



HAL
open science

Over-the-counter non-steroidal anti-inflammatory medications: Focus on the management of acute pain
Anti-inflammatoires non stéroïdiens en prescription médicale facultative: mise au point dans la prise en charge de la douleur aiguë

Ruxandra Burlacu, Venceslas Bourdin, Patrick Blin, Fabrice Camaioni, Béatrice Clairaz, Michel Lantéri-Minet, Françoise Laroche, François Raineri, Serge Perrot, Jean Paul Stahl, et al.

► **To cite this version:**

Ruxandra Burlacu, Venceslas Bourdin, Patrick Blin, Fabrice Camaioni, Béatrice Clairaz, et al.. Over-the-counter non-steroidal anti-inflammatory medications: Focus on the management of acute pain. *Anti-inflammatoires non stéroïdiens en prescription médicale facultative: mise au point dans la prise en charge de la douleur aiguë*. *Therapies*, 2024, 10.1016/j.therap.2024.10.061 . hal-04831581

HAL Id: hal-04831581

<https://hal.science/hal-04831581v1>

Submitted on 16 Jan 2025

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



BON USAGE DU MÉDICAMENT

Anti-inflammatoires non stéroïdiens en prescription médicale facultative : mise au point dans la prise en charge de la douleur aiguë

Over-the-counter non-steroidal anti-inflammatory medications: Focus on the management of acute pain

Ruxandra Burlacu^{a,1}, Venceslas Bourdin^{a,1},
Patrick Blin^b, Fabrice Camaioni^c, Béatrice Clairaz^d,
Michel Lantéri-Minet^{e,f}, Françoise Laroche^g,
François Raineri^h, Serge Perrotⁱ, Jean-Paul Stahl^j,
Nicolas H. Thurin^b, Stéphane Mouly^{a,*}

^a Inserm UMR-S 1144, département de médecine interne, département médico-universitaire INVICTUS, hôpital Lariboisière, Nord – université Paris-Cité, Assistance publique–Hôpitaux de Paris (AP–HP), 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France

^b Inserm CIC-P 1401, Bordeaux PharmacoEpi, université de Bordeaux, 33000 Bordeaux, France

^c Fédération des syndicats pharmaceutiques de France (FSPF), 75009 Paris, France

^d Société francophone des sciences pharmaceutiques officinales (SFSPO), 91570 Bièvres, France

^e Département d'évaluation et traitement de la douleur et Fédération hospitalo-universitaire InovPain, centre hospitalo-universitaire de Nice, université Côte d'Azur, 06000 Nice, France

^f Inserm U1107, migraine et douleur trigéminal, Auvergne université, 63100 Clermont-Ferrand, France

^g Inserm U 987, centre de la douleur, Sorbonne université, AP–HP, 75012 Paris, France

^h Société française de médecine générale, 92130 Issy-les-Moulineaux, France

ⁱ Inserm U987, Centre de la douleur, hôpital Cochin, université Paris-Cité, 75000 Paris, France

^j Infectiologie, université Grenoble-Alpes, 38000 Grenoble, France

Received 3 May 2024; accepted 11 October 2024

* Auteur correspondant.

E-mail address: stephane.mouly@aphp.fr (S. Mouly).

¹ Contribution à parts égales.

<https://doi.org/10.1016/j.therap.2024.10.061>

0040-5957/© 2024 Les Auteurs. Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Please cite this article as: R. Burlacu, V. Bourdin, P. Blin et al., Anti-inflammatoires non stéroïdiens en prescription médicale facultative : mise au point dans la prise en charge de la douleur aiguë, Therapies, <https://doi.org/10.1016/j.therap.2024.10.061>

MOTS CLÉS

Anti-inflammatoires non stéroïdiens; Ibuprofène; Céphalées; Douleur aiguë; Toxicité; COVID-19

Résumé Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont la deuxième classe d'analgésiques la plus utilisée en France derrière le paracétamol. Certains AINS sont disponibles sans ordonnance, sur conseil du pharmacien, donc à « prescription médicale facultative » (PMF). Les AINS ont récemment fait l'objet d'alertes de sécurité de la part de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) mettant en avant un risque d'aggravation de certaines infections bactériennes. Ce signal n'a pas été confirmé par Agence européenne du médicament (EMA) sans exclure un « risque de complications dues au masquage des symptômes d'infection ». Ces messages divergeant peuvent être source de confusions pour les professionnels de santé. Cette revue de la littérature, basée sur l'analyse de près de 200 publications scientifiques, examine la place des AINS dans la prise en charge en PMF de la migraine, des céphalées de tension, de l'analgésie postopératoire, des douleurs aiguës musculosquelettiques et articulaires, des dysménorrhées, des infections respiratoires virales, y compris le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) ainsi que leur toxicité. Elle s'intéresse également au rôle du pharmacien dans la dispensation des AINS sans ordonnance. Les AINS permettent une prise en charge rapide et efficace de la douleur dans un contexte de difficulté croissante d'accès aux soins. Leur profil de sécurité est rassurant et globalement bien établi, mais pourrait être renforcé par la conduite d'une étude ad hoc pour statuer définitivement sur le signal de sécurité émanant de l'ANSM. Les pharmaciens disposent des connaissances et des outils pour sécuriser la dispensation et veiller à l'utilisation rationnelle des AINS avec ou sans ordonnance. La mise en place de mesures de minimisation de risque telles que des outils d'aide à la décision pourraient permettre d'aller plus loin dans la sécurisation de leur dispensation en PMF.

© 2024 The Author(s). Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société française de pharmacologie et de thérapeutique. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

KEYWORDS

Non-steroidal anti-inflammatory drugs; Ibuprofen; Headache; Acute pain; Toxicity; COVID-19

Summary Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the second most widely used class of analgesics in France, after paracetamol. Some NSAIDs are available over the counter (OTC), without a prescription, on the advice of a pharmacist. NSAIDs have recently been the subject of safety alerts from France's Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), highlighting a risk of worsening certain bacterial infections. This signal has not been confirmed by the European Medicines Agency (EMA) although a "risk of complications due to masking of symptoms of infection" has not been ruled out. These divergent messages can be confusing for healthcare professionals. This literature review, based on an analysis of nearly 200 scientific publications, considers the place of NSAIDs in the OTC management of migraine, tension headaches, postoperative analgesia, acute musculoskeletal and joint pain, dysmenorrhea, viral respiratory infections, including severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and their toxicity. The role of the pharmacist in dispensing NSAIDs without a prescription is also addressed. NSAIDs offer rapid and effective pain management in a context of increasingly challenging access to care. Their safety profile is reassuring and generally well established but could be strengthened by conducting an ad hoc study to rule on the safety signal issued by the ANSM definitively. Pharmacists have the knowledge and tools to ensure the safe dispensing and rational use of NSAIDs, with or without a prescription. The introduction of risk minimization measures, such as decision-support tools, could enable further progress in ensuring the safe dispensing of OTC NSAIDs.

© 2024 The Author(s). Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société française de pharmacologie et de thérapeutique. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abréviations

AINS anti-inflammatoire non stéroïdien
ANSM Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ATC *anatomical therapeutic chemical classification*
CDT céphalée de tension
CGRP peptide lié au gène de la calcitonine
COVID-19 maladie à coronavirus 2019
COX cyclooxygénases

DREES Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques
EMA Agence européenne du médicament
HPST hôpital, patients, santé et territoires
PMF prescription médicale facultative
PRAC *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*
SARS-CoV-2 coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère

Introduction et contexte

La douleur, de courte durée ou persistante est l'un des symptômes les plus fréquents, concernant la quasi-totalité de la population française, et à l'origine de deux tiers des motifs de consultation médicale. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont les antalgiques de palier 1 les plus utilisés en France après le paracétamol [1]. Ils sont recommandés en 1^{re} ligne par de nombreuses sociétés savantes pour la prise en charge de la douleur [2–4] et interviennent dans des prescriptions de médecine générale et de spécialité. L'ibuprofène, le kétoprofène ou l'aspirine sont disponibles à certains dosages sans nécessairement disposer d'une ordonnance, sur conseil du pharmacien, certains depuis plus de 40 ans [5]. Ils sont dits à prescription médicale facultative (PMF). Les AINS à dose antalgique font partie en France des médicaments les plus délivrés en officine, notamment l'ibuprofène avec environ 34 millions de boîtes achetées par an [6,7]. Au cours des dernières années, les AINS ont fait l'objet de plusieurs alertes de sécurité de la part de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) [8] et en particulier durant la pandémie de coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) [9,10], mettant en avant un risque d'aggravation de certaines infections bactériennes. Ce signal n'a pas été confirmé par le *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) de l'Agence européenne du médicament (EMA) en avril 2020, sans exclure un « risque de complications dues au masquage des symptômes d'infection » [11,12]. La littérature scientifique a depuis écarté le risque d'aggravation de la COVID-19 par les AINS [13–15]. Ces messages parfois contradictoires peuvent être source de malentendus pour les professionnels de santé, et en premier lieu, les pharmaciens en première ligne face aux patients et leurs questions lors de la dispensation d'AINS, avec ou sans ordonnance. Cet article propose de faire une revue de la littérature et un travail de synthèse portant sur la tolérance et l'efficacité des AINS dans leurs principales indications impliquant la prise en charge de douleurs aiguës, avec un focus particulier sur ceux accessibles en PMF.

Généralités et rappels pharmacologiques des anti-inflammatoires non stéroïdiens

Données épidémiologiques dans la prise en charge de la douleur aiguë en prescription médicale facultative (PMF)

En France, deux modes de consommation des AINS sont associés : 53 % des patients ne consomment des AINS que sur prescription médicale (près de 10 millions de boîtes

remboursées en 2023) [16] alors que 19 % n'en consomment qu'en automédication (de l'ibuprofène dans 93 % des cas). La tranche de la population pratiquant l'automédication serait plus féminine et plus jeune. Elle ne serait que partiellement superposable à la population consommatrice sur prescription. Dans les deux cas, les durées de délivrance semblent courtes [17].

L'étude PAIN (*Paracetamol, Aspirin, Ibuprofen New tolerability*) a été menée auprès de 8677 adultes dans la douleur aiguë, randomisés pour recevoir ibuprofène 1200 mg/jour, paracétamol 3 g/jour ou aspirine 3 g/jour pendant 1 à 7 jours pour des indications de traitement incluant les affections musculosquelettiques (31 à 33 %), le rhume ou la grippe (19 à 20 %), les maux de dos (15 à 17 %), les maux de gorge (11 à 12 %) et les maux de tête (10 à 11 %) [18]. Selon cette étude, les événements indésirables significatifs étaient plus fréquents avec l'aspirine (10,1 %) qu'avec l'ibuprofène (7,0 %) ($p < 0,001$) ou le paracétamol (7,8 %), et les événements gastro-intestinaux significatifs moins fréquents avec l'ibuprofène (4,0 %) qu'avec l'aspirine (7,1 %, $p < 0,001$) ou le paracétamol (5,3 %) ($p = 0,025$) [18].

Généralités et mécanismes d'action

Les AINS agissent en inhibant les cyclooxygénases (COX), qui existent sous deux isoformes (COX-1 et COX-2). La cyclooxygénase 1 est exprimée de manière constitutive dans l'organisme et synthétise des prostaglandines et du thromboxane à partir de l'acide arachidonique. Les prostaglandines ont des effets anti-inflammatoires, mais également de protection gastrique et sur la perfusion rénale. Le thromboxane joue principalement un rôle dans l'agrégation plaquettaire. Il est libéré par les plaquettes en réponse à un certain nombre d'agonistes, amplifiant la réponse plaquettaire et conduisant à l'agrégation. Les AINS exercent donc des effets antiplaquettaires en inhibant l'isoforme COX-1, entraînant une diminution de la production de thromboxane [19]. Ces effets ont des applications thérapeutiques, par exemple l'utilisation de l'aspirine à faible dose (75 à 300 mg/jour) comme agent prophylactique chez les patients atteints d'une maladie coronarienne ou suite à un accident ischémique transitoire. La COX-2 est exprimée et induite dans des contextes inflammatoires par des cytokines pro-inflammatoires et induit la sécrétion de prostaglandines à effet pro-inflammatoires. Les inhibiteurs de COX-2 sont des AINS qui agissent sélectivement et spécifiquement sur cette isoforme, ce qui théoriquement devrait permettre d'éviter certains effets indésirables, notamment digestifs, en évitant la diminution de la protection gastrique induite par la COX-1 et en n'ayant pas d'effet anti-agrégant plaquettaire. À faible dose, les AINS ont plutôt un effet antalgique, leur effet anti-inflammatoire n'apparaissant qu'à des doses plus élevées : chez l'adulte au-delà de 1200 mg/jour pour l'ibuprofène ou au-delà de 150 mg/jour pour le kétoprofène. Les AINS sélectifs et non sélectifs de la COX-2 ont des effets antalgiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques globaux similaires [20–23].

Principales données pharmacologiques

Les AINS sont principalement administrés per os, même si d'autres voies d'administration existent. L'absorption est en moyenne bonne, de même que la diffusion. Il est

généralement conseillé de les administrer avec de la nourriture même si cela pourrait potentiellement diminuer la concentration du médicament et donc son efficacité [24]. Pour l'ibuprofène, l'absorption est particulièrement rapide avec des concentrations maximales obtenues en moins de deux heures pour la quasi-totalité des formulations. Le volume de distribution est modéré avec une fixation importante à l'albumine de l'ordre de 98 %. Pour cette raison, la distribution dans les tissus est ralentie, comme au niveau des liquides synoviaux ou du liquide céphalo-rachidien [25]. Il existe un effet-dose avec une meilleure efficacité antalgique lorsque les concentrations plasmatiques d'AINS comme l'ibuprofène, sont plus élevées [26]. Le métabolisme est principalement hépatique avec une faible participation rénale, et les métabolites excrétés sont principalement inactifs. Les demi-vies sont variables, de quelques heures (pour l'aspirine, l'ibuprofène, le kétoprofène) à des demi-vies beaucoup plus longues comme pour le piroxicam (plusieurs jours) [27].

Interactions médicamenteuses à retenir en pratique clinique

En raison de leur utilisation courante, les AINS sont fréquemment utilisés en co-médication : les potentielles interactions médicamenteuses sont à connaître pour mieux les éviter. Cependant, le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM évoque davantage « d'associations à prendre en compte » que de contre-indications. Ces interactions concernent une augmentation du risque hémorragique en cas d'association des AINS avec les différents anticoagulants existants, de majoration du risque d'ulcère gastrique avec l'aspirine ou les corticoïdes, et des risques d'insuffisance rénale liés à l'association à des diurétiques ou des antagonistes du système rénine-angiotensine-aldostérone [28]. Il est par ailleurs à noter que l'effet anti-agrégant plaquettaire de l'aspirine est altéré au moins *in vitro*, par la grande majorité des AINS (dont l'ibuprofène et le célécoxib), à l'exception du diclofénac et du kétorolac [29]. Il existe également un risque en cas d'association avec d'autres traitements néphrotoxiques, comme le tacrolimus, la ciclosporine, le tenofovir mais aussi le lithium [30], ce qui impose un strict monitoring. Enfin, une diminution de la clairance rénale du méthotrexate à des doses utilisées en oncologie est décrite avec un risque de surdosage [31,32]. En revanche, aux doses de méthotrexate utilisées en rhumatologie ou en dermatologie, la pertinence clinique de cette interaction semble nulle [33]. De manière générale, les interactions potentielles sont nombreuses (avec des antiépileptiques, l'ensemble des molécules anticoagulantes, de nombreux antihypertenseurs, entre autres) [25,34–36], mais elles varient beaucoup selon les molécules dans cette classe d'une diversité biologique importante. Les AINS de la famille des pyrazolés étaient particulièrement à risque, mais ne sont plus utilisés. Les données avec l'ibuprofène semblent plutôt rassurantes. Une synthèse des différentes interactions médicamenteuses connues est proposée dans le [Tableau 1](#) qui mentionne également leur niveau de preuve clinique. En dehors d'interactions connues, il est envisageable que des interactions puissent survenir de manière occasionnelle entre les AINS et d'autres

traitements, notamment substrats, inhibiteurs ou inducteurs des CYP3A, 2C9 ou 2C19 [37–39]. Leur fréquence et la relation avec des profils pharmacogénétiques particuliers reste encore à définir.

Posologie en prescription médicale facultative

L'ibuprofène est l'AINS le plus consommé en France en PMF. Il existe en comprimés dosés à 200 mg et 400 mg. La dose classiquement conseillée est de 400 mg toutes les six à huit heures chez l'adulte (sans dépasser 1200 mg par jour en PMF). L'ensemble des recommandations conseille de rechercher la dose minimale médicalement efficace. La référence des caractéristiques de la forme dosée à 400 mg recommande de n'utiliser cette dose, que si 200 mg ne permettent pas de soulager la douleur. Il existe une forme pédiatrique buvable dosée à 20 mg/mL dont la dose recommandée est de 20 à 30 mg/kg/jour en trois prises. Le kétoprofène dosé à 25 mg est également accessible en PMF pour le traitement symptomatique chez l'adulte (plus de 15 ans) des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou fébriles [40]. La posologie généralement préconisée est de 1 comprimé de 25 mg, renouvelable si nécessaire, sans dépasser 3 comprimés par jour (soit 75 mg). L'aspirine dosée à 330 mg, 500 mg ou 1 g est également disponible en PMF et indiquée en cas de fièvre et de douleurs chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg. La dose minimale efficace est toujours à privilégier. La posologie maximale recommandée est de 3 g d'aspirine par jour (1 g maximum par prise), un minimum de 4 h devant être observé entre chaque prise. Chez le sujet âgé, la posologie quotidienne maximale recommandée est de 2 g.

Place des anti-inflammatoires non stéroïdiens en cure courte au cours du traitement de la douleur aiguë

Les objectifs du traitement de la douleur aiguë sont d'obtenir un soulagement constant et efficace des symptômes avec un minimum d'effets secondaires et de favoriser un retour rapide à une fonction normale, y compris la participation aux activités sociales [41].

Utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens au cours de la migraine

Mécanismes physiopathologiques impliqués dans la crise migraineuse

La physiopathologie de la migraine est probablement multifactorielle. L'état actuel des connaissances suggère qu'un dysfonctionnement neuronal primaire entraîne une séquence de changements intra- et extra-crâniens responsables de la migraine [42,43], comprenant les quatre phases de symptômes prémonitoires, d'aura, de céphalée et de postdrome. La douleur migraineuse est supportée par l'activation du système trigémino-vasculaire, qui innerve les vaisseaux sanguins cérébraux, provoquant la libération associée de substances inflammatoires vasculaires telles que le peptide lié au gène

Tableau 1 Principales interactions médicamenteuses avec les AINS et spécifiquement pour l'ibuprofène [25,34–36].

Drogue impliquée dans l'interaction	Nature de l'interaction	Physiopathologie	Risque clinique	Niveau de preuve	Cas particulier de l'ibuprofène
Antihypertenseurs (bêtabloquants, IEC, ARA2, diurétiques)	Pharmacodynamique	Antagonisation des effets antihypertensifs par réduction du flux rénal et de la sécrétion tubulaire	Perte de contrôle tensionnel	Fort (essais randomisés)	Résultats discordants : élévation moyenne de 6 mmHg, avec HCTZ, pas d'effet avec énalapril ni propranolol
AOD, héparine, AVK, aspirine	Pharmacodynamique	Effets hémorragiques cumulatifs	Accidents hémorragiques	Fort	Élévation temps de saignement avec effet-dose pour l'ibuprofène, modification de l'INR dans certaines études, quelques discordances
Warfarine	Pharmacocinétique (et pharmacodynamique, cf. : plus haut)	Élévation de la fraction libre de la warfarine par compétitivité sur la liaison à l'albumine (+ inhibition métabolisme pour les pyrazolés)	Accidents hémorragiques	Fort pour la physiopathologie, faible pour la pertinence clinique de l'interaction pharmacocinétique	Élévation de la fraction libre in vitro de la warfarine. In vivo : élévation du temps de saignement, mais pas de la concentration de warfarine
Lithium	Pharmacocinétique	Inhibition de la clairance rénale du lithium par inhibition des prostaglandines rénales	Surdosage en lithium	Fort	Augmentation de la concentration du lithium, quelques <i>case reports</i> de toxicité. Principalement avec fortes doses d'AINS, forte variabilité interindividuelle

Tableau 1 (Continued)

Drogue impliquée dans l'interaction	Nature de l'interaction	Physiopathologie	Risque clinique	Niveau de preuve	Cas particulier de l'ibuprofène
Méthotrexate	Pharmacocinétique	Inhibition de la clairance rénale du méthotrexate, diminution du métabolisme hépatique	Surdosage en méthotrexate, toxicité hématologique	Fort	Toxicité significative aux fortes doses de MTX justifiant une contre-indication ; à faible dose, augmentation des concentrations plasmatiques sans pertinence clinique démontrée
Digoxine	Pharmacocinétique	Inhibition de la clairance rénale de la digoxine	Surdosage en digoxine, troubles cardiaques	Modérée	Élévation significative des concentrations de digoxine à j7 sous 1600 mg/jour d'ibuprofène. Pas de changement des concentrations à l'état d'équilibre
Sulfamides hypo-glycémiant	Pharmacodynamique	Majoration des effets hypoglycémiant avec aspirine et pyrazolés	Hypoglycémies symptomatiques	Faible	Aucun risque d'hypoglycémie démontré avec l'ibuprofène
Aminosides	Pharmacocinétique	Augmentation de la concentration plasmatique de l'aminoside	Toxicité augmentée des aminosides	Très faible, données contradictoires	Pas de donnée disponible
Phénytoïne	Pharmacocinétique	Augmentation de la fraction libre (+ inhibition métabolisme pour les pyrazolés)	Surdosage en phénytoïne	Faible	Élévation isolée de la forme libre de phénytoïne mais pas des autres paramètres pharmacocinétiques
Alcool	Pharmacodynamique	Potentialisation du risque ulcérogène	Ulcères gastroduodénaux avec hémorragie	Modérée	Majoration du risque ulcérogène mais synergie contestée

AOD : anticoagulants oraux directs ; ARA2 : antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2 ; AVK : antagonistes de la vitamine K ; HCTZ : hydrochlorothiazide ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; MTX : méthotrexate.

de la calcitonine (CGRP) – un puissant vasodilatateur [44], les cytokines et les prostaglandines [45]. Leur libération est associée au processus d'inflammation neurogène qui joue un rôle important dans la prolongation et l'intensification de la douleur migraineuse. Les traitements anti-inflammatoires ont donc toute leur place dans cette indication. Il a été également démontré que les œstrogènes modulent cette voie de plusieurs manières complexes, modifiant ces substances inflammatoires vasculaires [46].

Spécificités des recommandations françaises et européennes

Les recommandations françaises les plus récentes sont celles de la Société française d'études des migraines et céphalées et ont fait l'objet d'une publication en 2021 dans *La Revue Neurologique* [47]. Elles placent les AINS en première ligne d'efficacité pour le traitement de la crise migraineuse (au même niveau que l'aspirine, la combinaison aspirine et métoclopramide, le paracétamol – pour les crises légères à modérées, et la combinaison paracétamol et caféine). Il existe un haut niveau de preuve pour le diclofénac, le flurbiprofène et l'ibuprofène, ainsi que pour le kétoprofène et le naproxène [48–53].

À l'instar des recommandations internationales, les recommandations françaises incitent à demander au patient de prendre un AINS au début de l'aura et un triptan au début de la céphalée, même si les symptômes de l'aura sont toujours présents. Il est stipulé que les triptans ne sont probablement pas efficaces lorsqu'ils sont administrés pendant l'aura et avant l'apparition des céphalées et qu'aucun traitement pharmacologique n'a prouvé son efficacité pour stopper l'aura. Le paracétamol est positionné en première ligne pour réduire la douleur migraineuse uniquement lors de crises d'intensité légère à modérée avec peu de symptômes gênants [54,55]. Il est souligné que l'association paracétamol et caféine avec ou sans aspirine [56,57] et l'association paracétamol et métoclopramide [58] sont aussi efficaces que le sumatriptan 50 mg pour soulager les migraines aiguës (niveau de preuve élevé). L'aspirine avec ou sans métoclopramide et la plupart des AINS sont également positionnés en première ligne car ils sont des traitements efficaces contre la crise migraineuse [48–53]. Il est recommandé, en raison du risque de céphalée par abus médicamenteux, que la prise de paracétamol, d'aspirine et d'AINS ne dépasse pas régulièrement 14 jours par mois [59–61].

Les opioïdes ne sont pas recommandés pour traiter les crises de migraine, car ils exacerbent les nausées, augmentent le risque de céphalées par abus médicamenteux et comportent un risque de mésusage et d'abus (niveau de preuve élevé) [59,60]. La surutilisation de médicaments opioïdes dans les services d'urgence des hôpitaux semble être répandue aux États-Unis et au Canada [62,63], malgré leurs non-recommandation dans le traitement aigu de la migraine [64–66]. Les patients traités par opioïdes en première intention sont significativement plus susceptibles de retourner aux urgences avec une récurrence dans les sept jours suivant la visite initiale [63,67].

Automédication par l'ibuprofène au cours de la crise migraineuse – quelle balance bénéfico-risque ?

Les AINS, notamment l'ibuprofène, sont indiqués en première ligne pour toutes les crises quelle que soit leur intensité. La prévalence de l'automédication dans la migraine est élevée, y compris chez des patients avec des facteurs de risque pour développer des effets indésirables aux AINS (jusqu'à 13 % chez des patients à haut risque dans une étude hollandaise) [68].

Entre 2008 et 2014, 1,3 % (n=160/12 365) des effets indésirables déclarés au Centre de pharmacovigilance de la région Midi-Pyrénées étaient secondaires à la prise de médicaments en automédication. Les classes *anatomical therapeutic chemical* (ATC) majoritairement impliquées étaient la classe N « Système nerveux » (n=55), avec majoritairement des analgésiques dont le paracétamol et la classe M « Muscle et squelette » (n=55), avec principalement des AINS [69]. Ce risque d'effet indésirable avec un AINS semble modéré lors d'une utilisation à des doses et durées adéquates [70]. Les antalgiques combinés comprenant des AINS sont souvent essayés en premier car ils sont efficaces et moins coûteux que les agents spécifiques à la migraine ; l'utilisation combinée d'un AINS avec un triptan semble être plus efficace que l'utilisation de l'une ou l'autre classe de médicaments seule, quelle que soit la gravité de la crise [71,72]. Par ailleurs, les données montrent un risque faible d'abus médicamenteux avec les AINS par rapport aux opiacés ou aux triptans notamment [73]. En outre, chez les patients souffrant à la fois de crises migraineuses et de céphalée de tension (CDT), les AINS et l'ibuprofène en particulier, possèdent un haut niveau de preuves dans les deux indications, permettant au patient de se prendre en charge sans attendre de connaître la nature exacte de sa douleur [74].

Le pharmacien encadre le patient dans sa pratique de l'automédication en le conseillant sur la prise des traitements. Il peut également détecter les potentiels abus médicamenteux et inviter les patients à consulter en cas de consommation récurrente d'antalgique [75]. Il joue un rôle clef dans la prise en charge de la migraine et la prévention des céphalées chroniques quotidiennes par abus médicamenteux. Ces céphalées chroniques quotidiennes sont d'ailleurs plus rarement observées avec les AINS (12,7 %), qu'avec les triptans et les dérivés ergotés (23,7 %), les opioïdes (19,9 %) ou le paracétamol et dérivés (16,5 %) [76].

Place des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans les céphalées de tension

Les différents AINS et l'aspirine, généralement utilisés en monodose, sont efficaces pour traiter les symptômes légers à modérés de la CDT aiguë [74,77–81] et semblent avoir une efficacité similaire dans les essais cliniques [78,80,82–86]. Des revues systématiques d'essais contrôlés randomisés ont conclu que le paracétamol 1000 mg, l'ibuprofène 400 mg et le kétoprofène 25 mg étaient plus efficaces que le placebo en utilisant comme critère principal de jugement la disparition des douleurs à 2 heures de la prise [74,81]. Bien que les antalgiques de palier 1 (paracétamol, AINS) soient utiles dans les CDT épisodiques, leur efficacité est modeste, soit

avec des taux de contrôle complet de la douleur allant de 16 à 37 % à deux heures de la prise [74]. Dans une revue systématique de 12 études incluant 3094 patients atteints de CDT aiguë, l'ibuprofène 400 mg s'est révélé plus efficace que le placebo à deux heures et a été bien toléré, avec des effets indésirables à la fois mineurs et similaires à ceux du placebo [74]. Dans les études disponibles, la proportion de patients signalant une réponse très bonne ou excellente était de 40 % pour l'ibuprofène, contre 23 % pour le placebo. Le naproxène s'est avéré avoir une efficacité similaire à celle du paracétamol [87], ou à celle du paracétamol à 1000 mg associé à la caféine [88]. Le kétoprofène à 25 mg semble également aussi efficace que le paracétamol à 1000 mg, l'ibuprofène à 200 mg et le naproxène sodique à 275 mg [85,89,90].

Concernant la CDT, les études comparant paracétamol et AINS montrent des résultats hétérogènes [87–95].

Place des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans l'analgésie postopératoire

Les AINS semblent être les antalgiques les plus efficaces utilisés dans le cadre de l'analgésie multimodale [20,96–98]. Dans une étude de base de données portant sur plus de 1 300 000 patients ayant reçu une analgésie multimodale pour une arthroplastie totale de la hanche ou du genou, le nombre important d'interventions d'analgésie multimodale était associé à une diminution de l'utilisation postopératoire d'opioïdes et de certains effets secondaires liés aux opioïdes ; l'association la plus forte était liée à l'utilisation d'AINS non sélectifs et d'inhibiteurs de la COX-2 [99]. Dans ce même contexte, les AINS ont été associés à une réduction de la consommation de morphine de 10 mg sur 24 heures [100]. Une déclaration de consensus multi-sociétale de 2022 sur les principes directeurs de la prise en charge de la douleur peropératoire aiguë recommande l'utilisation systématique des AINS chez les patients sans contre-indications [101].

Place des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans les douleurs aiguës musculosquelettiques et articulaires

Douleurs aiguës de l'appareil locomoteur

L'efficacité antalgique des AINS, dont l'ibuprofène, a été étudiée dans de nombreuses situations de douleurs aiguës ou récidivantes, parmi lesquelles les douleurs musculosquelettiques sont une cause fréquente de leur utilisation [102]. Les AINS sont également très utilisés dans les douleurs provoquées par les sports intensifs [103]. Utilisés en première ligne pour les lombalgies aiguës, ils procurent un soulagement et réduisent l'intensité de la douleur et le handicap par rapport au placebo [104,105].

Une revue systématique et une méta-analyse de 2008 de 11 essais randomisés ont rapporté des résultats similaires [106]. En traumatologie, dans le cadre des fractures, certaines données sont en défaveur de l'utilisation des AINS à visée antalgique, qui pourraient ralentir la formation osseuse avec un niveau de preuve toutefois très modeste chez l'humain [107], nécessitant de limiter l'utilisation à des durées courtes [108]. Dans le cadre de fractures des os

longs, une augmentation du risque de non-consolidation a été décrite, ce qui en ferait plutôt une contre-indication [109].

Une étude française a montré que le diclofénac et le rofécoxib diminuaient la douleur des tendinites d'épaule et limitaient le recours aux infiltrations [110]. Une revue de la littérature sur l'épicondylite était négative pour les AINS en application topique ou en prise orale, en comprimés [111]. Une méta-analyse des essais contre placebo montrait une efficacité des AINS dans les entorses de cheville [112]. Cependant, un essai randomisé contrôlé ne montrait pas d'infériorité du paracétamol à libération prolongée (LP) versus ibuprofène dans cette indication [113]. Le choix est donc fonction du profil de tolérance attendu du patient [108].

Douleurs aiguës à risque de récurrence

Dans les poussées d'arthrose, les données d'efficacité sont favorables pour l'ibuprofène par rapport au paracétamol, ce qui n'est pas le cas, par manque de données exploitables, dans les rachialgies chroniques [114]. En revanche, les AINS sont associés à davantage d'effets indésirables que le placebo ou le paracétamol, notamment chez les personnes âgées souffrant de douleurs arthrosiques.

Deux méta-analyses montrent une efficacité des AINS dans les poussées d'arthrose [115,116], des arrêts de traitement principalement chez les patients recevant des doses élevées d'AINS (> 1200 mg d'ibuprofène). En revanche, l'utilisation de l'ibuprofène ne peut se concevoir qu'en cure courte [115]. Une méta-analyse semble le positionner comme moins efficace que d'autres AINS comme le naproxène ou le célécoxib [117]. En raison de la moindre efficacité du paracétamol, l'utilisation des AINS en cure courte est désormais indiquée en première intention, au même titre que le paracétamol [118,119].

Place des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans la dysménorrhée

La dysménorrhée est une pathologie souvent concernée par la prescription ou l'automédication par des AINS. Le but du traitement est de procurer un soulagement de la douleur suffisant pour permettre aux patientes d'effectuer la plupart, sinon la totalité, de leurs activités habituelles et pour réduire la perte de productivité communément associée à la dysménorrhée [120]. Les options de traitement de première intention comprennent les AINS, le paracétamol et/ou la contraception hormonale, mais les deux premières options sont d'autant plus intéressantes si les patientes ne souhaitent pas de contraception hormonale. Une méta-analyse incluant 80 essais a rapporté que les AINS traitaient plus efficacement la douleur liée à la dysménorrhée que le placebo (soulagement modéré à excellent chez 45 à 53 % des patientes sous AINS, versus 18 % sous placebo) [121]. Même si les AINS étaient également associés à une probabilité globale accrue d'effets indésirables de 30 % et à un risque accru de près de 60 % d'effets indésirables gastro-intestinaux, ils étaient tous d'intensité légère.

Bien que la méta-analyse ci-dessus et d'autres études n'aient pas rapporté de différences d'efficacité entre les AINS non spécifiques [121–124], d'autres suggèrent que des différences existent et que les fénamates (acide

méfénamique, acide tolfénamique, acide flufénamique, méclofénamate, bromfénac) pourraient avoir une efficacité légèrement meilleure que les dérivés de l'acide phénylpropionique (ibuprofène, naproxène) [125,126]. Les fénamates et les dérivés de l'acide phénylpropionique inhibent la synthèse des prostaglandines, mais les fénamates bloquent également l'action des prostaglandines, ce qui peut expliquer leur efficacité accrue dans certaines études [127].

Aux États-Unis, les recommandations du traitement de la dysménorrhée indiquent que l'ibuprofène doit être initié dès l'apparition de la douleur [128]. Pour les personnes dont les symptômes ne s'améliorent pas suffisamment après deux à trois mois de traitement à l'acide phénylpropionique (ibuprofène), il est ensuite recommandé un fénamate (par exemple, acide méfénamique 500 mg initialement, suivi de 250 mg toutes les six heures, avec un traitement généralement limité à trois jours). Étant donné que les AINS ne sont administrés que pendant quelques jours à des personnes jeunes, généralement en bonne santé, les effets indésirables ont tendance à être moins fréquents que chez d'autres populations de patients.

Place des anti-inflammatoires non stéroïdiens au cours des infections respiratoires virales autre que le SARS-CoV-2

La place des AINS dans les infections virales n'est pas clairement définie. Un effet antiviral existe dans un certain nombre d'infections virales et notamment in vitro, comme pour l'encéphalite japonaise [129] ou la grippe A avec le naproxène [130]. Une méta-analyse sur les infections respiratoires virales non COVID et syndromes pseudo-grippaux (hétérogène puisqu'elle incluait des bronchites, des rhumes, des gripes à virus influenza prouvées, des infections à rhinovirus...) retrouvait un bénéfice de certains AINS sur la fièvre et les maux de gorge et l'absence de retentissement sur la mortalité, ou de recours à une ventilation mécanique [131]. L'ibuprofène 200 à 400 mg diminue les maux de gorge aigus de 32 à 80 % en deux à quatre heures [132]. Les données d'essais randomisés suggèrent que les AINS sont plus efficaces que le paracétamol dans le traitement de la pharyngite aiguë [133–135]. Cependant, il n'est pas certain que le bénéfice en termes d'efficacité soit cliniquement significatif considérant l'éventuel risque.

Place des anti-inflammatoires non stéroïdiens au cours de l'infection à SARS-CoV-2

Rappel physiopathologique de l'infection à SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 est un virus encapsulé dont l'une des cibles cellulaires au niveau de la membrane cellulaire de l'hôte est l'enzyme de conversion de type 2 (ACE2). Il avait été suggéré que les AINS induisaient une augmentation de l'ACE2 et donc pouvaient faciliter la pénétration du virus au niveau des voies respiratoires et de ce fait pourraient aggraver les infections. Cette information n'a pas été confirmée et il n'existe pas d'éléments probants pour confirmer que ce mécanisme puisse avoir un impact délétère dans le cadre de l'infection à SARS-CoV-2 [136], car elle était basée principalement sur un modèle animal, de rat diabétique, en dehors

de toutes données en lien avec l'infection COVID-19 chez l'homme [137].

Anti-inflammatoires non stéroïdiens au cours de l'infection à SARS-CoV-2

Comme lors d'autres viroses respiratoires, le naproxène a démontré une diminution de la toux et de l'essoufflement dans un essai randomisé contre placebo [138]. Cependant, le risque d'aggravation respiratoire, notamment bactérienne dans les cas de virose, a incité à ce que les recommandations françaises aillent plutôt dans le sens de la limitation de leur prescription [139]. Depuis, trois méta-analyses se sont intéressées à la prescription d'AINS au cours de la pandémie de la COVID-19 et ne démontrent pas de surrisque d'infection par SARS-CoV-2, ni de forme sévère ou de surrisque de mortalité chez les patients infectés par SARS-CoV-2 [13–15]. Une méta-analyse [13] suggère même un bénéfice du traitement par AINS sur la mortalité et les formes graves, avec néanmoins une augmentation de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux (mais pas des infarctus du myocarde). Enfin, le traitement par AINS ne diminuant pas la réponse aux vaccins, rien ne semble contraindre la poursuite d'un traitement par AINS au moment d'une vaccination ou la prise en charge d'éventuels symptômes post-vaccinaux par un AINS [140].

Quelle conduite à tenir pour les cliniciens ?

Bien que pour certains auteurs, les AINS seraient la clef en début de COVID-19 symptomatique pour limiter les symptômes et éviter une évolution défavorable [141], la littérature existante est plus nuancée. En dehors de données mécanistiques et in vitro, les hypothèses d'efficacité potentielle de l'ibuprofène et des AINS plus largement au cours de l'infection COVID-19 dans sa phase inflammatoire initiale ne sont pas étayées d'essais cliniques comparatifs. Les AINS et l'ibuprofène ne semblent pas augmenter l'incidence de la COVID-19, ni sa gravité ou sa létalité. L'absence d'incidence défavorable démontrée en termes pronostic permet l'utilisation des AINS y compris à la phase initiale de tout syndrome pseudo-grippal même en cas de COVID-19 en raison du caractère aspécifique de ses symptômes. Une courte durée d'utilisation et une réévaluation en cas d'aggravation des symptômes semblent nécessaires. Bien qu'il n'existe pas d'argument scientifique objectif pour interdire l'usage de l'ibuprofène ou des AINS au cours de la COVID-19 dans sa phase initiale et que les données épidémiologiques les plus récentes soient rassurantes, il n'y a à ce jour aucun élément scientifique clinique objectif pour proposer l'ibuprofène ou les AINS comme traitement de l'infection COVID-19 non grave et symptomatique.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens en cure courte et toxicité

Toxicité gastro-intestinale

Les prostaglandines ont un effet inhibiteur sur la sécrétion acide de l'estomac et un effet cytoprotecteur sur la muqueuse. Du fait de l'inhibition de la production des

prostaglandines, même de très faibles doses d'aspirine orale et d'autres AINS peuvent endommager la muqueuse gastrique et duodénale, avec un potentiel de morbidité et de mortalité considérables [142]. L'association d'AINS, avec leurs effets antiplaquettaires, à d'autres agents antiplaquettaires (aspirine ou clopidogrel) ou des anticoagulants (warfarine, autres antagonistes de la vitamine K, héparine, inhibiteurs directs du facteur Xa) entraîne des risques de saignement accrus par rapport aux AINS ou aux autres agents pris seuls [143–145]. Les inhibiteurs de la COX-2 peuvent avoir une toxicité gastro-intestinale réduite par rapport aux AINS non sélectifs [146] mais, parmi les inhibiteurs non sélectifs, l'ibuprofène semble la molécule avec le moindre risque (risque relatif inférieur à 2) [147]. D'autre part, dans une étude multicentrique française de 8677 patients analysant le profil de sécurité de l'ibuprofène, du paracétamol et de l'aspirine en aveugle, en cure de moins de sept jours en médecine de ville pour des douleurs, le nombre de complications gastro-intestinales était le plus faible dans le bras ibuprofène (seulement quatre patients avec effet indésirables digestifs, dont dyspepsie, et aucune hémorragie digestive) [18]. Un traitement concomitant avec de l'aspirine à faible dose pour la prophylaxie cardiovasculaire et un AINS non salicylé pour une autre indication pourrait potentiellement augmenter le risque d'événement gastro-intestinal indésirable, mais il est généralement bien toléré, et les AINS et l'aspirine à faible dose peuvent généralement être utilisés simultanément. Plusieurs études ont évalué les effets délétères potentiels des AINS sur l'intestin grêle et le côlon et toutes suggèrent que les lésions intestinales liées aux AINS sont courantes, notamment des ulcères coliques en général bénins, mais celles de signification clinique importante restent relativement faibles [148–155]. Les études évaluant l'innocuité relative des inhibiteurs de la COX-2 par rapport aux AINS non sélectifs ont démontré des résultats mitigés. Considérés ensemble, ils suggèrent que les inhibiteurs de la COX-2 ne protègent pas entièrement contre les événements gastro-intestinaux du grêle et du côlon cliniquement significatifs et pourraient ne pas être plus protecteurs que certains AINS non sélectifs [149,155–157]. Au cours de l'étude PAIN, Les événements gastro-intestinaux significatifs ont été également plus fréquents avec l'aspirine (7,1 %), qu'avec le paracétamol (5,3 %) ($p=0,025$), ou l'ibuprofène (4,0 %) [18].

Toxicité cutanée et risque allergique

Une anaphylaxie aux AINS a été rapportée et est supposée être une réaction immunologique médiée par les immunoglobulines E. Les symptômes de l'anaphylaxie comprennent (sans toutefois s'y limiter) l'urticaire, l'œdème de Quincke, le prurit généralisé, la tachycardie ou la bradycardie, l'hypotension, les arythmies cardiaques, les nausées et vomissements, les maux de tête et les étourdissements. Des réactions graves, potentiellement mortelles, telles que la nécrolyse épidermique toxique et le syndrome de Stevens-Johnson, sont rares. Des éruptions cutanées morbilliformes, des éruptions médicamenteuses fixes et de l'urticaire sont également observées avec cette classe de médicaments. Dans une étude portant sur 373 cas de nécrolyse épidermique toxique ou syndrome de Stevens-Johnson et 1720 témoins, les AINS oxicams (piroxicam et

ténoxicam) présentaient le risque le plus élevé (risque relatif de 34), tandis que les risques relatifs étaient moindres avec le diclofénac et l'ibuprofène (4,1 et 5,3, respectivement) et n'étaient pas significativement augmentés pour le kétoprofène [158].

Toxicité cardiovasculaire

Les inhibiteurs de la COX-2 principalement sont associés à des toxicités cardiovasculaires. Une augmentation du risque avec le rofécoxib, un inhibiteur de COX-2 retiré du marché pour cette raison, avait été clairement décrit. Pour cette raison, les inhibiteurs de COX-2 en général ont été suspectés d'augmenter ce risque. Cependant, les données comparant le célécoxib aux autres AINS ne montrent pas de franc surrisque, en moyenne [159]. Les AINS non sélectifs peuvent également favoriser la survenue d'événements cardiovasculaires, notamment lorsqu'ils sont administrés à des doses importantes et sur des durées prolongées (significatif pour l'ibuprofène que lorsqu'il est prescrit pour une durée supérieure à une semaine, contrairement à la majorité des autres AINS), mais une toxicité a été rapportée même en cas de prise courte [160,161]. Même si le mécanisme n'est pas clair (certains auteurs mentionnent une élévation incontrôlée du thromboxane A2 suite à l'inhibition de COX-2 chez les patients avec athéromatose préexistante, associé à d'autres mécanismes incluant la voie du monoxyde d'azote) [162], le risque cardiovasculaire est bien établi, notamment pour les coxibs et le diclofénac qui sont contre-indiqués en cas de cardiopathie ischémique avérée, d'artériopathie périphérique, d'antécédent d'accident vasculaire cérébral (dont accident ischémique transitoire) [163]. En outre, une méta-analyse sur le risque relatif montre que l'ibuprofène à doses faibles et le naproxène sont probablement les deux options les plus sûres d'un point de vue cardiologique [164].

Les preuves existantes ne montrent pas d'augmentation du risque d'hémorragie chirurgicale avec les AINS non sélectifs ou les inhibiteurs de la COX-2 [165]. L'utilisation concomitante d'aspirine à faible dose et d'AINS non salicylés peut interférer avec les effets cardiovasculaires bénéfiques de l'aspirine. Les AINS sont donc contre-indiqués dans le cadre d'un pontage aorto-coronarien en raison du risque de thrombose [166].

Enfin, en utilisation continue, une augmentation de la pression artérielle dont la pertinence clinique n'est pas claire, notamment chez les sujets âgés, est rapportée [167,168]. Les véritables cas d'hypertension définie comme une élévation de plus de 100mmHg entre la 2^e et la 3^e semaine de traitement, demeurent rares en dehors du rofécoxib, avec notamment aucun patient sous ibuprofène ayant expérimenté une telle augmentation dans une étude cas-témoins [169].

Toxicité rénale

Les AINS non sélectifs peuvent induire des effets indésirables rénaux comprenant : insuffisance rénale aiguë due à une vasoconstriction rénale, hyperkaliémie, hyponatrémie et œdème des membres inférieurs. Un risque accru de cancer des cellules rénales a même été récemment suggéré [170,171].

Plus rarement, un risque de néphropathie glomérulaire a été rapporté par une étude de registres, même si les résultats sont contestés puisque des lésions histologiques, non liées aux AINS mais à d'autres conditions, sont décrites dans cette étude [172]. Les AINS sont des causes classiques de néphropathie interstitielle, jusqu'à 44 % des néphropathies interstitielles médicamenteuses décrites leur étant incriminés, mais cela reste une pathologie extrêmement rare [173]. Le risque d'insuffisance rénale aiguë est augmenté chez les patients présentant une maladie glomérulaire existante, une insuffisance rénale, une hypercalcémie, dans des états de déplétion volémique effective (comme l'insuffisance cardiaque et la cirrhose) et en présence d'une véritable déplétion volémique due à des sels gastro-intestinaux ou rénaux et pertes d'eau. L'association avec des molécules diminuant la perfusion rénale (diurétiques, molécules bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone) augmente ce risque, qu'il s'agisse d'une triple ou double association [174,175]. Il convient donc d'être prudent chez les patients pris en charge à l'aide de ces classes pharmacologiques.

Comme les AINS non sélectifs, les inhibiteurs de la COX-2 doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale car ils présentent un niveau de néphrotoxicité similaire aux molécules non sélectives [176]. Il convient d'envisager une réduction des doses d'AINS pour les adultes de 75 ans et d'éviter les AINS pour les personnes âgées atteintes d'insuffisance rénale. À l'inverse, le risque d'insuffisance rénale chez des patients jeunes, sans comorbidités ni insuffisance rénale préexistante, est extrêmement faible [177].

Toxicité bronchopulmonaire

L'asthme lié à l'aspirine est une entité bien décrite, associant un bronchospasme et une obstruction nasale (souvent associée à une polyposse naso-sinusienne), suite à la consommation d'aspirine chez des patients n'ayant pas forcément d'antécédents d'atopie [178]. Les leucotriènes jouent en effet un rôle de médiateur déterminant dans cette forme particulière d'asthme par la déviation du métabolisme de l'acide arachidonique de la voie des prostaglandines (diminué par l'inhibition des cyclooxygénases) vers celle des leucotriènes via les lipo-oxygénases [179]. Du fait du mécanisme d'action commun, il est déconseillé d'administrer d'autres AINS à ces patients que l'on considère comme intolérants à l'aspirine, avec un diagnostic d'« asthme par hypersensibilité aux AINS » [180]. En ce qui concerne l'ibuprofène, les études montrent une sécurité relative de son utilisation chez les enfants asthmatiques [181] avec des risques comparables à l'administration du paracétamol [182]. L'administration de novo à des enfants asthmatiques entraînerait des manifestations d'exacerbation chez 2 % d'entre eux [183].

Risques infectieux associés aux anti-inflammatoires non stéroïdiens

La littérature concernant le risque d'infections associées aux traitements par AINS n'est pas univoque. De nombreuses études de qualité méthodologique hétérogène alertent, par exemple, sur un surrisque d'infections pleuropulmonaires en

lien avec l'utilisation d'AINS [184–186], y compris chez des patients jeunes sans autres facteurs prédisposants [187].

En termes d'infections cutanées, la prescription d'AINS a été associée à une augmentation du risque de fasciite nécrosante à streptocoque A notamment pour les AINS non sélectifs [188]. Chez des enfants atteints de varicelle, cette association n'a pas été retrouvée, mais une association statistiquement significative a été observée entre infections invasives à streptocoques non nécrosantes et ibuprofène. Cependant, en raison de facteurs de confusion potentiels, les auteurs soulignent que la signification de ce résultat n'est pas claire, la sévérité de la varicelle constituant à elle seule un facteur de risque pour l'infection invasive à streptocoque, et expliquant la prise d'antalgique autre que du paracétamol seul [189].

Dans les séries de cas rapportés, la prévalence d'exposition aux AINS était plus importante chez des patients ayant nécessité une intervention chirurgicale ORL pour abcès dentaire (35 %) [190] pour des complications de pharyngite avec abcès ou cellulite (45 %) [191] et également dans une cohorte de patients avec une cellulite faciale (80 %) [192]. Toutefois, ces données sont difficilement interprétables, notamment du fait de l'absence de bras contrôle, car il n'est pas possible d'éliminer l'éventualité que les AINS aient été plus prescrits ou auto-consommés par des patients initialement plus sévères (biais de sévérité), ou pour les premiers symptômes de leurs complications ayant nécessité par la suite une chirurgie (biais protopathique) [193].

Au cours de la prise en charge des douleurs digestives et notamment post-chirurgicales, une association avec des abcès diverticulaires chez des patients sous AINS pour des indications rhumatologiques a été décrite, cependant faible et non significative [194]. Une méta-analyse en chirurgie colorectale montrait l'absence d'augmentation d'infection de site opératoire, mais une augmentation des fuites anastomotiques chez des patients sous AINS non sélectifs [195], cependant non retrouvé dans une large étude de registre américaine [196]. Cette étude retrouvait en revanche, une augmentation du nombre de sepsis possiblement dû à l'atténuation des symptômes sous AINS qui ralentissait le délai de la prescription d'antibiotiques [197]. Cependant, une tendance à l'amélioration de la survie chez des patients avec des chocs septiques en réanimation sous AINS a même été décrite [198].

Dans leur rapport d'expertise de 2019 visant à faire le point sur le rôle favorisant de la prise d'ibuprofène ou de kétoprofène pour la fièvre ou la douleur dans l'aggravation de certaines infections bactériennes, les centres régionaux de pharmacovigilance de Tours et de Marseille ont conclu en faveur « du rôle aggravant de l'ibuprofène (et probablement du kétoprofène) dans certaines infections » et recommande de transmettre les 2 signaux suivant à l'EMA pour évaluation : « Infection invasive de la peau et des tissus mous à Streptocoque Pyogènes avec l'ibuprofène en traitement symptomatique de la fièvre ou de la douleur » et « Forme grave de pneumonie aiguë communautaire bactérienne avec l'ibuprofène en traitement symptomatique de la fièvre ou de la douleur » [8]. Sur la base de ces éléments, l'EMA via le PRAC a conclu en avril 2020 que le risque de complications dues au masquage des symptômes d'infection associé à l'utilisation de produits contenant de l'ibuprofène et du kétoprofène ne pouvait être exclu. Il souligne que ce

risque était bien connu et cliniquement pertinent, principalement dans le cadre de la pneumonie bactérienne acquise dans la communauté (PAC) et des complications de la varicelle ; en l'absence de prise en charge adéquate, cela peut retarder l'instauration d'une antibiothérapie appropriée et donc aggraver le pronostic des malades [12].

Particularités chez la femme enceinte

Au cours du premier trimestre, une légère augmentation possible des fausses couches précoces et de certaines anomalies congénitales a été suggérée, mais les preuves disponibles sont limitées. De 20 à environ 30 semaines, les effets rénaux fœtaux conduisant à un oligo-hydramnios sont préoccupants, généralement après quelques jours ou semaines de traitement ; un traitement inférieur à 48 heures est généralement sans danger. Après 30 semaines, l'utilisation doit être évitée ou limitée à moins de 48 heures en raison de préoccupations concernant la constriction prénatale du canal artériel, l'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né, l'oligo-hydramnios et ses séquelles, l'entérocolite nécrosante, le dysfonctionnement ou l'insuffisance rénale et l'hémorragie intracrânienne. En pratique l'utilisation ponctuelle ou chronique de tous les AINS est formellement contre-indiquée à partir du 6^e mois de grossesse (24 semaine d'aménorrhée) quelle que soit la voie d'administration, y compris en prise unique [199].

Anti-inflammatoires non stéroïdiens en prescription médicale facultative : quel rôle pour le pharmacien ?

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens accessibles sous prescription médicale facultative

Les AINS sous PMF peuvent être obtenus en pharmacie sans ordonnance, sous la supervision du pharmacien dans certaines indications. C'est notamment le cas de l'ibuprofène. Dosé à 200 mg et 400 mg, l'ibuprofène est disponible dans plus de 50 spécialités, formulé seul ou en association avec de la caféine. L'ibuprofène est également disponible en sirop sans ordonnance pour un usage pédiatrique dosé à 20 mg/mL. Le kétoprofène dosé à 25 mg est accessible en PMF, ainsi que l'aspirine. Bien que disponibles sans ordonnance, ces spécialités ne sont pas en accès direct. Elles ne font pas partie de la liste des médicaments de médication officinale et restent « derrière le comptoir » pour une dispensation sécurisée afin d'optimiser le rapport bénéfice-risque [200,201].

Place des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans la prise en charge en pharmacie

En raison de leur répartition sur l'ensemble du territoire [202], de leur large amplitude horaire et de leur accès sans rendez-vous, les pharmaciens d'officine et leurs équipes sont de plus en plus sollicités par les patients pour des soins de premier recours, en particulier dans un contexte de sous-densité médicale. Une étude menée par la Direction de la

recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) a montré que 65 % des médecins généralistes refusaient en 2022 des nouveaux patients en tant que médecin traitant (contre 53 % en 2019) et que, face à la détérioration de l'offre de soins sur leur territoire, 57 % d'entre eux devaient allonger leurs délais de consultation [203], alors que ce délai moyen était déjà de 6 jours en 2018 [204]. Ces délais rendent difficile la prescription d'un médicament antalgique de premier recours pour une crise douloureuse aiguë par un médecin. La prise en charge de la douleur aiguë est donc une demande récurrente et fréquente au comptoir. Cette difficulté à trouver une consultation médicale apparaît également dans un baromètre mené par l'Institut CSA en octobre 2023 où 79 % de l'échantillon déclarait acheter des médicaments sans ordonnance parce qu'il était de plus en plus difficile de trouver un rendez-vous chez le médecin dans un délai court [205]. Cette dispensation encadrée en pharmacie sans nécessité de prescription répond également à une inadéquation du nombre de patients à suivre avec le nombre de spécialistes disponibles comme l'illustre l'enquête FRAMIG concernant la migraine. Cette enquête retrouvait que si 97 % des patients migraineux traitaient la plupart ou toutes leurs crises, 59 % d'entre eux n'avaient plus de suivi médical depuis 2,8 ans en moyenne après leur dernière consultation pour une migraine et se tournaient donc vers les pharmaciens pour soulager leur état [206]. Ainsi, les AINS disponibles en PMF constituent un élément essentiel de l'arsenal thérapeutique disponible à l'officine pour soulager les patients souffrant de douleurs ne cédant pas au paracétamol. Les pharmaciens et leurs équipes sont régulièrement amenés à juger de la pertinence de la dispensation d'AINS pour la prise en charge des douleurs menstruelles, des céphalées, des migraines, des douleurs dentaires, des lombalgies et des maux de gorge. En plus de leur formation initiale, ils bénéficient de formations continues leur permettant de réaliser des tests rapides d'orientation diagnostique (test rapide angine, test SARS-CoV-2, test grippe, etc.) et d'utiliser des outils d'aide à la décision pharmaceutique, par exemple dans le cadre de la prise en charge des maux de tête [207] pour ajuster au mieux leurs conseils aux recommandations en vigueur.

Rôle de conseil du pharmacien et de l'équipe officinale dans la dispensation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens en prescription médicale facultative

Un rapport du Sénat publié en janvier 2020 estimait qu'un tiers des Français pratique l'automédication [208]. Cette automédication semble cependant être encadrée par le pharmacien dans la très grande majorité des cas : dans le baromètre CSA de 2023, 82 % des personnes interrogées déclaraient ainsi se rendre toujours dans la même pharmacie et, lorsqu'elles achetaient des médicaments sans ordonnance, le faisaient sur conseil du pharmacien pour 71 % d'entre elles. Près de 87 % des répondants estimaient que le pharmacien expliquait tous les risques afin d'éviter les mésusages lorsqu'ils achètent des médicaments sans ordonnance [205]. Dans le cadre d'un conseil, le pharmacien et son équipe sont effectivement les seuls professionnels de santé intervenant dans la dispensation d'AINS

en PMF. À ce titre, une attention maximale est requise lors de l'interaction avec le patient aboutissant à la décision de délivrer ou non un AINS. Le pharmacien doit tenir compte des éventuelles comorbidités du patient et du risque d'interaction médicamenteuse avec d'autres traitements en cours. Une vigilance particulière est nécessaire pour prévenir un mésusage des AINS en PMF, tel qu'une dispensation répétée ou rapprochée dans le temps. Dans ce contexte, l'accès à l'historique des délivrances du patient, potentiellement via le dossier pharmaceutique, est une ressource clef [209]. Le rappel des règles de bon usage est crucial lors de la dispensation d'AINS en PMF, ces médicaments ne devant pas être utilisés au-delà de 3 jours en cas de fièvre et 5 jours pour la prise en charge de la douleur chez l'adulte. Toujours dans le but de maximiser la balance bénéfice-risque au profit du patient, le pharmacien et son équipe dispensent des conseils visant à réduire le risque d'évènement indésirable tel que la prise d'AINS durant le repas. L'intervention du pharmacien ne doit en aucun cas retarder ni se substituer à une prise en charge médicale. Les patients non soulagés dans ces délais doivent être orientés vers un médecin.

Orientation du patient dans le système de soins

Conformément à la loi hôpital, patients, santé et territoires (HPST), le pharmacien est reconnu comme un professionnel de santé de premier recours [210]. Cette position lui confère la légitimité pour initier une prise en charge du patient à travers l'utilisation d'AINS en PMF de manière sécurisée afin d'en maximiser la balance bénéfice-risque. Cette prise en charge est symptomatique et s'inscrit sur une courte durée, son but étant de soulager le patient. Le pharmacien est à même de repérer des surconsommations médicamenteuses à partir de l'historique des dispensations du patient ou du dossier pharmaceutique [75]. La dispensation d'AINS en PMF offre par ailleurs au pharmacien l'occasion d'orienter le patient dans le système de soins, l'invitant à consulter son médecin généraliste si les douleurs persistent au-delà de la durée maximale de traitement recommandée, son chirurgien-dentiste en cas de douleur dentaire, ou par exemple sa gynécologue en cas de douleurs menstruelles récurrentes.

Conclusion

Les AINS sont des médicaments sur le marché depuis de nombreuses années et largement utilisés. Ils sont au cœur de l'arsenal thérapeutique des professionnels de santé et constituent un pilier de la prise en charge de premiers recours pour les patients, sous la vigilance du pharmacien. Les AINS en PMF, en particulier l'ibuprofène, répondent à un besoin sociétal. Ils permettent une prise en charge rapide et efficace de la douleur dans un contexte de baisse de la démographie médicale, d'allongement des délais de consultation et de saturation progressive des services d'urgence. Ce sont les uniques médicaments que les pharmaciens peuvent dispenser sans ordonnance afin de prendre en charge les douleurs non soulagées par le paracétamol depuis le

re-listage des spécialités à base de codéine. Pour autant, il ne faut pas minimiser le risque de l'utilisation des AINS.

Les pharmaciens disposent des connaissances et des outils (dossier pharmaceutique) pour en sécuriser la dispensation et veiller à leur utilisation rationnelle pour le bénéfice des patients. Les AINS ont fait l'objet de nombreuses études dans la majorité des pathologies au cours desquelles ils sont utilisés. Le profil de sécurité des différents AINS découle de leurs propriétés pharmacologiques et sont globalement bien connus. Ces profils sont rassurants en particulier aux doses antalgiques disponibles en PMF et lors de cure courte. En dépit du risque de masquage des symptômes d'infection retenu par le PRAC, le potentiel rôle aggravant des AINS dans le cadre d'infection bactérienne fait encore débat en France. La difficulté à générer des données robustes à cet égard tient à l'indication même que la plupart des AINS partagent « douleur non soulagée par le paracétamol », et au biais de sévérité qui en résulte. Un patient atteint d'une infection et non soulagé par du paracétamol est potentiellement plus grave qu'un patient qui lui sera soulagé par du paracétamol. L'état du patient constituant lui-même un sur-risque complication, il est difficile d'évaluer le rôle joué par la prise d'AINS. La conduite d'études ad hoc, robustes et capables de s'affranchir d'un potentiel biais d'indication apparaît donc indispensable pour statuer définitivement sur ce signal, comme cela a été fait dans le cadre du signal relatif à une potentielle aggravation de la COVID-19 par les AINS. Il n'en demeure que toute prise de médicament comporte des risques, les AINS et l'ibuprofène n'y font pas exception [211]. Il appartient aux professionnels de santé, et en particulier au pharmacien de prendre les précautions nécessaires lors de la délivrance d'AINS afin de s'assurer que le patient tire le meilleur profit de son traitement, à savoir une recherche des situations à risque, le rappel systématique des posologies et des durées de traitement. La mise en place de mesures de minimisation de risque telles que des outils d'aide à la décision pourrait permettre d'aller plus loin dans la sécurisation de la dispensation des AINS en PMF.

Remerciements

Les auteurs remercient madame François Alliot-Launois, présidente de l'AFLAR, pour sa relecture de l'article.

Déclaration de liens d'intérêts

PB, FC, BC, MLM, FL, FR, JPS, NT et SM font partie d'un groupe d'experts multidisciplinaire intitulé le Board SER'AINS (médecins, pharmaciens et association de patients) soutenu par le laboratoire Reckitt Benckiser Healthcare France. L'ensemble des membres du Board SER'AINS ont reçu des honoraires pour leur participation aux réunions scientifiques.

SM et NT ont reçu des honoraires pour la relecture, mise en forme et soumission du manuscrit.

SP a reçu des honoraires pour relecture et soumission du manuscrit, honoraires pour conseil et communications pour : Pfizer, Sanofi, Menarini, Grunenthal, Reckitt, UCB, Zambon.

VB et RB déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts dans le cadre du présent travail.

MLM déclare des compensations financières personnelles ou pour le DETD du CHU de Nice ou le FHU InovPain de l'université Côte d'Azur ; pour des travaux de recherche clinique ou des missions de conseil scientifique ; avec les compagnies industrielles de santé suivantes : Allergan/Abbvie, Amgen, Astellas, ATI, BMS, Biogen, Boehringer, Boston Scientific, CoLucid, Convergence, Eli-Lilly, Glaxo-SmithKline, Grünenthal, IPSEN, Lundbeck, Medtronic, Menarini, MSD, Novartis, Orion, Perfood, Pfizer, ReckittBenckiser, Saint-Jude, Sanofi-Aventis, Teva, UCB, Zambon ; avoir obtenu des financements de recherche clinique par la DGOS (PHRC), l'ANSM, la SFETD, la Fondation APICIL et la Migraine Foundation ; être membre du groupe de travail groupe de travail sur la classification ICHD-3 de l'International Society, du groupe de travail sur les recommandations de l'accès au marché de l'International Headache Society, du Groupe de travail de travail des recommandations sur la migraine, l'AVF et la névralgie faciale de la Société française d'étude des migraines et céphalées, et du Groupe de travail des recommandations sur la prise en charge des douleurs neuropathiques de la Société française d'étude et traitement de la douleur ; être éditeur associé de *The Journal of Headache and Pain*.

References

- [1] Hider-Mlynarz K, Cavalié P, Maison P. Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns across Europe. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:1324–34.
- [2] Wendling D, Hecquet S, Fogel O, Letarouilly JG, Verhoeven F, Pham T, et al. Actualisation 2022 des recommandations de la Société française de rhumatologie (SFR) pour la prise en charge en pratique courante des malades atteints de spondyloarthrite, incluant le rhumatisme psoriasique. *Rev Rhum* 2022;89:210–22.
- [3] Donnet A, Demarquay G, Ducros A. Recommandations 2021 pour le diagnostic et la prise en charge de la migraine chez l'adulte : traitement des crises. *Presse Med Form* 2022;3:404–11.
- [4] Pélissier Langbort C. Les dysménorrhées et leur traitement médical. *Extrait. Mises à jour en gynécologie médicale*, 20; 2005. p. 137–47.
- [5] Rainsford KD. Ibuprofen: from invention to an OTC therapeutic mainstay. *Int J Clin Pract Suppl* 2013;178:9–20.
- [6] Le Monde fr. La publicité pour l'ibuprofène 400 mg bientôt interdite; 2024. https://www.lemonde.fr/economie/article/2024/02/08/la-publicite-pour-l-ibuprofene-400-mg-bientot-interdite.6215461_3234.html. [Consulté le 11 octobre 2024].
- [7] ANSM. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Interdiction au 2 avril 2024 de la publicité auprès du grand public pour l'ibuprofène 400 mg. ANSM; 2024. <https://ansm.sante.fr/actualites/interdiction-de-la-publicite-aupres-du-grand-public-pour-libuprofene-400-mg>. [Consulté le 11 octobre 2024].
- [8] Centre régional de pharmacovigilance de ToursCentre régional de pharmacovigilance de Marseille, Centre régional de pharmacovigilance d'Angers. Rapport d'expertise – infections bactériennes graves (de la peau et tissus mous, pleuro-pulmonaires, neurologiques et ORL) rapportées avec l'ibuprofène ou le kétoprofène dans le traitement symptomatique de la fièvre ou de douleur non rhumatologique; 2019. <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/29/rapport-pv-ains-tours-marseille-2019.pdf>. [Consulté le 11 octobre 2024 (81 pp.)].
- [9] Centre régional de pharmacovigilance de ToursCentre régional de pharmacovigilance de Marseille. Anti-inflammatoires non stéroïdiens et COVID-19 – expertise de pharmacovigilance; 2020. <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/02/16/20200710-covid-ains-expertise-pharmacovigilance.pdf>. [Consulté le 11 octobre 2024 (15 pp.)].
- [10] Centre opérationnel de régulation et de réponse aux urgences sanitaires et sociales. DGS-Urgent n° 2020.12 – actualisation des recommandations COVID-19; 2020. https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/2020_-dgs.urgent.12_-_actualisation_des_recommandations_covid_-19.pdf. [Consulté le 11 octobre 2024 (2 pp.)].
- [11] European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19; 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>. [Consulté le 11 octobre 2024].
- [12] European Medicines Agency. PRAC recommendations on signals Adopted at the 14-17 April 2020 PRAC meeting. Ibuprofen; ketoprofen; and fixed-dose combinations – serious exacerbation of infections; 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-14-17-april-2020-prac-meeting_en.pdf. [Consulté le 11 octobre 2024 (11 pp.)].
- [13] Zhao H, Huang S, Huang S, Liu F, Shao W, Mei K, et al. Prevalence of NSAID use among people with COVID-19 and the association with COVID-19-related outcomes: systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2022;88:5113–27.
- [14] Prada L, D. Santos C, Baião RA, Costa J, Ferreira JJ, Caldeira D. Risk of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 Severity associated with exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharmacol* 2021;61:1521–33.
- [15] Moore N, Bosco-Levy P, Thurin N, Blin P, Droz-Perroteau C. NSAIDs and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2021;44:929–38.
- [16] L'Assurance maladie. Médicaments délivrés par les pharmacies de ville par type de prescripteur – Medic'AM – 2015 à 2023; 2024. <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/medicaments-type-prescripteur-medicam>. [Consulté le 11 octobre 2024].
- [17] Duong M, Salvo F, Pariente A, Abouelfath A, Lassalle R, Droz C, et al. Usage patterns of "over-the-counter" vs. prescription-strength nonsteroidal anti-inflammatory drugs in France. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77:887–95.
- [18] Moore N, Ganse EV, Parc J-ML, Wall R, Schneid H, Farhan M, et al. The PAIN study: paracetamol, aspirin and ibuprofen new tolerability study. *Clin Drug Investig* 1999;18:89–98.
- [19] Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994;330:1287–94.
- [20] Bikhazi GB, Snabes MC, Bajwa ZH, Davis DJ, LeComte D, Traylor L, et al. A clinical trial demonstrates the analgesic activity of intravenous parecoxib sodium compared with ketorolac or morphine after gynecologic surgery with laparotomy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1183–91.
- [21] Ng A, Temple A, Smith G, Emembolu J. Early analgesic effects of parecoxib versus ketorolac following laparoscopic sterilization: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2004;92:846–9.
- [22] Barton SF, Langeland FF, Snabes MC, LeComte D, Kuss ME, Dhadda SS, et al. Efficacy and safety of intravenous parecoxib sodium in relieving acute postoperative pain following gynecologic laparotomy surgery. *Anesthesiology* 2002;97:306–14.

- [23] Malan TP, Gordon S, Hubbard R, Snabes M. The cyclooxygenase-2-specific inhibitor parecoxib sodium is as effective as 12 mg of morphine administered intramuscularly for treating pain after gynecologic laparotomy surgery. *Anesth Analg* 2005;100:454–60.
- [24] Moore RA, Derry S, Wiffen PJ, Straube S. Effects of food on pharmacokinetics of immediate release oral formulations of aspirin, dipyrrone, paracetamol and NSAIDs – a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:381–8.
- [25] Davies NM. Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years. *Clin Pharmacokinet* 1998;34:101–54.
- [26] Laska EM, Sunshine A, Marrero I, Olson N, Siegel C, McCormick N. The correlation between blood levels of ibuprofen and clinical analgesic response. *Clin Pharmacol Ther* 1986;40:1–7.
- [27] Day RO, Graham GG, Williams KM. Pharmacokinetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Baillieres Clin Rheumatol* 1988;2:363–93.
- [28] Dreischulte T, Morales DR, Bell S, Guthrie B. Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. *Kidney Int* 2015;88:396–403.
- [29] Saxena A, Balaramnavar VM, Hohlfeld T, Saxena AK. Drug/drug interaction of common NSAIDs with antiplatelet effect of aspirin in human platelets. *Eur J Pharmacol* 2013;721:215–24.
- [30] Frölich JC, Leftwich R, Ragheb M, Oates JA, Reimann I, Buchanan D. Indomethacin increases plasma lithium. *Br Med J* 1979;1:1115–6.
- [31] Uwai Y, Saito H, Inui K. Interaction between methotrexate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in organic anion transporter. *Eur J Pharmacol* 2000;409:31–6.
- [32] Thyss A, Milano G, Kubar J, Namer M, Schneider M. Clinical and pharmacokinetic evidence of a life-threatening interaction between methotrexate and ketoprofen. *Lancet* 1986;1:256–8.
- [33] Hall JJ, Bolina M, Chatterley T, Jamali F. Interaction between low-dose methotrexate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, penicillins, and proton pump inhibitors. *Ann Pharmacother* 2017;51:163–78.
- [34] Verbeeck RK. Pharmacokinetic drug interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharmacokinet* 1990;19:44–66.
- [35] Johnson AG, Seideman P, Day RO. Adverse drug interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Recognition, management and avoidance. *Drug Saf* 1993;8:99–127.
- [36] Brouwers JR, de Smet PA. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharmacokinet* 1994;27:462–85.
- [37] Božina N, Ganoci L, Simičević L, Gvozdanović K, Domjanović IK, Fistrek Prlić M, et al. Drug-drug-gene interactions as mediators of adverse drug reactions to diclofenac and statins: a case report and literature review. *Arh Hig Rada Toksikol* 2021;72:114–28.
- [38] Schleiff MA, Crosby S, Blue M, Schleiff BM, Boysen G, Miller GP. CYP2C9 and 3A4 play opposing roles in bioactivation and detoxification of diphenylamine NSAIDs. *Biochem Pharmacol* 2021;194:114824.
- [39] Theken KN, Lee CR, Gong L, Caudle KE, Formea CM, Gaedigk A, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2C9 and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2020;108:191–200.
- [40] Base de données publiques des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit – TOPREC 25 mg, comprimé; 2024. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64768525&typedoc=R>. [Consulté le 11 octobre 2024].
- [41] Hershey AD. Current approaches to the diagnosis and management of paediatric migraine. *Lancet Neurol* 2010;9:190–204.
- [42] Ashina M. Migraine. *N Engl J Med* 2020;383:1866–76.
- [43] Cutrer FM. Pathophysiology of migraine. *Semin Neurol* 2006;26:171–80.
- [44] Raffaelli B, Storch E, Overeem LH, Terhart M, Fitzek MP, Lange KS, et al. Sex hormones and calcitonin gene-related peptide in women with migraine: a cross-sectional, matched cohort study. *Neurology* 2023;100:e1825–35.
- [45] Charles A, Brennan KC. The neurobiology of migraine. *Handb Clin Neurol* 2010;97:99–108.
- [46] Karkhaneh A, Ansari M, Emamgholipour S, Rafiee MH. The effect of 17 β -estradiol on gene expression of calcitonin gene-related peptide and some pro-inflammatory mediators in peripheral blood mononuclear cells from patients with pure menstrual migraine. *Iran J Basic Med Sci* 2015;18:894–901.
- [47] Ducros A, de Gaalon S, Roos C, Donnet A, Giraud P, Guégan-Massardier E, et al. Revised guidelines of the French headache society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 2: pharmacological treatment. *Rev Neurol (Paris)* 2021;177:734–52.
- [48] Kirthi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013:CD008041.
- [49] Anthony M, Lance JW. Indomethacin in migraine. *Med J Aust* 1968;1:56–7.
- [50] Suthisisang C, Poolsup N, Kittikuluth W, Pudchakan P, Wiwatpanich P. Pain management: efficacy of low-dose ibuprofen in acute migraine treatment: systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2007;41:1782–91.
- [51] Derry S, Rabbie R, Moore RA. Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013:CD008783.
- [52] Suthisisang CC, Poolsup N, Suksomboon N, Lertpipopmetha V, Tepwitukgid B. Meta-analysis of the efficacy and safety of naproxen sodium in the acute treatment of migraine. *Headache J Head Face Pain* 2010;50:808–18.
- [53] Dib M, Massiou H, Weber M, Henry P, Garcia-Acosta S, Bousser MG, et al. Efficacy of oral ketoprofen in acute migraine. *Neurology* 2002;58:1660–5.
- [54] Prior MJ, Codispoti JR, Fu M. A randomized, placebo-controlled trial of acetaminophen for treatment of migraine headache. *Headache J Head Face Pain* 2010;50:819–33.
- [55] Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, Codispoti JR, Fu M. Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based study. *Arch Intern Med* 2000;160:3486–92.
- [56] Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, Elkind AH, Smith TR, Gallagher RM, et al. Acetaminophen, aspirin, and caffeine versus sumatriptan succinate in the early treatment of migraine: results from the ASSET trial. *Headache J Head Face Pain* 2005;45:973–82.
- [57] Pini LA, Guerzoni S, Cainazzo M, Ciccarese M, Prudeniano MP, Livrea P. Comparison of tolerability and efficacy of a combination of paracetamol + caffeine and sumatriptan in the treatment of migraine attack: a randomized, double-blind, double-dummy, cross-over study. *J Headache Pain* 2012;13:669–75.
- [58] Derry S, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD008040, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008040.pub3>.
- [59] Krymchantowski AV, Jevoux CC, Krymchantowski AG, Vivas RS, Silva-Néto R. Medication overuse headache: an overview of clinical aspects, mechanisms, and treatments. *Expert Rev Neurother* 2020;20:591–600.

- [60] Diener HC, Dodick D, Evers S, Holle D, Jensen RH, Lipton RB, et al. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. *Lancet Neurol* 2019;18:891–902.
- [61] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33:629–808.
- [62] Friedman BW, West J, Vinson DR, Minen MT, Restivo A, Gallagher EJ. Current management of migraine in US emergency departments: an analysis of the National Hospital Ambulatory Medical Care Survey. *Cephalalgia* 2015;35:301–9.
- [63] Colman I, Rothney A, Wright SC, Zilkalns B, Rowe BH. Use of narcotic analgesics in the emergency department treatment of migraine headache. *Neurology* 2004;62:1695–700.
- [64] Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;55:754–62.
- [65] Loder E, Weizenbaum E, Frishberg B, Silberstein S, American Headache Society Choosing Wisely Task Force. Choosing wisely in headache medicine: the American Headache Society's list of five things physicians and patients should question. *Headache* 2013;53:1651–9.
- [66] Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009;16:968–81.
- [67] McCarthy LH, Cowan RP. Comparison of parenteral treatments of acute primary headache in a large academic emergency department cohort. *Cephalalgia* 2015;35:807–15.
- [68] Koffeman AR, Valkhoff VE, Celik S, W't Jong G, Sturkenboom MCJM, Bindels PJE, et al. High-risk use of over-the-counter non-steroidal anti-inflammatory drugs: a population-based cross-sectional study. *Br J Gen Pract* 2014;64:e191–8.
- [69] Berreni A, Montastruc F, Bondon-Guitton E, Rousseau V, Abadie D, Durrieu G, et al. Adverse drug reactions to self-medication: a study in a pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol* 2015;29:517–20.
- [70] Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:1061–75.
- [71] Becker WJ. Acute migraine treatment in adults. *Headache* 2015;55:778–93.
- [72] MacGregor EA. In the clinic. Migraine. *Ann Intern Med* 2013;159 [ITC5-1, ITC5-2, ITC5-3, ITC5-4, ITC5-5, ITC5-6, ITC5-7, ITC5-8, ITC5-9, ITC5-10, ITC5-11, ITC5-12, ITC5-13, ITC5-14, ITC5-15; quiz ITC5-16].
- [73] Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 2008;48:1157–68.
- [74] Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, Bendtsen L. Ibuprofen for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015:CD011474.
- [75] Desamericq G, Revol A, Laforest L, Chamba G, Bauguil G, Ritleng C, et al. Prise en charge de la migraine : enquête en pharmacie. *Therapie* 2009;64:395–403.
- [76] Al Balkhi MH, Moragny J, Laville SM, Liabeuf S, Pecquet P-E, Batteux B, et al. Medication-overuse headache: a pharmacovigilance study in France. *Therapie* 2024;79:565–75.
- [77] Veys L, Derry S, Moore RA. Ketoprofen for episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;9:CD012190.
- [78] Verhagen AP, Damen L, Berger MY, Lenssinck M-LB, Passchier J, Kroes BW. Treatment of tension type headache: paracetamol and NSAIDs work: a systematic review. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:A1924.
- [79] Lenaerts ME. Pharmacotherapy of tension-type headache (TTH). *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:1261–71.
- [80] Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J, et al. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2010;17:1318–25.
- [81] Moore RA, Derry S, Wiffen PJ, Straube S, Bendtsen L. Evidence for efficacy of acute treatment of episodic tension-type headache: methodological critique of randomised trials for oral treatments. *Pain* 2014;155:2220–8.
- [82] Kubitzek F, Ziegler G, Gold MS, Liu J-MH, Ionescu E. Low-dose diclofenac potassium in the treatment of episodic tension-type headache. *Eur J Pain* 2003;7:155–62.
- [83] van Gerven JM, Schoemaker RC, Jacobs LD, Reints A, Ouwersloot-van der Meij MJ, Hoedemaker HG, et al. Self-medication of a single headache episode with ketoprofen, ibuprofen or placebo, home-monitored with an electronic patient diary. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:475–81.
- [84] Diamond S. Ibuprofen versus aspirin and placebo in the treatment of muscle contraction headache. *Headache* 1983;23:206–10.
- [85] Lange R, Lentz R. Comparison ketoprofen, ibuprofen and naproxen sodium in the treatment of tension-type headache. *Drugs Exp Clin Res* 1995;21:89–96.
- [86] Martinez-Martin P, Raffaelli E, Titus F, Despuig J, Frago YD, Díez-Tejedor E, et al. Efficacy and safety of metamizol vs. acetylsalicylic acid in patients with moderate episodic tension-type headache: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, multicentre study. *Cephalalgia* 2001;21:604–10.
- [87] Prior MJ, Cooper KM, May LG, Bowen DL. Efficacy and safety of acetaminophen and naproxen in the treatment of tension-type headache. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia* 2002;22:740–8.
- [88] Pini LA, Del Bene E, Zanchin G, Sarchielli P, Di Trapani G, Prudenzeno MP, et al. Tolerability and efficacy of a combination of paracetamol and caffeine in the treatment of tension-type headache: a randomised, double-blind, double-dummy, cross-over study versus placebo and naproxen sodium. *J Headache Pain* 2008;9:367–73.
- [89] Dahlöf CG, Jacobs LD. Ketoprofen, paracetamol and placebo in the treatment of episodic tension-type headache. *Cephalalgia* 1996;16:117–23.
- [90] Mehlisch DR, Weaver M, Fladung B. Ketoprofen, acetaminophen, and placebo in the treatment of tension headache. *Headache* 1998;38:579–89.
- [91] Miller DS, Talbot CA, Simpson W, Korey A. A comparison of naproxen sodium, acetaminophen and placebo in the treatment of muscle contraction headache. *Headache* 1987;27:392–6.
- [92] Packman B, Packman E, Doyle G, Cooper S, Ashraf E, Koronkiewicz K, et al. Solubilized ibuprofen: evaluation of onset, relief, and safety of a novel formulation in the treatment of episodic tension-type headache. *Headache* 2000;40:561–7.
- [93] Schachtel BP, Furey SA, Thoden WR. Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type headache. *J Clin Pharmacol* 1996;36:1120–5.
- [94] Steiner TJ, Lange R. Ketoprofen (25 mg) in the symptomatic treatment of episodic tension-type headache: double-blind placebo-controlled comparison with acetaminophen (1000 mg). *Cephalalgia* 1998;18:38–43.
- [95] Steiner TJ, Lange R, Voelker M. Aspirin in episodic tension-type headache: placebo-controlled dose-ranging comparison with paracetamol. *Cephalalgia* 2003;23:59–66.

- [96] Mixer CG, Meeker LD, Gavin TJ. Preemptive pain control in patients having laparoscopic hernia repair: a comparison of ketorolac and ibuprofen. *Arch Surg* 1998;133:432–7.
- [97] O'Hanlon JJ, Beers H, Huss BK, Milligan KR. A comparison of the effect of intramuscular diclofenac, ketorolac or piroxicam on post-operative pain following laparoscopy. *Eur J Anaesthesiol* 1996;13:404–7.
- [98] Varrassi G, Marinangeli F, Agrò F, Aloe L, De Cillis P, De Nicola A, et al. A double-blinded evaluation of propacetamol versus ketorolac in combination with patient-controlled analgesia morphine: analgesic efficacy and tolerability after gynecologic surgery. *Anesth Analg* 1999;88:611–6.
- [99] Mementsoudis SG, Poeran J, Zubizarreta N, Cozowicz C, Mörwald EE, Mariano ER, et al. Association of multimodal pain management strategies with perioperative outcomes and resource utilization: a population-based study. *Anesthesiology* 2018;128:891–902.
- [100] Dahl JB, Nielsen RV, Wetterslev J, Nikolajsen L, Hamunen K, Kontinen VK, et al. Post-operative analgesic effects of paracetamol, NSAIDs, glucocorticoids, gabapentinoids and their combinations: a topical review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014;58:1165–81.
- [101] Mariano ER, Dickerson DM, Szokol JW, Harned M, Mueller JT, Philip BK, et al. A multisociety organizational consensus process to define guiding principles for acute perioperative pain management. *Reg Anesth Pain Med* 2022;47:118–27.
- [102] Babatunde OO, Jordan JL, Van der Windt DA, Hill JC, Foster NE, Protheroe J. Effective treatment options for musculoskeletal pain in primary care: a systematic overview of current evidence. *PLoS One* 2017;12:e0178621.
- [103] Mashal MS, Bevalot F, Citterio-Quentin A, Sallet P, Nazari QA, Guittou J, et al. Comparative study between direct analysis in whole blood, oral fluid, and declaration of consumption for the prevalence of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acetaminophen in ultratrail runners. *Drug Test Anal* 2023;15:97–103.
- [104] Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, Day RO, Pinheiro MB, Ferreira ML. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for spinal pain: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1269–78.
- [105] Cashin AG, Wand BM, O'Connell NE, Lee H, Rizzo RR, Bagg MK, et al. Pharmacological treatments for low back pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2023;4:CD013815.
- [106] Roelofs PDDM, Deyo RA, Koes BW, Scholten RJPm, van Tulder MW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2008:CD000396.
- [107] Geusens P, Emans PJ, de Jong JJA, van den Bergh J. NSAIDs and fracture healing. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:524–31.
- [108] Espinosa NF, Uebelhart B, Abrassart S. Use of NSAIDs in traumatology. *Rev Med Suisse* 2014;10:1390–4.
- [109] Jeffcoach DR, Sams VG, Lawson CM, Enderson BL, Smith ST, Kline H, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs' impact on nonunion and infection rates in long-bone fractures. *J Trauma Acute Care Surg* 2014;76:779–83.
- [110] Dougados M, Le Henanff A, Logeart I, Ravaud P. Short-term efficacy of rofecoxib and diclofenac in acute shoulder pain: a placebo-controlled randomized trial. *PLoS Clin Trials* 2007;2:e9.
- [111] Pattanittum P, Turner T, Green S, Buchbinder R. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for treating lateral elbow pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013:CD003686.
- [112] van den Bekerom MPJ, Sjer A, Somford MP, Bulstra GH, Struijs PAA, Kerkhoffs GMMJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for treating acute ankle sprains in adults: benefits outweigh adverse events. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2015;23:2390–9.
- [113] Dalton JD, Schweinle JE. Randomized controlled noninferiority trial to compare extended release acetaminophen and ibuprofen for the treatment of ankle sprains. *Ann Emerg Med* 2006;48:615–23.
- [114] Moore RA, Derry S, Wiffen PJ, Straube S, Aldington DJ. Overview review: comparative efficacy of oral ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) across acute and chronic pain conditions. *Eur J Pain* 2015;19:1213–23.
- [115] Lee C, Straus WL, Balshaw R, Barlas S, Vogel S, Schnitzer TJ. A comparison of the efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory agents versus acetaminophen in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004;51:746–54.
- [116] Verkleij SPJ, Luijsterburg PAJ, Bohnen AM, Koes BW, Bierma-Zeinstra SMA. NSAIDs vs acetaminophen in knee and hip osteoarthritis: a systematic review regarding heterogeneity influencing the outcomes. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19:921–9.
- [117] Moore RA, Moore OA, Derry S, Peloso PM, Gammaitoni AR, Wang H. Responder analysis for pain relief and numbers needed to treat in a meta-analysis of etoricoxib osteoarthritis trials: bridging a gap between clinical trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2010;69:374–9.
- [118] Bichsel D, Liechti FD, Schlapbach JM, Wertli MM. Cross-sectional analysis of recommendations for the treatment of hip and knee osteoarthritis in clinical guidelines. *Arch Phys Med Rehabil* 2022;103:559–6900000.
- [119] Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2019;27:1578–89.
- [120] Schoep ME, Adang EMM, Maas JWM, De Bie B, Aarts JWM, Nieboer TE. Productivity loss due to menstruation-related symptoms: a nationwide cross-sectional survey among 32,748 women. *BMJ Open* 2019;9:e026186.
- [121] Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015:CD001751.
- [122] Zahradnik H-P, Hanjalic-Beck A, Groth K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hormonal contraceptives for pain relief from dysmenorrhea: a review. *Contraception* 2010;81:185–96.
- [123] Zhang WY, Li Wan Po A. Efficacy of minor analgesics in primary dysmenorrhoea: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:780–9.
- [124] Owen PR. Prostaglandin synthetase inhibitors in the treatment of primary dysmenorrhea. Outcome trials reviewed. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:96–103.
- [125] Milsom I, Minic M, Dawood MY, Akin MD, Spann J, Niland NF, et al. Comparison of the efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen and naproxen sodium with ibuprofen, acetaminophen, and placebo in the treatment of primary dysmenorrhea: a pooled analysis of five studies. *Clin Ther* 2002;24:1384–400.
- [126] Budoff PW. Use of mefenamic acid in the treatment of primary dysmenorrhea. *JAMA* 1979;241:2713–6.
- [127] Feng X, Wang X. Comparison of the efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs for patients with primary dysmenorrhea: a network meta-analysis. *Mol Pain* 2018;14 [1744806918770320].
- [128] FDA. Motrin ibuprofen tables. US Food and Drug Administration (FDA) approved product information; 2007. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/017463s105lbl.pdf. [Consulté le 11 octobre 2024 (36 pp.)].

- [129] Chen CJ, Raung SL, Kuo MD, Wang YM. Suppression of Japanese encephalitis virus infection by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Gen Virol* 2002;83:1897–905.
- [130] Lejal N, Tarus B, Bouguyon E, Chenavas S, Bertho N, Delmas B, et al. Structure-based discovery of the novel antiviral properties of naproxen against the nucleoprotein of influenza A virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:2231–42.
- [131] Azh N, Barzkar F, Motamed-Gorji N, Pourvali-Talatappeh P, Moradi Y, Vesal Azad R, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in acute viral respiratory tract infections: an updated systematic review. *Pharmacol Res Perspect* 2022;10:e00925.
- [132] homas M, Del Mar C, Glasziou P. How effective are treatments other than antibiotics for acute sore throat? *Br J Gen Pract* 2000;50:817–20.
- [133] Gehanno P, Dreiser RL, Ionescu E, Gold M, Liu JM. Lowest effective single dose of diclofenac for antipyretic and analgesic effects in acute febrile sore throat. *Clin Drug Investig* 2003;23:263–71.
- [134] Schachtel BP, Fillingim JM, Thoden WR, Lane AC, Baybutt RI. Sore throat pain in the evaluation of mild analgesics. *Clin Pharmacol Ther* 1988;44:704–11.
- [135] Lala I, Leech P, Montgomery L, Bhagat K. Use of a simple pain model to evaluate analgesic activity of ibuprofen versus paracetamol. *East Afr Med J* 2000;77:504–7.
- [136] 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* 2020;28:1141–52.
- [137] Qiao W, Wang C, Chen B, Zhang F, Liu Y, Lu Q, et al. Ibuprofen attenuates cardiac fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiology* 2015;131:97–106.
- [138] Asadi M, Sayar S, Radmanesh E, Naghshi S, Mousaviasl S, Jelvay S, et al. Efficacy of naproxen in the management of patients hospitalized with COVID-19 infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Diabetes Metab Syndr* 2021;15:102319.
- [139] Micallef J, Soeiro T, Jonville-Béra A-P, French Society of Pharmacology and Therapeutics (SFPT). Non-steroidal anti-inflammatory drugs, pharmacology, and COVID-19 infection. *Therapie* 2020;75:355–62.
- [140] Laughey W, Lodhi I, Pennick G, Smart L, Sanni O, Sandhu S, et al. Ibuprofen, other NSAIDs and COVID-19: a narrative review. *Inflammopharmacology* 2023;31:2147–59.
- [141] Perico N, Cortinovis M, Suter F, Remuzzi G. Home as the new frontier for the treatment of COVID-19: the case for anti-inflammatory agents. *Lancet Infect Dis* 2023;23:e22–33.
- [142] Kang DO, An H, Park GU, Yum Y, Park EJ, Park Y, et al. Cardiovascular and bleeding risks associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:518–29.
- [143] Davidson BL, Verheijen S, Lensing AWA, Gebel M, Brighton TA, Lyons RM, et al. Bleeding risk of patients with acute venous thromboembolism taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs or aspirin. *JAMA Intern Med* 2014;174:947–53.
- [144] Battistella M, Mamdami MM, Juurlink DN, Rabeneck L, Laupacis A. Risk of upper gastrointestinal hemorrhage in warfarin users treated with nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitors. *Arch Intern Med* 2005;165:189–92.
- [145] Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med* 1993;153:1665–70.
- [146] Cryer B, Feldman M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998;104:413–21.
- [147] Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012;35:1127–46.
- [148] Smecuel E, Pinto Sanchez MI, Suarez A, Argonz JE, Sugai E, Vazquez H, et al. Low-dose aspirin affects the small bowel mucosa: results of a pilot study with a multidimensional assessment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:524–9.
- [149] Hawkey CJ, Ell C, Simon B, Albert J, Keuchel M, McAlindon M, et al. Less small-bowel injury with lumiracoxib compared with naproxen plus omeprazole. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:536–44.
- [150] Matsumoto T, Kudo T, Esaki M, Yano T, Yamamoto H, Sakamoto C, et al. Prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy determined by double-balloon endoscopy: a Japanese multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:490–6.
- [151] Bjarnason I, Hayllar J, MacPherson AJ, Russell AS. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology* 1993;104:1832–47.
- [152] Maiden L, Thjodleifsson B, Seigal A, Bjarnason II, Scott D, Birgisson S, et al. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1040–5.
- [153] Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, Gonzalez J, Bjarnason I. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology* 2005;128:1172–8.
- [154] Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, Qureshi WA. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:55–9.
- [155] Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Zlotnick S, Fort JG, et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:133–41.
- [156] Laine L, Curtis SP, Langman M, Jensen DM, Cryer B, Kaur A, et al. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology* 2008;135:1517–25.
- [157] Laine L, Connors LG, Reicin A, Hawkey CJ, Burgos-Vargas R, Schnitzer TJ, et al. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology* 2003;124:288–92.
- [158] Mockenhaupt M, Kelly JP, Kaufman D, Stern RS, SCAR Study Group. The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a multinational perspective. *J Rheumatol* 2003;30:2234–40.
- [159] Gunter BR, Butler KA, Wallace RL, Smith SM, Harirforoosh S. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2017;2:27–38.
- [160] Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME, et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med* 2016;375:2519–29.
- [161] Schjerning Olsen A-M, Fosbøl EL, Lindhardsen J, Folke F, Charlot M, Selmer C, et al. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation* 2011;123:2226–35.
- [162] Antman EM, DeMets D, Loscalzo J. Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk. *Circulation* 2005;112:759–70.

- [163] Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769–79.
- [164] McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med* 2011;8:e1001098.
- [165] Bongiovanni T, Lancaster E, Ledesma Y, Whitaker E, Steinman MA, Allen IE, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between non-steroidal anti-inflammatory drugs and operative bleeding in the perioperative period. *J Am Coll Surg* 2021;232:765–90.e1.
- [166] Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001;345:1809–17.
- [167] Morrison A, Ramey DR, van Adelsberg J, Watson DJ. Systematic review of trials of the effect of continued use of oral non-selective NSAIDs on blood pressure and hypertension. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2395–404.
- [168] Johnson AG, Simons LA, Simons J, Friedlander Y, McCallum J. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hypertension in the elderly: a community-based cross-sectional study. *Br J Clin Pharmacol* 1993;35:455–9.
- [169] Floor-Schreuder A, De Smet PAGM, Buurma H, Kramers C, Tromp PC, Belitser SV, et al. NSAID-antihypertensive drug interactions: which outpatients are at risk for a rise in systolic blood pressure? *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:91–9.
- [170] Lipworth L, Friis S, Blot WJ, McLaughlin JK, Mellemkjaer L, Johnsen SP, et al. A population-based cohort study of mortality among users of ibuprofen in Denmark. *Am J Ther* 2004;11:156–63.
- [171] Cho E, Curhan G, Hankinson SE, Kantoff P, Atkins MB, Stampfer M, et al. Prospective evaluation of analgesic use and risk of renal cell cancer. *Arch Intern Med* 2011;171:1487–93.
- [172] Bakhriansyah M, Souverein PC, van den Hoogen MWF, de Boer A, Klungel OH. Risk of nephrotic syndrome for non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:1355–62.
- [173] Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2010;77:956–61.
- [174] Nitsch D, Tomlinson LA. Safety of coprescribing NSAIDs with multiple antihypertensive agents: triple drug combinations are associated with increased hospital admission for acute kidney injury, but questions remain. *BMJ* 2013;346:e8713.
- [175] Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ* 2013;346:e8525.
- [176] Pauksakon P, Fogo AB. Drug-induced nephropathies. *Histopathology* 2017;70:94–108.
- [177] Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: a current perspective. *Biochem Pharmacol* 2020;180:114147.
- [178] Morwood K, Gillis D, Smith W, Kette F. Aspirin-sensitive asthma. *Intern Med J* 2005;35:240–6.
- [179] Lee TH. Mechanism of bronchospasm in aspirin-sensitive asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1442–3.
- [180] Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, Bakirtas A, Blanca M, Bochenek G, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD) – a EAACI position paper. *Allergy* 2019;74:28–39.
- [181] Lesko SM, Louik C, Vezina RM, Mitchell AA. Asthma morbidity after the short-term use of ibuprofen in children. *Pediatrics* 2002;109:E20.
- [182] Sheehan WJ, Mauger DT, Paul IM, Moy JN, Boehmer SJ, Szefer SJ, et al. Acetaminophen versus ibuprofen in young children with mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2016;375:619–30.
- [183] Debley JS, Carter ER, Gibson RL, Rosenfeld M, Redding GJ. The prevalence of ibuprofen-sensitive asthma in children: a randomized controlled bronchoprovocation challenge study. *J Pediatr* 2005;147:233–8.
- [184] Le Bourgeois M, Ferroni A, Leruez-Ville M, Varon E, Thumerelle C, Brémont F, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug without antibiotics for acute viral infection increases the empyema risk in children: a matched case-control study. *J Pediatr* 2016;175:47–53.e3.
- [185] Basille D, Plouvier N, Trouve C, Duhaut P, Andrejak C, Jounieaux V. Non-steroidal anti-inflammatory drugs may worsen the course of community-acquired pneumonia: a cohort study. *Lung* 2017;195:201–8.
- [186] Byington CL, Spencer LY, Johnson TA, Pavia AT, Allen D, Mason EO, et al. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations. *Clin Infect Dis* 2002;34:434–40.
- [187] Gibelin A, de Prost N, Brun-Buisson C. Lung abscess complicating pneumococcal pneumonia: a causal role of non-steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ Case Rep* 2013;2013 [bcr2013200544].
- [188] Bryant AE, Bayer CR, Aldape MJ, Stevens DL. The roles of injury and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the development and outcomes of severe group A streptococcal soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis* 2015;28:231–9.
- [189] Lesko SM, O'Brien KL, Schwartz B, Vezina R, Mitchell AA. Invasive group A streptococcal infection and nonsteroidal anti-inflammatory drug use among children with primary varicella. *Pediatrics* 2001;107:1108–15.
- [190] Feasson T, Debeaume M, Bidet C, Ader F, Disant F, Ferry T, et al. Impact of anti-inflammatory drug consumption in peritonsillar abscesses: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2016;16:432.
- [191] Demeslay J, De Bonnez G, Vairel B, Chaput B, Pessey JJ, Serrano E, et al. Possible role of anti-inflammatory drugs in complications of pharyngitis. A retrospective analysis of 163 cases. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2014;131:299–303.
- [192] Bennani-Baïti AA, Benbouzid A, Essakalli-Hossyni L. Cervicofacial cellulitis: The impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs. A study of 70 cases. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2015;132:181–4.
- [193] Signorello LB, McLaughlin JK, Lipworth L, Friis S, Sørensen HT, Blot WJ. Confounding by indication in epidemiologic studies of commonly used analgesics. *Am J Ther* 2002;9:199–205.
- [194] Mpofo S, Mpofo CMA, Hutchinson D, Maier AE, Dodd SR, Moots RJ. Steroids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and sigmoid diverticular abscess perforation in rheumatic conditions. *Ann Rheum Dis* 2004;63:588–90.
- [195] Peng F, Liu S, Hu Y, Yu M, Chen J, Liu C. Influence of perioperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs on complications after gastrointestinal surgery: a meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2016;54:121–8.
- [196] Paulasir S, Kaoutzanis C, Welch KB, Vandewarker JF, Krapohl G, Lampman RM, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: do they increase the risk of anastomotic leaks following colorectal operations? *Dis Colon Rectum* 2015;58:870–7.
- [197] Legras A, Giraudeau B, Jonville-Bera AP, Camus C, François B, Runge I, et al. A multicentre case-control study of non-steroidal anti-inflammatory drugs as a risk factor for severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 2009;13:R43.
- [198] Sossdorf M, Otto GP, Boettel J, Winning J, Lösche W. Benefit of low-dose aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs in septic patients. *Crit Care* 2013;17:402.

- [199] Le CRAT. Centre de référence sur les agents tératogènes. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) – grossesse; 2023. <https://www.lecrat.fr/4199/>. [Consulté le 11 octobre 2024].
- [200] Legifrance. Code de la Santé publique. Article R5121-202; 2016. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025786570/2013-02-12. [Consulté le 11 octobre 2024].
- [201] Martin D. Décision portant modification de la liste des médicaments de médication officinale mentionnée à l'article R. 5121-202 du Code de la santé publique; 2019. <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/12/30/20191217-decision-suppression-mmo-ains.pdf>. [Consulté le 11 octobre 2024 (2 pp.)].
- [202] Ordre national des pharmaciens. Démographie des pharmaciens: panorama au 1^{er} janvier 2023; 2023. <https://www.calameo.com/read/002449395d26b2d1c4ecf>. [Consulté le 11 octobre 2024 (144 pp.)].
- [203] Davin-Casalena B, Scronias D, Fressard L, Verger P, Bergeat M, Vergier N. Les deux tiers des généralistes déclarent être amenés à refuser de nouveaux patients comme médecin traitant. *Études résultats DREES*; 2023, 2023–05.
- [204] Millien C, Chaput H, Cavillon M. La moitié des rendez-vous sont obtenus en 2 jours chez le généraliste, en 52 jours chez l'ophtalmologiste. *Études résultats*, 1085; 2018. p. 1–4.
- [205] CSA. Automédication et douleurs; 2024. <https://csa.eu/news/automedication-et-douleurs/>. [Consulté le 11 octobre 2024].
- [206] Lucas C, Chaffaut C, Artaz MA, Lantéri-Minet M. FRAMIG 2000: medical and therapeutic management of migraine in France. *Cephalalgia* 2005;25:267–79.
- [207] Perrot S, Trouvin AP, Clairaz-Mahiou B, Tempremant G, Martial F, Brément D, et al. A Computerized Pharmacy Decision Support System (PDSS) for headache management: observational pilot study. *Interact J Med Res* 2022;11:e35880.
- [208] Maurey H, Longeot JF. Rapport d'information fait au nom de la commission de l'aménagement du territoire et du développement durable par le groupe de travail sur les déserts médicaux. Rapport d'information. Sénat; 2020. <https://www.senat.fr/rap/r19-282/r19-282.html>. [Consulté le 11 octobre 2024].
- [209] Savanovitch C, Bedhomme S, Van Lander A, Prunet-Spano C, Vennat B. IPADAM quali « Interventions Pharmaceutiques à propos du dossier pharmaceutique et de l'automédication » : expérience des équipes officinales et ressenti des patients. *Ann Pharm Fr* 2018;76:399–407.
- [210] Légifrance. Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (1); 2009. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000020879475>. [Consulté le 11 octobre 2024].
- [211] Moore N. Assessing drug safety. *BMJ* 2005;330:539–40.