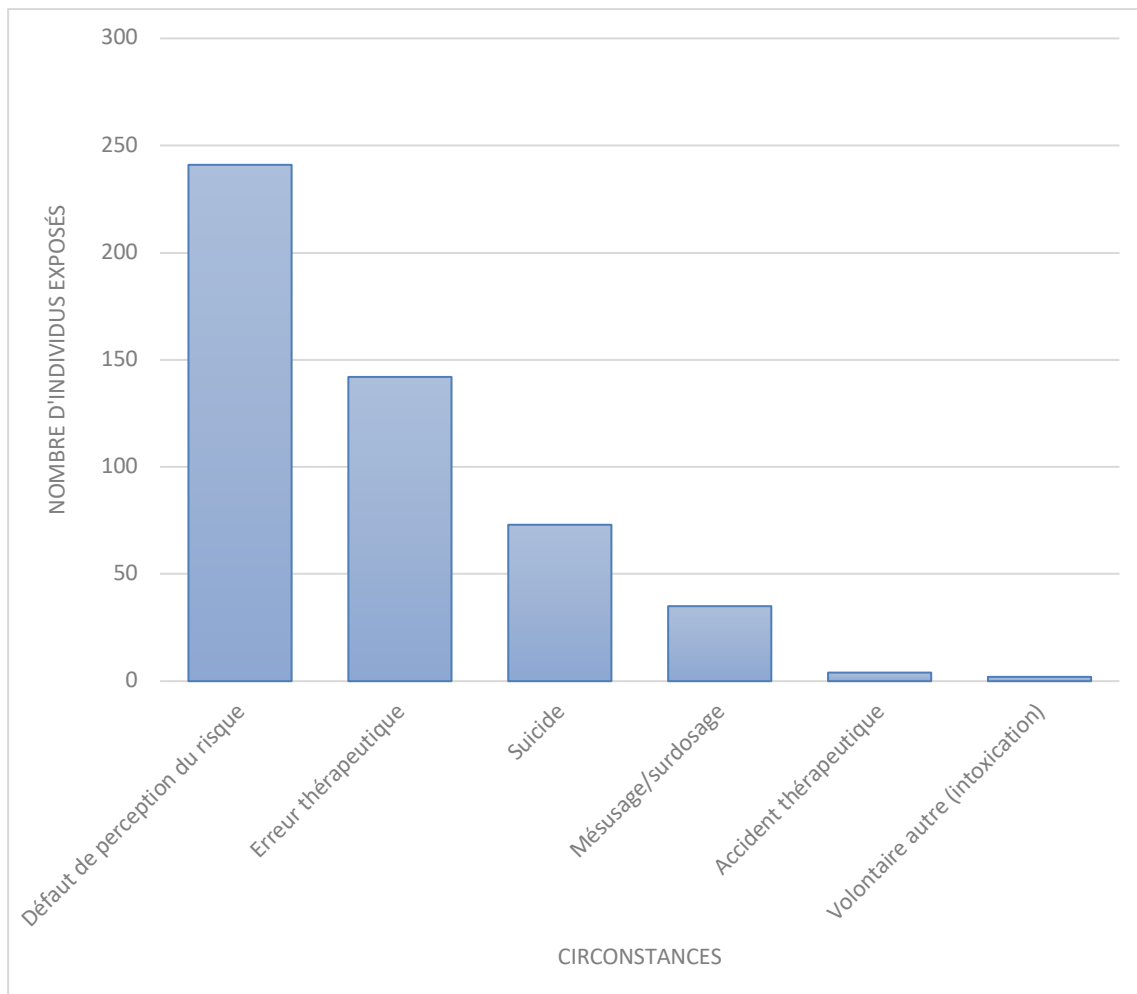


Figure 35 : Répartitions des circonstances chez tous les individus exposés à l'ibuprofène, étude sur les appels au CAP de Bordeaux sur la période de janvier 2017 à décembre 2021 (n=497)

II.2.2. Répartition de l'acte suicidaire par catégorie d'âge

Les actes suicidaires représentent 23 cas chez les 10-15 ans (soit 62% des cas), 30 cas chez les 15-18 ans (soit 77% des cas), 5 cas chez les 18-25 ans (ce qui représente 28% des cas), 14 cas chez les 25-65 ans (soit 19% des cas) et 1 cas chez les plus de 75 ans (soit 20% des cas) (Figure 36).

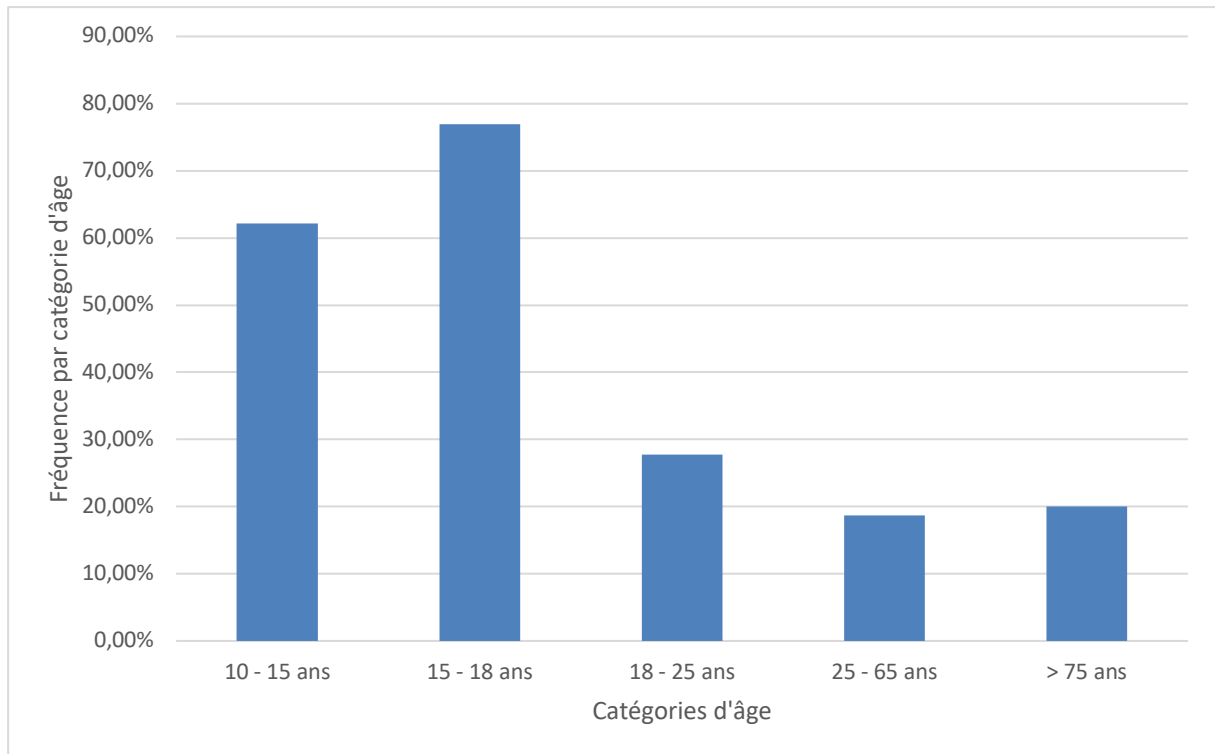


Figure 36 : Fréquence des appels au centre antipoison de Bordeaux pour une exposition suicidaire à l'ibuprofène en fonction de la catégorie d'âge (2017-2021) (n=73)

II.2.3. Répartition des cas d'exposition à l'ibuprofène par année

Nous pouvons observer sur ce graphique l'évolution des expositions à l'ibuprofène déclarées au centre antipoison de Bordeaux. Nous retrouvons 138 cas déclarés en 2017, 129 cas en 2018, 108 cas en 2019, 57 cas en 2020 et 65 cas en 2021 (Figure 37).

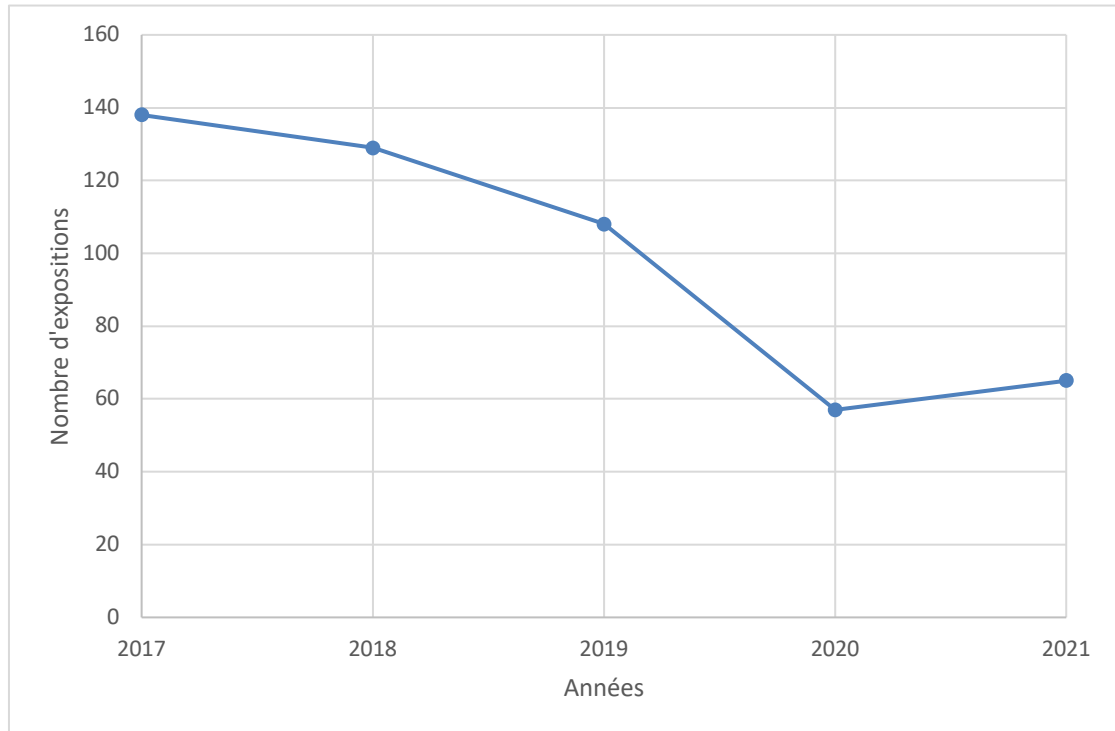


Figure 37 : Évolution du nombre de cas d'exposition à l'ibuprofène recensé par le CAP de bordeaux par année (2017-2021) (n=497)

Nous nous sommes ensuite intéressés aux circonstances recensées chaque année (Figure 38). Le nombre de cas de la circonstance défaut de perception du risque est de 72 en 2017, 64 en 2018, 51 en 2019, 26 en 2020 et 28 en 2021. En ce qui concerne la circonstance erreur thérapeutique, le nombre de cas était de 50 en 2017, 30 en 2018, 40 en 2019, 15 en 2020 et 7 en 2021. Pour la circonstance suicidaire, on retrouve 9 cas en 2017, 17 cas en 2018, 12 cas en 2019, 8 cas en 2020 et 27 cas en 2021. Le nombre de de cas de la circonstance mésusage/surdosage en 2017 était de 6, 15 en 2018, 5 en 2019, 6 en 2020 et 3 en 2021. Concernant la circonstance accident thérapeutique, on retrouve 0 cas en 2017, 2 cas en 2018, 0 cas en 2019, 2 cas en 2020 et 0 cas en 2021. Enfin, la circonstance volontaire autre compte 1 cas en 2017 et 2018, et 0 cas en 2019, 2020 et 2021.

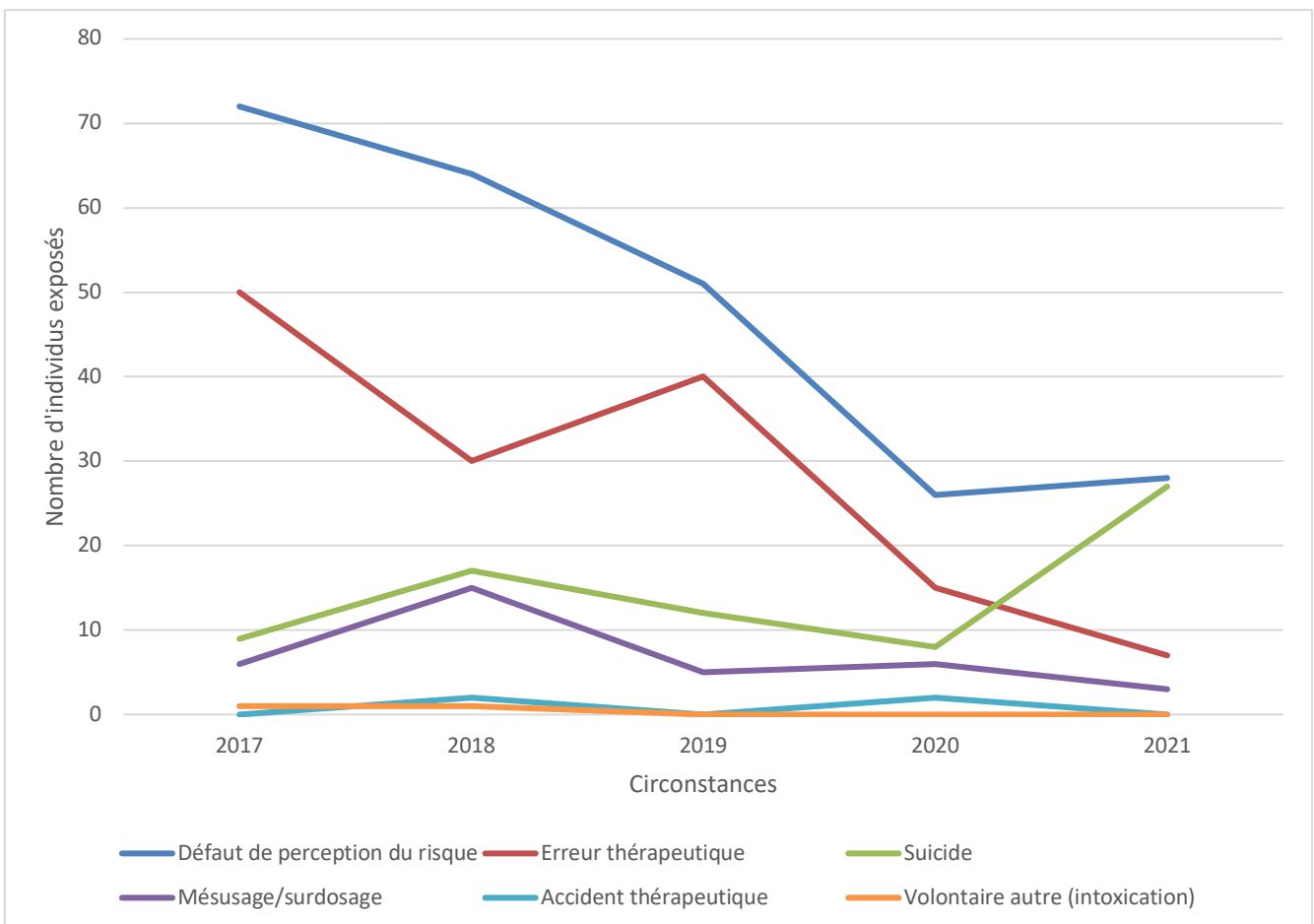


Figure 38 : Répartition des circonstances d'exposition à l'ibuprofène en fonction des années, appels recensés par le CAP de Bordeaux entre janvier 2017 et décembre 2021 (n=497)

II.2.4. Répartition par lieu d'exposition

Nous avons observé les lieux d'exposition à l'ibuprofène recensés par le CAP de Bordeaux entre 2017 et 2021. Le domicile représente 481 cas (soit 96,8%), les lieux non renseigné 6 cas (soit 1,2%), le milieu scolaire compte 3 cas (soit 0,6%), les établissements médico-sociaux représente 3 cas (soit 0,6%), la voie publique compte 2 cas (soit 0,4%), les hôpitaux représentent 1 cas (soit 0,2%) et les crèches 1 cas (soit 0,2%) (Tableau 4).

Tableau 4 : Lieux d'exposition déclarés au centre antipoison de Bordeaux entre 2017 et 2021

Lieux d'exposition déclarés		
Domicile	481	96,8%
Inconnue / non renseigné	6	1,2%
Collège / périscolaire	3	0,6%
Établissement médico-social	3	0,6%
Voie publique	2	0,4%
Hôpital / cliniques	1	0,2%
Crèche	1	0,2%

II.2.5. Répartition par dose supposée ingérée

Nous nous sommes interrogés sur la gravité des intoxications par l'ibuprofène en comparant les doses ingérées en les classant en 3 catégories : inférieur à 100 mg/kg, entre 100 et 400 mg/kg et supérieur à 400 mg/kg. La première citée compte 334 cas (soit 87%), la seconde citée représente 45 cas (soit 12%) et la dernière catégorie compte 2 cas (soit 1%) (Figure 39).

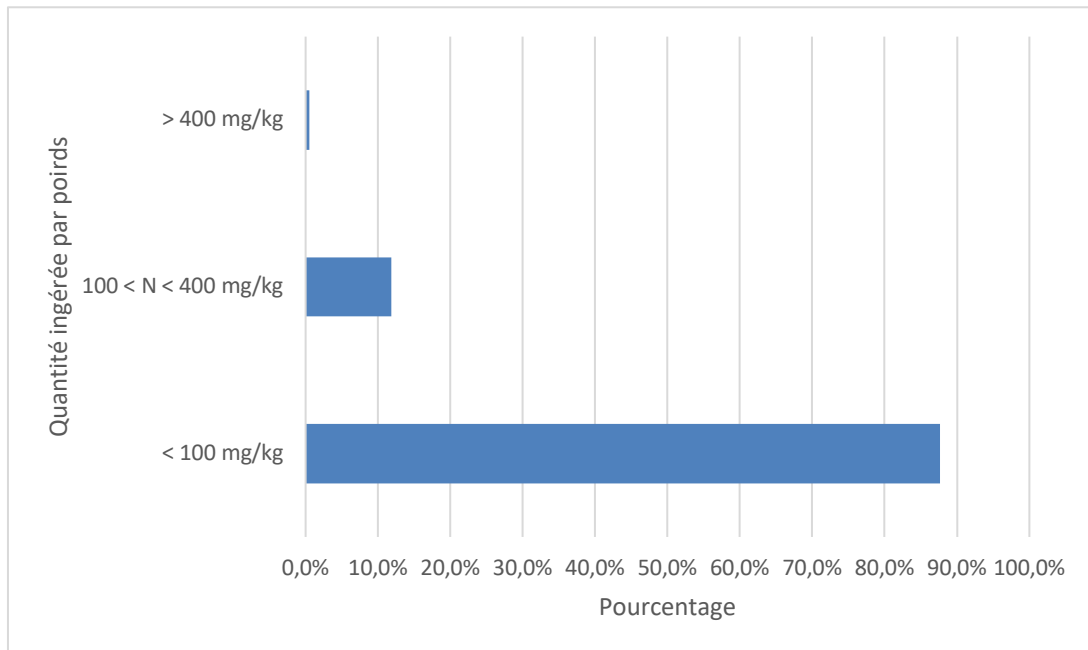


Figure 39 : Pourcentage d'individus exposés à l'ibuprofène en région Nouvelle Aquitaine en fonction de la dose supposée ingérée entre 2017 et 2021 (n=497)

II.2.6. Répartition par gravité

La gravité des expositions à l'ibuprofène a été étudiée. La gravité nulle représente 404 cas (soit 81%), la gravité faible compte 82 cas (soit 16%), la gravité moyenne représente 6 cas (soit 1%), la gravité non renseigné compte 4 cas (soit 1%) et la gravité indéterminable dénombre 1 cas (soit 0,2%) (Figure 40).

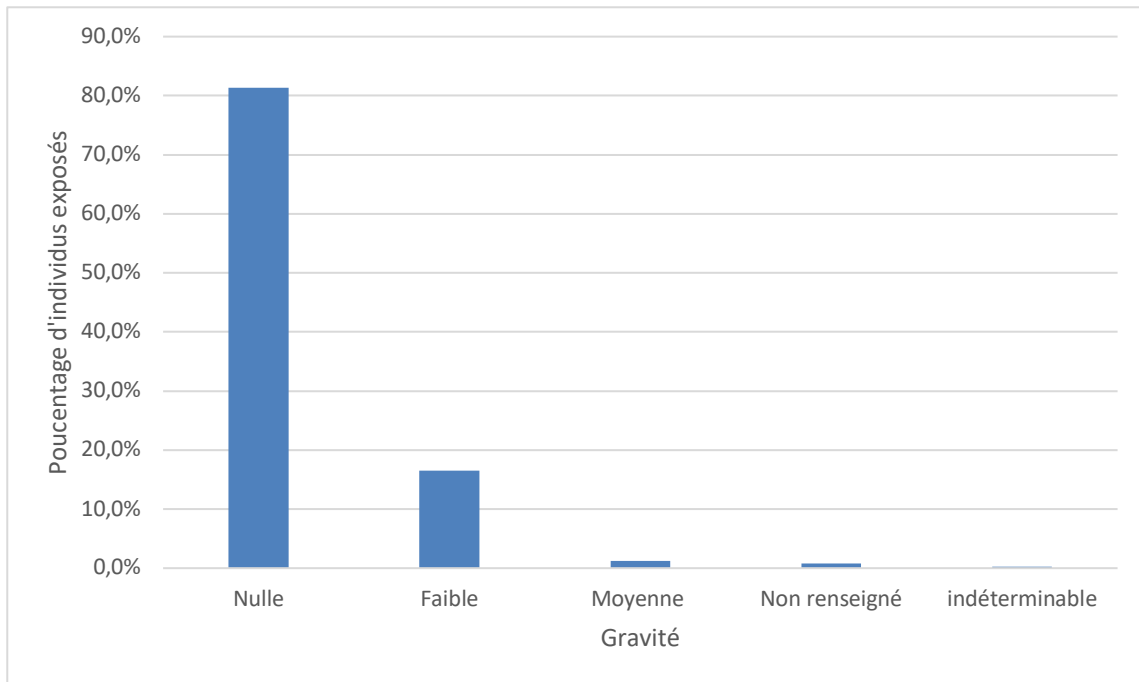


Figure 40 : Répartition d'individus exposés en région Nouvelle Aquitaine en fonction de la gravité entre 2017 et 2021 (n=497)

II.2.7. Répartition par symptômes

Au niveau du nombre de symptômes recensés par le CAP de Bordeaux sur cette période de 5 ans, 404 cas n'ont pas cité de symptômes (soit 82,4%), 54 cas ont décrit 1 symptôme (soit 11%), 19 cas ont présenté 2 symptômes (soit 3,9%), 8 cas ont signalé 3 symptômes (soit 1,6%), 4 cas ont décrit 4 symptômes (soit 0,8%) et 1 cas a déclaré 5 symptômes (soit 0,2%) (Tableau 5).

Tableau 5 : Nombre de symptômes recensés par le centre antipoison de Bordeaux entre 2017 et 2021 (n=497)

Nombre Symptômes		
0	404	82,4%
1	54	11,0%
2	19	3,9%
3	8	1,6%
4	4	0,8%
5	1	0,2%

En excluant les personnes n'ayant pas présenté de symptômes, les troubles digestifs représentent 56,7% des symptômes recensés. Les troubles neurologiques comptent 12,1%, les troubles de l'état général comptent 6,4% et les troubles cutanés et ORL 5,7% des cas. Les autres symptômes représentent moins de 5% des cas recensés (Tableau 6).

Tableau 6 : Nombre de symptômes classés par sphères recensés par le centre antipoison de Bordeaux entre 2017 et 2021

Nombre de symptômes classé par sphère	Fréquence parmi les personnes présentant des symptômes	
Pas de symptômes	404	81,3%
Troubles digestifs	80	16,1%
Troubles neurologiques	17	3,4%
Troubles état général	9	1,8%
Troubles cutanés	8	1,6%
Troubles ORL	8	1,6%
Troubles cardiaques	6	1,2%
Troubles rénaux	5	1%
Indéterminé	4	0,8%
Troubles musculaires	3	0,6%
Troubles oculaires	1	0,2%

II.3. Discussion

En comparant le nombre d'individus par sexe et par circonstances nous pouvons observer quelques différences. Le nombre de cas féminins et masculins sont presque similaires dans les cas de défaut de perception du risque. Ceci peut éventuellement s'expliquer par le fait que cette circonstance est principalement retrouvée chez les plus jeunes (les 1 à 3 ans et les 3 à 6 ans) qui ignorent la dangerosité de leur geste, il n'y a pas de raison évidente pour que cela soit différent dans les deux sexes. Dans les cas de mésusages/surdosages, le nombre d'individus féminins et masculins est sensiblement proche aussi. Cependant, les patients de sexe féminin sont plus représentés dans les cas d'erreur thérapeutique ou d'acte suicidaire. Les tentatives de suicide semblent en effet être plus nombreuses chez les femmes que chez les hommes si l'on se réfère aux revues scientifiques de l'Observatoire national du suicide (96) et de Rhizome (97), ce qui semble corrélérer avec notre étude. Le rapport n°1 de l'Observatoire national du suicide (96) évoque que 65% des séjours pour des tentatives de suicides sont féminins et que la prise de médicaments représente 80% de ces cas. En ce qui concerne les erreurs thérapeutiques, la différence Hommes/Femmes n'est pas forcément explicable.

L'étude porte sur 493 cas au total (en excluant les 4 cas in utero), allant de 3 mois à plus de 75 ans. Les 3 catégories d'âge les plus représentées sont : les 1 à 3 ans, les 3 à 6 ans et les 25 à 65 ans. Les expositions chez les 1 à 6 ans peuvent s'expliquer entre autres par de la négligence des parents liée à l'accessibilité des boîtes de médicaments, mais aussi par l'ignorance des enfants du danger de ces produits. De plus, les erreurs de pipettes peuvent intervenir rapidement : posologie trop importante, double dose donnée par mégarde par l'autre parent ou encore pipette d'une autre spécialité utilisée pouvant occasionner un surdosage. Le nombre de cas élevé chez les 25 à 65 ans peut s'expliquer par la grandeur de l'intervalle d'âge de cette catégorie, cependant avec un tel intervalle d'année nous aurions pu imaginer plus de cas dans cette catégorie. Nous pouvons émettre l'hypothèse que les individus de 25 à 65 ans n'appellent pas forcément le CAP lorsqu'ils prennent de l'ibuprofène en excès (de manière volontaire ou de manière involontaire).

Chez les 3 mois à 1 an, 1 à 3 ans et chez les 3 à 6 ans, nous retrouvons principalement des cas d'exposition à l'ibuprofène liés à un défaut de perception du risque ou à une erreur thérapeutique. Ces deux circonstances sont des circonstances d'exposition principalement liées aux enfants pour la première, et liées aux parents pour la seconde. De manière générale, la répartition des circonstances est similaire jusqu'à 6 ans, à l'exception des 3 mois à 1 an. Dans cette catégorie d'âge, les cas d'exposition par défaut de perception du risque et d'erreurs thérapeutiques sont équivalents. Les enfants entre 3 mois et 1 an sont en plein apprentissage de leur environnement et restent peu mobiles, ce qui limite leur rencontre avec des médicaments laissés à leur portée par inadvertance. De manière générale, les médicaments doivent être tenus à distance des enfants, et encore plus des nourrissons, afin d'éviter qu'ils ne se servent eux-mêmes et qu'ils ne se mettent en danger. L'usage de pipette peut être source d'erreur également, puisqu'il faut utiliser la pipette dédiée à la spécialité et prélever la bonne dose-poids pour l'enfant. L'ibuprofène possède une particularité pouvant augmenter les risques d'erreur : la spécialité Advilmed possède une pipette différente des autres spécialités d'ibuprofène. Il s'agit pourtant dans les deux cas de suspensions buvables d'ibuprofène, cependant la pipette n'est pas interchangeable.

La donne est différente chez les 6 à 10 ans puisque la majorité des cas est lié à une erreur thérapeutique. Le principal risque ici est donc que les parents ne donnent pas un bon dosage à l'enfant. On peut penser que les enfants de cet âge mettent également moins de choses

dans la bouche que les plus jeunes, limitant ainsi le risque d'exposition par défaut de perception du risque.

En ce qui concerne les 10 à 15 ans et les 15 à 18 ans, la circonstance majoritaire dans les 2 cas est l'acte suicidaire. Cette circonstance est majoritaire uniquement chez ces 2 catégories d'âge. La revue scientifique Rhizome (97) décrit que l'acte suicidaire est principalement un acte retrouvé chez l'adolescent, ce qui coïncide avec notre étude de cas.

Les cas d'exposition à l'ibuprofène chez les 18 à 25 ans et chez les 25 à 65 ans sont plus répartis entre les erreurs thérapeutiques, les tentatives de suicide et le mésusage/surdosage. Dans les 2 catégories d'âge, les cas d'erreurs thérapeutiques sont majoritaires (44% et 51%). Ces erreurs thérapeutiques peuvent être la conséquence d'un manque de prévention ou de conseils lors de la délivrance de ces médicaments d'usage courant. Nous ne retrouvons qu'un seul cas entre 65 et 75 ans dont la circonstance est une erreur thérapeutique. Cette circonstance est d'ailleurs majoritaire chez les plus de 75 ans. Comme les jeunes enfants où la circonstance défaut de perception du risque est liée à l'immatunité, cette circonstance chez les plus de 75 ans peut être liée à un déclin des aptitudes mentales dans des contextes de démences. Nous pouvons supposer qu'il existe également un risque chez les plus de 65 ans qui peut être lié à de la polymédication pouvant favoriser des erreurs thérapeutiques.

Concernant le nombre de cas d'exposition à l'ibuprofène recensés par le CAP de Bordeaux entre 2017 et 2021, nous pouvons observer une chute de cas en 2020 ; alors que le nombre de cas entre 2017 et 2019 est plutôt stable (138, 129 et 108) contrairement aux années 2020 et 2021 (57 et 65 cas). Sur cette même période, le nombre d'appels traités annuellement par le CAPTV de Bordeaux, toutes problématiques toxiques confondues a augmenté. Nous pouvons supposer que cette diminution de cas d'expositions à l'ibuprofène peut être la conséquence, entre autres, de l'apparition du Covid-19 en mars 2020. Au début de la pandémie en France, les autorités ont recommandé d'éviter de consommer des anti-inflammatoires (11). De plus, cette année-là l'ibuprofène a été retiré du libre accès pouvant induire directement une diminution de ces ventes. D'ailleurs, si notre étude montre une diminution (presque de moitié) du nombre de cas d'exposition à l'ibuprofène dans la région Nouvelle-Aquitaine, le journal Le Quotidien du pharmacien datant du 30 mars 2023 nous apprend que les ventes globales des spécialités contenant de l'ibuprofène ont effectivement chuté drastiquement. On peut supposer que si les ventes ont diminué, cela favorise une diminution du nombre de cas.

Il est intéressant d'observer les différentes circonstances de courbes en fonction des années. Nous pouvons voir que les courbes des circonstances défaut de perception du risque et erreur thérapeutique ont chuté de manière plus forte en 2020 que les autres années. On peut supposer que la diminution des erreurs thérapeutiques soit liée au fait qu'il y ait eu moins de ventes d'ibuprofène durant cette période. Ainsi les spécialités à base d'ibuprofène étaient moins présentes au domicile des patients limitant probablement les ingestions par les enfants et les erreurs thérapeutiques en automédication. En revanche, la courbe d'acte suicidaire a fortement augmenté en 2021 alors qu'elle était plutôt stable entre 2017 et 2020. Bien qu'il y ait eu une diminution des décès par suicide en 2020, l'Observatoire national du suicide observe une augmentation du recours aux urgences pour tentatives suicidaire surtout à compter de l'automne 2020 chez les jeunes femmes principalement (98), ce qui corrobore cette observation spécifique sur l'ibuprofène. Les courbes des circonstances mésusage/surdosage, accident thérapeutique et volontaire autre restent globalement stables année après année.

En ce qui concerne le lieu d'exposition, la grande majorité (environ 97%) des expositions à l'ibuprofène ont lieu au domicile des patients. Il s'agit en effet d'une exposition à un médicament et celui-ci est principalement retrouvé dans les maisons.

Dans la grande majorité des cas (environ 88%), la dose supposée ingérée est inférieure à 100 mg/kg. Ceci peut en partie expliquer que dans la plupart des cas d'exposition à l'ibuprofène la gravité soit nulle (aucun symptôme) ou faible (symptômes mineurs ne nécessitant généralement pas d'hospitalisation indépendamment du contexte).

Parmi les patients qui présentaient des symptômes, les troubles digestifs sont majoritaires avec environ 57% de cas recensés (des douleurs abdominales, des sensations de brûlure épigastrique/reflux gastro-œsophagien ou encore des diarrhées). Après ces symptômes digestifs, ceux les plus cités sont des symptômes neurologiques représentant environ 12% (céphalées ou encore de la somnolence). Les troubles ORL sont décrits dans 1,6% des cas chez les personnes ayant ressenti des symptômes, ces troubles étaient des vertiges ou des acouphènes. Ces symptômes décrits lors d'expositions et/ou intoxications par l'ibuprofène dans cette étude, sont aussi décrits dans le résumé des caractéristiques produit (99).

Bien qu'il ne soit plus disponible en libre accès, l'ibuprofène est toujours disponible sans ordonnance au sein des officines de ville : sur conseil pharmaceutique ou à la suite d'une demande du patient au comptoir. L'objectif de l'équipe officinale doit être d'informer et de répéter les conseils de bons usages de ce médicament et proposer éventuellement des brochures de prévention afin que les patients s'informent sur l'ibuprofène mais aussi sur les effets des autres anti-inflammatoires (Annexe 2, Annexe 3).

Conclusion

L'usage d'ibuprofène n'est pas sans risque pour l'Homme comme pour l'environnement. Nous avons cherché à décrire les intoxications par l'ibuprofène en nous appuyant sur une étude de cas réalisée sur les cas du CAP de Bordeaux.

La littérature décrit principalement des effets gastriques en cas d'exposition à l'ibuprofène. Communes à la plupart des anti-inflammatoires, les brûlures gastriques sont également fortement observées dans notre étude. On peut raisonnablement retenir que l'ibuprofène provoque principalement des effets secondaires modérés (vertiges, brûlures gastriques ou encore affections cutanées).

Notre étude a porté sur 5 années et n'a décelé aucun décès parmi les presque 500 cas signalés au CAP de Bordeaux. Le risque de décès lié à l'exposition à cette substance apparaît donc très faible.

Nous avons observé une diminution importante du nombre de cas entre 2017 et 2021, mais l'ibuprofène reste un médicament très fréquemment impliqué dans les tentatives de suicide chez les adolescents (environ une trentaine de cas pour la seule année 2021).

Notre étude ne porte que sur une seule région (Nouvelle-Aquitaine). Dans l'idéal, une étude nationale permettrait d'estimer mieux encore le phénomène des intoxications à l'ibuprofène. De plus, cette étude porte uniquement sur les cas d'individus (patients ou professionnels de santé) ayant appelé le CAP et nous nous sommes volontairement limités au cas n'impliquant que le seul ibuprofène.

Enfin, la toxicité environnementale de l'ibuprofène n'est pas négligeable. Nous avons pu voir qu'il existe différents types de rejets (industriel, après éliminations fécales ou urinaires, ou encore dans les poubelles). C'est ainsi que l'ibuprofène est retrouvé principalement dans les eaux et provoque sur quelques espèces aquatiques des effets néfastes sur leur activité biologique.

Références bibliographiques

1. Cavalié P. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. Rapp ANSM. 2013;36.
2. Cárdenas PA, Baena Y, Aragón DM, Jiménez-Kairuz ÁF, Martínez F. Solution Thermodynamics of 6-Methylcoumarin in Aqueous Media at Several pH Values.
3. Demirdjian H. CultureSciences-Chimie. [cité 21 avr 2022]. Un exemple de chimie verte : la synthèse industrielle de l'ibuprofène. Disponible sur: <https://culturesciences.chimie.ens.fr/thematiques/chimie-organique/chimie-pharmaceutique/un-exemple-de-chimie-verte-la-synthese>
4. Médicaments en accès direct - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: [https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/\(offset\)/0](https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/(offset)/0)
5. Parrot J. De l'autodiagnostic à l'automédication : risques et impact sur la relation pharmacien-patient – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 7 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/de-lautodiagnostic-a-lautomedication-risques-et-impact-sur-la-relation-pharmacien-patient/>
6. Sih K, Goldman RD. Administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens aux enfants ayant des antécédents de sibillance. Can Fam Physician. août 2016;62(8):e434-6.
7. AquaPortail [Internet]. [cité 24 mai 2023]. Cyclooxygénase : définition illustrée et explications. Disponible sur: <https://www.aquaportail.com/definition-10870-cyclooxygenase.html>
8. Hider-Mlynarz K, Maison P, Cavalié P. Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns across Europe - Hider-Mlynarz - 2018 - British Journal of Clinical Pharmacology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 18 mai 2023]. Disponible sur: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcp.13564>
9. VIDAL [Internet]. [cité 23 nov 2021]. Première analyse sur 10 ans de l'évolution de l'utilisation des antalgiques en France. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/22617-premiere-analyse-sur-10-ans-de-l-evolution-de-l-utilisation-des-antalgiques-en-france.html>
10. Dose définie journalière - définition - Encyclopédie.fr [Internet]. [cité 18 mai 2023]. Disponible sur: https://www.encyclopedie.fr/definition/Dose_d%C3%A9finie_journali%C3%A8re
11. Santi P. Coronavirus : pourquoi l'ibuprofène est déconseillé. Le Monde.fr [Internet]. 16 mars 2020 [cité 18 mai 2023]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/planete/article/2020/03/16/coronavirus-mise-en-garde-contre-l-ibuprofene_6033233_3244.html
12. Smart L, Fawkes N, Goggin P, Pennick G, Rainsford KD, Charlesworth B, et al. A narrative review of the potential pharmacological influence and safety of ibuprofen on coronavirus disease 19 (COVID-19), ACE2, and the immune system: a dichotomy of expectation and reality. Inflammopharmacology. 1 oct 2020;28(5):1141-52.

13. Rinott E, Kozer E, Shapira Y, Bar-Haim A, Youngster I. Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect.* 1 sept 2020;26(9):1259.e5-1259.e7.
14. Weill A, Drouin J, Desplas D, Cuenot F, Dray-Spira R, Zureik M. usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de la Covid-19 - point de situation jusqu'au 25 avril 2021 [Internet]. 2021 mai. Report No.: 6. Disponible sur: https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/05/epi-phare_rapport_6_medicaments_covid_20210527.pdf
15. Lacamp I. Faut-il réhabiliter l'ibuprofène ? *Le quotidien du pharmacien.* 3804^e éd. 30 mars 2023;4.
16. Lyngstad G, Skjelbred P, Swanson DM, Skoglund LA. Analgesic effect of oral ibuprofen 400, 600, and 800 mg; paracetamol 500 and 1000 mg; and paracetamol 1000 mg plus 60 mg codeine in acute postoperative pain: a single-dose, randomized, placebo-controlled, and double-blind study. *Eur J Clin Pharmacol.* déc 2021;77(12):1843-52.
17. APMnews - VARICELLE: LES AINS DOIVENT ETRE EVITES CHEZ L'ENFANT, RECOMMANDE L'AFSSAPS [Internet]. [cité 25 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com/freestory/10/137804/varicelle-les-ains-doivent-etre-evites-chez-l-enfant%2C-recommande-l-afssaps>
18. CRAT. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. [cité 25 juill 2023]. Etat des connaissances sur l'ibuprofène. Disponible sur: http://www.le-crat.fr/spip.php?page=article&id_article=402
19. CRAT. Ibuprofène - Grossesse et allaitement [Internet]. [cité 28 avr 2022]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=403
20. Albert KS, Gernaat CM. Pharmacokinetics of Ibuprofen. *Am J Med.* juill 1984;77(1):40-6.
21. Olive G. Traitement analgésique/antipyrétique: ibuprofène ou paracétamol? Mise au point. *Therapies.* mars 2006;61(2):151-60.
22. Davies NM. Clinical Pharmacokinetics of Ibuprofen. *Clin Pharmacokinet.* 1 févr 1998;34(2):101-54.
23. Biotransformations [Internet]. 2019 [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament/72-biotransformations>
24. Résumé des caractéristiques du produit - IBUPROFENE ARROW CONSEIL 400 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 avr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61848560&typedoc=R>
25. Pharmetics (2011) Inc. Ibuprofène 200 mg [Internet]. 2015. Disponible sur: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00029668.PDF
26. Gouda AM, Beshr EA, Almalki FA, Halawah HH, Taj BF, Alnafaei AF, et al. Arylpropionic acid-derived NSAIDs: New insights on derivatization, anticancer activity and potential mechanism of action. *Bioorganic Chem.* 1 nov 2019;92:103224.

27. Albert KS, Gillespie WR, Wagner JG, Pau A, Lockwood GF. Effects of age on the clinical pharmacokinetics of ibuprofen. *Am J Med.* 13 juill 1984;77(1A):47-50.
28. Meyer C. acide arachidonique - Dictionnaire des Sciences Animales [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <http://dico-sciences-animales.cirad.fr/liste-mots.php?fiche=290&def=acide+arachidonique>
29. Picard N. PHARMACOLOGIE DES AINS.
30. Allain P. Liste des AINS classiques et inhibiteurs préférentiels de la COX-2. [cité 27 mai 2023]. Inhibiteurs des cyclooxygénases, AINS – AINS classiques, inhibiteurs des COX-1 et des COX-2. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/eicosanoides-agonistes-antagonistes-paf/inhibiteurs-cyclooxygenases-ains-ains-classiques-inhibiteurs-cox-1-cox-2/#:~:text=Le%20m%C3%A9dicament%20le%20nim%C3%A9dicament%20le%20diclof%C3%A9nac%20qui%20a%20un,augmenter%20aussi%20le%20risque%20cardiovasculaire.>
31. Desmoulière A. Physiologie de la digestion.
32. Liagre B. reaction inflammatoire.
33. Qureshi O, Dua A. COX Inhibitors. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 24 juin 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549795/>
34. Ershad M, Ameer MA, Vearrier D. Ibuprofen Toxicity. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526078/>
35. Becker G, Monassier L. Anti-inflammatoires non stéroïdiens : rappels pharmacologiques et évolutions récentes de l'état des connaissances. *Médecine Thérapeutique.* 1 juill 2018;24(4):240-8.
36. esculape. LES AINS ET LES FONCTIONS RÉNALES : Indications, effets et précautions [Internet]. Esculape. 2022 [cité 24 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.esculape.com/medicament/ains-irc-ira-icg-age.html>
37. Baud F, Garnier R. Toxicologie clinique. Paris: Lavoisier Médecine-Sciences; 2017. 474-475 p.
38. Ibuprofène : un voyage de la prescription à l'utilisation en vente libre - Nicholas Moore, 2007 [Internet]. [cité 14 mai 2023]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/014107680710004801s01>
39. Charbon activé [Internet]. [cité 25 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.sfm.org/toxin/TRAITEMT/CHARACTI.HTM>
40. Hunter LJ, Wood DM, Dargan PI. The patterns of toxicity and management of acute nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) overdose. *Open Access Emerg Med OAEM.* 2011;3:39-48.
41. Hémodialyse et dialyse péritonéale | Objectif Rein Santé [Internet]. Objectif rein santé. [cité 25 juin 2023]. Disponible sur: <https://objectifreinsante.org/je-m-informe/dialyse/>

42. Zecca TC. Management of Ibuprofen Overdose. *Pediatr Rev.* mars 1997;18(3):107.
43. Hall AH, Smolinske SC, Kulig KW, Rumack BH. Ibuprofen Overdose—A Prospective Study. *West J Med.* juin 1988;148(6):653-6.
44. Lecomte V. *Ecotoxicologie.fr.* 2021 [cité 26 juin 2023]. Notions essentielles de l'écotoxicologie. Disponible sur: <https://ecotoxicologie.fr/notions-essentielles>
45. Pollution de l'eau est une définition du dictionnaire environnement et développement durable [Internet]. [cité 27 juin 2023]. Disponible sur: https://www.dictionnaire-environnement.com/pollution_de_eau_ID1033.html
46. Marchlewicz A, Guzik U, Wojcieszynska D. Over-the-Counter Monocyclic Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Environment—Sources, Risks, Biodegradation. *Water Air Soil Pollut.* 30 sept 2015;226(10):355.
47. Médicaments dans l'eau : élimination incomplète par les stations d'épuration [Internet]. [cité 27 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.prescrire.org/fr/3/31/48287/0/NewsDetails.aspx>
48. Pépin JM. IMPACTS ÉCOTOXICOLOGIQUES DE CERTAINS. mai 2006;
49. Lecomte V. *Ecotoxicologie.fr.* 2013 [cité 27 juin 2023]. Les médicaments sont-ils dangereux pour l'environnement ? Disponible sur: <https://ecotoxicologie.fr/medicaments-dangereux-environnement>
50. pollutions ponctuelles & diffuses. SAGE Val Dhuy loiret; Report No.: 3.
51. Chopra S, Kumar D. Ibuprofen as an emerging organic contaminant in environment, distribution and remediation. *Heliyon* [Internet]. 1 juin 2020 [cité 10 avr 2023];6(6). Disponible sur: [https://www.cell.com/heliyon/abstract/S2405-8440\(20\)30931-2](https://www.cell.com/heliyon/abstract/S2405-8440(20)30931-2)
52. Beausse J. Selected drugs in solid matrices: a review of environmental determination, occurrence and properties of principal substances. *TrAC Trends Anal Chem.* nov 2004;23(10-11):753-61.
53. ChemicalAid [Internet]. [cité 10 avr 2023]. C13H18O2 (Ibuprofène) Masse molaire. Disponible sur: <https://www.chemicalaid.com/tools/molarmass.php?formula=C13H18O2>
54. Gouzy A. Ibuprofène [Internet]. INERIS; 2011 p. 56. Disponible sur: <http://www.ineris.fr/substances/fr/>
55. Coefficient de partage. université de Limoges;
56. Impacts et utilisations des données physico-chimiques sous REACH. cnrs; 2007.
57. Règlement (UE) n° 286/2011 du 10/03/11 modifiant, aux fins de son adaptation au progrès technique et scientifique, le règlement (CE) n° 1272/2008 du parlement européen et du conseil relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges | AIDA [Internet]. [cité 3 juill 2023]. Disponible sur: <https://aida.ineris.fr/reglementation/reglement-ue-ndeg-2862011-100311-modifiant-fins-adaptation-progres-technique>
58. AquaPortail [Internet]. [cité 3 juill 2023]. Bioaccumulation : définition et explications. Disponible sur: <https://www.aquaportail.com/definition-4173-bioaccumulation.html>

59. StudySmarter FR [Internet]. [cité 5 juill 2023]. Acide faible: définition et exemple | StudySmarter. Disponible sur: <https://www.studysmarter.fr/resumes/physique-chimie/chimie/acide-faible/>
60. ResearchGate [Internet]. [cité 25 juill 2023]. Figure 2. Molecular structure of ibuprofen. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Molecular-structure-of-ibuprofen_fig1_235567631
61. LIGNE DIRECTRICE DE L'OCDE POUR LES ESSAIS DE PRODUITS CHIMIQUES. OECD/OCDE; 2001 janv. Report No.: 121.
62. Définition | Adsorption | Futura Sciences [Internet]. [cité 6 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sciences/definitions/chimie-adsorption-3468/>
63. He Y, Langenhoff AAM, Sutton NB, Rijnaarts HHM, Blokland MH, Chen F, et al. Metabolism of Ibuprofen by Phragmites australis: Uptake and Phytodegradation. *Environ Sci Technol*. 18 avr 2017;51(8):4576-84.
64. Buser HR, Poiger T, Müller MD. Occurrence and Environmental Behavior of the Chiral Pharmaceutical Drug Ibuprofen in Surface Waters and in Wastewater. *Environ Sci Technol*. 1 août 1999;33(15):2529-35.
65. Ashton D, Hilton M, Thomas KV. Investigating the environmental transport of human pharmaceuticals to streams in the United Kingdom. *Sci Total Environ*. oct 2004;333(1-3):167-84.
66. Metcalfe C, Miao XS, Hua W, Letcher R, Servos M. Pharmaceuticals in the Canadian Environment. In: Kümmerer K, éditeur. *Pharmaceuticals in the Environment* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2004 [cité 10 avr 2023]. p. 67-90. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-09259-0_6
67. Daughton CG, Jones-Lepp TL, éditeurs. *Pharmaceuticals and Care Products in the Environment: Scientific and Regulatory Issues* [Internet]. Washington, DC: American Chemical Society; 2001 [cité 10 avr 2023]. (ACS Symposium Series; vol. 791). Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/book/10.1021/bk-2001-0791>
68. Halling-Sørensen B, Nors Nielsen S, Lanzky PF, Ingerslev F, Holten Lützhøft HC, Jørgensen SE. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment- A review. *Chemosphere*. janv 1998;36(2):357-93.
69. Zwiener C, Gremm TJ, Frimmel FH. Pharmaceutical Residues in the Aquatic Environment and their Significance for Drinking Water Production. In: Kümmerer K, éditeur. *Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2001 [cité 10 avr 2023]. p. 81-9. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-662-04634-0_9
70. Zuccato E, Calamari D, Natangelo M, Fanelli R. Presence of therapeutic drugs in the environment. *The Lancet*. mai 2000;355(9217):1789-90.
71. AquaPortail [Internet]. [cité 2 juill 2023]. Écotoxicité : définition et explications. Disponible sur: <https://www.aquaportail.com/definition-4162-ecotoxicite.html>
72. Définition | Toxicité | Futura Santé [Internet]. [cité 2 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-toxicite-6517/>

73. UVED - Cours [Internet]. [cité 2 juill 2023]. Disponible sur: http://uved.univ-nantes.fr/GRCPB/sequence3/html/chap1_part4_1.html
74. Chapitre 4.1 Dangers pour le milieu aquatique. 2011;235-62.
75. Geiger E, Hornek-Gausterer R, Saçan MT. Single and mixture toxicity of pharmaceuticals and chlorophenols to freshwater algae *Chlorella vulgaris*. *Ecotoxicol Environ Saf.* juill 2016;129:189-98.
76. FICHES DE DONNEES DE SECURITE. nov 15, 2010 p. 12.
77. Han GH, Hur HG, Kim SD. ECOTOXICOLOGICAL RISK OF PHARMACEUTICALS FROM WASTEWATER TREATMENT PLANTS IN KOREA: OCCURRENCE AND TOXICITY TO DAPHNIA MAGNA. *Environ Toxicol Chem.* 2006;25(1):265.
78. De Lange HJ, Noordoven W, Murk AJ, Lüring M, Peeters ETHM. Behavioural responses of *Gammarus pulex* (Crustacea, Amphipoda) to low concentrations of pharmaceuticals. *Aquat Toxicol.* juin 2006;78(3):209-16.
79. Pomati F, Netting AG, Calamari D, Neilan BA. Effects of erythromycin, tetracycline and ibuprofen on the growth of *Synechocystis* sp. and *Lemna minor*. *Aquat Toxicol.* mai 2004;67(4):387-96.
80. Carballa M, Omil F, Lema JM, Llombart M, García-Jares C, Rodríguez I, et al. Behavior of pharmaceuticals, cosmetics and hormones in a sewage treatment plant. *Water Res.* juill 2004;38(12):2918-26.
81. Ahmed MJ. Adsorption of non-steroidal anti-inflammatory drugs from aqueous solution using activated carbons: Review. *J Environ Manage.* avr 2017;190:274-82.
82. Kessier M, Löwenberg J, Böhler M, Strebel P. Éliminer les micropolluants avec du charbon actif en grains [Internet]. *Aqua & Gas*; 2022 [cité 6 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.eawag.ch/fr/portail/dinfo/actualites/detail/eliminer-les-micropolluants-avec-du-charbon-actif-en-grains/>
83. Pa P. Le traitement des eaux usées a sa station high-tech à Grimaud. Var-Matin [Internet]. 12 déc 2021 [cité 6 juill 2023]; Disponible sur: <https://www.varmatin.com/environnement/le-traitement-des-eaux-usees-a-sa-station-high-tech-a-grimaud-733169>
84. Gu Y, Yperman J, Carleer R, D'Haen J, Maggen J, Vanderheyden S, et al. Adsorption and photocatalytic removal of Ibuprofen by activated carbon impregnated with TiO₂ by UV-Vis monitoring. *Chemosphere.* févr 2019;217:724-31.
85. Khalaf S, Shoqeir JH, Lelario F, Bufo SA, Karaman R, Scrano L. TiO₂ and Active Coated Glass Photodegradation of Ibuprofen. *Catalysts.* mai 2020;10(5):560.
86. Iovino P, Chianese S, Canzano S, Prisciandaro M, Musmarra D. Ibuprofen photodegradation in aqueous solutions. *Environ Sci Pollut Res.* nov 2016;23(22):22993-3004.
87. Actu-Environnement [Internet]. Actu-environnement; 2012 [cité 9 juill 2023]. Des stations d'épuration à améliorer. Disponible sur: <https://www.actu-environnement.com/ae/dossiers/micropolluants-eau/station-epuration.php4>

88. Médicaments dans l'eau [Internet]. [cité 9 juill 2023]. Disponible sur: <http://www.graie.org/mediates/kit1.html>
89. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2022 [cité 9 juill 2023]. Le dispositif national de toxicovigilance. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/le-dispositif-national-de-toxicovigilance>
90. Centre AntiPoison – Toxicovigilance – SHUPT Lyon [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://shupt.univ-lyon1.fr/centre-antipoison-toxicovigilance/>
91. Rambourg-Schepens MO, Pitti-Ferrandi A, Ledrans M, Jouan M. Rapport de la mission InVS/Afsse sur les Centres antipoison et les Centres de toxicovigilance. 2003 sept.
92. Les centres antipoison [Internet]. Association des centres antipoison et de toxicovigilance. [cité 9 juill 2023]. Disponible sur: <https://centres-antipoison.net/les-centres>
93. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2022 [cité 27 juin 2023]. Toxicovigilance: les centres antipoison et l'Anses contre les intoxications du quotidien. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/toxicovigilance-les-centres-antipoison-et-lanses-contre-les-intoxications-du-quotidien>
94. Association des centres antipoison et de toxicovigilance [Internet]. [cité 27 juin 2023]. Centres Antipoison. Disponible sur: <https://centres-antipoison.net/>
95. Présentation de Vigil'Anses | vigilances [Internet]. [cité 9 juill 2023]. Disponible sur: <https://vigilances.anses.fr/fr/node/1682>
96. Fourcade N, von Lennep F, Bossard C, Chan-Chee C, Moisy M, Ulrich V. Suicide : état des lieux des connaissances et perspectives de recherche. Obs Natl Suicide. Rapport 1(14-079):21, 22.
97. Debout M, Faic T, Facy F. Tentative de suicide et mort par suicide selon le sexe. Rhizome. avr 2003;La souffrance est-elle sexuée ?(11):10, 11.
98. Berthou V, Boulch A, Carrière M, Guichard H, Hazo JB, Papuchon A, et al. Suicide : Mesurer l'impact de la crise sanitaire liée au Covid-19. Obs Natl Suicide. sept 2022;(522-008):19.
99. VIDAL [Internet]. [cité 10 août 2023]. Ibuprofène : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/ibuprofene-1844.html>
100. URPS, MEDIT. Les anti-inflammatoires [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.urps-pharmaciens-na.fr/fichiers/uploads/2018/01/brochure-anti-inflammatoires-2017.pdf>

Annexes

Annexe 1. Article du Quotidien du pharmacien du 30/03/2023 : Faut-il réhabiliter l'ibuprofène ?.....	84
Annexe 2. Brochure « Les anti-inflammatoires »	85
Annexe 2.1. « Les anti-inflammatoires » page 1 et 4 (100).....	85
Annexe 2.2. « Les anti-inflammatoires » page 2 et 3 (100).....	86

Annexe 1. Article du Quotidien du pharmacien du 30/03/2023 : Faut-il réhabiliter l'ibuprofène ?

4 **L'événement de la semaine**

Faut-il réhabiliter l'ibuprofène ?

Trois ans après un effondrement des consommations d'ibuprofène, le recours à la molécule ne retrouve toujours pas ses niveaux habituels. En cause : une fake news diffusée pendant la crise sanitaire, mais pas seulement. Pourtant, la molécule a encore toute sa place dans l'arsenal thérapeutique, notamment par rapport au paracétamol.

PAR IRÈNE LACAMP

L'événement dure trois ans. Mais le décompte doit é s'échelonner plus longtemps ? La question peut se poser, au moins pour une majorité - celle des Français avec l'ibuprofène. Un dossier controversé en 2020. Il y a trois ans, le recours à cet anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) a bel et bien chuté, avec seulement 10 et 14 millions de boîtes vendues, respectivement avec ou sans ordonnance, contre 20 et 24 millions just avant la pandémie 2020-2021, rapporte Le Luc Besançon, directeur général de Néovis, association regroupant les fabricants de médicaments de premier recours qui réunit les principaux producteurs d'ibuprofène. La consommation avec la crise sanitaire n'a pas échappé pas. À raison. En effet, les messages de message précis pour éviter la diffusion de SARS-CoV-2, en réduisant aussi la circulation des pathogènes habituels, ont limité le besoin en antalgiques de palier 1 et antipyrétiques, dont l'ibuprofène, souligne Luc Besançon.

L'image de l'ibuprofène altérée par la crise sanitaire
Et la molécule a été impactée dès le début du confinement par des messages ciblant le médicament - présenté comme un potentiel facteur aggravant du Covid-19 - bien plus relayés en France que dans le reste de l'Europe. Au bénéfice de sa principale alternative, le paracétamol. « La prise d'un médicament (ibuprofène, corticoïde...) pourrait être un facteur d'aggravation de l'infection. En cas de fièvre, prenez du paracétamol », écrit sur les réseaux sociaux, le 14 mars 2020 le ministre de la Santé d'alors, Olivier Véran. Ainsi, alors que les spécialistes savaient en effet et que les consommateurs de paracétamol ont préféré, le recours à l'ibuprofène retombe progressivement. « On a vu une chute de 50% des ventes de la molécule », indique le Dr Véran. Il est à noter que l'association Néovis, qui a été créée par Olivier Véran, est en fait une association de professionnels de santé, non une messagerie WhatsApp et diffuse sans vérification par le fabricant, selon une investigation de la Néovis Assembly (Néovis Information Review) « Il y a eu entre AINS et fièvre sévères de Covid-19 démentis. En revanche une vaste étude publiée en 2021 dans le « Lancet Rheumatology », qui conclut que « l'utilisation des AINS n'est pas associée à une mortalité plus élevée ou à une sévérité accrue du Covid-19 », le mal est fait et la réputation de l'ibuprofène durablement altérée, analyse le député général de Néovis. Cependant, cet épisode n'a fait qu'accentuer l'image de la molécule, moins haineuse que celle du paracétamol. L'indice révisé, pas si inquiétant. D'ailleurs, les ventes d'ibuprofène - de longue date moindres que celles de paracétamol - avaient commencé à grimper dès 2020, observe Luc Besançon.

Des effets indésirables avérés...
En fait, l'ibuprofène, découverte anglo-saxonne, est historiquement mieux apprécié dans l'Hexagone que le paracétamol, champion de français. Histoire Française. Une spécificité géographique persistante, justifiée côté français par le profil de tolérance des AINS. L'ibuprofène n'est « pas associé », souligne le Dr Didier Bouhuissier, neurologue, médecin de la douleur à l'Hôpital Antoine Béraud (AP-HP) et chercheur en pharmacologie clinique. Comme le rappelle Philippe Véla, directeur des médicaments antalgiques à l'Agence nationale de sécurité des médicaments (ANSM), les AINS « exposent à des risques gastro-intestinaux bien connus ». « Ils ont contre-indication avec les anticoagulants, et des difficultés d'observance. » Même à dose normale, nombre de patients rapportent ne pas supporter leur traitement du fait de douleurs digestives », souligne le Dr Bouhuissier. En outre, les médicaments de cette classe sont liés à des risques d'insuffisance rénale et de rétention hydrosoluble - « péjorative chez les insuffisants cardiaques et les hypertendus », détaille le Dr Véla. Au-delà de ces problèmes qui compliquent le maintien des AINS, d'autres font depuis longtemps l'objet de recommandations récurrentes de l'ANSM. C'est le cas de la toxicité fœtale de ces médicaments. Ainsi, en 2017, l'agence avait rappelé un risque de persistance fœtale du canal artériel chez les enfants exposés in utero au dernier trimestre de grossesse. « Certaines études ont aussi suggéré que la prise d'AINS en début de grossesse pouvait augmenter le risque de fausses couches, de malformations au niveau du cœur et de la

partie abdominale », ajoutait l'agence en septembre 2020 dans un dossier à destination des femmes enceintes, qui insistait « ne jamais prendre de médicament sans avis médical ». Et de préciser que « l'usage de ces médicaments pendant la grossesse peut être associé à des complications graves survenues sous AINS depuis fin 2000. Un travail transmis à l'Agence européenne des médicaments (EMA) qui avait alors conclu à un « risque de marquage » d'infections bactériennes, résume le Dr Véla. Dans ce contexte, avant la crise sanitaire, l'EMA avait repoussé l'ANSM sur la recommandation de ne pas utiliser ce type de médicaments plus de 3 jours en cas de fièvre, de commencer le traitement à la dose minimale efficace et de privilégier le paracétamol.

« Mais une efficacité réelle dans certaines douleurs »
Une activité de sécurité plaide pour une débanalisation de l'ibuprofène, la molécule et les autres AINS conservent toute leur place dans l'arsenal thérapeutique antalgique et antipyrétique. Une position que divers agences internationales comme l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et l'EMA ont continué de défendre, même en mars 2020. Car AINS ou paracétamol, « chaque médicament a ses propres bénéfices et risques », avance l'EMA. De fait, l'ibuprofène et ses dérivés apparaissent particulièrement efficaces contre certaines douleurs légères à modérées. « Dans les douleurs associées à des phénomènes inflammatoires, comme les douleurs d'arthrose, de tendinite ou de bursite, en privilégier les AINS », indique le Dr Bouhuissier, qui relève aussi un effet significatif sur les migraines. Une activité sous-tendue par un mécanisme thérapeutique bien élucidé. « On sait depuis longtemps que les AINS classiques agissent comme des bloqueurs de la cyclo-oxygénase, diminuant la synthèse de prostaglandines impliquées dans l'inflammation et la douleur », résume le spécialiste. Et l'efficacité clinique de l'ibuprofène apparaît un peu mieux documentée que l'efficacité du paracétamol. « Il semble que l'ibuprofène soit évalué dans plus d'études cliniques », estime le Dr Rémy Bouhuissier, généraliste à Lyon, président du conseil scientifique du Collège national des généralistes ensei-

gnants (CNGE) et investigateur d'un projet de réévaluation des preuves cliniques disponibles sur les médicaments antalgiques, en collaboration avec le Collège des généralistes de la région Île-de-France (CGRIF).

L'efficacité du paracétamol mal documentée
Au contraire, le paracétamol souffre de questions d'efficacité. « À consommer pour une efficacité pas si bien prouvée », il y a très peu d'études cliniques pour ce médicament, pourtant le plus utilisé au monde, qui s'est vu attribuer relativement empiriquement, juge le Dr Bouhuissier, son activité. « Il n'est pas clairement montré dans toutes les douleurs d'intensité légère à modérée. Selon les résultats préliminaires de l'étude, il fonctionnerait « pas de douleurs probables » suggérant une efficacité dans la lombalgie, la sinusite, les douleurs spasmodiques, etc. De surcroît, son mécanisme d'action reste non élucidé. « On ne sait toujours pas exactement comment fonctionne le paracétamol, pourtant connu depuis un siècle », remarque le Dr Bouhuissier. Alors qu'un mécanisme proche de celui des AINS a d'abord été évoqué, un mécanisme d'action central est désormais suspecté - avec une action sur les systèmes de régulation de la douleur, un effet sérotoninergique, ou encore un lien avec le système endocannabinoïde.

Le paracétamol aient de plus pas dénué de risques, avec surtout une toxicité hépatique bien décrite, marquée lors de surdosages. Plus la « même bonne réputation » de la molécule au Royaume-Uni, peinte le Dr Bouhuissier. Et de citer des cas de décès, céphalées chroniques en cas de prise au long cours, hypertension artérielle, voire troubles endocriniens et effets lactaux (voir page 5), etc. Pour couronner le tout, les ruptures d'approvisionnement se multiplient.

Chaque molécule à sa place
Finalement, entre amour pour le paracétamol et déconfort pour l'ibuprofène, un équilibre reste à trouver. Avec l'événement de ne banaliser aucune des deux molécules - à ce titre, rappelle que l'ANSM a décidé de faire repasser derrière le compte les deux médicaments en 2020 - et de rendre à chacune la place qui lui revient. Pour ce faire, des études restent à conduire. « On manque encore cruellement de comparaisons entre les antalgiques », déplore le Dr Rémy Bouhuissier. Un problème qui dépasse même le paracétamol et l'ibuprofène. « On croit que les antalgiques de palier 2 sont plus efficaces que les antalgiques de palier 1 et ceux du palier 3 plus que ceux du palier 2, mais il s'agit d'une échelle de l'OMS proposée uniquement dans les douleurs cancéreuses. Pour certaines douleurs non cancéreuses (comme les coliques néphrétiques), les AINS (palier 2) sont même plus efficaces que la morphine (palier 3) », souligne le généraliste.

Création d'ibuprofène



Utilisation des AINS rest pas associée à une mortalité plus élevée ou à une sévérité accrue du Covid-19
« Lancet Rheumatology »

Annexe 1 : Article du Quotidien du pharmacien du 30/03/2023 : Faut-il réhabiliter l'ibuprofène ?

Annexe 2. Brochure « Les anti-inflammatoires »

Annexe 2.1. « Les anti-inflammatoires » page 1 et 4 (100)

Par quels moyens puis-je m'informer en cas de doute ou d'interrogation ?

- Lisez toujours la notice avant la prise de médicament, et conservez-la avec le médicament, dans la boîte d'origine.
- Demandez conseil à votre pharmacien ou à votre médecin.

ANSM : Tél. +33 (0) 1 55 87 30 00
www.ansm.sante.fr

Ministère de la Santé :
www.medicaments.gouv.fr

URPS Pharmaciens :
www.urps-pharmaciens-na.fr

OMEDIT Nouvelle-Aquitaine :
www.omedit-aquitaine.fr

Temps de la pharmacie

Médicament

Date

Je m'informe sur...

Les anti-inflammatoires
soulagent
la douleur
et font baisser
la fièvre...

Informations à connaître pour un usage en toute sécurité d'anti-inflammatoires

URPS PHARMACIENS Nouvelle-Aquitaine

OMEDIT

Annexe 2 : « Les anti-inflammatoires » page 1 et 4

Annexe 2.2. « Les anti-inflammatoires » page 2 et 3 (100)

Reconnaitre quelques anti-inflammatoires
Comment adapter mon traitement à ma situation ?



Liste non exhaustive

Molécule	Spécialité
Diclofenac	Antakalm® Diclofenac Flector® Voltarène®
Ibuprofène	Advil® Antarene® Ciptol gel® Ibuprofène Nuroflex® Nurofen® Rhinadivil® Spedifen® Spilen® Upfen®
Flurbiprofène	<i>Et toutes les spécialités contenant de l'ibuprofène dans leur composition.</i>
Kétoprofène	Antadys® Strefen®
Acide acétylsalicylique = Aspirine	Ketoprofène Ketum® Profend® Topreç®
Spécialités contenant le médicament à dose antalgique	

Créatures de ces spécialités anti-inflammatoires appliquées sur lui peut éventuellement réagir avec les surnoms du soleil et entraîner des réactions cutanées graves.

Quelles précautions dois-je prendre ?

- Ne prenez pas d'anti-inflammatoires sans avis médical en cas d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque, de traitement anticoagulant, en particulier chez la personne âgée.
- Ne prenez pas d'anti-inflammatoires en cas d'antécédents d'ulcère de l'estomac ou du duodénum, d'hémorragie digestive, d'allergie et/ou d'asthme.
- Espacez les prises d'au moins 6 heures et à prendre de préférence au cours des repas.
- Ne prenez jamais en même temps un autre médicament contenant un anti-inflammatoire ou de l'aspirine. Ils peuvent se présenter sous différents noms de marque, différentes formes et différents dosages ; lisez bien la notice des autres médicaments que vous prenez.

Chez la femme enceinte, les anti-inflammatoires sont à écarter tout au long de la grossesse et contre indiqués à partir du 6^{ème} mois = Préférer le paracétamol

- Evitez l'utilisation d'anti-inflammatoires chez l'enfant en cas de varicelle ; préférez du paracétamol. Ne pas laisser à la portée des enfants
- Consultez le médecin en cas de :
 - Persistance de la douleur > 5 jours, de la fièvre > 3 jours
 - Aggravation des symptômes
 - Apparition de symptômes digestifs (douleur, brûlure) ou cutanés (éruption, lésion).

Comment adapter mon traitement à ma situation ?

- Adaptez les doses en fonction du poids et de l'âge, sans dépasser les doses indiquées dans la notice.
- Utilisez toujours la dose la plus faible possible, pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes, afin de minimiser la survenue d'effets indésirables.

Annexe 3 : « Les anti-inflammatoires » page 2 et 3

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.

Étude rétrospective des expositions à l'ibuprofène en Nouvelle-Aquitaine entre 2017 et 2021

L'ibuprofène est un médicament anti-inflammatoire couramment utilisé en France. Disponible sans prescription, les effets secondaires liés à ce médicament ne doivent pas être oubliés. Brûlures d'estomac, vertiges ou encore acouphènes sont des symptômes régulièrement décrits chez des patients ayant dépassé la posologie usuelle.

Pour appuyer les données de littératures scientifiques, nous avons réalisé une étude avec le CAP de Bordeaux sur les cas d'expositions à l'ibuprofène entre 2017 et 2021. L'objectif est de voir si une catégorie d'âge est plus exposée aux intoxications par l'ibuprofène, mais aussi de comparer les symptômes recensés avec ceux de la littérature scientifique. De plus, cette étude permet de prendre conscience que même les plus jeunes sont impactés par les expositions à l'ibuprofène, bien qu'ils n'aient peu de symptômes. Cette étude montre l'importance du rôle du pharmacien d'officine dans les conseils qu'il peut apporter lors de la délivrance d'ibuprofène.

Mots-clés : anti-inflammatoire, effets secondaires, étude, pharmacien, conseils

Retrospective study of ibuprofen exposures in Nouvelle-Aquitaine between 2017 and 2021

Ibuprofen is an anti-inflammatory drug commonly used in France. Available without a prescription, the side effects associated with this medicine shouldn't be overlooked. Heartburn, dizziness and tinnitus are symptoms regularly described in patients who have exceeded the usual dosage.

To back up the data in the scientific literature, we have conducted a study with the Bordeaux CAP on cases of exposure to ibuprofen between 2017 and 2021. The aim is to see whether any age group is more exposed to ibuprofen poisoning, and to compare the symptoms recorded with those in the scientific literature. Moreover, this study shows that even the youngest people are affected by exposure to ibuprofen, even though they have few symptoms. This study shows the importance of the pharmacist's role in providing advice when dispensing ibuprofen.

Keywords : anti-inflammatory, side effects, study, pharmacist, advice

