



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année : 2022

Thèse N°:86

# ENJEUX DE L'AUTOMÉDICATION PAR LES AINS EN PÉRIODE COVID-19

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le :* / /2022  
PAR

**Monsieur Oussama ASSAYAD**

*Né le 6 septembre 1996 à Rabat*

Pour l'Obtention du Diplôme de

**Docteur en Pharmacie**

Mots Clés : AINS, COVID 19, enquête, automédication.

## Membres du Jury :

**Monsieur Abdelkader LAATIRIS**

Professeur de Pharmacie Galénique

**Président**

**Monsieur Jaouad EL HARTI**

Professeur de Chimie Thérapeutique

**Rapporteur**

**Monsieur Yassir BOUSLIMAN**

Professeur de la Toxicologie

**Juge**

**Monsieur Rachid NEJJARI**

Professeur de la Pharmacognosie

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى  
الْعَظِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31



1

**DOYENS HONORAIRES :**

2

**1962 – 1969: Professeur Abdelmalek**

**FARAJ**

**1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH**

**1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK**

**1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI**

**1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI**

**1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI**

**2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI**

**ORGANISATION DÉCANALE :**

**Doyen**

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

**Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines**

Professeur Brahim LEKEHAL

**Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**

Professeur Taoufiq DAKKA

**Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**

Professeur Younes RAHALI

**Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA**

**SERVICES ADMINISTRATIFS :**

**Chef du Service des Affaires Administratives**

Mr. Abdellah KHALED

**Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats**

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

**Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages**

Mr. Najib MOUNIR

**Chef du service des Finances**

Mr. Rachid BENNIS

\*Enseignant militaire

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

3

SUPERIEUR :

### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENSOU DA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid

#### Orangers Rabat

Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. SOULAYMANI Rachida

#### Rabat

### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOU DA Adil  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

#### Doyen FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### Mars 1994

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT

Médecine interne – Clinique Royale  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

Médecine interne –Doyen de la FMPR

Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Mat.

Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV

Chirurgie Générale Doyen FMPT  
Anesthésie Réanimation  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

\*Enseignant militaire

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Noureddine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI

#### **Rabat**

Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Urologie [Inspecteur du SSM](#)  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie [Dir. HMI Mohammed V Rabat](#)

Gynécologie-Obstétrique  
Ne Urologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie [Dir. Hôp.Ar-razi Salé](#)  
Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis](#)

Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

Pneumo-ptisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-ptisiologie  
Chirurgie Générale

\*Enseignant militaire

Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik

### **Rabat**

Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek

### **Rabat**

Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim

### **Acad. Est.**

Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBABH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

### **Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed\*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*

Chirurgie Générale  
Pneumo-ptisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine interne

Ne Urologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation

Ne Urologie  
Néphrologie  
Pneumo-ptisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants](#)

Chirurgie Générale  
Pédiatrie -  
Neuro-chirurgie  
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina](#)

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D. Aff](#)

Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya](#)

\*Enseignant militaire

### Ismail-Meknès

Pr. BAMOU Youssef\*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim\*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

### Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Ne Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad

Chirurgie réparatrice et plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique

\*Enseignant militaire

Pr. ZERAIDI Najia

Gynécologie Obstétrique

**AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Dir. Hôp. Ibn](#)

**Sina Marr.**

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saïda\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leïla  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual\*  
Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Noureddine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-Chimie  
Pharmacie Clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie Générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie Médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Biochimie-Chimie

\*Enseignant militaire

Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGADR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna\*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADÉ Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani\*

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem

Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-Orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie [Dir. Hôp. Spécialités Rabat](#)  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-Chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie- Chimie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie

\*Enseignant militaire

Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie  
Pr. JAHID Ahmed

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENSghir Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI NIZARE  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JAOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
Pr. ERRGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryem  
Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind

Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Pédiatrique  
Anatomie Pathologique

Pharmacologie [Doyen FP de l'UM6SS](#)  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologique  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques

\*Enseignant militaire

Pr. KABBAJ Hakima  
Pr. KADIRI Mohamed\*  
Pr. LATIB Rachida  
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr. MEDDAH Bouchra  
Pr. MELHAOUI Adyl  
Pr. MRABTI Hind  
Pr. NEJJARI Rachid  
Pr. OUBEJJA Houda  
Pr. OUKABLI Mohamed\*  
Pr. RAHALI Younes

**Pharmacie**

Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim\*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

**AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM\*

**MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

**MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed\*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss\*  
Pr. FILALI Karim\*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira\*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale\*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JEAIDI Anass\*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. MAKRAM Sanaa\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

**DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham\*

Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Médecine interne  
Pharmacologie **Directrice du Méd. Phar.**  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la**

Génétique  
Ne Urologie  
Ophtalmologie  
Ne Urologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Anesthésie-Réanimation **Dir. ERSSM**  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Hématologie Biologique  
Gynécologie-Obstétrique  
Pharmacologie  
CCV  
Médecine interne  
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation

\*Enseignant militaire

Pr. BENZAOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

#### **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

#### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Noureddine\*

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L

#### **JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Chirurgie Générale  
Immunologie

#### **PROFESSEURS AGREGES :**

##### **JANVIER 2005**

Pr. HAJJI Leila

Cardiologie (mise en disponibilité)

##### **MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Radiologie

\*Enseignant militaire

Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

### **NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

### **NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq\*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid\*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
Pr. BASSIR Rida Allah  
Pr. BOUATTAR Tarik  
Pr. BOUFETTAL Monsef  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed\*  
Pr. BOUZELMAT Hicham\*  
Pr. BOUKHRIS Jalal\*  
Pr. CHAFRY Bouchaib\*  
Pr. CHAHDI Hafsa\*  
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD\*  
Pr. DAMIRI Amal\*  
Pr. DOGHMI Nawfal\*  
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir  
Pr. EL ANNAZ Hicham\*  
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi\*  
Pr. EL HJOUJI Abderrahman\*  
Pr. EL KAOUI Hakim\*  
Pr. EL WALI Abderrahman\*  
Pr. EN-NAFAA Issam\*  
Pr. HAMAMA Jalal\*  
Pr. HEMMAOUI Bouchaib\*  
Pr. HJIRA Naouafal\*  
Pr. JIRA Mohamed\*  
Pr. JNIE NE Asmaa  
Pr. LARAQUI Hicham\*  
Pr. MAHFOUD Tarik\*  
Pr. MEZIANE Mohammed\*  
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes\*  
Pr. MOUZARI Yassine\*  
Pr. NAOUI Hafida\*  
Pr. OBTEL MAJDOULINE  
Pr. OURRAI ABDELHAKIM\*  
Pr. SAOUAB RACHIDA\*  
Pr. SBITTI YASSIR\*  
Pr. ZADDOUG OMAR\*  
Pr. ZIDOUH SAAD\*

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie-Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Traumatologie-Orthopédie  
Anatomie pathologique  
Neuro-chirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-Réanimation  
Pharmacie-Galénique  
Virologie  
Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
O.R.L  
Dermatologie  
Médecine interne  
Physiologie  
Chirurgie-Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation

### **SEPTEMBRE 2021**

Pr. ABABOU Karim\*  
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula\*  
Pr. ATOUF OUAFA

Chirurgie réparatrice et plastique  
Oncologie Médicale  
Immunologie

\*Enseignant militaire

Pr. BAKALI Youness  
Pr. BAMOUS Mehdi\*  
Pr BELBACHIR Siham  
Pr. BELKOUCH Ahmed\*  
Pr. BENNIS Azzelarab\*  
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham  
Pr. DOUMIRI Mouhssine  
Pr. EDDERAI Meryem\*  
Pr. EL KTAIBI Abderrahim\*  
Pr. EL MAAROUFI Hicham\*  
Pr. EL OMRI Noual\*  
Pr. ELQATNI Mohamed\*  
Pr. FAHRY Aicha\*  
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina\*  
Pr. IKEN Maryem  
Pr. JAAFARI Abdelhamid\*  
Pr. KHALFI Lahcen\*  
Pr. KHEYI Jamal\*  
Pr. KHIBRI Hajar  
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae  
Pr. LABOUDI Fouad  
Pr. LAHKIM Mohamed\*  
Pr. MEKAOUI Nour  
Pr. MOJEMMI Brahim  
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad  
Pr. SATTE AMAL\*  
Pr. SOUHI Hicham\*  
Pr. TADLAOUI Yasmina\*  
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida\*  
Pr. ZAHID Hafid\*  
Pr. ZAJJARI Yassir\*  
Pr. ZAKARYA Imane\*

Chirurgie Générale  
CCV  
Psychiatrie  
Médecine des Urgences et des Catastrophes  
Traumatologie-Orthopédie  
Génétique  
Anesthésie-Réanimation  
Radiologie  
Anatomie Pathologique  
Hématologie Clinique  
Médecine interne  
Médecine interne  
Pharmacie Galénique  
Néphrologie  
Parasitologie  
Anesthésie-Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Cardiologie  
Médecine interne  
Radiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Chimie Analytique  
Neurochirurgie  
Neurologie  
Pneumo-phtisiologie  
Pharmacie Clinique  
Virologie  
Hématologie  
Néphrologie  
Pharmacognosie

\*Enseignant militaire

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia  
Pr. ALAMI OUHABI Naima  
Pr. ALAOUI KATIM  
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  
Pr. ANSAR M'hammed  
Pr. BARKIYOU Malika  
Pr. BOUHOUCHE Ahmed  
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz  
Pr. DAKKA Taoufiq  
**et de la Coop.**  
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes  
Pr. IBRAHIMI Azeddine  
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med  
Pr. RIDHA Ahlam  
Pr. TOUATI Driss  
Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie  
Biochimie-Chimie  
Pharmacologie  
Histologie-Embryologie  
Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
Histologie-Embryologie  
Génétique Humaine  
Applications Pharmaceutiques  
Physiologie **Vice-Doyen chargé de la Rech.**

Pharmacologie  
Biologie moléculaire/Biotechnologie  
Chimie Organique  
Chimie  
Pharmacognosie  
Pharmacologie

4

Pr. AANNIZ Tarik  
Pr. BENZEID Hanane  
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia  
Pr. CHERGUI Abdelhak  
Pr. DOUKKALI Anass  
Pr. EL BAKKALI Mustapha  
Pr. EL JASTIMI Jamila  
Pr. KHANFRI Jamal Eddine  
Pr. LAZRAK Fatima  
Pr. LYAHYAI Jaber  
Pr. OUADGHIRI Mouna  
Pr. RAMLI Youssef  
Pr. SERRAGUI Samira  
Pr. TAZI Ahnini  
Pr. YAGOUBI Maamar

### PROFESSEURS HABILITES :

Microbiologie et Biologie moléculaire  
Chimie  
Biochimie-Chimie  
Botanique, Biologie et physiologie végétales  
Chimie Analytique  
Physiologie  
Chimie  
Histologie-Embryologie  
Chimie  
Génétique  
Microbiologie et Biologie  
Chimie Organique Pharmaco-Chimie  
Pharmacologie  
Génétique  
Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022  
KHALED Abdellah  
Chef du Service des Affaires Administratives  
FMPR

\*Enseignant militaire

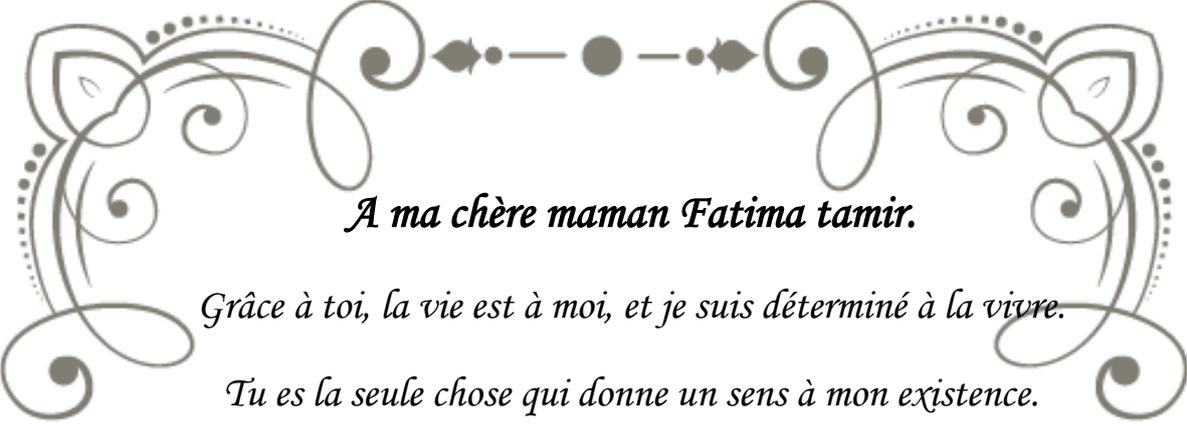
# **DEDICACES**



*Allah*

*En premier lieu, je suis entièrement dévoué à Allah, qui m'a inspiré et guidé sur le bon chemin, je te dois tout ce que je suis devenue, louange et gratitude pour ton indulgence et ta miséricorde.*

*Je dois une dette de reconnaissance envers tous ceux qui m'ont aidé sur mon chemin et qui ont su me remonter le moral pour que je puisse atteindre ma destination. Avec affection, estime et reconnaissance, je dédie ma thèse à...*



*A ma chère maman Fatima tamir.*

*Grâce à toi, la vie est à moi, et je suis déterminé à la vivre.*

*Tu es la seule chose qui donne un sens à mon existence.*

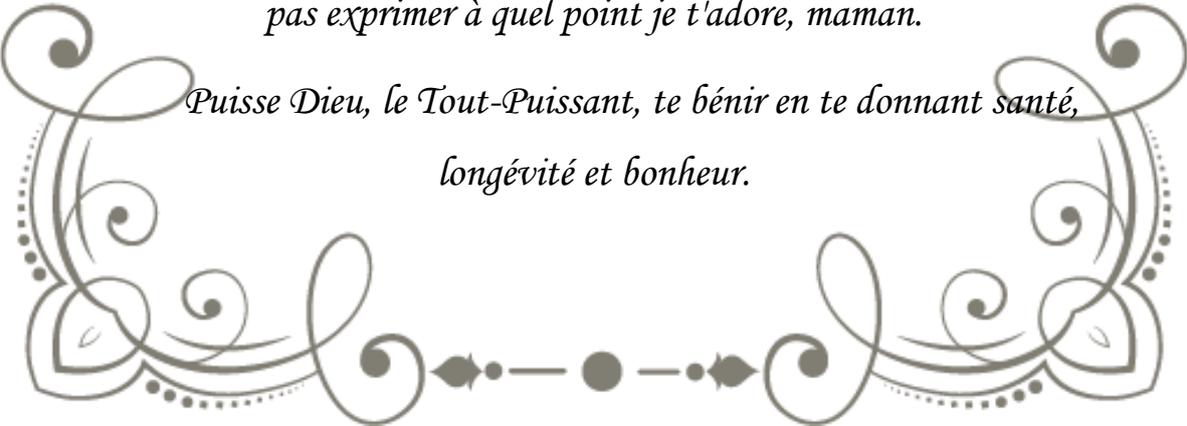
*Tu es ma boussole quand je suis perdu, la lumière vers laquelle  
je me tourne.*

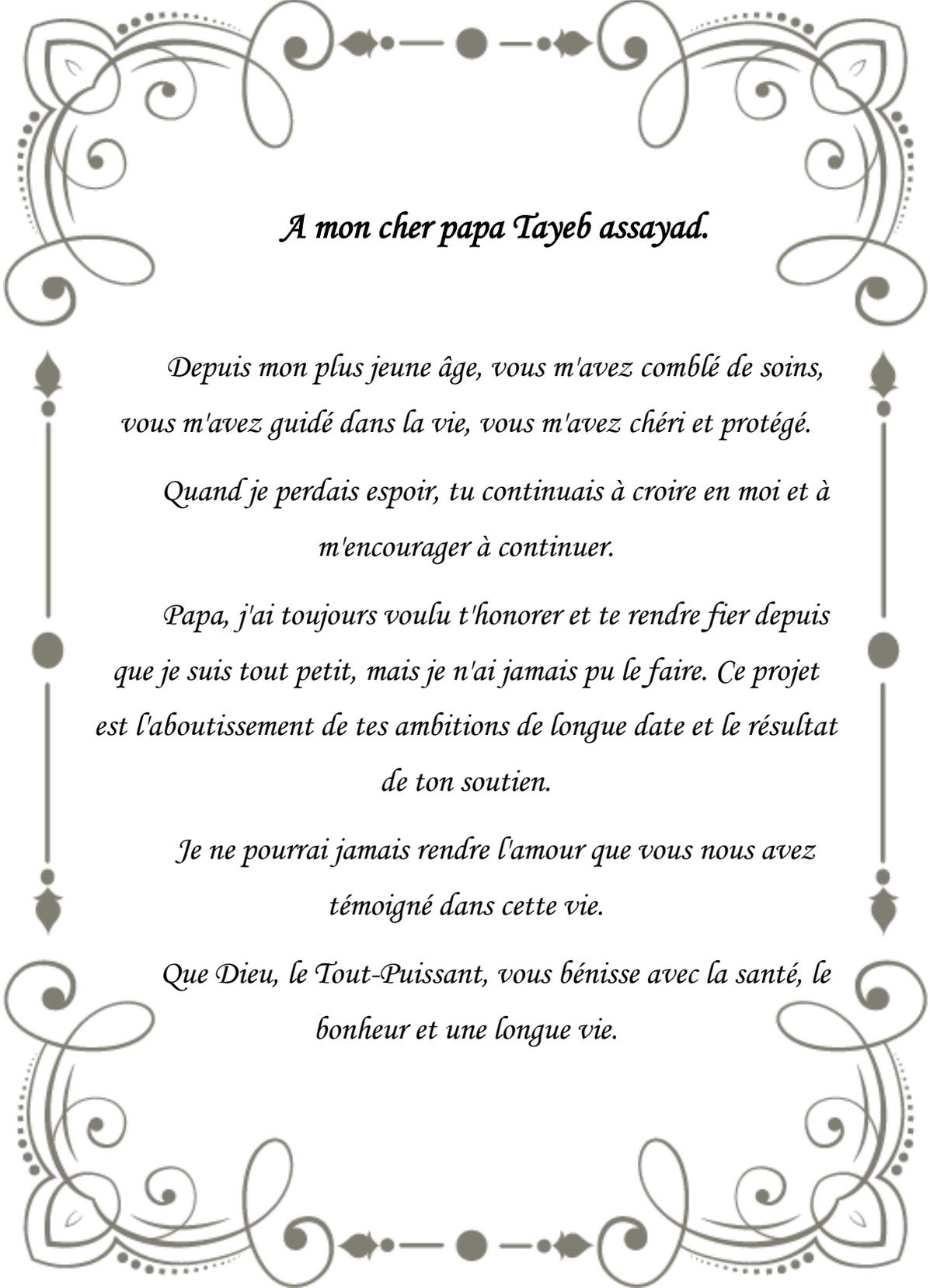
*Tu es une source inépuisable de dévotion, un grand océan de  
tendresse, une tempête d'émotions. Tu es l'exemple de la vertu, de la  
bonté et de la joie de vivre qui résultent du fait de donner sans rien  
demander en retour.*

*Ma mère bien-aimée, j'ai grandi dans tes bras, et je ne serais pas  
là sans toi.*

*Merci infiniment de m'avoir accompagné sur ce long chemin et  
pour toutes les épreuves que tu as pu endurer à mes côtés. Je ne peux  
pas exprimer à quel point je t'adore, maman.*

*Puisse Dieu, le Tout-Puissant, te bénir en te donnant santé,  
longévité et bonheur.*





*A mon cher papa Tayeb assayad.*

*Depuis mon plus jeune âge, vous m'avez comblé de soins,  
vous m'avez guidé dans la vie, vous m'avez chéri et protégé.*

*Quand je perdais espoir, tu continuais à croire en moi et à  
m'encourager à continuer.*

*Papa, j'ai toujours voulu t'honorer et te rendre fier depuis  
que je suis tout petit, mais je n'ai jamais pu le faire. Ce projet  
est l'aboutissement de tes ambitions de longue date et le résultat  
de ton soutien.*

*Je ne pourrai jamais rendre l'amour que vous nous avez  
témoigné dans cette vie.*

*Que Dieu, le Tout-Puissant, vous bénisse avec la santé, le  
bonheur et une longue vie.*

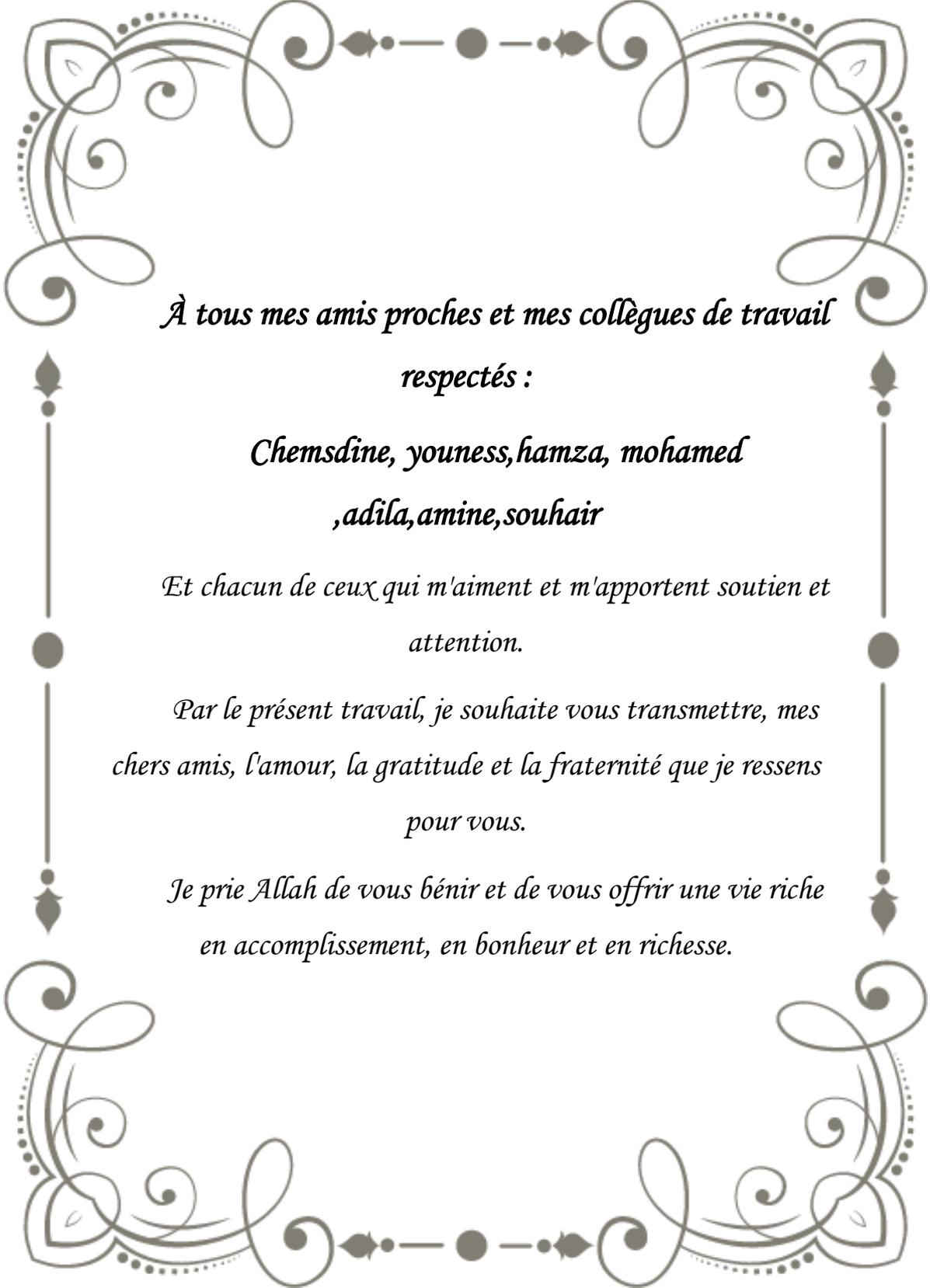


*A mes précieux frères : Achraf Assayad et Yassir  
Assayad.*

*En signe de ma profonde gratitude pour votre soutien, je  
tiens à évoquer tous les souvenirs d'enfance que nous avons  
partagés ensemble. Vous m'avez aidé, encouragé, conseillé et  
poussé à faire mieux. J'espère que nos liens fraternels se  
renforceront et dureront plus longtemps.*

***À CHAQUE MEMBRE DE MA FAMILLE :***

*Veillez accepter ma sincère gratitude pour votre aide et  
vos conseils !*



*À tous mes amis proches et mes collègues de travail*

*respectés :*

*Chemsdine, youness, hamza, mohamed*

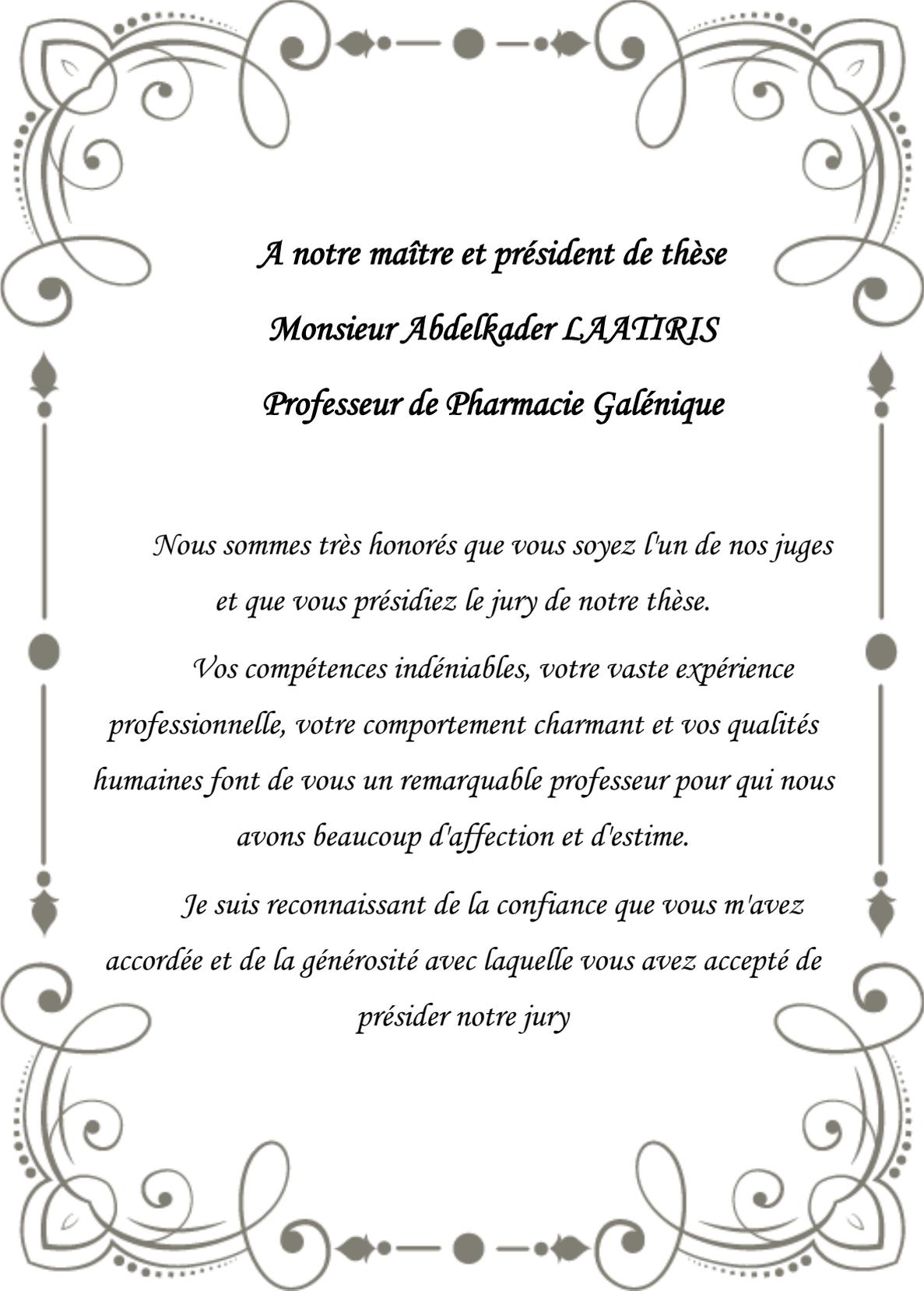
*, adila, amine, souhair*

*Et chacun de ceux qui m'aiment et m'apportent soutien et  
attention.*

*Par le présent travail, je souhaite vous transmettre, mes  
chers amis, l'amour, la gratitude et la fraternité que je ressens  
pour vous.*

*Je prie Allah de vous bénir et de vous offrir une vie riche  
en accomplissement, en bonheur et en richesse.*

# **REMERCIEMENTS**

A decorative border with intricate floral and scrollwork patterns, featuring a central horizontal line with a diamond-shaped ornament and a vertical line with a diamond-shaped ornament, all enclosed within a larger, ornate frame.

*A notre maître et président de thèse*

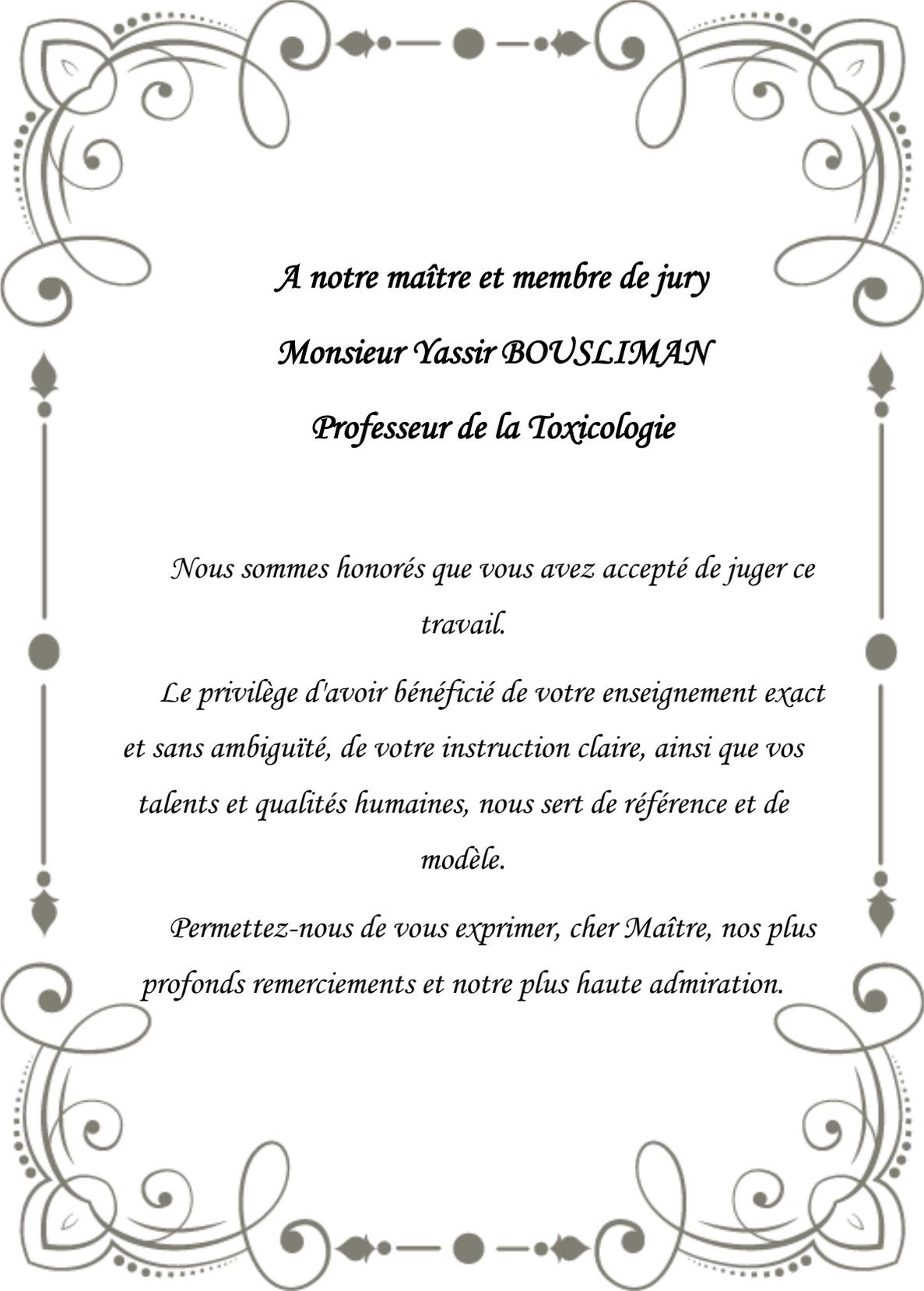
*Monsieur Abdelkader LAATIRIS*

*Professeur de Pharmacie Galénique*

*Nous sommes très honorés que vous soyez l'un de nos juges  
et que vous présidiez le jury de notre thèse.*

*Vos compétences indéniables, votre vaste expérience  
professionnelle, votre comportement charmant et vos qualités  
humaines font de vous un remarquable professeur pour qui nous  
avons beaucoup d'affection et d'estime.*

*Je suis reconnaissant de la confiance que vous m'avez  
accordée et de la générosité avec laquelle vous avez accepté de  
présider notre jury*



*A notre maître et membre de jury*

*Monsieur Yassir BOUSLIMAN*

*Professeur de la Toxicologie*

*Nous sommes honorés que vous avez accepté de juger ce  
travail.*

*Le privilège d'avoir bénéficié de votre enseignement exact  
et sans ambiguïté, de votre instruction claire, ainsi que vos  
talents et qualités humaines, nous sert de référence et de  
modèle.*

*Permettez-nous de vous exprimer, cher Maître, nos plus  
profonds remerciements et notre plus haute admiration.*

A decorative border with intricate floral and scrollwork patterns, featuring symmetrical designs on the top and bottom, and vertical lines with circular accents on the sides.

*A notre maître et membre de jury*

*Monsieur Rachid NEJJARI*

*Professeur de la Pharmacognosie*

*Nous vous remercions énormément de bien vouloir siéger  
parmi nos jurys de thèse.*

*Nous avons eu le privilège et la chance, tout au long de  
notre formation à l'université, de bénéficier de votre expertise  
scientifique et de vos vastes connaissances professionnelles.*

*Permettez-moi, Cher Maître, d'exprimer mon profond  
respect, ma gratitude et ma sincère reconnaissance*



*A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE  
THÈSE*

*ELHARTI JAOUAD*

*Professeur de La Chimie Thérapeutique*

*Vous m'avez honoré de votre confiance en me confiant ce  
sujet de travail tout à fait particulier.*

*J'apprécie votre politesse, votre patience, votre  
disponibilité, et vos conseils. Votre calme, votre dynamisme et  
votre sincérité font de vous un professeur remarquable pour  
lequel nous éprouvons une grande admiration et un grand  
respect.*

*Veillez accepter mes plus profonds remerciements et mon  
profond respect.*

## LISTE DES ABREVIATIONS

ACE-2	: Angiotensin Converting Enzyme 2
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALAT	: Alanine aminotransférase
ANSM	: Agence nationale de sécurité du médicament
ARNm	: Acide ribonucléique messenger
AVC	: Accidents vasculaires cérébraux
BK	: Bradykinine
CD4	: Cluster de différenciation 4
CD8	: Cluster de différenciation 8
CI50	: Concentration inhibitrice médiane
CIOMS	: The Council for International Organizations of Medical Sciences
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
COVID-19	: Maladie à coronavirus 2019
COX=	: Cyclooxygénase ou Prostaglandine-G/H synthase
PGHS	
CRP	: Protéine C réactive
CRPV	: Centres régionaux de pharmacovigilance
CYP450	: Cytochrome P450
CysLT	: Cystéinyl-leucotriènes
DFG	: Débit de filtration glomérulaire
EAACI	: Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique
GGOs	: Ground-glass opacities .
ICAM-1	: Intercellular adhesion molecule-1
IFN- $\gamma$	: Interferon gamma
Ig	: Immunoglobuline

IL	: Interleukine
IRA	: Insuffisance rénale aiguë
IRC	: Insuffisance rénale chronique
I $\kappa$ B $\alpha$	: Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, alpha
LFA-1	: Lymphocyte function-associated antigen 1
LT	: Leucotriène
Mac-1	: Macrophage-1 antigen
MEC	: Matrice extracellulaire
MERS-CoV	: Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen Orient
MIP-2	: Macrophage inflammatory protein-2
NETs	: Neutrophil extracellular traps
NF-K $\beta$	: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NK	: Natural killer
NPR	: Nécrose papillaire rénale
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PAF	: Platelet activating factor
PG	: Prostaglandine
PLA2	: Phospholipases A2
PSGL-1	: Ligand de la glycoprotéine P-sélectine-1
ROS	: Reactive oxygen species
RT -PCR	: Technique de PCR à Retro-Transcriptase
SARS-cov1	: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 1
SARS-cov2	: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SKK	: Système kallikréine-kinine
sLEx	: Tétracaccharide-sialyl-Lewis X
SNC	: Système nerveux central
SRA	: Système rénine-angiotensine
SRIS	: Syndrome de réponse inflammatoire systémique

T h	: T helper
TDM	: Tomodensitométrie
TGF- $\beta$	: Transforming growth factor Beta
TNF- $\alpha$	: Tumor necrosis factors
TPA	: Tissue plasminogen activators
TXA2	: Thromboxane A2
uPA	: Urokinase-type plasminogen activator
VLA	: Very late antigen

# **LISTE DES ILLUSTRATIONS**

## LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Illustration de manière schématique la constellation des interactions entre les mastocytes et presque toutes les cellules immunitaires. ....	7
Figure 2 : Activation des fibroblastes par des produits bactériens et par les lymphocytes T. .	10
Figure 3 : Illustration des différentes prostaglandines produite par la cyclo-oxygénase à partir de l'Acide arachidonique et Leurs rôles respectifs. ....	14
Figure 4 : Les molécules impliquées dans la cascade d'adhésion des leucocytes conduisant à une extravasation. ....	20
Figure 5 : les trois principales voies d'activation du complément et de formation du complexe d'attaque membranaire. ....	22
Figure 6 : Illustration de La cascade d'activation des facteurs de la coagulation (intrinsèque et extrinsèque). ....	24
Figure 7 :Résumé du métabolisme de l'acide arachidonique. ....	29
Figure 8 : Schéma illustrant la différence structurelle entre les deux COX. ....	34
Figure 9 : Classification des AINS selon leur structure chimique. ....	37
Figure 10 : Schéma illustrant l'acétylation irréversible de la cyclooxygénase-1 par l'aspirine. ....	40
Figure 11 : Illustration de la façon dont le kétoprofène se lie à un antioxydant pour créer une Co-drogue. ....	70
Figure 12 : Représentation schématique du virus SARS-CoV-2 avec ses différents composants. ....	84
Figure 13 : Illustration de la Physiopathologie des lésions multi-organiques causées par l'infection par le SARS-CoV-2. ....	86
Figure 14 : Les facteurs de risque de transmission du SARS-cov2 en milieu ouvert. ....	87
Figure 15 : Les facteurs de risque de transmission par aérosols du SARS-COV 2 en espace fermée. ....	88
Figure 16 : Illustration des Manifestations du COVID-19 suite à une infection par le SARS-CoV-2. ....	92
Figure 17 : Illustration de la Fluorescence de la sonde hybridée. ....	95
Figure 18 : La tomographie coronale et axiale des poumons d'une patiente infectée par le SARS-COV2 montrant une atteinte bilatérale avec de nombreuses opacités en plaques ou en verre dépoli. ....	96

Figure 19 : Illustration comparative entre la radiographie thoracique (image A) et la tomographie coronale du thorax (image B).....	97
Figure 20 : Les interprétations possible d'un résultat positif aux anticorps anti-SARS-CoV-2, en fonction de la symptomatologie. ....	99
Figure 21 : : Les interprétations possible d'un résultat négatif aux anticorps anti-SARS-CoV-2, en fonction de la symptomatologie. ....	99
Figure 22 : Répartition des pharmaciens selon le lieu d'exercice :.....	110
Figure 23 : Graphique illustrant l'avis des pharmaciens sur le phénomène de l'automédications par les AINS en périodes Covid 19. ....	111
Figure 24 : Répartition de l'automédication par tranches d'âge. ....	112
Figure 25 : Pourcentage moyen des différentes raisons de l'automédication par les AINS...	113
Figure 26 : Pourcentage moyen des différents anti-inflammatoires non stéroïdiens demandes en automédication. ....	114
Figure 27 : Nature de la demande des AINS :.....	115
Figure 28 : Illustration de la proportion des patients ignorant les risques de l'automédications par les AINS. ....	116
Figure 29 : Avis des pharmaciens sur l'utilité de limiter l'automédication des anti-inflammatoires non stéroïdiens en privilégiant le paracétamol.....	117
Figure 30 : Illustration de l'avis des pharmaciens sur l'acceptation du paracétamol comme médicaments de substitution par les patients. ....	118
Figure 31 : Avis des pharmaciens sur les risque de L'automédication par les AINS en période de pandémie.....	119

## **LISTE DES TABLEAUX :**

Tableau 1 : Vue d'ensemble des cytokines et de leurs fonctions. ....	16
Tableau 2 : Les effets physiologiques des prostanoides les plus importants du point de vue clinique. ....	30
Tableau 3 : Posologie usuelle de l'acide acétylsalicylique chez l'adulte. ....	42
Tableau 4 : Posologie usuelle de l'Acide Méfénamique chez l'adulte. ....	43
Tableau 5 : Posologies usuelles de Diclofénac et l'aceclofenac chez l'adulte. ....	46
Tableau 6 : Posologies usuelles des AINS dérivés de l'Acide arylpropioniques chez l'adulte. ....	52
Tableau 7 : Posologies usuelles de l'Indométacine et le Sulindac chez l'adulte. ....	56
Tableau 8 : Posologies usuelles des AINS du groupe des Oxicams chez l'adulte. ....	58
Tableau 9 : Posologies usuelles des AINS du groupe des COXIBS chez l'adulte. ....	62
Tableau 10 : Classement des différentes tranches D'age qui pratiquent l'automédication par les AINS. ....	112
Tableau 11 : Classement des différentes raisons d'automédication par les AINS. ....	113
Tableau 12 : Classements des différents anti-inflammatoires non stéroïdiens demandé en automédication. ....	114

# **SOMMAIRE**

<b>INTRODUCTION GENERALE :</b>	<b>1</b>
<b>INFLAMMATION :</b>	<b>4</b>
<b>1 PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFLAMMATION :</b>	<b>5</b>
1.1 DEFINITION :	5
1.2 ÉTIOLOGIE DE L'INFLAMMATION :	5
1.2.1 L'Inflammation induite par des facteurs non infectieux :	5
1.2.2 L'Inflammation induite par des facteurs infectieux :	5
1.3 LES CELLULES EFFECTRICES DE L'INFLAMMATION :	6
1.3.1 Neutrophiles :	6
1.3.2 Les mastocytes :	7
1.3.3 Les Basophiles :	8
1.3.4 Eosinophiles :	8
1.3.5 Les macrophages :	9
1.3.6 Les fibroblastes :	9
1.3.7 Les lymphocytes :	10
1.3.7.1 Les lymphocytes T auxiliaires :	11
1.3.7.2 Lymphocyte T cytotoxique (Natural killer) :	12
1.3.7.3 Les lymphocytes B :	12
1.4 LES MEDiateURS DE L'INFLAMMATION :	12
1.4.1 Les prostaglandines :	12
1.4.2 Cytokines :	15
<b>LYMPHOCYTES T AUXILIAIRES :</b>	<b>16</b>
1.4.3 Les molécules d'adhérence :	17
1.4.3.1 Les sélectines :	18
1.4.3.2 Intégrines :	19
1.5 LES MEDiateURS CIRCULANTS DE L'INFLAMMATION :	21
1.5.1 Le système des kinines :	21
1.5.2 Le système du complément :	21
1.5.3 Le système coagulation – fibrinolyse :	23

1.6	LA RESOLUTION DE L'INFLAMMATION : .....	25
1.7	CONCLUSION : .....	26
	<b>LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS .....</b>	<b>27</b>
	<b>INTRODUCTION : .....</b>	<b>28</b>
<b>2</b>	<b>RAPPEL SUR LES PROSTAGLANDINES : .....</b>	<b>29</b>
<b>3</b>	<b>INDICATIONS THERAPEUTIQUES : .....</b>	<b>31</b>
3.1	INFLAMMATION : .....	31
3.2	DOULEUR : .....	31
3.3	FIEVRE : .....	32
3.4	CARDIOPROTECTION : .....	32
<b>4</b>	<b>DIFFERENCES STRUCTURALES ENTRE LES DEUX COX : .....</b>	<b>33</b>
<b>5</b>	<b>CLASSIFICATION DES DIFFERENTS AINS : .....</b>	<b>35</b>
5.1	CLASSIFICATION DES AINS EN FONCTION DE LEUR STRUCTURE: .....	35
5.2	CLASSIFICATION DES AINS EN FONCTION DE LEURS SELECTIVITES.....	38
5.3	CLASSIFICATION DES AINS SUR LA BASE DE LEUR DEMI-VIE PLASMATIQUE (T <sup>1/2</sup> ) :	39
5.4	LES DIVERS DEGRES D'INHIBITION PHARMACODYNAMIQUE DES AINS : .....	39
<b>6</b>	<b>CLASSIFICATION DES AINS SELON LEUR STRUCTURE CHIMIQUE :41</b>	
6.1	ACIDES ARYLCARBOXYLIQUES ET APPARENTES : .....	41
6.1.1	Acide acétylsalicylique : .....	41
6.2	LES FENAMATES : .....	42
6.2.1	L'acide méfénamique : .....	42
6.3	ACIDES ARYLACETIQUES ET HETEROARYLACETIQUES : .....	44
6.3.1	Dérivé de l'acide 2-arylacétique : .....	44
6.3.1.1	Diclofénac : .....	44
6.3.1.2	L'Acéclofenac : .....	45
6.3.2	Acides arylpropioniques : .....	47
6.3.2.1	Ibuprofène : .....	47
6.3.2.2	Naproxène : .....	49

6.3.2.3	Kétoprofène :	50
6.3.2.4	L'acide tiaprofenique :	51
6.4	ACIDES INDOLACETIQUES ET DERIVES :	52
6.4.1	Indométacine :	53
6.4.2	La nabumétone :	54
6.4.3	Le Sulindac :	55
6.5	LES DERIVES SULFONES:	56
6.5.1	Piroxicam et Ténoxicam :	56
6.5.2	Le Meloxicam :	57
6.6	LES COXIBS:	59
6.6.1	Celecoxib :	59
6.6.2	Etoricoxib :	60
6.6.3	Parecoxib :	61
6.7	AUTRES INHIBITEURS PRÉFÉRENTIELS DE LA COX-2 :	63
6.7.1	Nimésulide :	63
<b>7</b>	<b>PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES :</b>	<b>64</b>
7.1	TOXICITE RENALE:	64
7.1.1	Effets des AINS sur la Filtration glomérulaire :	65
7.1.2	Insuffisance rénale aiguë :	65
7.1.3	Nécrose papillaire rénale :	66
7.1.4	Néphrite interstitielle aiguë :	66
7.1.5	Rétention des électrolytes et des liquides:	67
7.1.6	Insuffisance rénale chronique :	68
7.2	TOXICITE GASTRODUODENALE :	68
7.3	TOXICITE CARDIOVASCULAIRE :	71
7.4	REACTION D'HYPERSENSIBILITE :	72
7.4.1	Classification des réactions d'hypersensibilité aux AINS :	73
7.4.1.1	Hypersensibilité croisée :	73
7.4.1.1.1	Exacerbation des maladies respiratoires par les AINS :	73

7.4.1.1.2	Exacerbation des maladies cutanées par les AINS : .....	74
7.4.1.1.3	Urticaire et œdème de Quincke induits par les AINS : .....	74
7.4.1.2	Hypersensibilité selective : .....	75
7.4.1.2.1	Urticaire et anaphylaxie induits par les AINS.....	75
7.4.1.2.2	Réactions d'hypersensibilité retardée induits par les AINS .....	75
7.5	HEPATOTOXICITE : .....	76
7.6	AUTRES EFFETS INDESIRABLES : .....	76
<b>8</b>	<b>CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>77</b>
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES : .....</b>	<b>77</b>
9.1	ASSOCIATION DECONSEILLEE : .....	78
9.1.1	AINS et aspirine à faible dose : .....	78
9.1.2	ANTICOAGULANTS ORAUX : .....	78
9.1.3	METHOTREXATE : .....	78
9.1.4	LITHIUM : .....	79
9.2	A PRENDRE EN COMPTE .....	79
9.2.1	Médicaments antihypertenseurs : .....	79
9.2.2	INHIBITEURS SÉLECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SÉROTONINE (ISRS) : 79	
9.2.3	GLUCOCORTICOÏDES (SAUF HYDROCORTISONE) .....	80
9.3	PRECAUTION D'EMPLOI.....	80
9.3.1	CICLOSPORINE .....	80
	<b>MALADIE A CORONAVIRUS COVID-19 .....</b>	<b>81</b>
	<b>INTRODUCTION : .....</b>	<b>82</b>
<b>2</b>	<b>MECANISME INFECTIEUX : .....</b>	<b>83</b>
<b>3</b>	<b>PHYSIOPATHOLOGIE : .....</b>	<b>85</b>
<b>4</b>	<b>TRANSMISSION DE SARS-COV-2.....</b>	<b>86</b>
4.1	TRANSMISSION EN ESPACE FERMEE : .....	87
<b>5</b>	<b>MANIFESTATIONS CLINIQUES .....</b>	<b>89</b>
5.1	PERIODE D'INCUBATION : .....	89

5.2	SYMPTOMES :	90
5.3	MANIFESTATION THROMBOEMBOLIQUE :	90
5.4	MANIFESTATIONS CARDIOVASCULAIRES :	91
5.5	MANIFESTATIONS RENAL ET HEPATIQUE :	92
<b>6</b>	<b>DIAGNOSTIQUE :</b>	<b>93</b>
6.1	PRELEVEMENT D'ECHANTILLONS.....	93
6.2	LES DIFFERENTES METHODES DE DEPISTAGE :	94
6.2.1	RT-PCR :	94
6.2.2	Radiologie :	96
6.2.3	La sérologie :	98
<b>7</b>	<b>LES PARAMETRES BIOLOGIQUES DES PATIENTS INFECTES PAR LE SARS-COV-2 :</b>	<b>101</b>
<b>8</b>	<b>LES COMORBIDITES :</b>	<b>102</b>
8.1	DIABETE :	102
8.2	LA BRONCHOPNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE (BPCO).....	102
8.3	HYPERTENSION :	103
8.4	LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES (CVD) :	103
<b>9</b>	<b>PREVENTION :</b>	<b>104</b>
<b>10</b>	<b>CONCLUSION :</b>	<b>105</b>
	<b>ENQUETE SUR L'AUTOMEDICATION PAR LES AINS EN PERIODE COVID-19 .....</b>	<b>106</b>
	<b>MÉTHODOLOGIE DE L'ENQUÊTE.....</b>	<b>107</b>
1.0	INTRODUCTION :	107
1.1	OBJECTIFS :	108
1.2	MATERIELS ET METHODES :	108
1.2.1	-Type de l'étude :	108
1.2.2	Période de l'étude :	108
1.2.3	Population cible :	108
1.2.4	Méthodes de collecte de donnée :	109

1.2.5 Considérations éthiques : .....	109
1.3 RESULTATS : .....	110
1.4 DISCUSSION : .....	120
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>125</b>
<b>RESUMES .....</b>	<b>127</b>
<b>ANNEXE.....</b>	<b>131</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>135</b>

# *Introduction générale :*

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont les médicaments les plus couramment utilisés dans le monde en raison de leurs propriétés antipyrétiques, analgésiques et anti-inflammatoires. Ils sont indiqués pour diverses raisons, notamment les douleurs ostéo-musculaires, les troubles rhumatologiques et la traumatologie, bien que leur utilisation se soit considérablement développée ces dernières années. Le mauvais profil de sécurité de ces médicaments, en particulier chez les personnes âgées, a entraîné une baisse de leur prescription pendant plusieurs décennies, mais leur position de médicament facultatif sur ordonnance ou en vente libre a entraîné une recrudescence de leur utilisation pour la fièvre et les douleurs non rhumatismales.(1)

Bien que les AINS puissent offrir une analgésie substantielle aux personnes souffrant de fièvre et de grippe, ils sont associés à un certain nombre de dangers, notamment un trouble cardiovasculaire, des saignements gastro-intestinaux et des lésions rénales. Plusieurs études épidémiologiques ont révélé que l'utilisation d'AINS (en particulier l'ibuprofène) en cas d'infection cutanée chez les patients atteints de varicelle pouvait augmenter le risque de fasciite nécrosante. En conséquence, la France a déconseillé en 2004 l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en cas de varicelle.(1)

En 2015, les Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) français ont recueilli et analysé un nombre important d'observations cliniques d'infections bactériennes graves, parfois mortelles, chez des patients ayant pris un AINS pour traiter une fièvre ou une douleur liée à une infection bactérienne. Un nouveau rapport présenté en 2016 a entraîné l'apparition d'un signal d'alerte d'infections pulmonaires graves. En 2018, de nouveaux rapports d'événements indésirables majeurs ont suscité un troisième rapport de pharmacovigilance axé sur les complications bactériennes graves avec l'ibuprofène et le kétoprofène, deux médicaments utilisés pour traiter la fièvre ou les douleurs non rhumatismales. Suite à cela, l'accent a été mis sur la nécessité de privilégier l'utilisation du paracétamol en cas de douleur ou de fièvre, notamment en cas d'infection bactérienne bénigne. L'ANSM a proposé en mai 2019 une relation entre l'utilisation de certains AINS et l'aggravation de certaines infections bactériennes.(1)

En raison de l'émergence de la pandémie mondiale actuelle de coronavirus 2019 (COVID-19) causée par la propagation du SARS COV -2, des questions ont été soulevées concernant la sécurité des AINS pendant cette période.

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'automédication par les AINS pendant cette période de COVID-19. Le présent travail sera divisé en deux parties.

La première partie comportera une revue générale de la littérature sur l'inflammation, ainsi qu'une bibliographie sur les AINS et une bibliographie sur le virus SARS cov-2.

La deuxième partie sera consacrée à l'étude du phénomène de l'automédication des AINS à travers une enquête.

# *Inflammation*

# **1 PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFLAMMATION :**

## **1.1 Définition :**

L'inflammation est la réponse du système immunitaire à des stimuli nocifs, tels que les agents pathogènes, les cellules endommagées, les composés toxiques ou l'irradiation, Elle se caractérise par une rougeur, un gonflement, une chaleur, une douleur et une perte de fonction tissulaire.(2)

## **1.2 Étiologie de l'inflammation :**

### **1.2.1 L'Inflammation induite par des facteurs non infectieux :**

L'inflammation peut être provoquée par les atteintes physiques suivantes :

- Une agression Physique : brûlure, engelure, blessure, traumatisme.
- Une conséquence d'agressions chimiques, provoquées par des Produits chimiques : toxines, alcool, produits chimiques irritants.
- Une réponse au cellules biologiques endommagées.(2)

### **1.2.2 L'Inflammation induite par des facteurs infectieux :**

L'inflammation est en premier lieux une réaction de défense de l'organisme contre Les envahisseurs pathogènes tels que les bactéries, virus et autres micro-organismes.(2)

## **1.3 Les cellules effectrices de l'inflammation :**

### **1.3.1 Neutrophiles :**

Les neutrophiles sont la première ligne de défense de l'organisme, L'activation des neutrophiles est facilitée par des chimioattractants tels que les médiateurs lipidiques (par exemple, le leucotriène B 4 [LTB 4]) et le facteur d'activation plaquettaire(PAF),Le produit de scission du complément C5a, et Les chimiokines IL-8 , MIP-2.(3)

Les neutrophiles doivent se fixer sur l'endothélium activé par plusieurs interactions impliquant des molécules d'adhésion et leurs récepteurs (roulement et adhésion). Après avoir traversé les canaux post capillaires (Diapédèse), Les neutrophiles migrent vers les sites d'inflammation où ils reconnaissent leur cible, puis éliminent les infections tant intracellulaires qu'extracellulaires.

Les germes sont phagocytés par les neutrophiles, Une fois dans le phagosome, les bactéries sont détruites par des dérivé réactives de l'oxygène (ROS) ou des protéines antibactériennes (cathepsines, défensines, lactoferrine et lysozyme). Les protéines antibactériennes sont libérées des granules neutrophiles dans les phagosomes ou dans l'environnement extracellulaire, en fonction de l'agent pathogène. Les bactéries extracellulaires peuvent également être éliminées en libérant des trappes extracellulaires des neutrophiles hautement activés (NETs). Les NETs sont constitués d'un noyau d'ADN auquel sont attachés des histones, des protéines (comme la lactoferrine et les cathepsines) et des enzymes (comme la myéloperoxydase et l'élastase),Les NETs immobilisent les agents pathogènes, empêchant leur dissémination , facilitant une phagocytose efficace.(4)

### 1.3.2 Les mastocytes :

Les mastocytes sont des cellules effectrices hématopoïétiques agissent en tant que sentinelles qui détectent les agents pathogènes et déclenchent une réponse immunitaire métabolique capable de produire un large éventail de médiateurs inflammatoires et immunomodulateurs par exemple : histamine, PGD<sub>2</sub>, TNF- $\alpha$  et Cystéinyl-leucotriènes.(5)

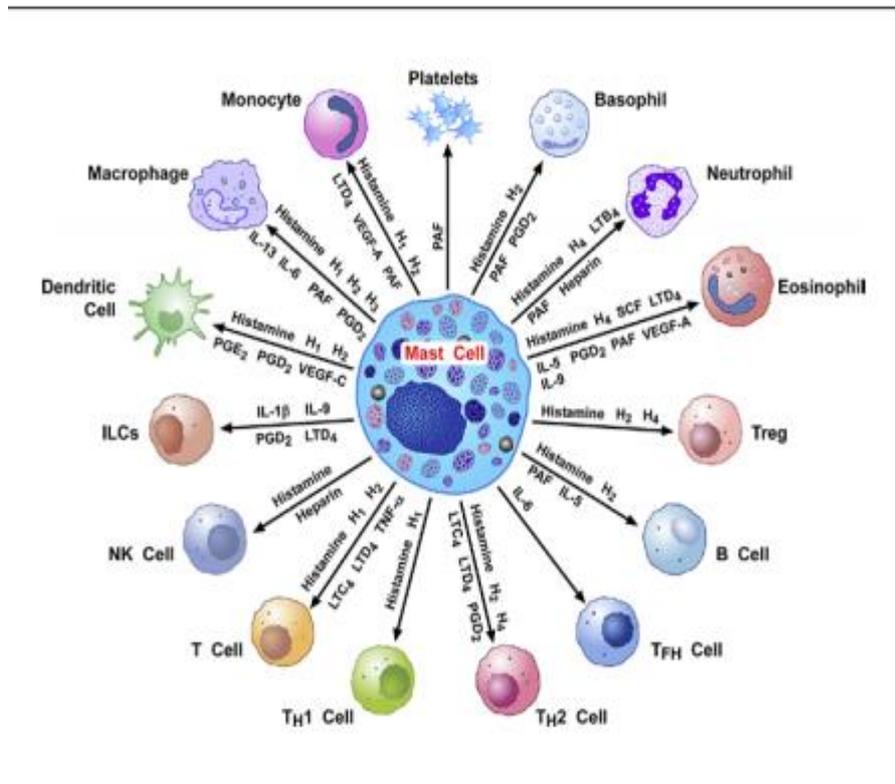


Figure 1 : Illustration de manière schématique la constellation des interactions entre les mastocytes et presque toutes les cellules immunitaires.(5)

### **1.3.3 Les Basophiles :**

Les basophiles sanguins et les mastocytes tissulaires partagent plusieurs caractéristiques, notamment l'expression en surface du récepteur IgE de haute affinité (FcRI), la présence de granules basophiles dans le cytoplasme et la libération d'importants médiateurs chimiques communs jouant un rôle effecteur dans les maladies parasitaires et allergiques.

Plusieurs substances chimiques inflammatoires puissantes sont identifiées, notamment les suivants :

- L'histamine, le médiateur le plus connu libéré par les basophiles, est présent préformé dans des granules cytoplasmiques, et rapidement libérée en réponse à des stimuli qui induisent la dégranulation.
- Médiateurs lipidiques fraîchement synthétisés lors de l'activation cellulaire : le leucotriène C4 (LTC4) et le facteur d'activation des plaquettes (PAF).
- La principale cytokine produite par les basophiles est l'interleukin-4 (IL-4) en réponse à une stimulation à la fois par le récepteur IgE de haute affinité (FcRI) et par des stimuli indépendants des IgE, tels que le fragment C du complément (C3a et C5a).

Tous ces substances jouent un rôle crucial dans l'initiation, l'entretien et la résolution des inflammations, en particulier celle des maladies allergiques.(6)

### **1.3.4 Eosinophiles :**

Les éosinophiles sont des leucocytes multifonctionnels qui participent à l'initiation et à la propagation des réponses inflammatoires, leur fonction n'est pas certaine mais leur présence au niveau de la surface des muqueuses comme le tractus gastro-intestinal, chez l'hôte sain suggère un rôle protecteur.(7)

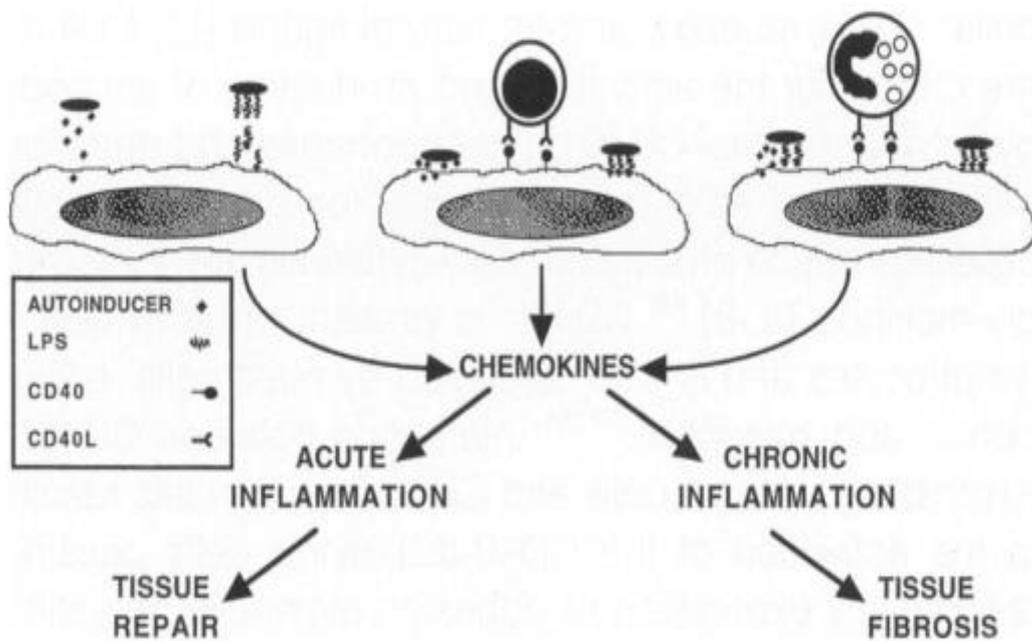
Ainsi Leur nombre accru dans les états pathologiques soutient un rôle dans la pathogénèse des allergies et des maladies.(8)

### **1.3.5 Les macrophages :**

Les macrophages sont des leucocytes majeurs originaires de la moelle osseuse impliqué dans l'orchestration des réponses inflammatoires, dans le cadre de la défense de l'hôte, les macrophages répondent fonctionnellement de manière séquentielle : recrutement actif des cellules vers le site d'infection, détection des micro-organismes, phagocytose et destruction des bactéries ingérées. En outre, les macrophages produisent des molécules biologiquement actives qui jouent de nombreux rôles importants dans les réponses immunitaires innées et adaptatives.(9)

### **1.3.6 Les fibroblastes :**

Les fibroblastes peuvent être soumis à divers stimuli inflammatoires comme les produits cellulaires bactériens tels que le lipopolysaccharide (*LPS*) qui sont reconnus comme de puissants inducteurs de chimiokines dans les fibroblastes d'autre part Les lymphocytes T infiltrés peuvent activer les fibroblastes par le biais des interactions entre le ligand CD40 et le CD40. Ce système d'alerte précoce en déclenchant le recrutement des cellules hématopoïétiques professionnelles (lymphocytes T, macrophages et granulocytes) une inflammation aiguë ou chronique peut se produire, avec soit la réparation ou la fibrose des tissus.(10)



**Figure 2 : Activation des fibroblastes par des produits bactériens et par les lymphocytes T.(10)**

### 1.3.7 Les lymphocytes :

Les lymphocytes sont un type des leucocytes et sont indispensables à la défense de l'organisme contre les infections et les substances étrangères. Leur fluctuation par rapport à une fourchette normale est utilisée comme un indicateur de maladie, une déficience immunitaire entraîne une réduction du nombre de lymphocytes dans le sang, tandis qu'une infection ou une allergie entraîne une augmentation. Bien que les lymphocytes aient un large éventail de rôles, ils proviennent tous d'une cellule souche hématopoïétique commune.

On distingue :

- Les lymphocytes T auxiliaires.
- Lymphocyte T cytotoxique (Natural killer).
- Les lymphocytes B.

### **1.3.7.1 Les lymphocytes T auxiliaires :**

Lymphocytes T auxiliaires peuvent se différencier en :

Cellules effectrices T h 1, En vertu des cytokines qu'elles sécrètent (IFN- $\gamma$ , TNF, IL-2), sont très efficaces pour promouvoir l'immunité à médiation cellulaire. Les cytokines qu'elles produisent aident à activer les macrophages et les cellules NK, et favorisent la survie des lymphocytes T cytotoxiques. Ces fonctions rendent les Lymphocytes T h 1 importantes pour l'élimination des agents pathogènes intracellulaires comme les virus. Les cytokines T h 1 induisent également le changement de classe des anticorps dans les lymphocytes B. Cependant, une réponse T h 1 excessive est fréquemment associée à l'immunopathologie.

-Les Lymphocytes T h 2 ont une fonction très différente ; en produisant des cytokines telles que l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13, ils contribuent à l'activation des éosinophiles et des mastocytes.

Les Lymphocytes T h 17 activées produisant l'IL-17, l'IL-21 et l'IL-22 sont également importantes dans la défense de l'hôte contre l'infection, en particulier contre les bactéries extracellulaires, car les cytokines tel que l'IL-17 recrutent efficacement les neutrophiles au site de l'inflammation. Une fois encore, les Lymphocytes T h 17 possède des propriétés pro-inflammatoires et, comme les Lymphocytes T h 1, elles jouent un rôle dans la pathogenèse de l'auto-agression.(11)

### **1.3.7.2 Lymphocyte T cytotoxique (Natural killer)**

Les cellules NK sont capables d'identifier et d'éliminer les cellules tumorales en repérant la présence du CMH-I, qui se traduit généralement par une sous-expression du CMH de classe 1, de la même manière, les protéines virales sont présentées aux lymphocytes T cytotoxiques par les molécules du CMH de classe I, qui reconnaissent la cellule infectée et induisent l'apoptose.(12)

### **1.3.7.3 Les lymphocytes B :**

Tous les lymphocytes B naïfs expriment des IgM et des IgD, Cependant des antigènes différents nécessitent des réponses distinctes. Les Lymphocytes T auxiliaires activées remplissent un certain nombre de fonctions, dont l'une consiste de favoriser la production d'immunoglobulines et le changement de classe dans les lymphocytes B.

L'une des plus essentielles de ces interactions est la liaison de ligand CD40 sur les Lymphocytes T activées à CD40 sur les lymphocytes B. Cette liaison favorise la prolifération des lymphocytes B et pousse le lymphocyte B à se différencier de manière terminale en un plasmocyte qui sécrète de grandes quantités d'immunoglobulines (IgG, IgA ou IgE) contribuant à la neutralisation directe des agents pathogènes.(13)

## **1.4 Les médiateurs de l'inflammation :**

### **1.4.1 Les prostaglandines :**

Les prostaglandines sont des médiateurs lipidiques qui jouent un rôle dans diverses fonctions biologiques, notamment l'homéostasie et l'inflammation. Elles ne sont pas stockées, mais sont fabriquées à partir de l'acide arachidonique libéré de la membrane cellulaire lorsque les cellules sont exposées à des dommages mécaniques, des cytokines, des facteurs de croissance et d'autres stimuli. Diverses enzymes gèrent méticuleusement les niveaux cellulaires d'acide arachidonique, le maintenant estérifié jusqu'à ce qu'il soit mobilisé par les phospholipases (PLA2).(14)

L'acide arachidonique libre est converti en prostaglandine H<sub>2</sub> par l'enzyme cyclooxygénase (COX). Il existe deux iso-enzymes de la cyclo-oxygénase (COX) : la cox-1 et la cox2.

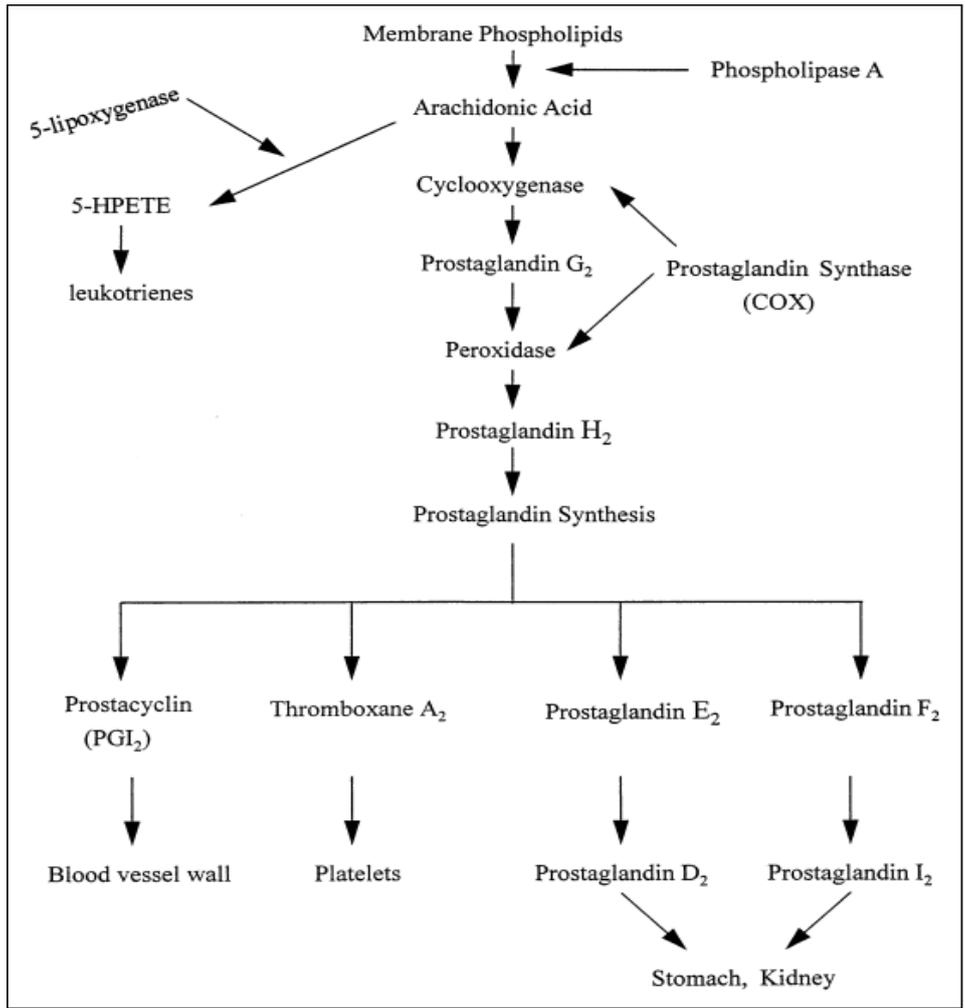
La COX-1 est présente dans pratiquement tous les tissus et n'est pas affectée par les stimuli inflammatoires, mais la COX-2 n'est pas présente dans la plupart des tissus jusqu'à ce qu'elle soit induit par divers stimuli.(15)

Les prostanoïdes, qui sont produits par la cyclo-oxygénase, sont impliqués dans une variété de tâches physiologiques, y compris la régulation de l'agrégation plaquettaire : le TXA<sub>2</sub> induit l'agrégation des plaquettes, tandis que la PG I<sub>2</sub> possède des capacités antiagrégants plaquettaire. La prostaglandine H et la prostaglandine E<sub>2</sub> inhibent la sécrétion d'acide gastrique, maintiennent une influence vasodilatatrice constante sur les artères et les veines de la muqueuse gastrique, et provoquent la formation d'un mucus visqueux qui agit comme une barrière protectrice dans le système gastro-intestinal.

Les prostaglandines vasodilatatrices (PG H, PG E<sub>2</sub> et PG D<sub>2</sub>) contribuent à dilater les lits vasculaires rénaux, à améliorer la perfusion des organes, à réguler le flux sanguin rénal et à réduire la résistance vasculaire dans le rein.

En outre, les prostaglandines (PG E<sub>2</sub> et prostaglandine b) contribuent à la rougeur, à l'augmentation du flux sanguin et à l'exsudation du plasma dans la zone d'inflammation entraînant un œdème, en augmentant la perméabilité vasculaire et en renforçant l'action d'autres médiateurs inflammatoires tels que la kinine, la sérotonine et l'histamine.

De même, la prostaglandine E<sub>2</sub> agit sur les neurones du réseau thermorégulateur hypothalamique, provoquant une augmentation de la température corporelle.(16)



**Figure 3 : Illustration des différentes prostaglandines produite par la cyclo-oxygénase à partir de l'Acide arachidonique et Leurs rôles respectifs.(17)**

### **1.4.2 Cytokines :**

Les médiateurs produits au cours des réponses inflammatoires Dictent le type de réponse, ainsi les cytokines produites par de nombreux types de cellules (les monocytes, les macrophages et les lymphocytes) sont responsables de la communication intercellulaire qui facilite la reconnaissance initiale de l'infection ou des dommages cellulaires.

Ces signaux communiquent ensuite avec les tissus lymphoïdes primaires (thymus et moelle osseuse) pour mobiliser les cellules inflammatoires dans la circulation sanguine. Et orchestrent l'adhésion des leucocytes à l'endothélium vasculaire.(18)

Tableau 1 : Vue d'ensemble des cytokines et de leurs fonctions.(2)

<b>Cytokine</b>	<b>Principales sources</b>	<b>Fonction</b>
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	Macrophages, monocytes	Pro-inflammation, proliférations, apoptoses, différenciations, Anti-inflammation, prolifération des <i>lymphocytes T</i> et B, différenciation des lymphocytes B
<b>IL-4</b>	<b>lymphocytes T auxiliaires</b>	Anti-inflammation, prolifération des lymphocytes T et B, différenciation des <b>lymphocytes B</b>
<b>IL-6</b>	Macrophages, <i>lymphocytes T auxiliaires</i> , adipocyte	Pro-inflammation, différenciation, cytokine production
<b>IL-8</b>	Macrophages, cellules épithéliales, les cellules endothéliales	Pro-inflammation, chimiotaxie, angiogénèse
<b>IL-10</b>	Monocytes, <i>lymphocytes T</i> , <i>lymphocytes B</i>	Anti-inflammation, inhibition des cytokines pro-inflammatoires.
<b>IL-12</b>	Cellules dendritiques, macrophages, neutrophiles	Pro-inflammation, différenciation cellulaire, activation des lymphocytes NK.
<b>IL-11</b>	Fibroblastes, neurones, cellules épithéliales	Anti-inflammation, différenciation, induit la phase aiguë
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Macrophages, Lymphocytes NK, lymphocytes CD4+, adipocyte	Pro-inflammation, production de cytokines, prolifération cellulaire, apoptose, anti-infectieux
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Lymphocytes T, Lymphocytes NK	Pro-inflammation, immunité innée, adaptative, antivirale
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	Macrophages, lymphocytes T	Anti-inflammation, inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires

La production de cytokines pro-inflammatoires, notamment IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, Ce phénomène est connu sous le nom de réponse de phase aiguë et se caractérise par de la fièvre, une augmentation de la perméabilité vasculaire, des œdèmes et une augmentation des niveaux de molécules d'adhésion sur l'épithélium vasculaire. Ces cytokines précoces créent une cascade d'amplification connue sous le nom de "tempête de cytokines.

Ces mécanismes permettent d'éliminer, ou du moins de limiter, les infections pendant qu'une réponse immunitaire adaptative plus efficace se développe. Cette activité inflammatoire intense est suivie d'une régulation négative compensatoire de l'inflammation. En inhibant les Lymphocytes Th1 et la libération de cytokines, la cytokine anti-inflammatoire IL-10 joue un rôle essentiel dans la modulation de l'état inflammatoire. La dérégulation de l'état hautement inflammatoire peut être causée par divers traitements, des agents pathogènes tels que le SARS-CoV-2, des cancers et des maladies auto-immunes, qui peuvent tous conduire au sepsis. Le SRIS (syndrome de réponse inflammatoire systémique) est un état inflammatoire potentiellement mortel.(19)

### **1.4.3 Les molécules d'adhérence :**

Les leucocytes et les cellules endothéliales interagissent par le biais des molécules d'adhésion au cours de la réponse inflammatoire, des niveaux excessifs de ligands exprimés à la surface des cellules déclenchent une série complexe d'événements qui perpétuent la réponse inflammatoire. Les cellules inflammatoires et les autres cellules endothéliales, immunitaires et de la matrice extracellulaire continuent d'interagir, ce qui entraîne une rémission ou une inflammation chronique. ce processus est mené par l'intermédiaire des sélectines, des intégrines et d'autres molécules d'adhésion.(20)

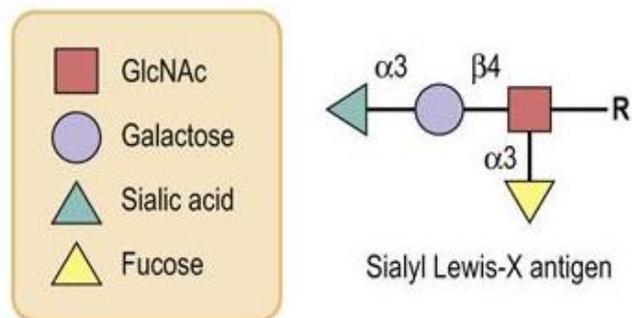
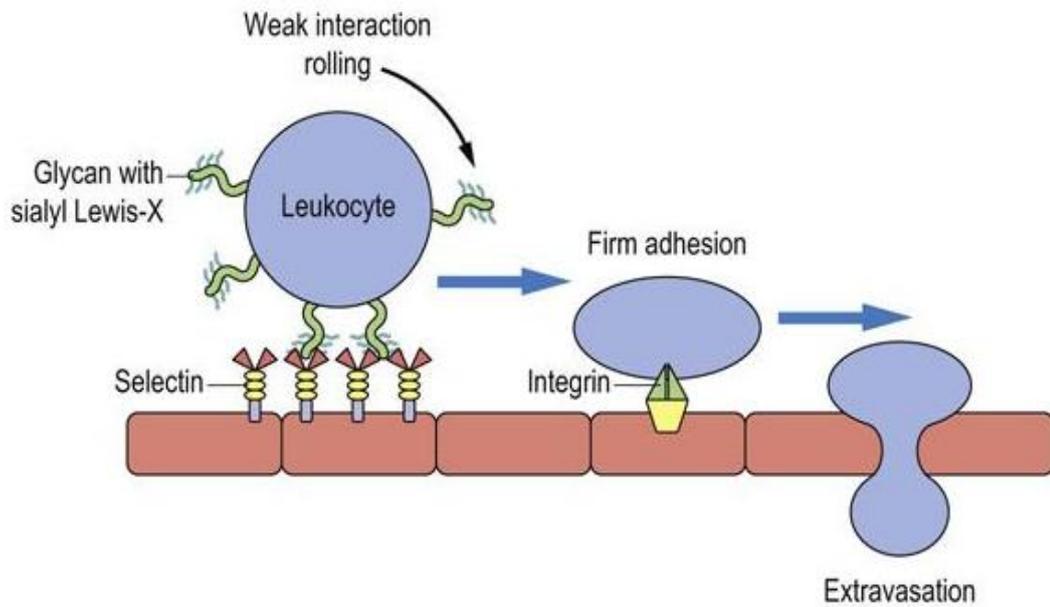
### **1.4.3.1 Les sélectines :**

Les sélectines sont des protéines de surface exprimées sur les leucocytes (L-sélectine), les cellules endothéliales (P-sélectine, E-sélectine) et les plaquettes (P-sélectine). Les sélectines sont structurellement identiques et se fixent à l'élément tétrasaccharidesialyl-Lewis X (sLEx) à la surface des cellules ; le ligand le plus abondant de la sélectine est le ligand de la glycoprotéine P-sélectine-1 (PSGL-1).

En se fixant à des molécules de type mucine appelées adressines sur l'endothélium vasculaire, la L-sélectine initie la connexion entre les leucocytes et les cellules endothéliales et agit comme un récepteur d'origine pour les lymphocytes, La sélectine P est localisée dans les granules liés à la membrane des cellules endothéliales et dans les granules alpha des plaquettes. Elle est rapidement exprimée après la dégranulation des mastocytes. La sélectine P facilite les interactions entre les leucocyte polymorphonucléaire, les plaquettes et les cellules endothéliales et joue un rôle important dans la formation et la dégradation des caillots. L'expression de la sélectine E facilite la liaison des leucocytes aux sites d'inflammation et régulée à la hausse dans la phase aiguë de la réponse inflammatoire par les cytokines et les produits de la paroi cellulaire bactérienne tels que le lipopolysaccharide (LPS), Agissant de manière spécifique aux tissus, les sélectines permettent la capture et l'attachement des cellules immunitaires à l'endothélium des parois vasculaires. Il s'ensuit une séquence coordonnée de liaison et de libération entre les sélectines et les récepteurs de la surface cellulaire pour faciliter le roulement vers le site de l'inflammation.(21,20)

### **1.4.3.2 Intégrines :**

Les intégrines sont une famille de molécules largement exprimées qui médient l'interaction cellule-cellule et les interactions entre les cellules et la matrice extracellulaire et facilitent la migration des leucocytes à travers le système vasculaire vers les sites de blessure et d'inflammation. Les intégrines se distinguent par leur capacité à passer d'un état de conformation à une autre. L'état de conformation est essentiel pour déterminer la liaison aux ligands, car à l'état inactif, les intégrines sont incapables de lier un ligand. Les voies médiées par les sélectines et les cytokines/chémokines peuvent induire l'activation des intégrines. Lorsqu'elles sont pleinement activées, les intégrines assurent la médiation de l'adhésion ferme des cellules immunitaires aux récepteurs de l'endothélium, suivie des modifications post-arrêt nécessaires à la transmigration des cellules du sang vers les tissus environnants. L'intégrine leucocytaire (LFA-1) se lie à l'ICAM-1 sur les cellules endothéliales et dirige les lymphocytes vers les tissus cibles pendant l'inflammation et favorise les interactions cellule-cellule pendant la cytotoxicité médiée par les cellules NK (natural killer) ou les lymphocytes T cytotoxiques (CTL). De même, Mac-1 est importante pour l'adhésion des monocytes aux cellules endothéliales et sert également de récepteur du complément pour renforcer la phagocytose des cellules ou des bactéries opsonisées. Les antigènes d'activation tardifs (VLA) sont des intégrines qui fonctionnent pendant l'inflammation pour lier les cellules immunitaires aux protéines de la matrice extracellulaire (MEC) telles que la fibronectine, le collagène et pour attirer les cellules non immunitaires impliquées dans la construction de la MEC, telles que les fibroblastes.(21,22)



**Figure 4 : Les molécules impliquées dans la cascade d'adhésion des leucocytes conduisant à une extravasation. (23)**

## **1.5 Les médiateurs circulants de l'inflammation :**

### **1.5.1 Le système des kinines :**

Le système kallikréine-kinine (SKK) est un système peptidergique complexe constitué d'enzymes de synthèse appelées kallikréines, de leurs substrats appelés kininogènes et de peptides vasoactifs appelés kinines, L'activité enzymatique des kallikréines tissulaires et plasmatiques sur les kininogènes entraîne la libération de kinines, Le système des kinines est connu pour jouer un rôle important dans la régulation de la pression artérielle systémique. La bradykinine (BK) est le membre le plus important de la famille des kinines, avec des effets vasodilatateurs et la capacité de réduire la résistance vasculaire périphérique totale, de plus un puissant médiateur implique dans la douleur.(24)

Tous les composants du SKK sont renforcés dans les maladies inflammatoires, ce qui implique qu'ils jouent un rôle dans la pathogenèse de l'hyperalgésie, de l'arthrite, des maladies inflammatoires de l'intestin et de l'asthme.(24)

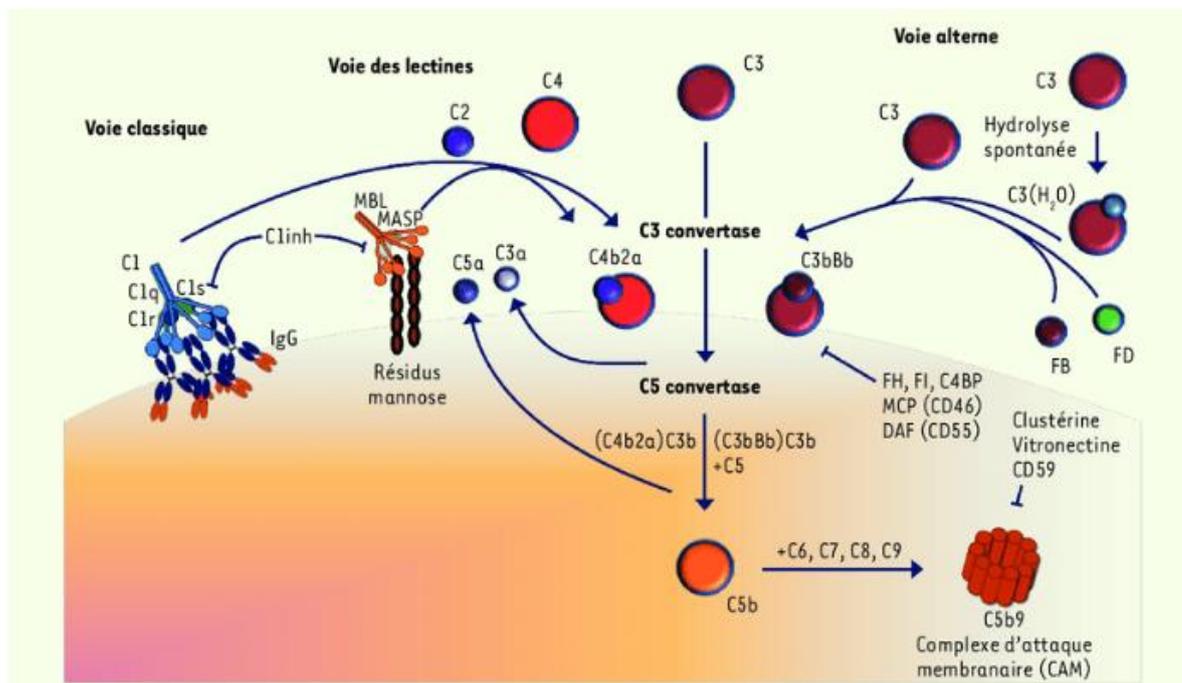
### **1.5.2 Le système du complément**

Le système du complément est une combinaison d'enzymes qui aident l'organisme à répondre à une inflammation aiguë.

Les interactions antigène-anticorps déclenchent l'activation du complément, ce qui entraîne un événement en cascade qui active un autre composant de ce système.

Le système du complément peut être activé en l'absence d'anticorps de deux façons distinctes. Comprend la voie des lectines, la lectine liant le mannose sur les parois cellulaires bactériennes ressemblent structurellement aux protéines C1 qui activent la cascade traditionnelle du complément. Ces lectines peuvent activer le complément en clivant les protéines C2 et C4 de la même manière que les protéines C1, ce qui entraîne le clivage du C3, un processus partagé par les trois voies du complément.

La voie alternative du complément est déclenchée lorsque des protéines de la paroi cellulaire bactérienne, telles que le LPS, se combinent à trois facteurs de déclenchement pour cliver le C3 (facteur d'initiation, facteur B et facteur D). C3 est la protéine du complément la plus répandue impliquée dans chaque voie du processus du complément. Le clivage du C3 entraîne la formation d'un peptide court, le C3a, qui, en combinaison avec le C5a, augmente la perméabilité vasculaire, permettant aux cellules et aux protéines inflammatoires de pénétrer. L'autre produit du clivage, le C3b, se lie aux surfaces des agents pathogènes et aux récepteurs du complément sur les cellules inflammatoires, ce qui renforce l'adhésion cellulaire et la phagocytose. En outre, le C3b se lie aux produits activés des étapes précédentes de la voie classique/lectine (C4b2a) ou de la voie alternative (Bb) pour former la C5 convertase, qui clive la protéine C5 en C5a, le médiateur peptidique le plus puissant de l'inflammation locale, et en C5b, qui déclenche les événements terminaux de la cascade du complément qui aboutissent à la formation du complexe cytolitique d'attaque membranaire (MAC).(20)



**Figure 5 : les trois principales voies d'activation du complément et de formation du complexe d'attaque membranaire.(25)**

### **1.5.3 Le système coagulation – fibrinolyse :**

Le système de coagulation, qui implique deux voies d'activation, les cascades intrinsèques et extrinsèques. La cascade intrinsèque se produit avec l'engagement et l'activation du facteur de Hageman (facteur XII) qui interagit avec les facteurs Va et VIIIa pour convertir le facteur XII en XIIa. Ce dernier, à son tour, active le facteur X, qui convertit directement la prothrombine en thrombine. La thrombine transforme le fibrinogène en fibrine, qui est le principal produit impliqué dans la formation des caillots.

Après une lésion vasculaire, la cascade de coagulation extrinsèque est activée, le facteur tissulaire exposée se lie au facteur VIIa et au calcium pour favoriser la conversion du facteur X en Xa, il y a également conversion de la prothrombine en thrombine et génération de fibrine à partir du fibrinogène. La cascade fibrinolytique est activée par l'activateur urinaire du plasminogène (uPA) et l'Activateur tissulaire du plasminogène (TPA) qui provoquent la conversion du plasminogène en plasmine. La plasmine interagit directement avec la fibrine pour provoquer des produits de dégradation de la fibrine, ce qui entraîne la dégradation des caillots de fibrine lorsqu'ils se forment dans le compartiment intravasculaire.(26)



## 1.6 La résolution de l'inflammation :

La Réponse inflammatoire est étroitement régulée pour éviter que les cascades ne causent des dommages tissulaires importants. Les lipoxines peuvent favoriser activement la résolution en retardant l'entrée de nouveaux neutrophiles dans les sites d'inflammation et en initiant la mort programmée par apoptose. Les granulocytes favorisent le passage des prostaglandines et des leucotriènes dérivés de l'acide arachidonique vers les lipoxines. Ces actions se produisent en tandem avec la synthèse de résolvines et de protectines à partir d'acides gras polyinsaturés oméga-3, ce qui réduit considérablement la durée de l'infiltration des neutrophiles en induisant l'apoptose.

Par conséquent, les macrophages phagocytent les neutrophiles apoptotiques, ce qui entraîne l'élimination des neutrophiles et la libération de cytokines anti-inflammatoires et réparatrices telles que l'IL-4 et l'IL-10, qui inhibent la production de cytokines pro-inflammatoires et agissent comme des facteurs anti-inflammatoires inductibles et puissants qui limitent la réponse inflammatoire aiguë en stabilisant l'I $\kappa$ B $\alpha$ , qui inhibe l'activation du facteur de transcription NF- $\kappa$ B. Enfin, ces cytokines régulatrices inhibent significativement la génération de médiateurs pro-inflammatoires et l'accumulation de leucocytes polymorphonucléaires dans les tissus, ce qui permet de résoudre l'inflammation.(28,29)

D'autre parts Dans plusieurs troubles, la réponse inflammatoire semble être indépendante du facteur initiateur C'est le cas de la polyarthrite rhumatoïde, de l'asthme, des maladies inflammatoires de l'intestin et du psoriasis. Les médicaments anti-inflammatoires classiques ne font que soulager les symptômes et n'ont pas d'effet sur la progression de la maladie, Cela est probablement dû au fait que les programmes de résolution naturelle ont été mis en difficulté dans ces maladies.(28,30)

## **1.7 Conclusion :**

L'inflammation est en définitive une réponse bénéfique de l'hôte à une agression étrangère ou à une lésion tissulaire.

L'inflammation aiguë sert principalement à protéger l'organisme. En cas d'agressivité, les neutrophiles s'activent et entament le processus de lutte contre l'infection. L'équilibre entre la présence de médiateurs et de récepteurs qui exacerbent l'inflammation et qui régissent le retour à la santé normale dicte le déroulement de ce processus, Les lipoxines dérivées de l'acide arachidonique, les résolvines de la série D, les protectines et les marésines jouent toutes un rôle dans la résolution de l'inflammation. Après l'interaction des médiateurs lipidiques avec les récepteurs couplés aux protéines G des cellules immunitaires innées, l'infiltration des leucocytes est stoppée, la perméabilité vasculaire revient à la normale, l'apoptose des polynucléaires neutrophiles se produit et les agents étrangers (bactéries) et les débris nécrotiques sont éliminés du site par les macrophages. Ces événements biologiques doivent avoir lieu pour que l'inflammation ait le but recherché, à savoir la résolution de l'inflammation. Néanmoins. L'hypersensibilité, les troubles auto-immuns et l'inflammation chronique sont autant d'exemples d'inflammations amplifiées et entretenues indéfiniment, sans bénéfice apparent mais avec d'importantes répercussions négatives.(29)

*Les ANTI-  
INFLAMMATOIRES  
NON STEROIDIENS*

## **Introduction :**

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) forment un groupe hétérogène d'acides organiques qui ont des effets analgésiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires et antiplaquettaires. Ils agissent par l'inhibition des enzymes de synthèse des endoperoxydes, également connues sous le nom d'enzymes cyclooxygénases (COX), qui catalysent la conversion en deux étapes de l'acide arachidonique en thromboxane, prostaglandines et prostacyclines

Les AINS représentent l'une des classes de médicaments les plus utilisées dans le monde, principalement utilisés dans la prise en charge des affections rhumatologiques, les AINS sont des médicaments de choix pour le traitement des arthropathies inflammatoires. Cependant, leur utilisation a également été étendue à de nombreux problèmes non rhumatologiques par exemple, dysménorrhée, douleurs d'origines diverses, fièvre néoplasique, migraine, et persistance du canal artériel chez les nourrissons prématurés .(31)

Les effets indésirables de nombreux AINS se sont avérés inacceptables. Au cours des deux dernières décennies, plusieurs AINS ont été retirés du marché en raison d'une toxicité inattendue. Le choix d'un AINS peut être difficile, bien que les caractéristiques physicochimiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des différents anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) soient bien comprises, tout comme leur efficacité, on ne sait pas dans quelle mesure ces AINS sont significatifs dans la balance bénéfices-risques du patient individuel. L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens est limitée en raison des effets indésirables qu'ils peuvent entraîner sur le tractus gastro-intestinal, les reins et le système cardiovasculaire surtout chez les personnes âgées.(32,33)

toutefois La plupart des patients prennent des doses thérapeutiques de ces médicaments pendant une courtes durées et les tolèrent bien .(33)

## 2 RAPPEL SUR LES PROSTAGLANDINES :

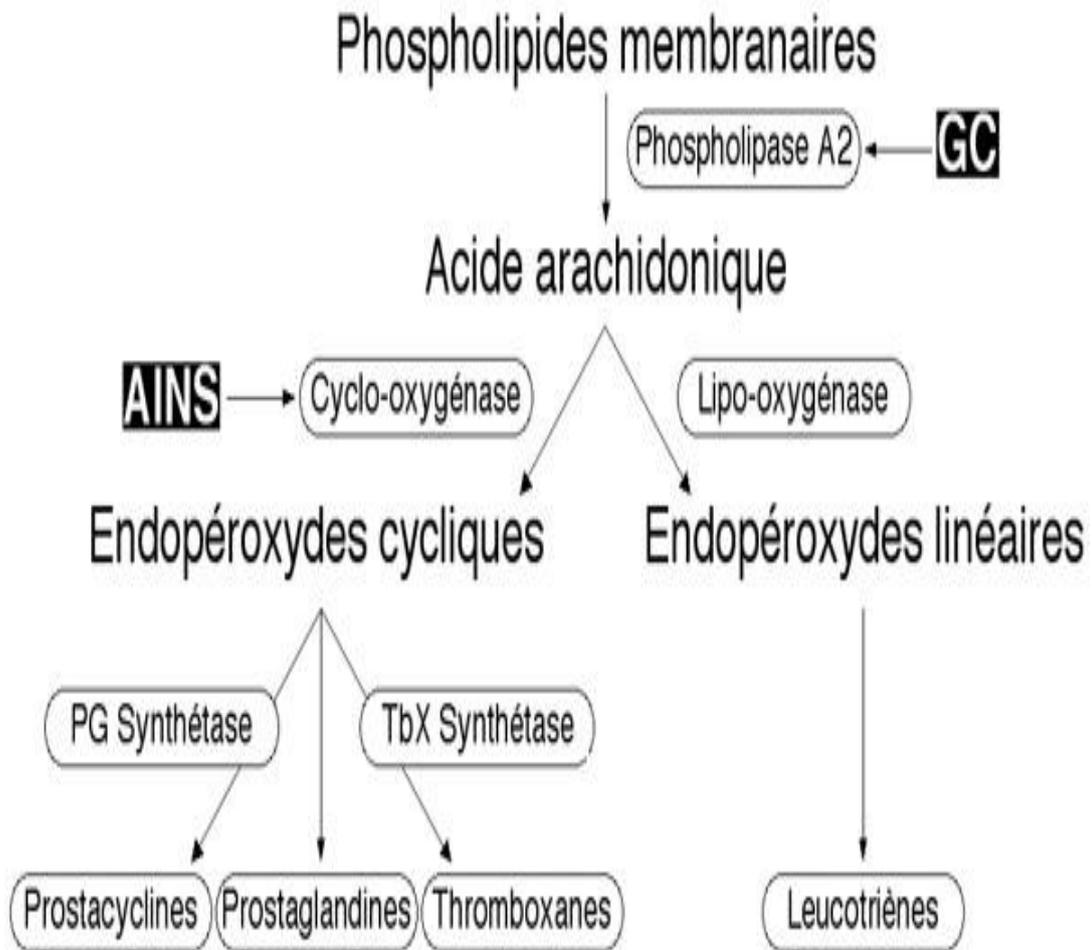


Figure 7 :Résumé du métabolisme de l'acide arachidonique.(34)

Les prostaglandines (PGs) sont des médiateurs essentiels pour plusieurs processus physiologiques, y compris l'homéostasie vasculaire, la thrombose et l'inflammation, la cyclooxygénase est parfois appelée la prostaglandine G/H synthase (PGHS) car elle contient deux parties catalytiques, une cyclooxygénase et une peroxydase.

La cyclooxygénase convertit l'acide arachidonique initialement libéré des membranes cellulaires à l'aide de la phospholipase A2 en intermédiaire instable, la prostaglandine G2 (PGG2), qu'elle catalyse ensuite pour le transformer en prostaglandine H2 (PGH2).

Après la synthèse de la PGH2, d'autres réactions enzymatiques sont nécessaires pour générer les prostanoides actifs. La prostaglandine I2 (PGI2, ou prostacycline) synthase crée la prostacycline, la thromboxane A2 (TxA2) synthase produit le thromboxane, et les prostaglandines D2, E2 et F2 synthases produisent leurs prostaglandines respectives : PGD2, PGE2, et PGF2. La PGI2 et la TxA2 sont très probablement les prostanoides les plus importants dans la régulation de l'homéostasie vasculaire, car ils ont des effets antagonistes sur la fonction plaquettaire.

L'enzyme COX étant l'étape limitant la vitesse de production des prostaglandines, les inhibiteurs de la COX peuvent avoir des effets importants sur l'inflammation, l'homéostasie vasculaire, la thrombose. (35,36)

**Tableau 2 : Les effets physiologiques des prostanoides les plus importants du point de vue clinique. (36)**

<b>Prostanoïde</b>	<b>Physiologiqueffects</b>
<b>Thromboxane A2( TxA2)</b>	-Agrégation plaquettaire, vasoconstriction.
<b>Prostacycline (PGI2)</b>	-Inhibition de l'agrégation des plaquettes, vasodilatation (génération d'oxyde nitrique), hyperalgésie
<b>Prostaglandine E2 (PGE2)</b>	-Inflammation, fuite vasculaire, fièvre, hyperalgésie - Sécrétion de mucus, assuré l'intégrité de la muqueuse dans le tractus gastro-intestinal.

### **3 Indications thérapeutiques :**

#### **3.1 Inflammation :**

Les AINS sont des médicaments antipyrétiques, analgésiques et anti-inflammatoires qui sont indiqués pour traiter la douleur et l'inflammation associées aux maladies musculo-squelettiques, la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrose.(37)

#### **3.2 Douleurs :**

Les récepteurs nociceptifs terminaux périphériques des fibres afférentes primaires sont susceptibles d'être stimulés par un certain nombre de stimuli, notamment la chaleur, les agressions chimiques et la pression. Après une lésion tissulaire, Les cellules non-neuronales sécrètent des médiateurs inflammatoires qui augmentent la sensibilité des nocicepteurs et accentuent la sensation de la douleur. Parmi ces médiateurs, on trouve la bradykinine, des neurotrophines comme Le facteur de croissance nerveuse (NGF) et les prostaglandines. En abaissant le seuil d'activation des nocicepteurs, la PG E2 et la PG I2 induisent une sensibilisation périphérique. L'inversion de la sensibilisation périphérique est considérée comme la base du mécanisme de l'activité analgésique des AINS. L'activité des AINS peut également être exercée dans le cerveau et la moelle épinière par l'inhibition de la COX 1 et la COX 2 impliquées dans la synthèse des PGs en réponse à des stimuli douloureux. Les AINS sont efficaces dans le traitement des douleurs inflammatoires légères à modérées. Bien que leur efficacité soit généralement inférieure à celle des opioïdes, les AINS ne présentent pas les effets indésirables des opiacés sur le SNC. Le traitement des douleurs menstruelles par les AINS sont considérés comme un traitement de première intention, parce qu'ils réduisent la libération des PGs par l'endomètre pendant les menstruations qui représente la cause principale des symptômes de la dysménorrhée primaire (douleurs). Les AINS sont également largement utilisés dans le traitement des épisodes migraineux.(38–40)

### **3.3 La Fièvre :**

L'hypothalamus régule le point repère auquel la température corporelle est maintenue. Ce point de repère est élevé en cas de fièvre, reflétant une infection, ou résultant d'une lésion tissulaire, d'une inflammation ou d'une maladie. Ces conditions favorisent toutes la formation de cytokines telles que l'IL-1 $\beta$ , qui agissent comme des pyrogènes endogènes. Il agit en induisant la synthèse de la PG E2, qui est le médiateur de la phase tardive de la fièvre. Les AINS suppriment cette réponse en inhibant la synthèse de PG E2 dépendante de la COX-2, Les AINS abaissent la fièvre dans la majorité des cas.(41)

### **3.4 Cardioprotection :**

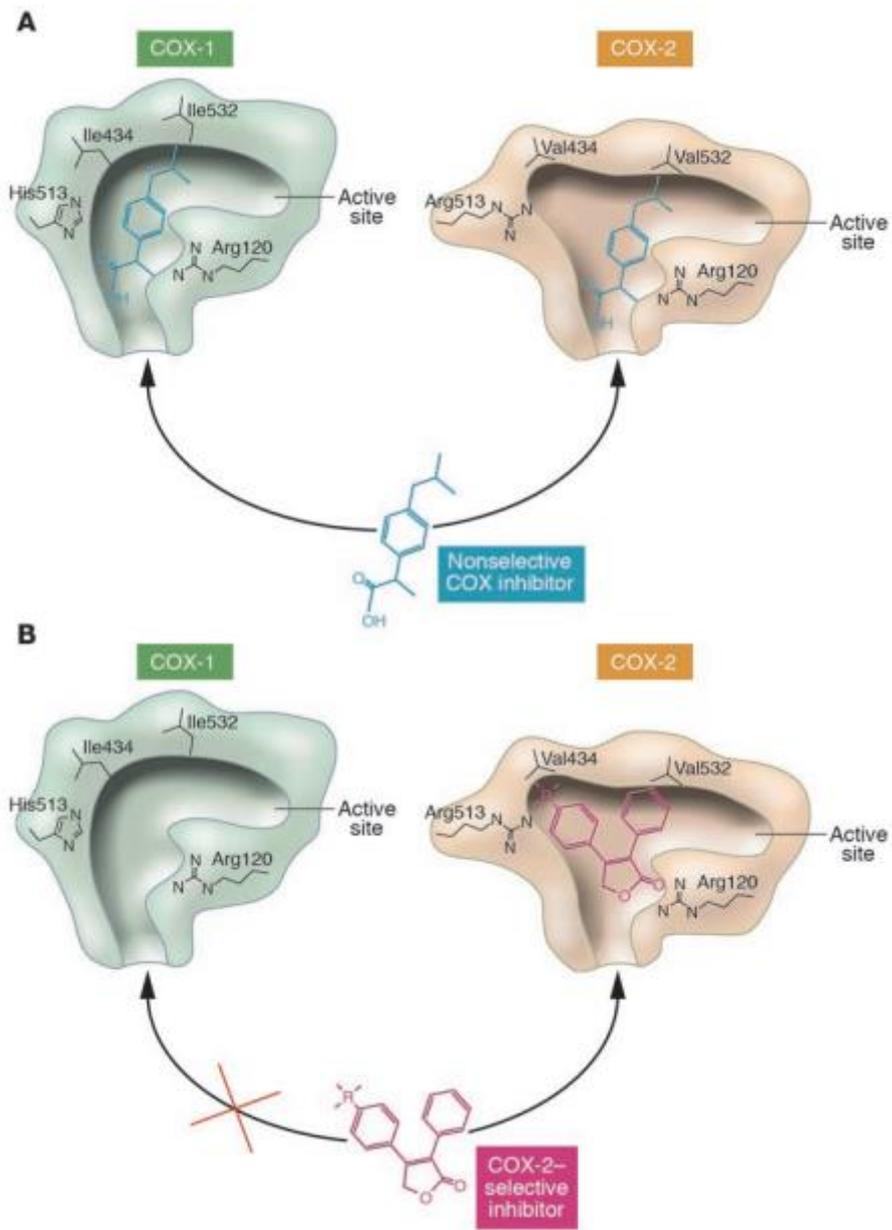
L'utilisation de l'aspirine prolonge le temps de saignement. Cette effet est lié à l'acétylation irréversible de la COX plaquettaire, qui entraîne une altération de la fonction plaquettaire. L'action cardioprotectrice de l'aspirine est due à la réduction permanente de la production de TxA2 par les plaquettes, il convient de souligner que les effets indésirables gastro-intestinaux sont moins susceptibles de se produire avec une dose d'aspirine plus faible (par exemple, 100 mg/j contre 325 mg/j).

Chez les personnes à haut risque, comme celles qui ont déjà subi un infarctus du myocarde, l'aspirine diminue le risque d'événements vasculaires thrombotiques. Il existe toutefois des preuves que l'aspirine a un effet négatif en cas d'accident vasculaire cérébral hémorragique. Malgré ces données, les avantages de l'aspirine sont supérieurs à ses inconvénients.(42,43)

#### **4 Différences structurales entre les deux COX :**

L'enzyme inductible COX-2 est très similaire en structure et en activité catalytique à la COX-1 constitutive, l'activité biosynthétique des deux isoformes peut être inhibée par l'aspirine et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Les deux isoformes sont presque identiques en longueur, avec un peu plus de 600 acides aminés, dont 63 % sont identiques, les résidus qui forment les deux sites catalytiques du substrat sont superposables, à l'exception de deux petites variations ; Ile dans COX-1 est échangée contre Val dans la COX-2 aux positions 434 et 523 (les résidus dans la COX-2 portent le même numéro que leurs acides aminés équivalents dans la COX-1).

En accord avec cette identité structurelle, Val 523 pourrait fournir de l'espace supplémentaire dans cette région du canal du substrat pour permettre à l'Acide arachidonique de se "faufiler" au-delà de la Ser 530 acétylée dans le site catalytique. L'autre substitution Val dans la COX-2, au niveau du résidu 434, contribue également à l'ouverture de la poche latérale. Ces différences structurales entre les récepteurs de liaison au substrat de la COX-1 et de la COX-2 ont permis la conception d'inhibiteurs sélectifs de la COX 2. (44,45)



**Figure 8 : Schéma illustrant la différence structurale entre les deux COX.**

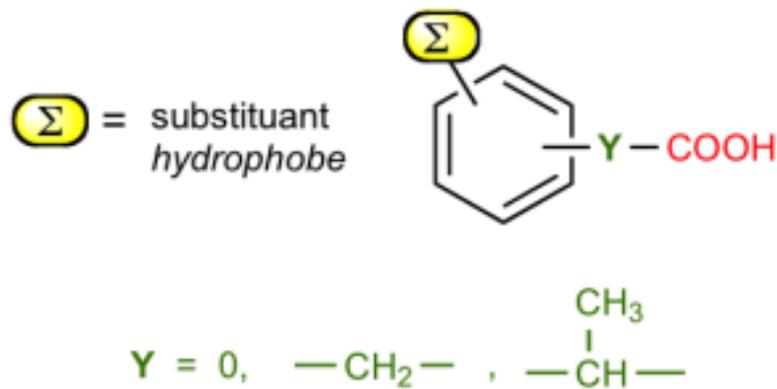
## 5 Classification des différents AINS :

Les AINS peuvent se classer en fonction de nombreuses caractéristiques, notamment la sélectivité COX et les propriétés chimiques et pharmacologiques.

### 5.1 Classification des AINS en fonction de leur structure:

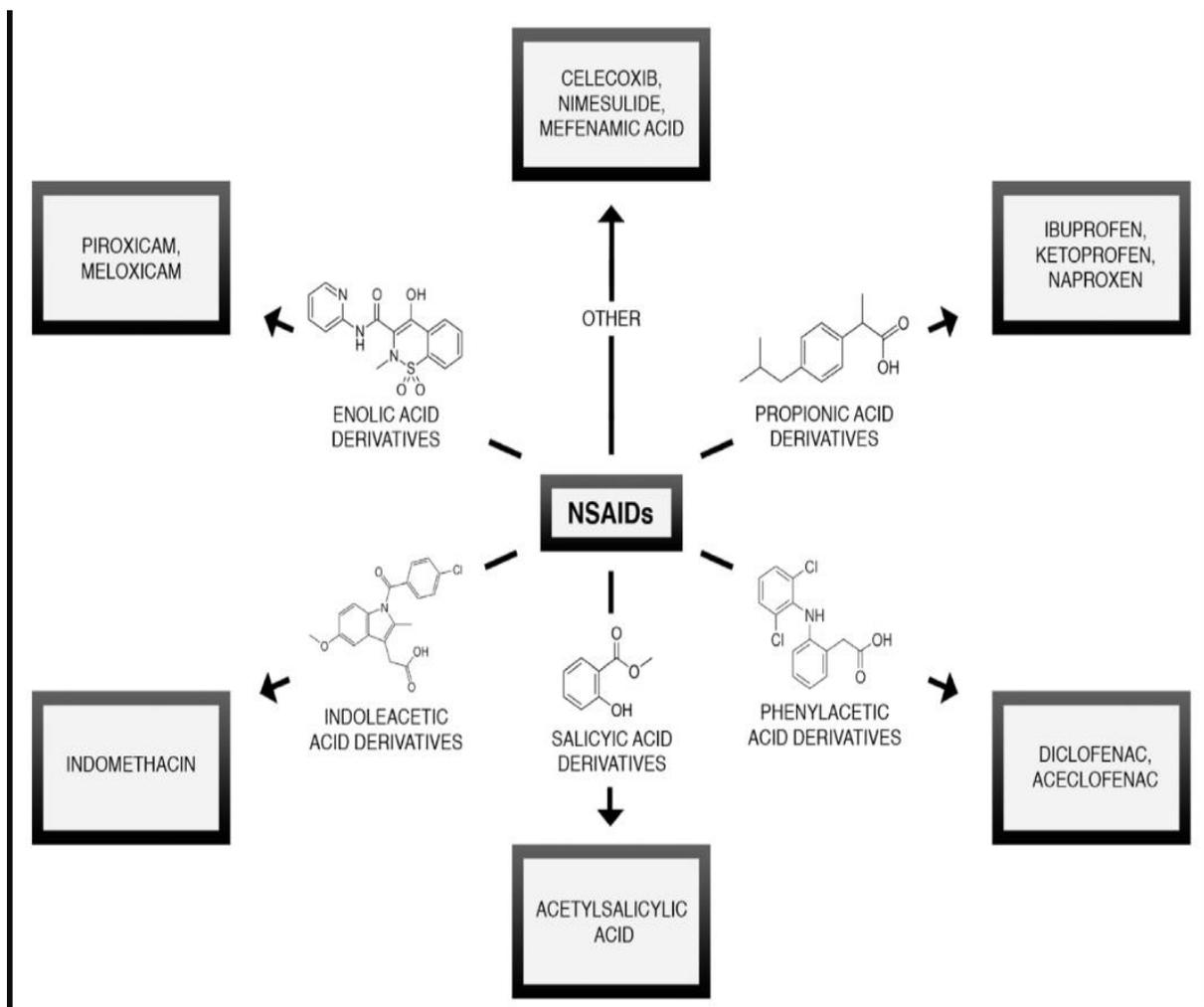
Les AINS peuvent être classés dans les groupes suivants en fonction de leur structure chimique : salicylates, dérivés de l'acide aryl et hétéroarylacétique, dérivés de l'acide indole/indène acétique, oxicams, anthranilates, et les Diaryl-hétérocycles (coxibs).

Dans la structure générale d'un AINS, un acide (acide carboxylique, énon) est attaché à un groupe fonctionnel aromatique. (46)



Les salicylates ont été les premiers AINS identifiés dont l'acide acétylsalicylique (Aspirine) possédant des propriétés anti-agrégantes à faible dose, les dérivés de l'acide acétique aryle ou hétéroaryle constituent une classe importante d'AINS. L'ibuprofène, le naproxène sont des dérivés structurels de l'acide aryle ou hétéroaryle acétique qui constituent certains des AINS les plus populaires, les anthranilates, qui sont des dérivés N-aryle substitués de l'acide anthranilique, constituent une autre catégorie d'AINS qui peuvent être utilisés pour traiter la douleur et l'inflammation. Le diclofénac, dérivé de l'acide 2-arylacétique, est l'AINS de type anthranilate le plus utilisé, l'acide méfénamique et l'acide méclofénamique sont également dérivés de l'anthranilate, la famille des AINS de l'indole ou de l'acide indène acétique est la suivante à être abordée, et elle comprend des analgésiques bien connus comme l'indométhacine et le sulindac.

En allant plus loin, les oxicams, principalement le piroxicam et le meloxicam constituent une classe de dérivés sulfonés, enfin, les diaryl-hétérocycles, principalement le célécoxib et l'étoricoxib, constituent la dernière catégorie structurelle des AINS, qui se distinguent par leur inhibition spécifique de la COX 2.(37)



**Figure 9 : Classification des AINS selon leur structure chimique.(47)**

## 5.2 Classification des AINS en fonction de leurs sélectivités

En plus de la classification structurale, les AINS ont également été classés en fonction de leur activité inhibitrice spécifique des prostaglandine-G/H synthase (PGHS) communément appelée la cyclooxygénase (COX).

Le principal mécanisme d'action est l'inhibition de l'activité prostaglandine-H synthase (PGHS) et par conséquent de la synthèse de la prostaglandine. Deux formes de prostaglandine-H synthase ont été identifiées : PGHS-1, qui est exprimée de manière constitutive dans de nombreuses cellules et tissus, et la PGHS-2, qui est sélectivement induite par les cytokines pro-inflammatoires au site de l'inflammation. La puissance des AINS dans l'inhibition de la COX-1 et de la COX-2 est souvent comparée sur la base de leurs valeurs de CI50 (la concentration d'AINS qui inhibe 50 % de l'activité de l'enzyme) dans le système d'essai in vitro. Il est utile de mentionner ici que presque tous les AINS inhibent de manière variable les deux isoformes de la COX à leurs doses thérapeutiques. Ainsi, sur la base de la sélectivité de la PGHS, un rapport inhibiteur est déterminé qui permet une classification des AINS.

Le rapport inhibiteur est basé sur la  $COX-1 \text{ CI}_{50} / COX-2 \text{ CI}_{50}$ . Si le rapport est égal à 1, alors les deux enzymes COX sont inhibées par l'AINS concerné, si le rapport est inférieur à 1, cela signifie que l'AINS concerné est moins sélectif pour la COX-2 que pour la COX-1. Et dans le cas d'un rapport supérieur à 1, l'AINS est de préférence sélectif pour la COX-2, les effets secondaires des AINS (tels que la toxicité gastro-intestinale) sont associés à l'inhibition de la COX 1 tandis que l'effet thérapeutique (anti-inflammatoire) est corrélé à celui de la COX-2, maintenant les AINS se répartissent en quatre grandes catégories (37,48,49):

- Inhibiteurs sélectifs de la COX-1 : Aspirine, Indométhacine, Ketoprofène.
- Inhibiteurs non sélectifs, mais avec une préférence spécifique pour la COX-2 : Piroxicam, Diclofenac, Naproxène, Ibuprofène,
- Inhibiteurs forts de la COX-2, mais avec une faible inhibition de la COX1 : Meloxicam, Celecoxib, .
- Inhibiteurs sélectifs du COX-2 Parécoxib, Etoricoxib

### **5.3 Classification des AINS sur la base de leur demi-vie plasmatique ( $t_{1/2}$ ) :**

Les AINS peuvent également être répartis en deux catégories : les AINS à action rapide (demi-vie plasmatique inférieur à 6 h), comme l'aspirine, le diclofénac et l'ibuprofène, et les AINS à action prolongée (demi-vie approximativement supérieure à 10 h) comme le naproxène, le célécoxib. Ceux dont la demi-vie est courte, comme l'ibuprofène, présentent un début d'action rapide et conviennent donc à la douleur aiguë. Tandis que les AINS comme le naproxène ont une demi-vie plus longue efficace pour traiter les pathologies chroniques.(50)

### **5.4 Les divers degrés d'inhibition pharmacodynamique des AINS :**

Les AINS affectent les processus pharmacodynamiques à des degrés divers, L'aspirine inhibe la Cyclooxygénase par acétylation irréversible du site du COX-1, Il s'agit d'une distinction importante par rapport à tous les autres AINS, car la durée des effets de l'aspirine est liée au taux du renouvellement du COX dans les différents tissus cibles. L'importance du renouvellement des enzymes dans la récupération de l'action de l'aspirine est plus remarquable dans les plaquettes qui, étant anucléées, ont une capacité limitée pour la synthèse des protéines. Ainsi, les conséquences de l'inhibition de la COX-1 durent toute la vie des plaquettes. Ce qui entraîne également une diminution de la production de thromboxane A2 (TXA2). L'aspirine inhibe de manière irréversible la synthèse du thromboxane A2 avec des doses répétées (au moins aussi faibles que 100 mg/j) et prend le temps de renouvellement des plaquettes pour se rétablir complètement après l'arrêt du traitement, Cela explique pourquoi l'aspirine est unique dans sa capacité à diminuer les risques des occlusions artérielles dans le traitement cardiovasculaire, contrairement à l'action irréversible de l'aspirine, d'autres AINS tels que l'ibuprofène ou l'indométhacine provoquent une inhibition réversible ou irréversible de l'enzyme en entrant en compétition avec le substrat acide arachidonique pour le site actif.(42,44)

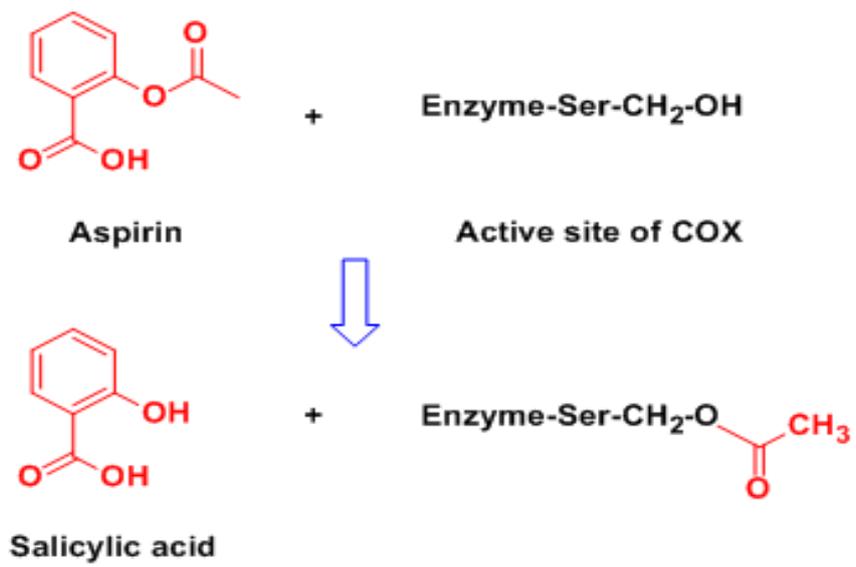


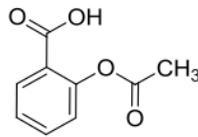
Figure 10 : Schéma illustrant l'acétylation irréversible de la cyclooxygénase-1 par l'aspirine.(51)

## 6 Classification des AINS selon leur structure chimique :

Les AINS seront classés dans la suite de ce chapitre en fonction de leur appartenance à différentes familles d'AINS.

### 6.1 Acides arylcarboxyliques et apparentés :

#### 6.1.1 Acide acétylsalicylique :



Acide acétylsalicylique

Plus d'un siècle après son introduction, l'acide acétylsalicylique (aspirine) est largement utilisé comme analgésique, partageant le palmarès avec l'acétaminophène (paracétamol). Ils sont souvent utilisés pour traiter les douleurs légères à modérées, la fièvre et d'autres symptômes associés à des maladies et des affections courantes, allant du rhume de cerveau et de la grippe aux maux de dents et de tête. Leurs principaux consommateurs sont ceux qui les reçoivent directement des pharmacies ainsi que ceux qui les obtiennent en dehors de celles-ci.

Cette large disponibilité a entraîné un certain nombre de complications, notamment une toxicité chronique de l'aspirine et un surdosage accidentel ou délibéré, en particulier chez les jeunes.

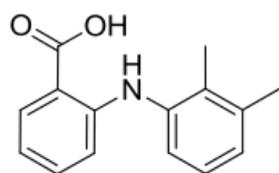
L'aspect le plus crucial est la nécessité d'éduquer le public sur la toxicité de ces médicaments, car l'éducation thérapeutique des patients tend à réduire la probabilité d'effets indésirables.(52)

**Tableau 3 :Posologie usuelle de l'acide acétylsalicylique chez l'adulte.(53,54)**

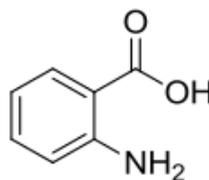
Molécule	Voie d'administration	Posologie Usuelle
Acide Acétylsalicylique	orale	500mg a 1g par prise sans dépasser 3g par jour

## 6.2 Les fenamates :

### 6.2.1 L'acide méfénamique :



Acide méfénamique



Acide anthranilique

L'acide méfénamique est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) dérivé de l'acide anthranilique. C'est un inhibiteur non sélectif de la cyclooxygénase 1 et 2.

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 2 à 4 heures après l'administration orale. L'acide méfénamique est utilisé pour traiter la dysménorrhée primaire et les douleurs aiguës. Il est destiné à une utilisation à court terme uniquement et ne doit pas être utilisé pendant plus d'une semaine. Il aide à soulager les douleurs légères à sévères, les crampes menstruelles, les maux de tête et les migraines menstruelles. Cependant, l'ibuprofène est plus efficace que l'acide méfénamique pour soulager les symptômes menstruels.(55)

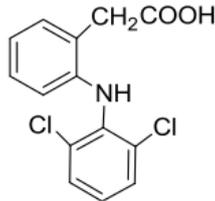
**Tableau 4 : Posologie usuelle de l'Acide Méfénamique chez l'adulte.(53,54)**

<b>Molécule</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Posologie</b>	
		D'attaque	D'entretien
<b>Acide Méfénamique</b>	Orale et rectale	1500 mg	750 mg

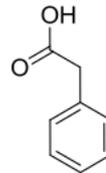
## 6.3 Acides arylacétiques et hétéroarylacétiques :

### 6.3.1 Dérivé de l'acide 2-arylacétique :

#### 6.3.1.1 Diclofénac :



Diclofénac



Acide arylacétique

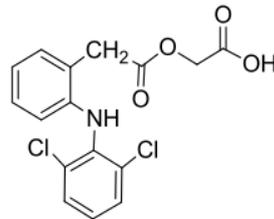
Le diclofénac, un dérivé de l'acide phénylacétique, est l'un des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) les plus courants. Le diclofénac possède des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques. Comme c'est le cas pour la majorité des AINS, le diclofénac inhibe la synthèse des prostaglandines pro-inflammatoires dans le sang et le tissu synovial et l'un des plus puissants inhibiteurs de la prostaglandine E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>).

Bien que le diclofénac n'ait pas été développé comme un agent sélectif de la COX-2, Le diclofénac a une plus grande sélectivité pour la COX-2 que le rofécoxib, un inhibiteur de la COX-2. Malgré sa meilleure sélectivité pour la COX-2 à un niveau thérapeutique pertinent - (IC<sub>80</sub>) , 70 % de la COX-1 serait également inhibée, Tandis que le diclofénac a un effet "sélectif" sur la COX-2, sa non-sélectivité relative peut présenter un avantage en termes de sécurité par rapport aux inhibiteurs spécifiques de la COX-2 associés à de graves conséquences cardiovasculaires.

Le diclofénac a une vitesse d'absorption rapide et une forte affinité pour les protéines. En raison de la courte t<sub>1/2</sub> (1 à 2 heures), le médicament s'accumule dans le liquide synovial, ce qui peut expliquer pourquoi son impact thérapeutique dure nettement plus longtemps que sa demi-vie plasmatique.

Le diclofénac est autorisé pour traiter à long terme la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrose, la spondylarthrite ankylosante, la douleur, la dysménorrhée primaire et la migraine aiguë. De nombreuses formulations orales sont disponibles, chacune ayant un temps de libération différent.(56,57)

### 6.3.1.2 L'Acéclofenac :



Acéclofenac

L'acéclofenac est un ester carboxyméthyle de diclofénac qui a été créé pour améliorer la tolérance gastro-intestinale. L'acéclofenac est plus tolérable dans l'estomac que les autres AINS, y compris le diclofénac, et possède des qualités anti-inflammatoires et analgésiques comparables à celles du diclofénac.

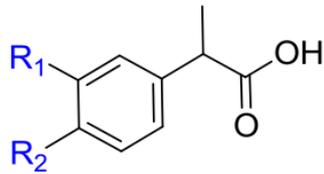
L'acéclofenac inhibe l'enzyme cyclooxygénase (Cox) impliquée dans la synthèse de la PG [avec une préférence plus marquée pour la Cox-2 que pour la Cox-1]. En plus le 4-hydroxyacéclofenac, un métabolite principal de l'acéclofenac, contribue à la chondroprotection en réduisant la synthèse de la métalloprotéinase-1 et de la métalloprotéinase-3 de la promatrice et la libération de protéoglycane induite par l'IL-1 par les chondrocytes. Il diminue ainsi la production de promatrix métalloprotéinases et de prostaglandine E2 dans l'arthrose et/ou la polyarthrite rhumatoïde.

Contrairement à l'indométhacine et au naproxène, l'aceclofenac ne favorise pas la prolifération des cellules tendineuses et peut donc être utilisé en toute sécurité pour la gestion de la douleur après une blessure ou une intervention chirurgicale au niveau du tendon. L'aceclofénac atténue la douleur chez les personnes souffrant d'arthrose du genou, réduisant ainsi l'intensité de la maladie et améliorant la capacité fonctionnelle du genou. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, il diminue l'inflammation des articulations, l'intensité de la douleur et la durée de la raideur matinale.(58)

**Tableau 5 : Posologies usuelles de Diclofénac et l'aceclofenac chez l'adulte.(53,54)**

<b>Molécule</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Posologie</b>	
		D'attaque	D'entretien
<b>Diclofénac</b>	Orale et rectale	150 mg	75 à 100 mg
<b>Aceclofenac</b>	Orale	150 mg	100 mg

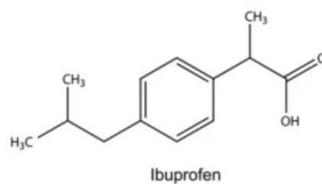
### 6.3.2 Acides arylpropioniques :



Acide arylpropionique

L'ibuprofène, le naproxène, le fénoprofène et le kétoprofène sont tous des dérivés de l'acide propionique. En termes d'automédication, l'ibuprofène est le plus utilisé. Il est disponible seul ou en association avec d'autres médicaments pour traiter le rhume et la grippe.

#### 6.3.2.1 Ibuprofène :



L'ibuprofène est un dérivé de l'acide propionique dont l'un des hydrogènes en position 2 est substitué par un 4-(2-méthylpropyle), son mécanisme d'action est l'inhibition des prostanoïdes pro-inflammatoires générés par la COX-1 et la COX-2.

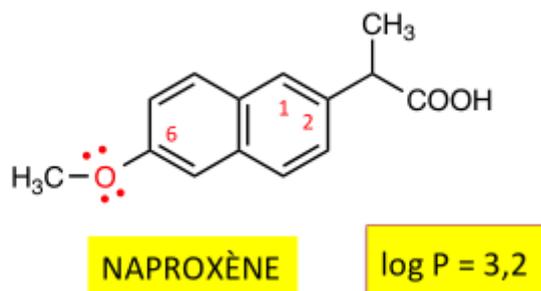
Il s'agit de l'un des médicaments analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires le plus utilisé dans notre époque, il est très probablement en deuxième position après l'aspirine et le paracétamol en termes d'utilisation en vente libre pour le soulagement des symptômes de la douleur aiguë, de l'inflammation et de la fièvre, de ces trois analgésiques, l'ibuprofène en vente libre est probablement le moins toxique, étant rarement associé à des décès dus à une ingestion accidentelle ou délibérée, ou à des effets indésirables graves. En effet, il a été décrit comme "AINS le plus efficace ayant le moins d'effets indésirables et utilisé en clinique depuis longtemps"

Il est bien établi que l'ibuprofène, tant en vente libre que sur ordonnance, est efficace pour contrôler la douleur et l'inflammation dans une variété de conditions inflammatoires et douloureuses. Parmi celles-ci, on trouve les rhumatismes et autres affections musculo-squelettiques, les douleurs dentaires, la dysménorrhée, les affections des voies respiratoires supérieures (rhume, grippe), les maux de tête, et les blessures sportives accidentelles.

L'ibuprofène est fréquemment utilisé pour contrôler les douleurs menstruelles chez les jeunes femmes adultes. Les principaux effets thérapeutiques du médicament dans cette indication sont attribués à l'inhibition de la prostaglandine F<sub>2a</sub>(PGF<sub>2a</sub>) et de la prostaglandine E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) qui sont responsables du spasme du muscle lisse utérin et de la douleur inflammatoire locale

Toutefois, des réactions d'hypersensibilité et de l'asthme sont susceptibles de survenir en raison de l'inhibition de la COX chez certains individus prédisposés, entraînant une surproduction de peptido-leucotriènes associée à une bronchoconstriction et à d'autres symptômes asthmatiques.(59)

### 6.3.2.2 Naproxène :

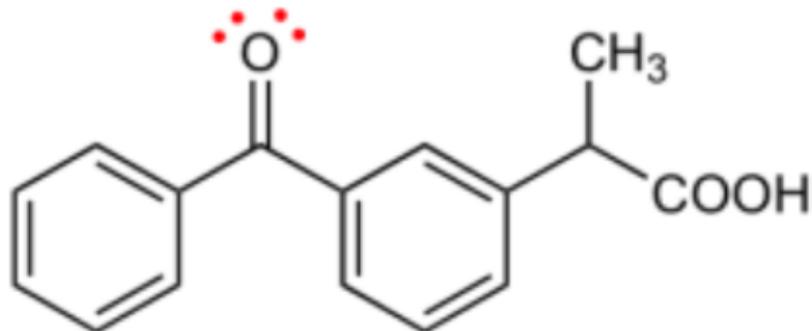


Le naproxène est un dérivé de l'acide propionique possédant des propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques. Il agit en inhibant l'activité de la cyclo-oxygénase 1 et 2 de manière balancées.

Le naproxène est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde juvénile, de l'arthrose, de la spondylarthrite ankylosante, de la dysménorrhée primaire, de la tendinite et de la goutte aiguë.

Le traitement par le naproxène peut présenter un risque minime de troubles cardiovasculaires ; de plus, il peut être utilisé de manière concomitante avec le sumatriptan pour traiter les migraines aiguës.(60,61)

### 6.3.2.3 Kétoprofène :

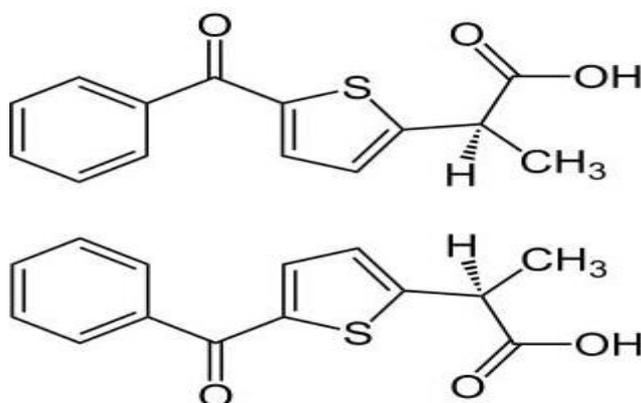


**KÉTOPROFÈNE**

**log P = 2,8**

Le kétoprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien très efficace. En plus de bloquer les PG de manière ciblées, il active également le système sérotoninergique, entraînant la production de 5hydroxytryptamine (sérotonine). Par conséquent, il surpasse les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans le traitement de plusieurs troubles neurodégénératifs tels que la maladie d'Alzheimer et le et le syndrome de Parkinson. En outre, son nouveau rôle dans le cancer, la cardiologie et les maladies cérébraux-vasculaires a été reconnu par la communauté scientifique. Cependant, malgré sa capacité à agir à la fois sur les PG et les leucotriènes, le kétoprofène n'est pas préférable aux autres AINS dans le cadre d'une utilisation à long terme en raison de ses effets indésirables sur le tractus gastro-intestinal.(62)

#### 6.3.2.4 L'acide tiaprofenique :



L'acide tiaprofènique est un anti-inflammatoire non stéroïdien chiral indiqué dans le traitement de la polyarthrite arthritique, de la spondylarthrite ankylosante, des douleurs périarticulaires et des entorses.

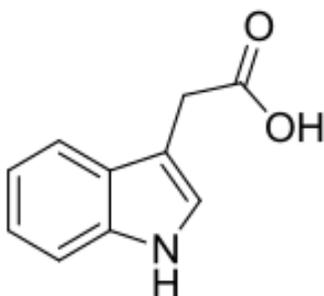
L'acide tiaprofenique est rarement métabolisé dans le foie en deux métabolites inactifs. La majorité de l'acide tiaprofenique est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. Étant donné que la maladie rénale inhibe l'excrétion, l'acide tiaprofenique doit être pris avec précaution chez les personnes souffrant d'une maladie rénale.

En outre, l'acide tiaprofènique est 100 fois plus susceptible que les autres AINS de provoquer une cystite grave. Par conséquent la cystite, la prostatite et les infections des voies urinaires sont toutes des contre-indications.(63)

**Tableau 6 : Posologies usuelles des AINS dérivés de l'Acide arylpropioniques chez l'adulte.(53,54)**

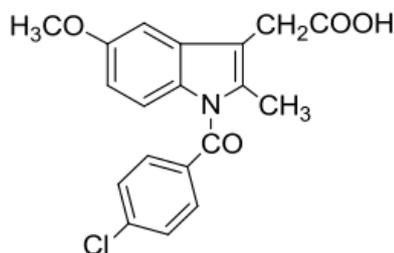
Molécule	Voie d'administration	Posologie	
		D'attaque	D'entretien
Ibuprofène	Orale et rectale	2400 mg	1200mg
Naproxène	Orale et rectale	1000 mg	500 mg
Kétoprofène	Orale et rectale	300 mg	100 à 200 mg
Acide Tiaprofénique	orale	600 mg	300 à 400 mg

#### 6.4 Acides indolacétiques et dérivés :



Acide indolacétique

### 6.4.1 Indométacine :



Indométacine

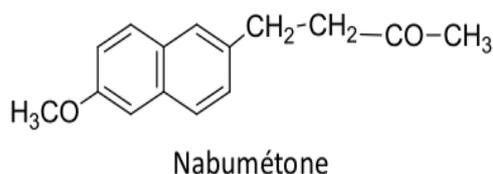
L'indométacine est un dérivé de l'acide indole-acétique indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère, de l'arthrose et de la spondylarthrite ankylosante, de l'arthrite aiguë et de l'épaule douloureuse aiguë.

Bien que l'indométacine soit encore utilisée en clinique, les complications gastro-intestinales sont fréquentes et peuvent être mortelles, de même qu'une diarrhée peut survenir. Des cas de pancréatite aiguë ont été signalés. La conséquence sur le système nerveux central la plus souvent rapportée est une céphalée frontale sévère, vertiges, étourdissements, et confusion mentale, ses effets indésirables sur le tractus gastro-intestinal et le système nerveux ainsi que la disponibilité d'alternatives plus sûres ont limité son utilisation.

L'indométacine est un inhibiteur non sélectif de la COX ayant des propriétés vasoconstrictrices plus importante que les autres AINS, des études suggérant un mécanisme unique impliquant l'inhibition des voies dépendantes de l'oxyde nitrique, l'indométacine possède d'importantes propriétés anti-inflammatoires et analgésiques-antipyrétiques similaires à celles des salicylés.

La biodisponibilité de l'indométacine par voie orale est excellente. Les pics de concentration surviennent 1 à 2 heures après l'administration ; sa concentration dans le liquide synovial est égale à celle du plasma dans les 5 heures suivant l'administration. La demie vie plasmatique est variable, sans doute liée au cycle entéro-hépatique, mais elle est en moyenne de 2,5 heures, Bien qu'un taux élevé d'intolérance limite son utilisation Une formulation intraveineuse de l'indométacine est approuvée pour la fermeture persistante du canal artériel chez les nouveau-nés prématurés.(64)

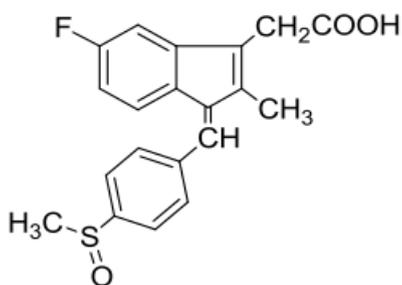
#### 6.4.2 La nabumétone :



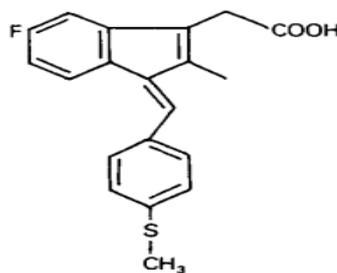
La nabumétone est un prodrogue qui génère le métabolite actif, l'acide 6-méthoxy naphtyl acétique (6-MNA), capable d'inhiber les enzymes COX-1 et COX-2. Il possède des propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires et apporte un bénéfice dans la gestion de l'arthrite rhumatoïde, de l'ostéoarthrite, et des blessures des tissus mous.

L'inhibiteur de la COX actif de la nabumétone est généré dans les tissus après absorption, permettant de réduire l'incidence des lésions de l'estomac, ulcères et saignements de l'estomac.(65)

### 6.4.3 Le Sulindac :



Sulindac



Sulphide metabolite

Le sulindac est un analogue structurel de l'indométhacine, une prodrogue dont l'activité anti-inflammatoire réside dans son métabolite sulfuré, qui est plus puissant que le sulindac en tant qu'inhibiteur de la COX mais inférieur de moitié à l'indométhacine, le sulindac est utilisé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrose, de la spondylarthrite ankylosante, de l'épaule douloureuse et de l'arthrite goutteuse.

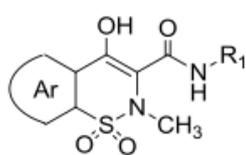
L'efficacité thérapeutique du sulindac s'est avérée similaire, et parfois supérieure, à celle de l'aspirine à doses modérées dans la polyarthrite rhumatoïde, est mieux toléré. Les hémorragies gastro-intestinales hautes étaient rares. Les effets indésirables gastro-intestinaux les plus souvent rapportés étaient les douleurs d'estomac, les nausées et la constipation, mais leur fréquence et leur gravité étaient respectivement inférieures à celles de l'aspirine et similaires à celles de l'ibuprofène.(66)

**Tableau 7 : Posologies usuelles de l'Indométacine et le Sulindac chez l'adulte.(53,54)**

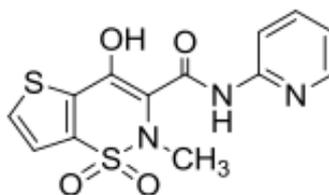
Molécule	Voie d'administration	Posologie	
		D'attaque	D'entretien
<b>Indométacine</b>	Orale et rectale	150 mg	75 mg
<b>Sulindac</b>	Orale	400 mg	200 mg

## 6.5 Les dérivés sulfonés:

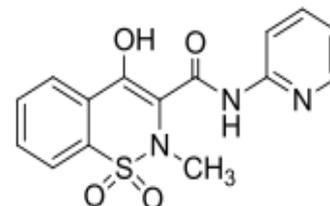
### 6.5.1 Piroxicam et Ténoxicam :



Les Oxycams



Ténoxicam



Piroxicam

Piroxicam Possède des propriétés anti-inflammatoires similaires à celles de l'indométhacine, mais avec une durée d'action plus longue qui permet une prise quotidienne unique et d'excellents effets analgésiques-antipyrétiques.

C'est un inhibiteur non sélectif et réversible de la COX qui réduit la concentration de PG dans le liquide synovial et inhibe l'agrégation plaquettaire, prolongeant ainsi le temps de saignement. En outre, il inhibe la formation de radicaux libres et du facteur rhumatoïde IgM. La capacité de chimiotactisme des leucocytes est limitée. Par conséquent, il peut réduire l'inflammation de diverses manières.

En raison du début tardif de son effet, le piroxicam convient parfaitement au traitement anti-inflammatoire à long terme de la polyarthrite rhumatoïde et de l'ostéoarthrite, de la spondylarthrite ankylosante et d'autres troubles. Son utilisation est pourtant limitée en raison de la probabilité d'effets gastro-intestinaux gênants et de réactions cutanées graves (éruptions et prurit). De plus, il a été utilisé pour traiter la goutte aiguë, les blessures musculo-squelettiques et les problèmes dentaires.

Tenoxicam est un analogue structurel du piroxicam ayant des caractéristiques et des applications similaires.(67)

### 6.5.2 Le Meloxicam :



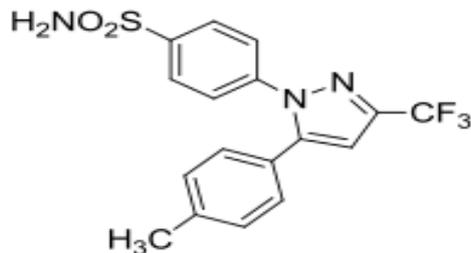
Le Meloxicam semble avoir une sécurité et une efficacité équivalentes à celles du naproxène. Il est autorisé pour le traitement de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la polyarthrite rhumatoïde juvénile. Le méloxicam est conseillé aux adultes à la dose de 7,5 à 15 mg une fois par jour. Le méloxicam présente une certaine sélectivité pour la COX-2. Chez les patients traités par 7,5 mg/j de méloxicam, on observe beaucoup moins de troubles gastriques qu'avec le piroxicam (20 mg), mais cet avantage disparaît à la dose de 15 mg.(68,69)

**Tableau 8 : Posologies usuelles des AINS du groupe des Oxicams chez l'adulte.(53,54)**

<b>Molécule</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Posologie</b>	
		D'attaque	D'entretien
<b>Meloxicam</b>	Orale	15 mg	75 mg
<b>Piroxicam</b>	Orale et rectale	40 mg	10 mg
<b>Tenoxicam</b>	Orale	20 mg	10 mg

## 6.6 Les COXIBS:

### 6.6.1 Celecoxib :



Célécoxib

Comme mentionné précédemment, des molécules plus anciennes (diclofénac, meloxicam) se sont révélées présenter un certain degré de sélectivité pour la COX-2. La sélectivité du célécoxib pour la COX-2 est plus faible que celle d'autres inhibiteurs sélectifs de la COX-2, tels que l'étoricoxib,

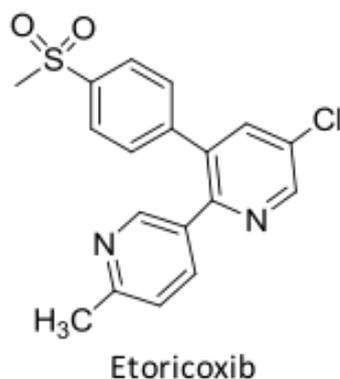
L'inhibiteur de la COX-2 a été élaboré dans le but de diminuer les problèmes gastro-intestinaux graves par rapport aux médicaments non sélectifs de l'isoforme, le célécoxib présente une bonne tolérabilité, similaire à celle des AINS en association avec un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) (IPP), étant donné que les complications gastro-intestinales basses telles que les hémorragies sont associées à une mortalité plus élevée, ce résultat est particulièrement intéressant.

Cependant en raison des complications cardiovasculaires provoquées par l'inhibition des effets vasodilatateurs et antiplaquettaires assurée par la prostacycline PGI<sub>2</sub> au niveau des cellules endothéliales, les AINS sélectifs de la COX-2 doivent être évités chez les patients prédisposés aux troubles cardiovasculaires ou cérébraux-vasculaires.

Le célécoxib est également métabolisé en grande partie par l'isoenzyme 2C9 du CY P450. La vigilance clinique est importante lors de la co-administration de médicaments connus pour inhiber l'isoenzyme 2C9 du CYP 450.

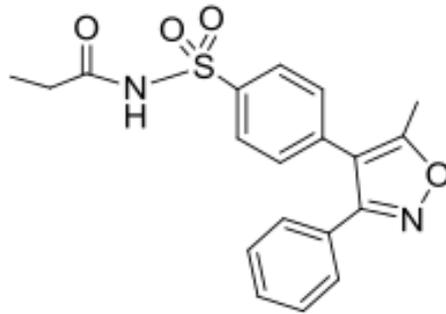
Le célécoxib est indiqué pour la prise en charge de la douleur aiguë, pour le traitement de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde, de la polyarthrite rhumatoïde juvénile, de la spondylarthrite ankylosante et de la dysménorrhée primaire.(36)

### 6.6.2 Etoricoxib :



Ce nouvel inhibiteur de la COX-2, développé plus récemment, présente la meilleure sélectivité de la COX-2. Il est indiqué pour le traitement de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde, de la goutte aiguë, de la spondylarthrite ankylosante, de la dysménorrhée primaire et de la douleur aiguë liée à la chirurgie dentaire, ainsi que pour soulager la douleur musculo-squelettique, sans altérer la fonction plaquettaire ni causer de dommages à la muqueuse gastro-intestinale. Le taux d'événements cardio-vasculaires thrombotiques a été comparable à celui du diclofénac. Cependant, comme pour tous les inhibiteurs de la COX-2, etoricoxib a été associé à un risque élevé de crise cardiaque et d'accident vasculaire cérébral.(70)

### 6.6.3 Parecoxib :



Parécoxib

Le parécoxib est une Prodrogue injectable du valdécoxib, un analgésique dont l'efficacité est comparable à celle du kétorolac. Des réactions allergiques graves à ce médicament sont tout aussi susceptibles de se produire qu'avec le valdécoxib.

Par conséquent le traitement doit être interrompu dès l'apparition d'une éruption cutanée.

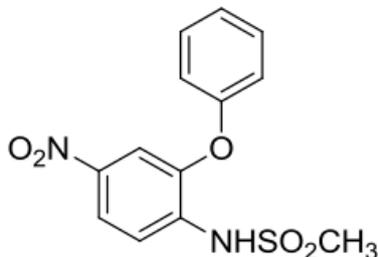
Chez les patients ayant subi un pontage coronarien, le Valdecoxib a favorisé l'infarctus du myocarde, des réactions cutanées sévères ont également été rapportées. valdecoxib a été retiré en 2005.(71)

**Tableau 9 : Posologies usuelles des AINS du groupe des COXIBS chez l'adulte.(53,54)**

Molécule	Voie d'administration	Posologie	
		D'attaque	D'entretien
<b>Célécoxib</b>	Orale	400 mg	200 mg
<b>Etoricoxib</b>	Orale	90 mg	30 à 60 mg
<b>Parécoxib</b>	intraveineuse intramusculaire	ou 40 à 80 mg	

## 6.7 Autres INHIBITEURS PRÉFÉRENTIELS DE la COX-2 :

### 6.7.1 Nimésulide :



Nimésulide

Ce médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) est un inhibiteur relativement faible de la production de PG et est modérément sélectif pour la COX-2, Les autres mécanismes anti-inflammatoires comprennent la réduction de la production de superoxyde des neutrophiles, la répression de la synthèse du PAF et de la libération du TNFa, le piégeage des radicaux libres, Ses propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires sont équivalentes à celles des autres AINS. Ils sont indiqués pour les maladies inflammatoires aiguës telles que les blessures sportives, les sinusites et autres otolaryngopathies (oreille, nez et gorge), la chirurgie dentaire (bursite), la dysménorrhée, les douleurs postopératoires, l'arthrose et la fièvre.

En raison du risque d'insuffisance hépatique fulminante, le nimésulide a été retiré du marché en Espagne, en Irlande, à Singapour et en Turquie.

La majorité des asthmatiques et des personnes qui présentent un bronchospasme ou qui ont développé une résistance à l'aspirine ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ne présentent pas de réactivité croisée avec le nimésulide. Son utilité unique apparente semble être limitée à ces patients.(72)

## **7 Principaux effets indésirables :**

Un large éventail d'AINS présente les mêmes risques d'effet indésirable, le type d'AINS, sa dose, l'état du patient et l'utilisation d'autres médicaments sont des facteurs qui augmentent le risque d'effets indésirables.

### **7.1 Toxicité rénale:**

Les utilisateurs d'AINS sont susceptibles de subir des effets indésirables rénaux dans 1 à 5 % des cas, selon les estimations actuelles. Les AINS peuvent induire une insuffisance rénale aiguë et chronique. Ils ont été associés à une insuffisance rénale, notamment à une nécrose papillaire rénale, une néphrite interstitielle aiguë, une hyperkaliémie et une rétention de sel et de liquide. Ces effets indésirables sont dépendants de la dose et la durée du traitement mais restent habituellement réversibles à l'arrêt du traitement.

Le rein produit du PGD2, du PGE2, du PGF2, du PGI2 et du thromboxane A2. La PGE2 et la PGI2 jouent toutes deux un rôle dans la fonction rénale. La PGE2 est un vasodilatateur présent dans les néphrons, les cellules interstitielles de la médullaire rénale et les tubules collecteurs. Elle est impliquée dans l'excrétion du sel et de l'eau par les reins. La PGI2 fonctionne comme un vasodilatateur dans le rein En se liant au récepteur de la prostaglandine E. Le système cardiovasculaire est susceptible d'être perturbé par toute altération de la fonction rénale.

Le classement des AINS en fonction de leurs effets indésirables rénal est difficile en raison du manque de données comparatives. Malgré ces lacunes, aucun AINS ne peut être considéré comme totalement exempt du risque de développer une insuffisance rénale aiguë. Une relation a également été établie entre d'autres analgésiques et l'insuffisance rénale, par exemple l'acétaminophène.(33)

### **7.1.1 Effets des AINS sur la Filtration glomérulaire :**

L'atteinte rénale peut être évaluée par le débit de filtration glomérulaire (DFG). Par conséquent, l'IRA et l'insuffisance rénale chronique IRC liées aux AINS sont toutes les deux associées à une diminution du DFG, en effet L'ibuprofène semble provoquer une vasoconstriction des artérioles préglomérulaires, une réduction du DFG a été observée chez les nouveau-nés traités à l'ibuprofène. En revanche, le célécoxib n'a aucun effet sur le DFG chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate lorsqu'il est administré à fortes doses (400 mg deux fois par jour pendant six mois), toutefois, il a été démontré qu'il existe un lien entre la baisse du DFG et les troubles cardiovasculaires chez les patients âgés ayant des antécédents d'infarctus du myocarde, néanmoins la plupart du temps une réduction du DFG n'implique pas toujours une insuffisance rénale ,selon les données d'une base de données de sécurité de la Veterans Health Administration, malgré la disponibilité des valeurs du DFG, les patients atteints d'insuffisance rénale chronique continuent à être traités par les AINS même lorsque leur DFG est tombé dans la fourchette de contre-indication.(33)

### **7.1.2 Insuffisance rénale aiguë :**

Les AINS peuvent provoquer une IRA en inhibant la production de PG, réduisant ainsi le flux sanguin vers les reins et/ou favorisant une néphrite interstitielle. Le risque de développer une insuffisance rénale aiguë (IRA) est plus élevé chez les personnes ayant des antécédents d'hypertension ou d'insuffisance cardiaque, et les diabétiques, que pour les personnes ayant une fonction rénale normale. L'IRA induite par les AINS a été largement rapportée. Après trois ans d'utilisation régulière de diclofénac, un patient âgé a développé une IRA, Une étude comparant les effets du naproxène, 275 mg deux fois par jour pendant sept jours, dans la prévention de la fibrillation auriculaire après un pontage aorto-coronarien, à ceux d'un placebo a révélé que le naproxène était associé à une plus grande incidence d'IRA que le placebo.

Une autre étude a révélé que l'ibuprofène avait provoqué une IRA chez 15 % des bébés traités pour un canal artériel persistant. Le nimesulide a également causé une IRA chez un patient de 6 ans dont l'azote uréique sanguin et la créatinine étaient élevés. Après quelques jours sans nimésulide, les valeurs sont revenues à la normale.

Par ailleurs, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine et les diurétiques augmentent tous le risque de développer une IRA lorsqu'ils sont utilisés en association avec les AINS.(33)

### **7.1.3 Nécrose papillaire rénale :**

En réduisant le flux sanguin vers les papilles et en favorisant l'hypoxie, les médicaments anti-inflammatoires (AINS) peuvent produire une NPR. Il a été démontré qu'un certain nombre d'AINS, dont le célécoxib, provoquent une Nécrose papillaire rénale. Un exemple de Nécrose papillaire rénale a été rapporté après une prise d'ibuprofène. En plus des nausées et des vomissements, les taux de créatinine et d'urée (marqueurs de la fonction rénale) du patient de 2 ans étaient élevés.(33)

### **7.1.4 Néphrite interstitielle aiguë**

La néphrite interstitielle aiguë peut être déclenchée par une hypersensibilité à un médicament. En raison de l'inhibition de la cyclooxygénase, les AINS peuvent entraîner une augmentation de la synthèse d'autres produits de la cascade arachidonique (par exemple, les leucotriènes), ce qui peut contribuer au syndrome néphrotique induit par les AINS. Ce syndrome est réversible et se manifeste par une oligurie, un œdème et une urine mousseuse dans quelques jours suivant l'exposition, l'hématurie et la protéinurie sont également des symptômes possibles.

Le syndrome néphrotique induit par le méloxicam est décrit chez un patient qui avait déjà présenté cette pathologie suite à l'utilisation de diclofénac. Après avoir utilisé un AINS ayant une structure chimique différente, le patient n'a pas développé de syndrome néphrotique. La similitude structurelle entre le diclofénac et le meloxicam a été supposée être à l'origine de l'hypersensibilité.(33)

### **7.1.5 Rétention des électrolytes et des liquides:**

Les AINS sont responsables d'œdèmes et de prise de poids chez environ un quart des personnes. Apparemment, les AINS provoquent une rétention de sodium en augmentant l'expression du Co-transporteur de sodium (Na-K-2Cl), le maintien du DFG et l'excrétion du sodium sont affectés par ce phénomène.

Les AINS ont été impliqués dans le développement d'œdèmes périphériques. L'inhibition de la COX-2 entraîne une rétention aiguë de sodium chez les personnes âgées en bonne santé, tandis que l'inhibition de la COX-1 entraîne une diminution du DFG. De nombreuses recherches ont examiné les AINS non sélectifs et les COXIB avec l'équilibre sodique. Douze enfants souffrant d'énurésie nocturne mono-symptomatique et de polyurie ont reçu de l'indométhacine, tandis que onze ont reçu un placebo. Dans les deux groupes, l'indométhacine a diminué le sodium, l'urée et l'osmolalité nocturnes. L'effet de l'indométhacine sur l'excrétion du sodium a été attribué à l'inhibition du PG. Une autre étude a révélé que le célécoxib n'avait aucun effet sur l'excrétion du sodium, l'absence de modification substantielle de la PGE2 plasmatique ou urinaire après traitement par le célécoxib a été attribuée à l'absence d'impact rénal du célécoxib.

L'aldostérone facilite l'excrétion du potassium. Étant donné que la PGI2 augmente la production de rénine et donc d'aldostérone, les AINS qui bloquent la production de PGI2 peuvent entraîner une hyperkaliémie. Les AINS peuvent entraîner une hyperkaliémie indépendamment de leur sélectivité pour la COX-2. Il existe un risque élevé d'hyperkaliémie chez certains patients utilisant certains AINS. L'hyperkaliémie était le plus souvent associée à l'utilisation du célécoxib, du diclofénac ou de l'indométhacine,

La rétention de sel et d'eau causée par les AINS a longtemps été considérée comme étant liée à l'insuffisance cardiaque chez les personnes âgées, qui est une condition médicale répandue. On considère généralement que les AINS augmentent également la pression artérielle, en particulier chez les patients hypertendus. (33)

### **7.1.6 Insuffisance rénale chronique :**

L'insuffisance rénale chronique survient à la suite des dommages causés aux reins par une blessure, une maladie ou une toxine, entraînant une élimination insuffisante des liquides et des résidus métaboliques. Les AINS peuvent provoquer une IRC par le biais d'une néphrite interstitielle ou d'une nécrose papillaire. L'IRC est une maladie terminale. Les patients souffrant d'insuffisance rénale aiguë sont plus susceptibles de développer une IRC. La littérature sur l'IRC induite par les AINS est controversée. Nderiti et al. ont conclu que l'utilisation chronique d'AINS n'augmente pas le risque de maladie rénale chronique. Ces auteurs ont constaté que chez les patients souffrant d'une IRC modérée à sévère, les faibles doses thérapeutiques d'AINS ne doivent pas être évitées, mais que la dose efficace la plus faible doit être prise.

En dépit des statistiques suggérant une sécurité basée sur les moyens de la population. Il est clair que l'utilisation à long terme de tout AINS peut entraîner une IRC chez certains patients.(33)

### **7.2 Toxicité gastroduodénale :**

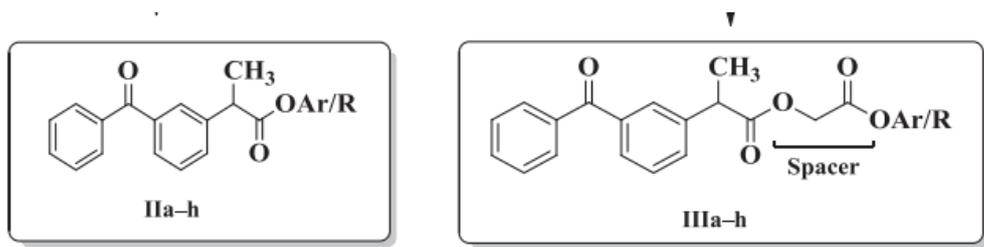
Les symptômes les plus courants associés aux AINS sont d'ordre, notamment la dyspepsie, les douleurs abdominales, l'anorexie, les nausées et la diarrhée. Cependant, ces symptômes sont causés par des lésions gastriques ou intestinales telles que les hémorragies sous-épithéliales, les érosions et les ulcères, qui peuvent être détectés par endoscopie chez environ 30 à 50 % des utilisateurs d'AINS, mais qui sont souvent asymptomatiques et ont tendance à guérir spontanément. Les complications graves - saignement, perforation ou obstruction surviennent à un taux annuel de 1 à 2 % chez les utilisateurs réguliers d'AINS, Le risque est particulièrement élevé chez ceux qui présentent une infection par *Helicobacter pylori*, ceux qui consomment beaucoup d'alcool ou qui présentent d'autres facteurs de risque de lésions de la muqueuse, notamment l'utilisation simultanée de glucocorticoïdes. Tous les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 sont moins susceptibles de provoquer des ulcères d'estomac que les inhibiteurs non sélectifs de la COX-2 à des doses efficaces équivalentes. (73)

Plusieurs mécanismes contribuent à la complication gastro-intestinale induite par les AINS, L'inhibition de la COX-1 dans les cellules épithéliales gastriques entraîne une diminution des PG cytoprotecteurs de la muqueuse, en particulier la PGI 2 et la PGE 2. Ces eicosanoïdes inhibent la sécrétion d'acide gastrique, améliorent le flux sanguin de la muqueuse et favorisent la sécrétion de mucus cytoprotecteur dans l'intestin. La COX-2 contribue également à la formation constitutive de ces PG par l'épithélium gastro-intestinal humain. Le contact des AINS administrés par voie orale dont la plupart sont des acides organiques avec la muqueuse gastrique constitue un autre facteur susceptible de jouer un rôle dans la formation d'ulcères. Cependant, l'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux graves n'est pas significativement réduite par les formulations conçues pour limiter le contact du médicament avec la muqueuse gastrique, telles que l'enrobage entérique des comprimés, ce qui suggère que la contribution de l'irritation directe au risque global est mineure. L'inhibition des plaquettes par les AINS augmente la probabilité de saignements en cas de lésions de la muqueuse. L'administration conjointe d'inhibiteurs de la pompe à protons et d'AINS réduit le taux d'ulcération duodénale et gastrique.(74)

Les AINS agissent sur une multitude de systèmes enzymatiques, augmentant la quantité des Dérivés réactives de l'oxygène (ROS) dans la cellule et causant des dommages permanents aux lipides, aux protéines, aux nucléoprotéines et à l'ADN.

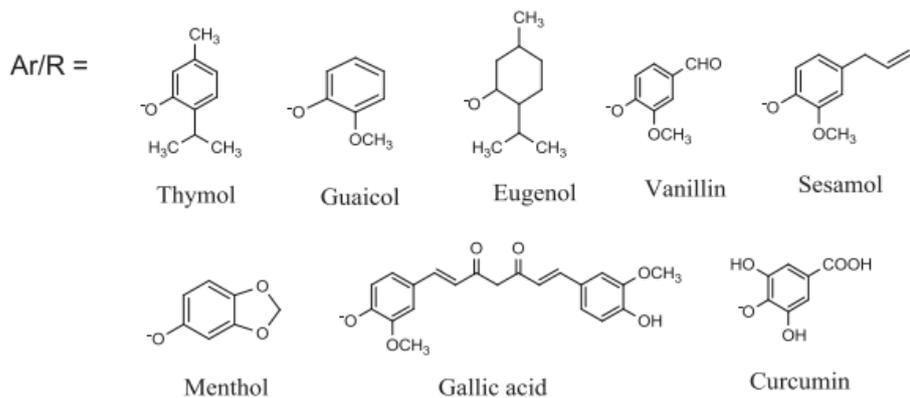
Selon une revue de la littérature, il a été démontré que les antioxydants, notamment le glutathion, la vitamine E et la vitamine C, protègent contre l'ulcération gastrique et la peroxydation lipidique ,l'administration conjointe d'AINS et d'antioxydants sous la forme d'une prodrogue, qui contient deux molécules distinctes ayant des effets thérapeutiques synergiques, est appropriée.(62)

Enfin, les résultats montrent que ces Co-drogues ont conservé leur efficacité anti-inflammatoire et analgésique tout en diminuant considérablement l'indice d'ulcération, ce qui est prometteur.



Ketoprofen-Phytophenol/alcohol Codrugs

Ketoprofen-OCH<sub>2</sub>OO-Phytophenol/alcohol Codrugs



**Figure 11 : Illustration de la façon dont le kétoprofène se lie à un antioxydant pour créer une Co-drogue.(62)**

### **7.3 Toxicité Cardiovasculaire :**

Les AINS sélectifs de la COX-2 ont été développés pour améliorer la sécurité gastro-intestinale. Cependant les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 dépriment la formation de PGI<sub>2</sub> mais n'inhibent pas la formation de TxA<sub>2</sub> plaquettaire catalysée par la COX-1. Ceci, en conséquence, perturbe la balance PGI<sub>2</sub>/TxA<sub>2</sub> impliqué dans le maintien de l'équilibre entre les événements antithrombotiques et prothrombotiques.(75)

Des essais cliniques utilisant le célécoxib, le valdécoxib (qui a été retiré) et le rofécoxib (qui a été retiré) ont révélé une multiplication par 2 à 4 de l'incidence des infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux et de la mortalité vasculaire par rapport au groupe témoin. Le danger s'étend au diclofénac, qui est presque aussi sélectif pour la COX-2 que le célécoxib, ainsi qu'à certains autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) plus anciens. Le napproxen est une exception dans la mesure où il ne semble pas augmenter de manière significative le risque d'événements vasculaires majeurs chez certaines personnes.(76)

Dans le même ordre d'idées, tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comportent un avertissement qui interdit leur utilisation pour la prise en charge de la douleur périopératoire dans le cadre d'un pontage coronarien.(77)

L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sélectifs de la COX-2 doit être réservée aux patients présentant un risque élevé de problèmes gastro-intestinaux. Le risque de trouble cardiovasculaire semble être influencé par des paramètres, tels que la dose, la demi-vie, le degré de sélectivité de la COX-2 et la durée du traitement. Pour cette raison, les patients doivent recevoir un traitement à la dose la plus faible pendant la durée la plus courte possible.

## 7.4 Réaction d'hypersensibilité :

Depuis la découverte des premiers anti-inflammatoires non stéroïdiens (phénazone et aspirine) à la fin des années 1800, plusieurs autres composés aux propriétés anti-inflammatoires ont été développés. De nombreux AINS provoquent divers effets indésirables, allant d'une légère irritation cutanée à des symptômes graves et généralisés, voire à une anaphylaxie potentiellement mortelle. Les AINS sont largement prescrites et associées à la plupart des effets indésirables des médicaments, Contrairement aux antibiotiques la majorité des effets indésirables induits par les AINS sont liés à la dose et se manifestent chez tous les individus.

Les réactions d'hypersensibilité induites par les AINS sont difficiles à détecter car elles se manifestent de manière immunologique et non immunologique. L'hypersensibilité aux AINS est un phénomène préoccupant, L'identification et la compréhension des mécanismes fondamentaux sont devenues de plus en plus critiques au cours de la dernière décennie.

Stevenson et al. Ont présenté la première classification de l'hypersensibilité aiguë aux AINS au début du siècle, en se basant sur les mécanismes pathologiques sous-jacents aux différents types d'hypersensibilité.(78)

L'EAACI a élaboré une nouvelle taxonomie et une nouvelle terminologie pour les réactions d'hypersensibilité induites par les AINS, ainsi que des recommandations fondées sur des données probantes pour le diagnostic et le traitement.(79)

## **7.4.1 Classification des réactions d'hypersensibilité aux AINS :**

L'hypersensibilité aux anti-inflammatoires (AINS) peut se manifester de diverses manières et à différents moments après la consommation du médicament. Les réactions peuvent être qualifiées comme Une réactivité croisée, impliquant plusieurs AINS chimiquement non apparentés, ou sélectives, impliquant uniquement les AINS dont la structure chimique est extrêmement similaire. La réactivité croisée avec un grand nombre d'AINS est le résultat du mécanisme d'hypersensibilité associé à l'inhibition de la COX-1. En revanche, l'hypersensibilité aux AINS de type sélectif résulte d'une réponse immunologique (allergique) au médicament incriminé, médiée soit par les IgE (réactions aiguës), soit par les Lymphocytes T (réactions retardées). L'hypersensibilité est maintenant classée en cinq catégories, dont trois sont des réactions croisées (une respiratoire, deux cutanées), tandis que les deux autres sont sélectives (une cutanée/anaphylactique et une retardée) et à médiation immunologique.(79)

### **7.4.1.1 Hypersensibilité croisée :**

#### **7.4.1.1.1 Exacerbation des maladies respiratoires par les AINS :**

Ce type de réaction d'hypersensibilité se produit plus fréquemment chez les personnes souffrant d'affections respiratoires chroniques telles que l'asthme et/ou la rhinosinusite avec polypes nasaux. La majorité des personnes atteintes de rhinosinusite chronique avec polypes et/ou d'asthme ont manifesté des symptômes avant de développer une hypersensibilité à l'aspirine, bien que dans certains cas, la consommation d'aspirine ou les AINS puisse être à l'origine de la crise d'asthme initiale. L'hypersensibilité aux AINS est associée à un asthme sévère chez les patients asthmatiques, et ce groupe présente un taux plus élevé d'asthme quasi fatal ou fatal que les asthmatiques non sensibles. Les patients qui sont hypersensibles à un AINS peuvent réagir à l'aspirine et à d'autres inhibiteurs de la COX-1, Néanmoins, les inhibiteurs faibles de la COX-1 ou les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 sont bien tolérés. Il est supposé que l'inhibition de la COX-1 entraînant une diminution de la production de prostaglandines activent les mastocytes et les éosinophiles, ce qui conduit à la libération de médiateurs inflammatoires associés aux symptômes de l'hypersensibilité. Les cystéinyl-

leucotriènes (cysLT) jouent un rôle important dans les réactions induites par les AINS, et le blocage des récepteurs cysLT de type 1 atténue les symptômes induits par les AINS.(79)

#### **7.4.1.1.2 Exacerbation des maladies cutanées par les AINS :**

Cette hypersensibilité se manifeste chez les patients ayant des antécédents d'urticaire chronique spontanée. Des cas d'urticaire et/ou d'œdème de Quincke ont été rapportés aussi bien immédiatement (dans les 15 minutes) que tardivement (dans les quelques heures qui suivent). Les taches cutanées disparaissent en quelques heures, mais peuvent persister pendant plusieurs jours. L'intensité des symptômes induits par le médicament varie en fonction de la dose et elle est accentuée chez les patients souffrant d'urticaire chronique active. Le contrôle de l'urticaire chronique réduit la fréquence et la sévérité des réactions aux AINS, qui sont médiées par l'inhibition de la cyclo-oxygénase-1 et l'augmentation de la synthèse de la cysLT, Par conséquent Les patients souffrant de cette hypersensibilité réagiront aux inhibiteurs de la COX-1, mais les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 sont bien tolérés par la plupart.(79)

#### **7.4.1.1.3 Urticaire et œdème de Quincke induits par les AINS :**

Dans certains cas, l'aspirine et les AINS provoquent des symptômes cutanés similaires : bulles et/ou angioedème. Pour la différencier des deux autres formes d'hypersensibilité croisée, elle ne peut être identifiée que lorsque des réactions allergiques surviennent chez des personnes apparemment en bonne santé, sans antécédents d'urticaire chronique spontanée. Le mécanisme d'action exact reste inconnu.(79)

## **7.4.1.2 Hypersensibilité selective :**

### **7.4.1.2.1 Urticaire et anaphylaxie induits par les AINS.**

Chez un petit pourcentage de personnes, un ou plusieurs AINS du même groupe chimique peuvent déclencher des réactions d'hypersensibilité graves. L'angio-œdème mineur, l'urticaire et l'œdème laryngé sont parmi les symptômes de la première heure de la prise des AINS. En outre, une réponse anaphylactique peut s'ensuivre. Cependant, les symptômes peuvent se manifester en quelques minutes ou secondes dans certaines circonstances. Ces personnes sont normalement en bonne santé et ne souffrent pas d'affections chroniques sous-jacentes. Sur la base des symptômes et de la durée observée chez les patients, l'allergie de type I semble être l'explication la plus plausible. Cependant, les IgE spécifiques peuvent seulement être détectées dans les tests cutanés ou dans le sérum pour certains AINS.

### **7.4.1.2.2 Réactions d'hypersensibilité retardée induits par les AINS**

Les réactions d'hypersensibilité immunologique qui apparaissent plus de 24 heures après l'administration du médicament sont considérées comme une sorte d'hypersensibilité immunologique retardée. Les symptômes cutanés retardés les plus courants sont les éruptions maculopapuleuses, les éruptions médicamenteuses fixes, les réactions de photosensibilité, l'urticaire retardée et la dermatite de contact. Une pustulose exanthématique aiguë et des réactions cutanées indésirables graves peuvent se développer, ainsi qu'une toxicité spécifique à un organe (pneumonie et néphrite). Les voies immunologiques suspectées comprennent l'activation des Lymphocytes T CD4+ et CD8+ spécifiques du médicament via leurs récepteurs des Lymphocytes T, ce qui entraîne une sorte d'hypersensibilité retardée.(79)

## **7.5 Hépatotoxicité :**

Les AINS ont été associés à divers effets indésirables hépatiques, allant de l'élévation asymptomatique des taux sériques d'aminotransférase et de l'hépatite avec ictère à l'insuffisance hépatique fulminante et au décès. Le lumiracoxib a été retiré du marché dans un certain nombre de pays en 2008 en raison de la potentialité à provoquer une insuffisance hépatique sévère.

L'hépatotoxicité peut être une condition induite par un médicament dans laquelle le foie développe des anomalies ou des dysfonctionnements, le CIOMS a défini l'hépatotoxicité d'origine médicamenteuse comme une augmentation de ALAT, de phosphatases alcalines ou de la bilirubine conjuguée. Bien que les AINS ne provoquent que rarement des lésions hépatiques (1 à 10 cas pour 100 000 prescriptions), ils sont couramment utilisés et contribuent donc aux lésions hépatiques d'origine médicamenteuse.(80)

## **7.6 Autres effets indésirables :**

En plus des effets indésirables énumérés précédemment, des effets indésirables sur le système nerveux central (SNC) tels que les maux de tête, les vertiges, la somnolence, peuvent survenir.(81)

## 8 CONTRE-INDICATIONS

Les AINS ne devraient pas être prescrits ou utiliser dans les cas suivants(81) :

- Une expérience d'allergie ou d'asthme liée à la prise de médicaments de La famille de l'aspirine ou d'autres AINS de même famille.
- Des antécédents d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale induite par la prise d'AINS.
- Des lésions ulcéreuses de l'estomac ou du duodénum.
- Dans le cadre d'une maladie hépatique grave.
- Dans le cadre d'une insuffisance cardiaque ou rénale sévère.
- Chez la femme enceinte à partir du sixième mois de grossesse (et pour certains AINS pendant toute la grossesse).
- Par mesure préventive, le diclofénac, l'acéclofénac et le célécoxib sont contre-indiqués en cas d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral, d'artérite ou d'angine de poitrine.

## 9 Interactions médicamenteuses :

L'utilisation répandue des AINS, en particulier chez les personnes âgées, qui prennent souvent plusieurs médicaments en même temps, augmente le risque d'interactions médicamenteuses, tant sur le plan pharmacocinétique que pharmacodynamique. Le mécanisme pharmacocinétique est illustré par le fait que les AINS entravent l'élimination du lithium. Les interactions entre l'aspirine et d'autres AINS, ainsi qu'avec des médicaments antihypertenseurs notamment les bêtabloquants, les diurétiques et les inhibiteurs de l'ACE, illustrent les aspects pharmacodynamiques.

## **9.1 Association déconseillée :**

### **9.1.1 AINS et aspirine à faible dose :**

La combinaison de deux AINS s'est avérée augmenter considérablement le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux par rapport à l'un ou l'autre type d'AINS seul. En outre Les AINS peuvent se fixer de manière réversible aux enzymes COX et altérer la capacité de l'aspirine à inhiber de manière permanente la COX-1 plaquettaire, sont également impliqués dans les interactions médicamenteuses entre les doses d'aspirine antiplaquettaire et les AINS.

Cette interaction médicamenteuse a été prouvée avec l'ibuprofène et le naproxène et peut potentiellement se produire avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), altérant les effets cardioprotecteurs de l'aspirine.(82)

### **9.1.2 ANTICOAGULANTS ORAUX :**

À doses curatives, Risque accru d'hémorragie avec les anticoagulants oraux en association avec un anti-inflammatoire non. Si l'association est inévitable, une surveillance clinique étroite et éventuellement biologique doit être réalisée.(82)

### **9.1.3 METHOTREXATE :**

Respecter un délai d'au moins 12 heures entre l'arrêt ou le début du kétoprofène et l'initiation du méthotrexate chez les patients recevant des doses supérieures à 20 mg de méthotrexate par semaine.

Pendant les premières semaines de traitement par le méthotrexate à des doses modestes (inférieures ou égales à 20 mg par semaine), une surveillance hebdomadaire de la formule sanguine est recommandée, une Surveillance est recommandée en présence d'une insuffisance rénale (même modérée), ainsi que chez les personnes âgées.(82)

### **9.1.4 LITHIUM :**

Surveiller étroitement les taux sanguins de lithium et ajuster la posologie du lithium pendant et après l'arrêt des anti-inflammatoires non stéroïdiens, L'augmentation des taux sanguins de lithium (diminution de l'élimination du lithium par les reins) est létale.

## **9.2 A prendre en compte**

### **9.2.1 Médicaments antihypertenseurs :**

Tous les AINS ont une influence délétère sur la prise en charge de l'hypertension chez les personnes qui utilisent des diurétiques, des bêtabloquants ou des vasodilatateurs.

En outre, ils interagissent de manière variable avec les différents médicaments antihypertenseurs, les bêtabloquants et les inhibiteurs de l'ACE sont davantage source d'antagonisme que les inhibiteurs calciques et les diurétiques. Cela est très probablement dû à une diminution de la production rénale de prostaglandines, qui entraîne des anomalies de la régulation de l'hémodynamique rénale et du système rénine-angiotensine.(83)

### **9.2.2 INHIBITEURS SÉLECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SÉROTONINE (ISRS) :**

Le risque d'hémorragie est accru. Lorsque les ISRS sont associés à des AINS.(82)

### **9.2.3 GLUCOCORTICOÏDES (SAUF HYDROCORTISONE)**

Les ulcérations et les saignements gastro-intestinaux sont plus susceptibles de se produire à cause de cette association.(82)

## **9.3 Précaution d'emploi**

### **9.3.1 CICLOSPORINE**

Surveiller la fonction rénale avant d'instaurer un traitement par AINS. Risque accru de néphrotoxicité, notamment chez les personnes âgées.(82)

*Maladie à coronavirus*

*Covid-19*

## **Introduction :**

Plusieurs personnes en République populaire de Chine, ont souffert de pneumonie et d'insuffisance respiratoire vers la fin de 2019, ce qui ressemble sinistrement à l'épidémie de SARS-CoV-1 survenu entre 2002 et 2004. Le nCoV-2019, un nouveau coronavirus découvert dans des échantillons de liquide de lavage broncho-alvéolaire au début du 2020, a été nommé ultérieurement SARS-CoV-2,(84) Le virus SARS-Cov-2 a commencé à se propager en Chine, puis s'est étendu à de nombreux autres pays d'Asie avant d'atteindre l'Iran et l'Italie, où il a provoqué de vastes flambées de maladie. Entre-temps, le SARS-CoV-2 s'est propagé à travers le monde et sans une vaccination à grande échelle, aucun pays ne peut espérer atteindre un quelconque niveau d'immunité collective dans un avenir proche.(85)

Le temps d'incubation de l'infection par le SARS-CoV-2 est d'environ 5 jours. Cette souche de SARS-CoV-1 est extrêmement contagieuse, avec un nombre de reproduction de base estimé  $R_0$  d'environ 2,5 par cas, elle est très contagieuse et hautement transmissible par les gouttelettes respiratoires lors d'un contact étroit en face à face avec une personne souffrant du syndrome respiratoire aigu sévère. L'infection peut être transmise par des porteurs asymptomatiques mais la plupart du temps, l'infection est asymptomatique ou paucisymptomatique et se résout d'elle-même, la majorité du temps, approximativement 10 % des personnes infectées doivent être hospitalisées, et environ 3 % d'entre eux doivent être traités dans des unités de soins intensifs. Le taux de mortalité des personnes infectées par le SARS-CoV-2 est particulièrement élevé chez les personnes âgées. Le taux de létalité total associé à l'infection par le SARS-CoV-2 semble être inférieur à 1 %.

En dépit de cette situation, la distanciation sociale rigoureuse et des pratiques hygiéniques se sont avérées très efficaces pour réduire le nombre de reproduction de base  $R_0$ .(86)

## 2 Mécanisme infectieux :

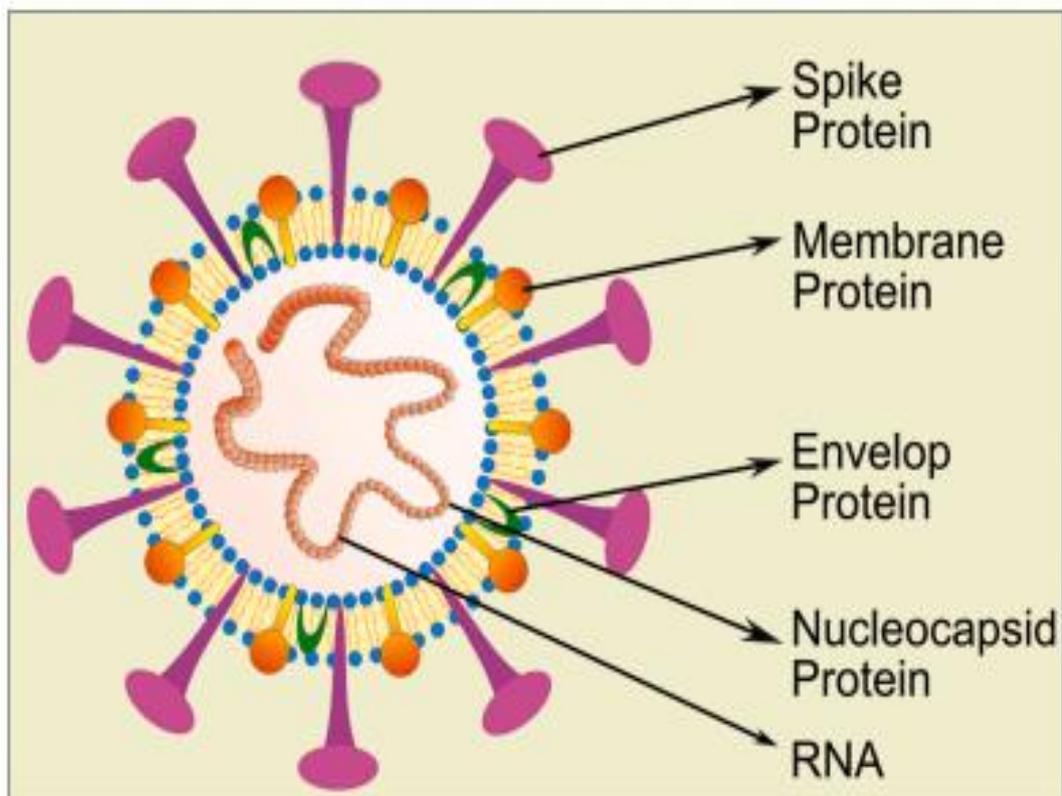
Les coronavirus sont des peplomères en forme de couronne, des virus à ARNs (ARN simple brin) à sens positif. D'une taille d'environ 80 à 160 nm en microscope électronique.

La raison d'être du SARS-CoV-2 est de se propager, comme celui d'autres beta-coronavirus, le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV (Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen Orient) qui ont des taux de létalité de 10% et 34% respectivement, mais ils n'ont jamais atteint une propagation pandémique. Le SARS-CoV-2, est le premier coronavirus à provoquer une pandémie, il combine une transmissibilité élevée avec une morbidité et une mortalité élevées.

La propagation mondiale du SARS-CoV-2 est due à divers facteurs. Lorsqu'une personne éternue ou tousse, le nouveau coronavirus est capable d'infecter le système respiratoire des personnes à proximité et peut donc être transmis d'une personne à une autre, contrairement aux deux autres beta-coronavirus mortels que sont le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV, il parvient à se transmettre à l'individu suivant avant même que les symptômes ne se développent chez le premier.

Pour se propager, les virus doivent d'abord surmonter un certain nombre d'obstacles. Ils doivent s'attacher aux cellules, fusionner avec leurs membranes, insérer leur matériel génétique dans la cellule et réussir à générer des copies d'eux-mêmes. Le SARS-CoV-2 s'infiltrent dans les cellules hôtes, en particulier les pneumocytes de type 2, Par le biais des récepteurs spécifiques à la surface des cellules, dénommer les récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (hACE 2). Le domaine de liaison des récepteurs de la sous-unité 1 du Spike interagit avec le récepteur hACE2, tandis que la sous-unité 2 du Spike facilite la fusion membranaire entre l'hôte et la cellule virale. L'ARN génomique viral et la nucléocapside pénètrent dans le cytoplasme de la cellule hôte par endocytose médiée par le récepteur ou directement à travers la membrane de la cellule hôte après liaison et fusion de la protéine " S ", de multiples ARNm emboîtés (subgénomiques) de taille minuscule sont synthétisés à partir de cet ARN via un processus de transcription discontinu impliquant une ARN polymérase ARN-dépendante. La traduction ultérieure de cet ARNm subgénomique

aboutit à la production de protéines structurales virales telles que la protéine d'enveloppe (E), la protéine membranaire (M), la protéine de nucléocapside (N) et la protéine de pointe (S), ainsi que d'autres protéines ,les trois protéines structurales E, M et S sont introduites dans les membranes du Réticulum endoplasmique ou de l'appareil de Golgi ensuite l'ARN génomique viral se combine avec la protéine de nucléocapside pour former la nucléocapside, Pour sortir de la cellule, les vésicules contenant le virus mature sont libérées par exocytose, Une nouvelle cellules est infecté par le virus mature, et le cycle se répète.(87)

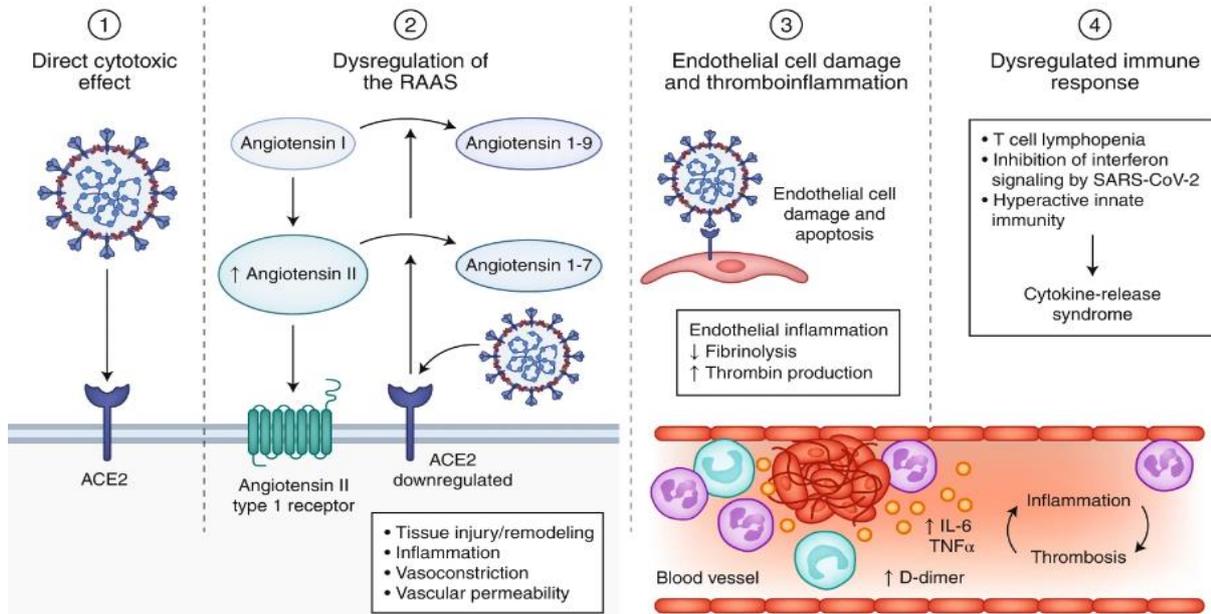


**Figure 12 : Représentation schématique du virus SARS-CoV-2 avec ses différents composants.(87)**

### 3 Physiopathologie :

La lyse des cellules endothéliales et la thromboinflammation, la dérégulation de la réponse immunologique et la dysrégulation du Système rénine-angiotensine-aldostérone sont autant de mécanismes importants qui peuvent contribuer à la physiopathologie des lésions multi-organiques associées à l'infection par le SARS-CoV-2 (Fig. 1), le SARS-CoV-2 peut induire une lésion des cellules endothéliales par l'entrée du SARS-CoV-2 médiée par l'ACE2, entraînant une inflammation et un environnement prothrombotique, Outre l'entrée virale et la mort tissulaire médiée par l'ACE2, la septicémie peut également entraîner une immunopathogénèse causée par la production de cytokines systémiques et la perturbation de la microcirculation, Les neutrophiles et les macrophages activés observés dans les poumons, les reins, le cœur, l'intestin grêle et le foie des patients atteints du COVID-19 peut déclencher une production excessive de thrombine, bloquer la fibrinolyse et activer les voies du complément, ce qui entraîne une thromboinflammation et finalement un microthrombus.

En outre, l'intercommunication entre les plaquettes et les neutrophiles, ainsi que l'activation des macrophages, peuvent renforcer les effets pro-inflammatoires tels que la libération de grandes quantités de cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8) et de chimiokines, la création de nodules extracellulaires de neutrophiles et la production de fibrine et de microthrombus, entraînant un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et une défaillance de plusieurs organes, et conduisant finalement à la mort dans les cas graves d'infection par le SARS-CoV-2.(88)



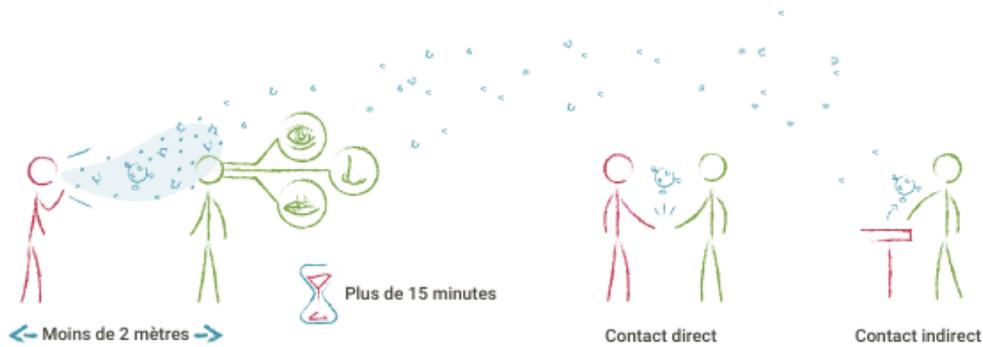
**Figure 13 : Illustration de la Physiopathologie des lésions multi-organiques causées par l'infection par le SARS-CoV-2.(88)**

#### 4 TRANSMISSION DE SARS-COV-2

Les éternuements et la toux du patient souffrant de la maladie COVID-19 génèrent des milliers de gouttelettes qui transmettent le virus. En respirant et en parlant régulièrement, les patients pré ou asymptomatiques sont également susceptibles de générer et de projeter un grand nombre de gouttelettes d'un diamètre inférieur à 1 µm, alors que ces gouttelettes peuvent atteindre 50 µm chez les personnes symptomatiques.

Les particules virales se répandent dans l'air à l'aide d'un flux turbulent multiphasique constitué d'air chaud et humide, il est la conséquence d'un ou plusieurs des phénomènes suivants : éternuement, toux et expiration. En raison des conditions humides et chaudes de l'air turbulent, les gouttelettes d'eau peuvent vivre jusqu'à plusieurs minutes de plus avant de s'évaporer complètement. En outre, les gouttelettes générées par la toux et les éternuements sont suffisamment rapides pour propager des germes à quiconque se trouve sur leur chemin. Les gouttelettes de toutes tailles peuvent parcourir jusqu'à 7 à 8 mètres dans des conditions optimales d'humidité et de température.(89)

## Transmission de la COVID-19 principalement lors de contacts rapprochés



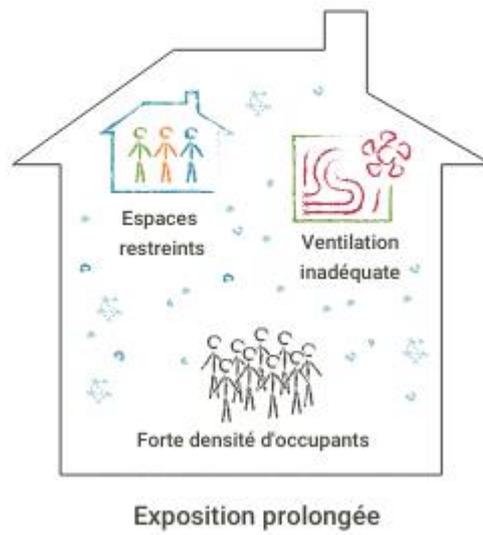
Par les aérosols dans l'air, les contacts directs ou avec des surfaces contaminées

**Figure 14 : Les facteurs de risque de transmission du SARS-cov2 en milieu ouvert.(90)**

### 4.1 Transmission en espace fermée :

De même que les virus à tropisme respiratoires, la majorité des infections par le SARS-CoV-2 se propage en espace fermée, où les personnes passent de nombreuses heures par jour en contact étroit avec plusieurs autres personnes, les maisons de retraite, les prisons et les dortoirs des travailleurs sont autant d'exemples de lieux où les contacts étroits et prolongés sont fréquents, la transmission en espace fermée comporte un risque 20 fois plus élevé que la transmission du SARS-CoV-2 en milieu extérieur. la transmission du SARS-CoV-2 est favorisée par un manque de ventilation et la fermeture des portes et des fenêtres . La transmission dans les habitations peut être réduite en ouvrant les fenêtres et en améliorant la circulation de l'air. Les passagers d'un bus, d'un train ou d'un avion sont susceptibles d'être exposés au SARS-CoV-2 à des degrés divers, selon qu'ils portent ou non des masques et selon la durée du voyage.(91,92)

**Risque de transmission par aérosols  
augmenté dans certains contextes**



**Figure 15 : Les facteurs de risque de transmission par aérosols du SARS-COV 2 en espace fermée.(90)**

## **5 Manifestations cliniques**

Une infection typique par la COVID-19 commence par une toux sèche et de la fièvre (38-39°C), généralement accompagnée d'une perte de l'odorat et du goût. Les patients se rétablissent généralement chez eux dans la semaine qui suit un cas léger ou modéré du COVID-19 avec les symptômes qui y sont associés. Environ certaines personnes continuent à ressentir des symptômes à la fin de la deuxième semaine. La COVID-19 peut devenir plus grave et nécessite une hospitalisation, des soins intensifs et une ventilation invasive si les symptômes ne sont pas traités pendant une période prolongée. Il est difficile d'anticiper le résultat du COVID-19, en particulier chez les personnes âgées présentant des comorbidités. Il existe un large spectre de présentation clinique, allant d'un état absolument asymptomatique à un état rapidement débilitant, indiquant fortement que la COVID-19 n'est pas seulement une infection respiratoire. De nombreux symptômes sont vagues, ce qui permet d'envisager une grande variété d'infections, de maladies respiratoires et d'autres maladies dans le diagnostic différentiel. La COVID-19, en revanche, se distingue par différents groupes de symptômes. La toux, les expectorations, l'essoufflement et la fièvre constituent le groupe de symptômes le plus répandu. Les symptômes entériques (vomissements et diarrhée) et les symptômes musculo-squelettiques (myalgie et douleurs articulaires) font partie des autres catégories qui peuvent être observées.(88)

### **5.1 Période d'incubation :**

Parmi les patients atteints de COVID 19 où l'exposition et le début des symptômes ont été identifiés avec précision, la période d'incubation médiane a été estimée à 5,1 jours avec un Intervalle de confiance à 95% de 4,5 à 5,8 jours.(93)

Selon une article de Nature Medicine, Avant l'apparition des symptômes, la charge virale était élevée et atteignait son maximum 0,7 jour avant le début des symptômes, les chercheurs ont estimé qu'environ 44 % de toutes les infections secondaires sont causées par des patients qui sont présymptomatiques.(94)

## **5.2 Symptômes :**

La fièvre, la toux et l'essoufflement ne suffisent peut-être pas à eux seuls à découvrir des cas dans le cadre de la surveillance publique, comme indiqué précédemment. La fièvre (78 %), la toux (57 %) et la fatigue (31 %) étaient les symptômes les plus fréquents.(95)

La fièvre et la toux ne permettent pas de différencier les cas modérés et graves de COVID-19, Par ailleurs, il s'est avéré que l'essoufflement est un facteur prédictif efficace de la gravité de Covid-19.(95)

En outre, l'anosmie et l'hyposmie sont apparues comme des indicateurs majeurs de la maladie en peu de temps. Ces Symptômes oto-rhino-laryngés semblent être significativement plus fréquents que les symptômes des voies respiratoires supérieures tels que la rhinorrhée, la congestion nasale, les éternuements et le mal de gorge.(95,96)

## **5.3 Manifestation thromboembolique :**

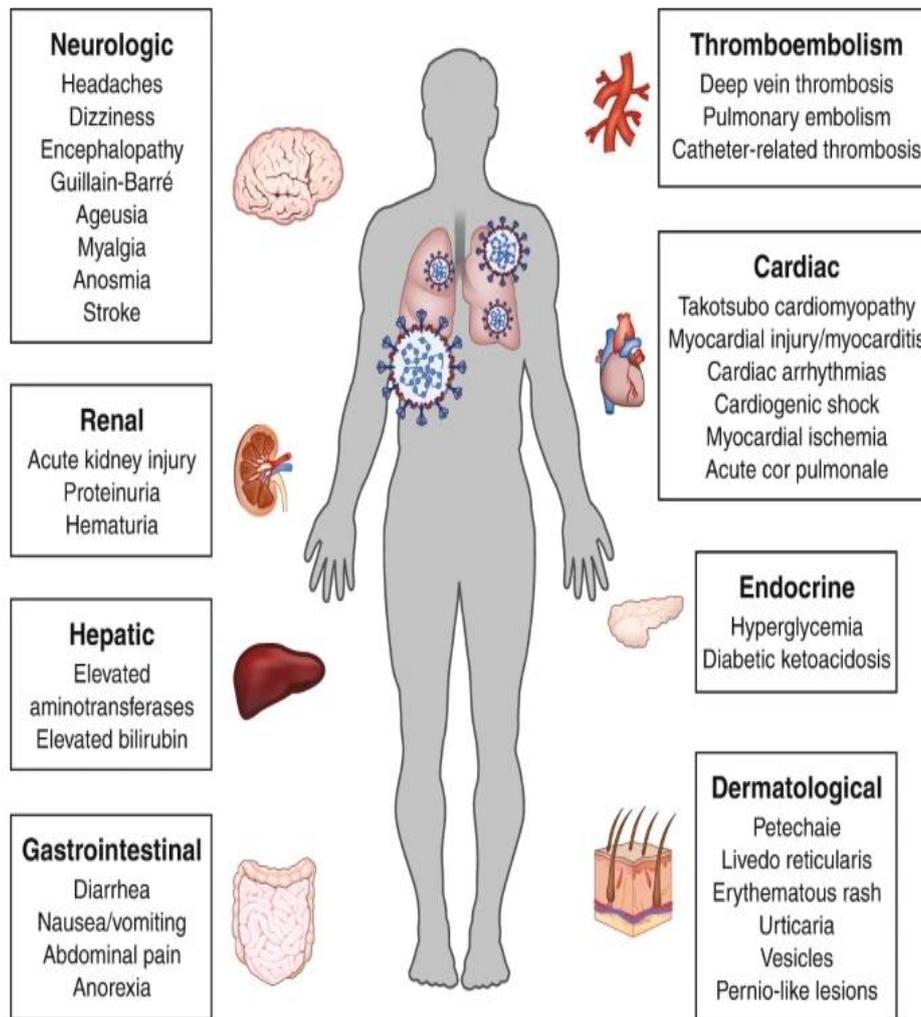
Les anomalies de la coagulation sont fréquentes en association avec COVID-19, ce qui complique la prise en charge clinique, selon de nombreuses recherches, les thromboembolies veineuses (TEV) sont très fréquentes, en particulier chez les personnes atteintes du COVID-19 sévère, la coagulopathie initiale du COVID-19 se caractérise par une élévation importante des D-dimères et des produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène. Tandis que les anomalies du temps de prothrombine, du temps de thromboplastine partielle et de la numération plaquettaire sont relativement rares. Les tests de coagulations, y compris la mesure des taux de D-dimères et de fibrinogène, est suggéré.(97)

## **5.4 Manifestations cardiovasculaires :**

Les preuves des effets directs et indirects du SARS-CoV-2 sur le cœur sont de plus en plus nombreuses, en particulier chez les patients souffrant de maladies cardiaques préexistantes. En Outre les problèmes thrombotiques déjà évoqués, le SARS-CoV-2 peut produire des séquelles cardiovasculaires directes et indirectes, notamment des lésions myocardiques, un syndrome coronarien aigu (SCA), une cardiomyopathie, et des arythmies. Parmi les patients hospitalisés pour la COVID-19, des lésions myocardiques se sont produites chez 20 à 30 % d'entre eux, avec des taux plus élevés (55 %) chez ceux qui souffraient d'une maladie cardiovasculaire préexistante. Une fréquence et une ampleur accrues de troponine chez les patients hospitalisés ont été associées à une maladie sévère et des répercussions graves, ce qui suggère que l'étiologie peut être soit la COVID-19, soit une autre pathologie non traitée en raison de la réticence des patients à se faire soigner. L'inflammation chronique, telle qu'elle a été signalée chez un patient souffrant d'insuffisance circulatoire et d'infarctus, donne du sens à la possibilité d'une atteinte des cellules endothéliales médiée par le virus comme mécanisme sous-jacent, selon les résultats de cette étude. Une autre cause possible d'atteinte cardiaque est le syndrome de réponse inflammatoire systémique (tempête de cytokines), Le taux d'ACE2 peuvent être plus élevés chez les individus présentant une maladie cardiovasculaire préexistante, ce qui potentiellement les prédisposerait à une COVID-19 plus sévère. De plus, une dysfonction ventriculaire droite isolée peut se produire à la suite de pressions vasculaires pulmonaires élevées secondaires au SDRA, à une thromboembolie pulmonaire ou à des lésions potentiellement causées par le virus sur les tissus endothéliaux vasculaires et les muscles lisses.(88)

## 5.5 Manifestations rénal et hépatique :

Outre les voies respiratoires, le SARS-CoV-2 infecte également les reins et le foie. La charge virale du SARS-CoV-2 a été mesurée après microdissection tissulaire à partir des reins de six victimes ayant subi une autopsie, Une charge virale du SARS-CoV-2 a été détectée dans tous les compartiments rénaux étudiés chez trois de ces six personnes, les cellules glomérulaires étant le plus souvent touchées. Chez les patients atteints de COVID-19, le tropisme rénal peut expliquer la survenue de lésions rénales aiguës et la nécessité de la dialyse.(98,99)



**Figure 16 : Illustration des Manifestations du COVID-19 suite à une infection par le SARS-CoV-2.(88)**

## **6 Diagnostique :**

La nécessité d'identifier et d'isoler les personnes suspecter le plus rapidement possible est primordiale. Les indicateurs cliniques, biochimiques et radiologiques sont ensuite utilisés pour établir le diagnostic. Les symptômes et les signes radiologiques du COVID-19 n'étant pas spécifiques, l'infection par le SARS-CoV-2 doit être confirmée par une réaction en chaîne par polymérase (PCR) permettant d'amplifier une séquence génétique spécifique du virus.

### **6.1 Prélèvement d'échantillons**

Le SARS-CoV-2 est détectable dans une grande variété de tissus et de liquides organiques. Bien que la composition des sécrétions respiratoires varie considérablement, La réplication du SARS-CoV-2 est extrêmement élevée dans les tissus des voies respiratoires supérieures, ainsi les échantillons respiratoires demeurent le type d'échantillon de choix à visée diagnostique.(89)

Selon l'OMS, les échantillons respiratoires pour la PCR doivent être obtenus à partir des échantillons des voies respiratoires supérieures (écouvillon ou lavage nasopharyngé et/ou oropharyngé) chez les patients suspecter ou à partir d'échantillons des voies respiratoires inférieures : expectoration et/ou aspiration endotrachéale ou lavage broncho-alvéolaire chez les patients présentant une maladie respiratoire plus grave. Cependant, il existe toujours un risque important de transmission par aérosol et donc de la propagation de l'infection aux membres du personnel ,d'où la nécessité de respecter strictement les précautions standard.(100)

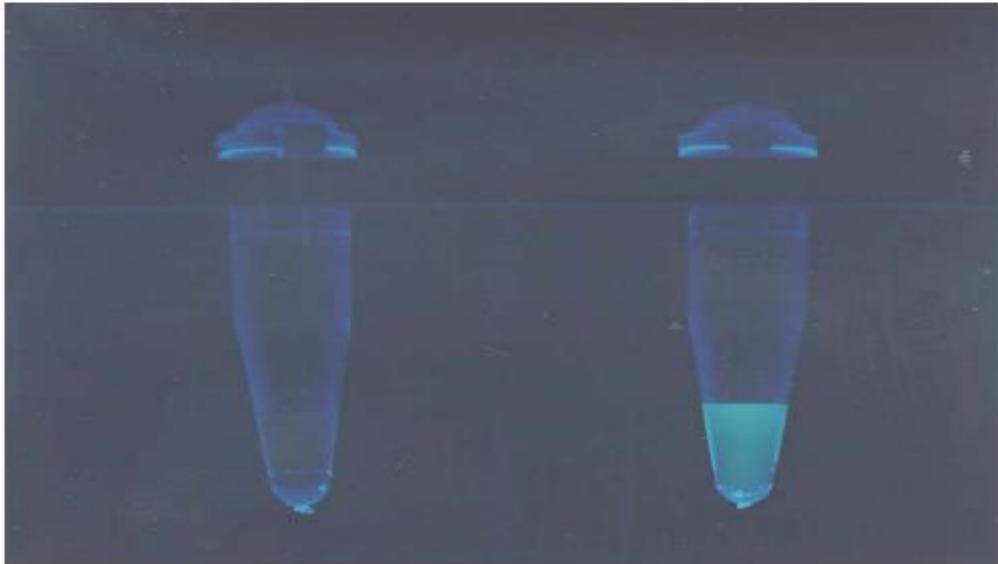
## **6.2 Les différentes méthodes de dépistage :**

Les patients atteints du COVID-19 présentent des symptômes cliniques non spécifiques, de sorte qu'ils ne peuvent pas être utilisés pour un diagnostic précis de la maladie. Compte tenu du fait que de nombreux symptômes du sars cov-2 peuvent être liés à d'autres troubles respiratoires, les tests d'acide nucléique et l'imagerie thoracique ont été utilisés pour le diagnostic précis et la vérification du COVID-19. Parallèlement, des tests sérologiques sont également utiles.

### **6.2.1 RT-PCR :**

Le test d'amplification de l'acide nucléique en temps réel après transcription inverse (RT-PCR) est effectué pour confirmer la présence du matériel génétique du virus SARS-COV2 (ARN simple brin) dans un prélèvement nasopharyngée.

La réaction en chaîne par polymérase utilisant la transcription inverse (RT-PCR) est fréquemment utilisée pour identifier la présence d'ARN. Avant de pouvoir utiliser la PCR en temps réel pour quantifier l'expression des gènes, l'ARN de l'échantillon doit être transcrit de manière inverse (RT) en ADN complémentaire (ADNc). La phase de transcription inverse (RT) est cruciale pour une quantification sensible et précise, car les quantités d'ADNc produites doivent représenter exactement les quantités d'ARN utilisées en amont. Cette procédure nécessite l'utilisation d'une amorce qui a été conçue à l'ARN souhaité. Lorsqu'il s'agit d'ARN, l'amorce est généralement, un oligonucléotide d'ADN synthétique complémentaire d'un transcrit spécifique au gène du virus. Cet hybride ADN-ARN est utilisé comme modèle pour la transcription inverse, un processus au cours duquel l'enzyme transcriptase inverse (RT) fabrique une copie d'ADN complémentaire (ADNc) simple brin d'un segment de l'ARN cible. Cet ADNc peut ensuite être utilisé comme échantillon pour la réaction en chaîne par polymérase (PCR)



**Figure 17 : Illustration de la Fluorescence de la sonde hybridée.(101)**

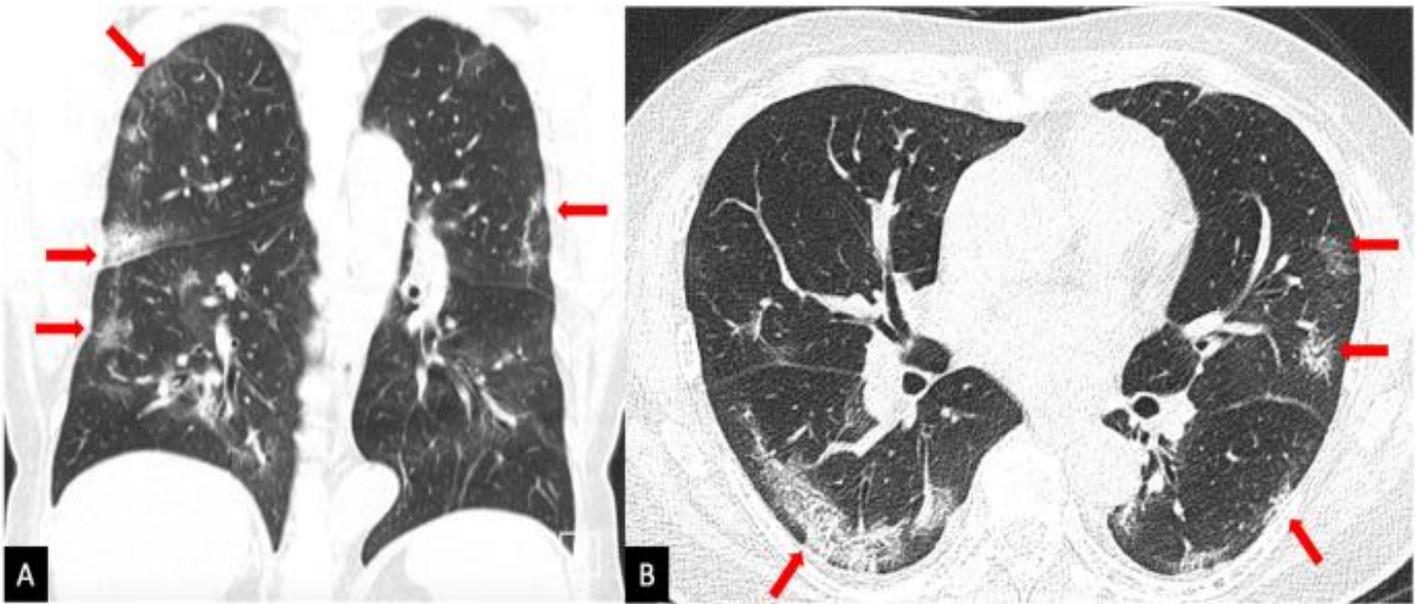
De plus, la PCR en temps réel nécessite un rapporteur fluorescent qui se fixe au produit fabriqué et signale sa présence par fluorescence, générant un signal de fluorescence proportionnel à la quantité de produit créé.(101)

Toutefois, la RT-PCR présente un certain nombre de vulnérabilités pré- et post-analytiques, Ces vulnérabilités comprennent les problèmes d'identification erronées, de préparation des échantillons, de spécificité, de sensibilité et de stabilité, en plus du fait que la procédure est exigeante en temps.

L'étalonnage de l'instrument est également essentiel, car il peut entraîner des résultats inexacts ou erronées, Il est donc fortement recommandé de procéder fréquemment à l'étalonnage de la RT-PCR pour éviter des résultats erronés.(87)

### 6.2.2 Radiologie :

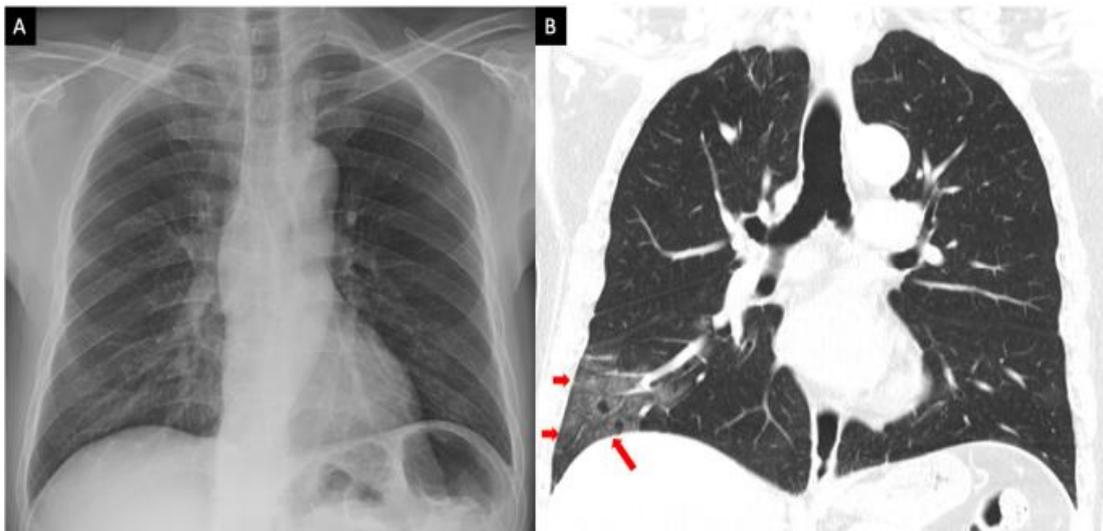
Les techniques d'imagerie thoracique peuvent également être utilisées pour faciliter le diagnostic et le dépistage, Compte tenu du nombre sans cesse croissant des cas du COVID-19 dans le monde, il est urgent de poser de nouveaux types de diagnostic. Selon des études publiées récemment, les résultats du tomodensitométrie (TDM) ont une sensibilité plus élevée que la RT-PCR (98 % contre 71 %).(102)



**Figure 18 : La tomographie coronale et axiale des poumons d'une patiente infectée par le SARS-COV2 montrant une atteinte bilatérale avec de nombreuses opacités en plaques ou en verre dépoli.(103)**

Les radiographies, indiquent généralement une atteinte bilatérale avec de multiples opacités en plaques ou en verre dépoli (GGOs) dans plusieurs lobes bilatéraux. L'évolution de la maladie sur le tomodensitomètre est mal connue. Certains scientifiques pensent que l'imagerie peut être divisée en quatre stades, De multiples petites taches d'ombre et des altérations interstitielles apparaissent dans la phase précoce. Durant la phase progressive, les lésions croissent et s'agrandissent, formant plusieurs GGOs et des consolidations infiltrantes dans les deux poumons. Des consolidations pulmonaires massives et des "poumons blancs" sont observés dans la phase sévère, mais l'épanchement pleural est rare, pendant la phase dissipative, une absorption progressive des lésions a été constaté, en laissant quelques ombres de haute densité en forme de cordon, indiquant une fibrose.

La radiographie thoracique simple, en revanche, permet de négliger plus facilement le diagnostic d'opacité en verre dépoli (GGOs) précoce (figure19). C'est pourquoi la tomodensitométrie (TDM), en particulier la TDM à haute résolution (TDM-HR), est utilisée pour détecter précocement l'infection par la maladie COVID-19. La TDM à haute résolution nous permet d'examiner les lésions pulmonaires de manière objective, ce qui nous permet de mieux comprendre la pathogenèse Du sars cov-2.(104)



**Figure 19 : Illustration comparative entre la radiographie thoracique (image A) et la tomographie coronale du thorax (image B).(103)**

### **6.2.3 La sérologie :**

La détection d'infections virales antérieures par l'examen des anticorps d'une personne infectées est important dans la lutte contre la pandémie de COVID-19. Les tests ELISA servent à plusieurs fins : Afin de déterminer la séroprévalence, ou l'exposition antérieure, il est essentiel de réaliser certains tests sérologiques. Ils facilitent la détection des cas suspects du COVID-19 ainsi que le dépistage des acteurs de santé pour identifier les personnes infectées par le virus. Ce n'est que grâce à des tests sérologiques approfondis que nous pourrions déterminer combien de personnes ont été infectées et quelle était la proportion de virus ayant échappé à la détection par réaction en chaîne par polymérase (PCR).(105)

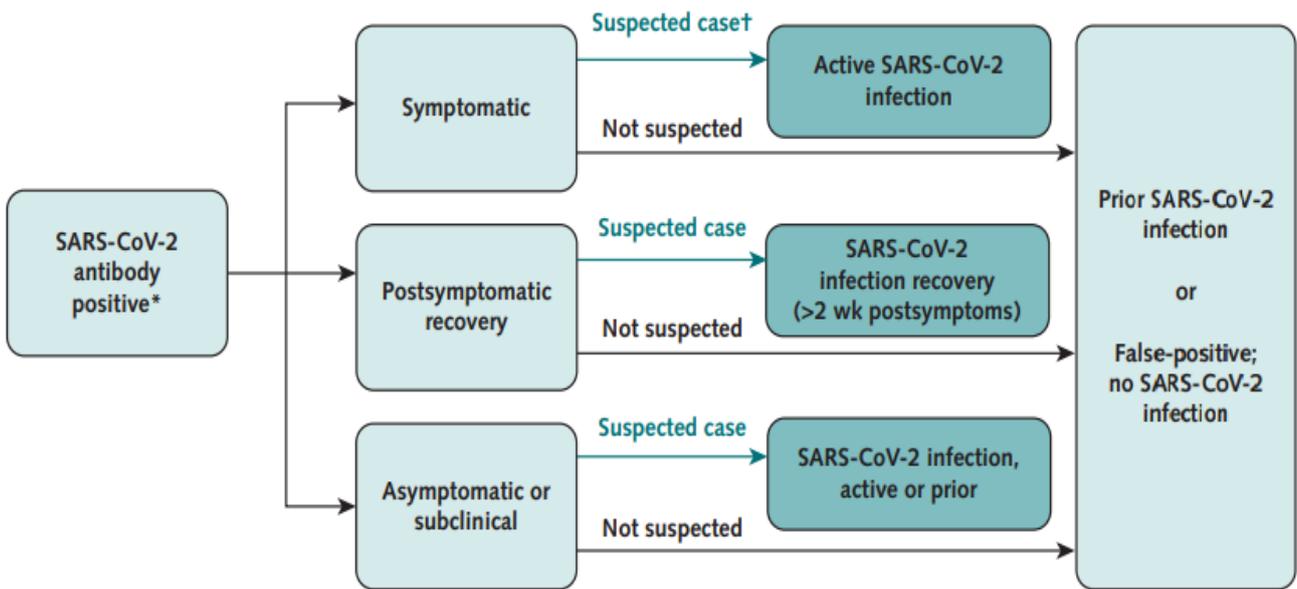
Récemment, il est devenu évident que les tests sérologiques peuvent également être bénéfiques en tant qu'outil de diagnostic, la détection précoce des anticorps IgM et IgA (5 jours après l'apparition des symptômes) et la détection tardive des anticorps IgG (14 jours après l'apparition des symptômes) indiquaient toutes les deux une séroconversion spécifique.(106)

En conséquence, lorsque le test PCR est négatif et que les symptômes persistent pendant quelques jours, la recherche d'anticorps peut être utiles pour augmenter la précision du diagnostic.

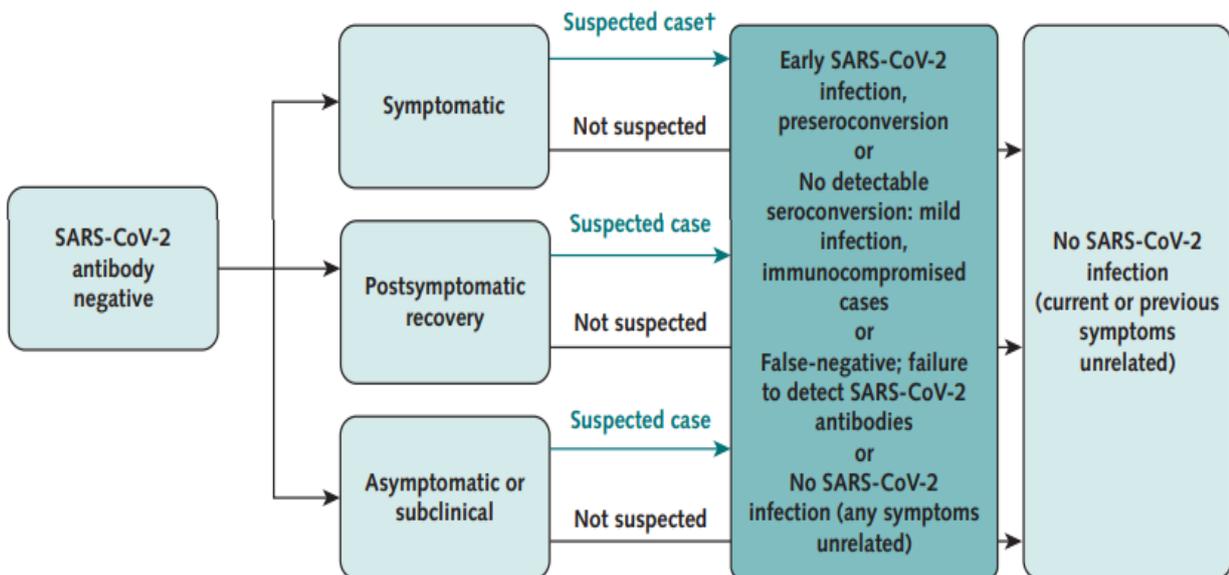
En revanche, la recherche d'anticorps dirigées contre le SARS-CoV-2 n'est pas un processus simple. L'hétérogénéité des sous-types du SARS-CoV-2, l'inadéquation des tests de diagnostic actuels et la réactivité croisée doivent tous être pris en compte.(107)

Cependant, ces tests peuvent encore être utiles en conjonction avec d'autres types des tests surtout lorsque les tests RT-PCR sont négatifs ou ne sont pas effectués.

En outre, des tests sérologiques doivent être améliorée pour compléter les efforts de surveillance. Contrairement aux tests basés sur les acides nucléiques, les tests sérologiques peuvent assurer la détection après la guérison du patient.(107)



**Figure 20 : Les interprétations possible d'un résultat positif aux anticorps anti-SARS-CoV-2, en fonction de la symptomatologie.(108)**



**Figure 21 : : Les interprétations possible d'un résultat négatif aux anticorps anti-SARS-CoV-2, en fonction de la symptomatologie.(108)**

L'exactitude des résultats des tests d'anticorps et l'interprétation précise du test dépendent du contexte clinique pour le dépistage du SARS-CoV-2. Une interprétation unique d'un résultat de test d'anticorps n'est pas possible dans tous les scénarios cliniques. Il est possible qu'un test d'anticorps qui donne un résultat positif dans une population à faible risque soit un faux positif ou le résultat d'une infection survenue dans le passé. De même pour les tests d'anticorps négatifs, il n'y a aucun moyen de savoir si une personne est infectée en se basant uniquement sur les résultats, la validation de la corrélation entre les résultats positifs des anticorps et le contexte clinique est obligatoire pour chaque test. Le risque élevé, l'exposition élevée, les foyers d'infection et la recherche des contacts sont tous inclus, les résultats des tests d'anticorps sont interprétés en fonction de la symptomatologie (symptomatique, post-symptomatique, asymptomatique ou subclinique) et si le patient est suspecté d'être atteint de Sars cov2 (figure 20 et 21).(108)

## **7 Les Paramètres biologiques des patients infectés par le SARS-CoV-2 :**

Peu de patients présentent une évolution modérée à sévère de la maladie COVID-19, nécessitant une ventilation et une oxygénothérapie, pourtant elle requiert plus de soins. La COVID-19 n'est cependant pas seulement une maladie des poumons et des voies respiratoires. À mesure que la maladie progresse, elle affecte un large éventail de systèmes organiques différents. Chez les personnes qui ont besoin d'une respiration mécanique, l'hyperinflammation du système immunitaire et la production de tempête de cytokines sont des signes alarmants. Les laboratoires aident non seulement à diagnostiquer la maladie, mais aussi à déterminer la gravité de son évolution chez certaines personnes présentant des niveaux élevés d'indicateurs de sepsis. Dans de nombreuses circonstances, les diagnostics de laboratoire peuvent détecter le dysfonctionnement d'un organe avant qu'il n'ait la possibilité de s'aggraver. Il est possible d'utiliser certains signes biologiques à notre avantage.

En pratique clinique. Les signes clinique suivants sont des facteurs de risque(109) :

- Élévation de la Protéine C-réactive (CRP), de la procalcitonine, de l'interleukine-6 et de la ferritine.
- Lymphocytopénie, déplétion des Lymphocytes T CD4 et T CD8, leucocytose.
- Taux élevé de D-dimères et de troponine.
- Taux élevé de lactate déshydrogénase (LDH).

## **8 Les comorbidités :**

Tout le monde peut être infecté par le SARS-CoV-2, mais les personnes âgées de plus de 60 ans, ainsi que ceux souffrant de comorbidités, comme le diabète, une maladie respiratoire chronique ou une maladie cardiovasculaire, sont plus exposés.(110)

### **8.1 Diabète :**

Le diabète altère la fonction des cellules phagocytaires, ce qui augmente le risque d'infection du SARS COV-2. Des facteurs de risque supplémentaires associés au COVID-19 chez les diabétiques ont été identifiés, La présence d'un nombre élevé de récepteurs ACE-2 a été liée au diabète, et les diabétiques pourraient être plus vulnérables à l'infection par le SARS-CoV-2 que les personnes non diabétiques, la furine (une protéase membranaire de type 1) retrouvée chez les diabétiques. Cette proprotéine convertase aide le SARS-CoV-2 à pénétrer dans la cellule hôte en réduisant sa dépendance à l'égard des protéases humaines. Les quantités élevées de furine activent la protéine spike (S) du SARS-CoV-2. Le virus pénètre dans la cellule et déjoue le système immunitaire de l'hôte.

De plus, chez les diabétiques, une activité réduite des lymphocytes T et des niveaux élevés d'interleukine-6 (IL-6) influencent le développement de la maladie COVID-19.(110)

### **8.2 La Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)**

Chez les patients atteints de la maladie de COVID-19, une hypoxémie peut se développer chez 15 à 20 % des patients, impliquant une admission en soins intensifs.

Plusieurs facteurs sont impliqués dans l'établissement de la BPCO, il s'agit notamment des anomalies de la réponse inflammatoire, un microbiote déséquilibré, un système immunitaire affaibli, une abondance de mucus et l'utilisation de corticostéroïdes respiratoires. Dans cette pathologie, l'expression des récepteurs ACE-2 est accrue, contribuant à l'établissement de symptômes sévères chez les personnes atteintes de la maladie COVID-19. Les patients présentant une BPCO avaient un risque de décès plus élevé en raison de l'augmentation de la production de mucus et de l'obstruction des voies respiratoires.(110)

### **8.3 Hypertension :**

L'hypertension non contrôlée est associée à un taux de létalité élevé (CFR), Une expression plus élevée des récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE -2) dans les poumons rend l'infection plus susceptible, ce qui augmente le risque de lésions pulmonaires graves et de décès.(110)

### **8.4 Les maladies cardiovasculaires (CVD) :**

Les maladies cardiovasculaire (MCV) s'est révélée beaucoup plus fréquente chez les patients atteints de COVID-19, notamment chez ceux présentant des symptômes graves, La présence de récepteurs ACE-2 sur les cellules du muscle cardiaque peut les prédisposer à des atteintes plus graves de la maladie COVID-19.(110)

## **9 Prévention :**

Conformément à l'OMS, l'éducation, l'isolement, la prévention, le traitement des personnes malades sont des points cruciaux pour contenir les maladies contagieuses comme la COVID-19.

La prévention par des mesures de santé publique restera le principal moyen d'empêcher la propagation du virus et d'atténuer les dommages causés par la pandémie en l'absence de traitement efficace.

Les stratégies fondamentales de prévention face au COVID-19 englobent l'identification et l'isolement des cas infectés, ainsi que la mise en quarantaine des cas suspects (contact étroit), sans omettre les changements relatifs aux comportements individuels tels que la distanciation sociale, l'hygiène des mains qui peuvent être rendues possibles par des mesures de sensibilisation.

Les masques médicaux N95 ou FFP3 et les masques faciaux doivent être utilisés en raison de la longue période d'incubation et la possibilité de transmission du virus par des porteurs asymptomatiques, en fin des moyens de lutte contre la propagation de la maladie telles que les restrictions des voyages, l'interdiction des rassemblements de masse et les fermetures localisées ou nationales sont nécessaires si les autres mesures ne parviennent pas à stopper la propagation du virus.(111)

## **10 Conclusion :**

La COVID-19 est une maladie virale causée par le coronavirus SARS-CoV-2. Depuis sa découverte à Wuhan, en République populaire de Chine, Le virus a infecté des millions de personnes dans le monde et des millions sont mortes. Les personnes âgées, celles dont le système immunitaire est affaibli et celles qui souffrent d'affections préexistantes sont les plus vulnérables face au COVID-19.

A l'heure actuelle, le traitement de la maladie ne peut être assuré par un traitement curatif. Par conséquent, les patients atteints du COVID-19 reçoivent des traitements symptomatiques. Ces traitements comprennent un soulagement efficace des symptômes, une assistance respiratoire, une surveillance des Paramètres biologiques et le contrôle des complications, En cas de besoin, une thérapie antivirale, un traitement anticoagulant et un traitement immunomodulateur (corticostéroïdes) peuvent être ajoutées aux soins de soutien standard donnés aux patients atteints de la maladie COVID-19.

Face à ces circonstances, la distanciation sociale et l'utilisation des masques faciaux demeurent parmi les mesures les plus efficaces pour limiter la propagation du SARS cov-2.(112)

*Enquête sur  
l'automédication par les  
AINS en période Covid-19*

# MÉTHODOLOGIE DE L'ENQUÊTE

## 1.0 Introduction :

Certaines scientifiques ont suggéré que des médicaments tels que l'ibuprofène ou les inhibiteurs du système rénine-angiotensine (SRA) pourraient aggraver l'infection par le SARS-CoV-2 en régulant à la hausse l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE 2), L'attachement viral à l'ACE2 est la première des deux étapes nécessaires à l'entrée dans la cellule et à la propagation de l'infection. Outre la pneumonie, la COVID-19 peut induire une défaillance de plusieurs organes dans les cas extrêmes en raison de la présence de l'ACE2, que l'on retrouve dans tout l'organisme, dans le cœur, les intestins, les reins et les artères, ainsi que dans le sérum.

En outre, l'Agence nationale française de sécurité du médicament et des produits de santé a signalé que les AINS ibuprofène et kétoprofène peuvent aggraver la varicelle et certaines infections bactériennes.(113)

Ces hypothèses ont amené les professionnels de la santé et les patients à se demander si l'utilisation de ces traitements était toujours sûre et justifiable dans le contexte de la propagation pandémique du SARS-CoV-2, qui a entraîné un nombre croissant des cas et des décès.

## **1.1 Objectifs :**

Face à cette crainte soulevée à ce sujet, Nous étions curieux de savoir si l'automédication des anti-inflammatoires non stéroïdiens durant la période COVID-19 était acceptable, ce qui nous a amenés à évaluer l'ampleur de cette automédication au cours de cette période, ainsi que les appréciations des pharmaciens sur les risques liés à ce sujet.

A l'issue de notre étude, nous avons posés les questions suivantes :

Quelle est l'ampleur de l'automédication par les anti-inflammatoires non stéroïdiens au cours de cette période ?

L'automédication par les anti-inflammatoires non stéroïdiens est-elle dangereuse ? Quel est le point de vue du pharmacien ?

Afin de soulager les symptômes du COVID 19, est-il justifié de prendre les anti-inflammatoires non stéroïdiens ?

## **1.2 MATERIELS ET METHODES :**

### **1.2.1 -Type de l'étude :**

Il s'agit d'une étude descriptive à visée évaluative réalisée sur une plateforme adressée aux pharmaciens d'officine marocains.

### **1.2.2 Période de l'étude :**

L'étude a été menée entre le 10 décembre 2020 et le 23 mars 2021.

### **1.2.3 Population cible :**

Notre étude est centrée sur les pharmaciens marocains. Les non-pharmaciens et les pharmaciens travaillant hors du Maroc sont exclues de l'étude.

#### **1.2.4 Méthodes de collecte de donnée :**

En optant pour une méthode virtuelle à distance, nous avons pu recueillir des données via un questionnaire comportant plusieurs questions en rapport avec le but de notre étude (annexe 1).

Cette enquête est créée à l'aide du logiciel Google Forms et diffusée via les différents moyens de communication sociale dédiés aux Pharmaciens d'officine au Maroc,

#### **1.2.5 Considérations éthiques :**

Dans notre enquête, les réponses sont suffisantes sans connaître l'identité des participants. Afin d'assurer l'anonymat des participants et le respect de leur confidentialité, nous avons utilisé des questionnaires anonymes, ce qui augmente le confort des participants à répondre aux questions. Ainsi, les réponses seront plus sincères et plus honnêtes, ce qui permettra d'obtenir des données plus précises et donc des résultats plus significatifs.

### 1.3 Résultats :

#### 1-Répartition en fonction de l'emplacement de la pharmacie :

Notre étude a été menée auprès de 54 pharmaciens, La répartition en fonction de l'emplacement de la pharmacie a révélé que 52 pharmacies étaient situées dans des zones urbaines, tandis que 2 pharmacies étaient situées dans des zones rurales.

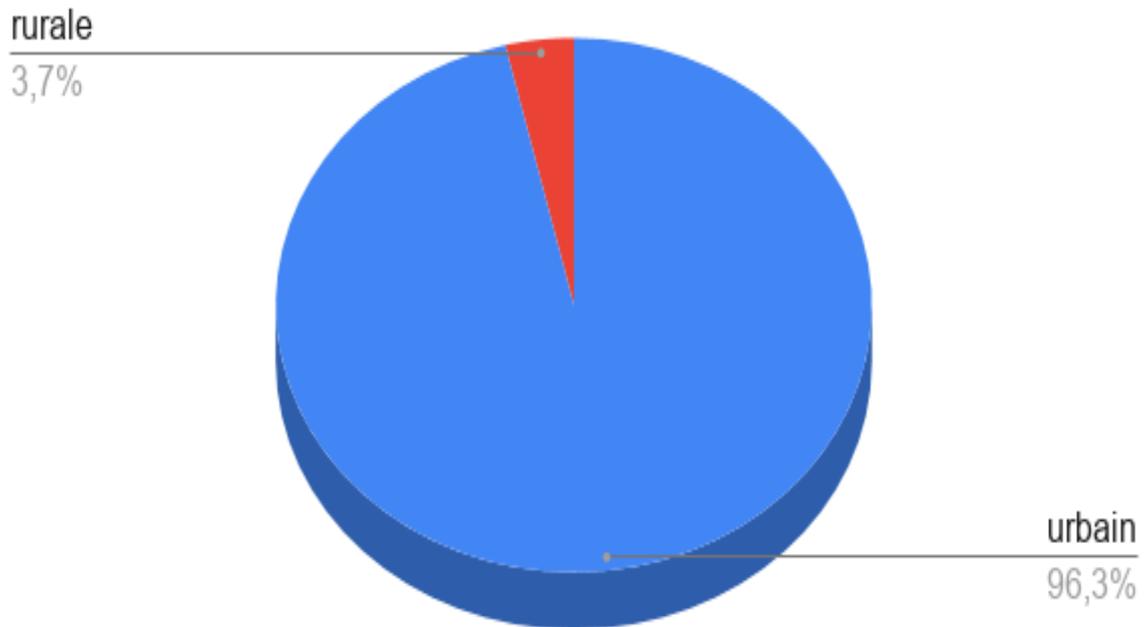
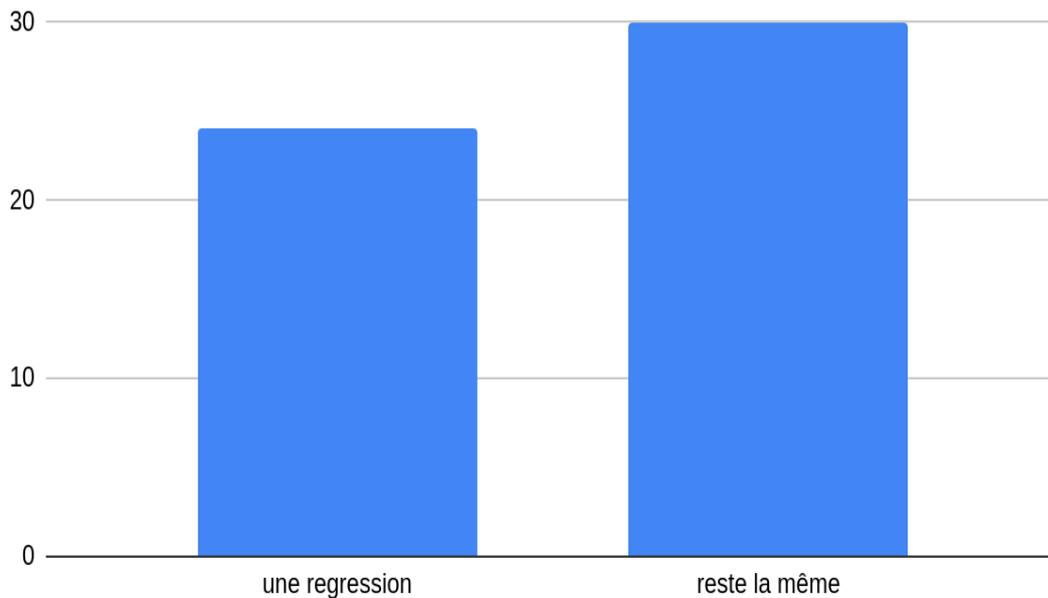


Figure 22 : Répartition des pharmaciens selon le lieu d'exercice :

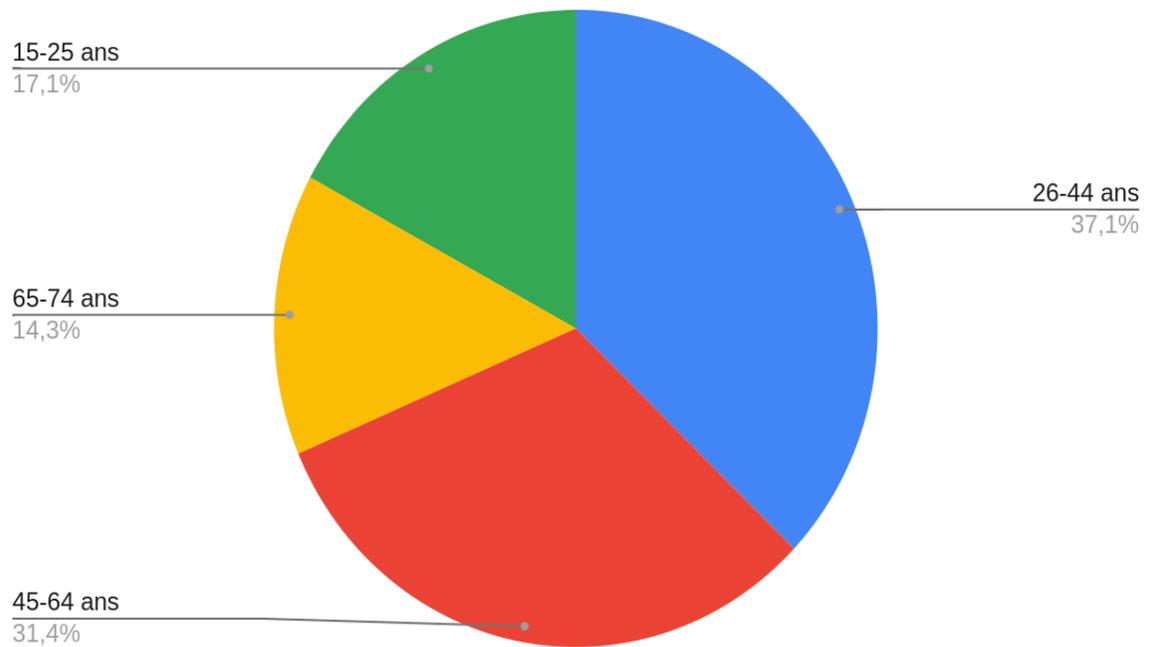
## 2-appréciation de l'automédication des AINS en période Covid-19 :

Par rapport à la période avant la pandémie, 29 pharmaciens ont jugé que l'automédication d'AINS est restée constante. En revanche, 24 pharmaciens ont constaté une régression de l'utilisation de cette classe de médicaments, mais aucun n'a noté une croissance de l'utilisation des AINS sur cette période.



**Figure 23 : Graphique illustrant l'avis des pharmaciens sur le phénomène de l'automédications par les AINS en périodes Covid 19.**

### 3-: Répartition de l'automédication par les AINS par tranches d'âge:

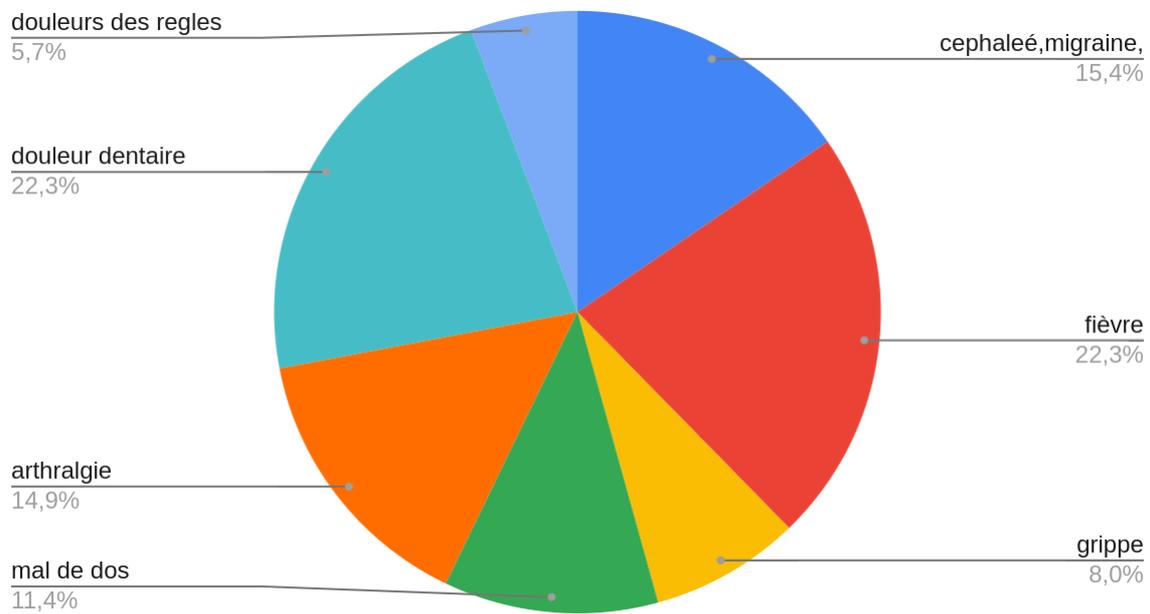


**Figure 24 : Répartition de l'automédication par tranches d'âge.**

**Tableau 10 : Classement des différentes tranches d'âge qui pratiquent l'automédication par les AINS.**

Tranches d'Age (ans)	15-25 ans	26-44 ans	45-64 ans	65-74 ans
Pourcentage(%)	17,1	37,1	31,4	14,3

#### 4)-Les différentes raisons de l'automédication par les AINS en période COVID 19 :

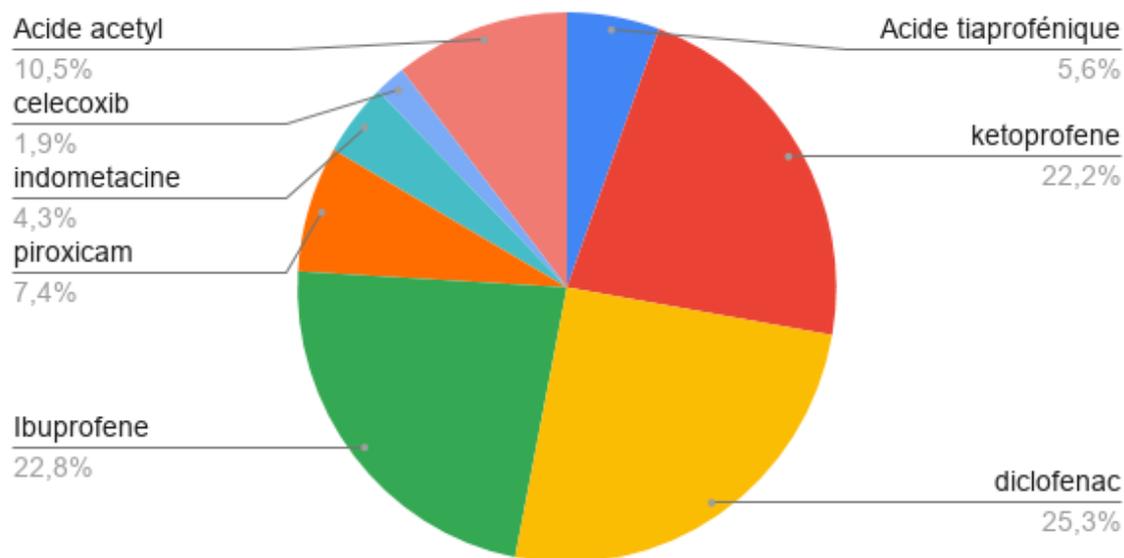


**Figure 25 : Pourcentage moyen des différentes raisons de l'automédication par les AINS.**

**Tableau 11 : Classement des différentes raisons d'automédication par les AINS**

Raisons d'automédications	Classement
Fièvre Ou Douleur dentaire	1
Céphalée ,Migraine	2
Arthralgie	3
Courbatures ou mal de dos	4
Grippe	5
Douleurs des règles	6

**5-Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, qui font le plus souvent l'objet de l'automédication :**



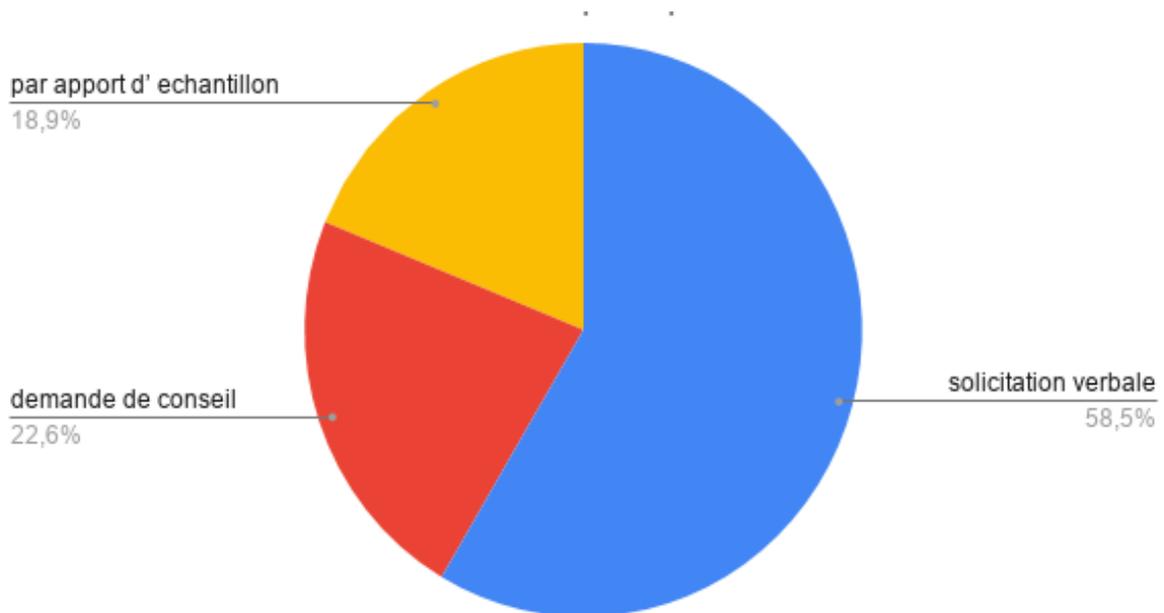
**Figure 26 : Pourcentage moyen des différents anti-inflammatoires non stéroïdiens demandés en automédication.**

**Tableau 12 : Classements des différents anti-inflammatoires non stéroïdiens demandés en automédication.**

Molécule	Classement	Pourcentage(%)
Diclofénac	1	25
Ibuprofène	2	23
Ketoprofène	3	22
Aspirine	4	11
Piroxicam	5	07
Acide tiaprofénique	6	06
Indométacine	7	04
Celecoxib	8	02

## 6-Nature de la demande des AINS :

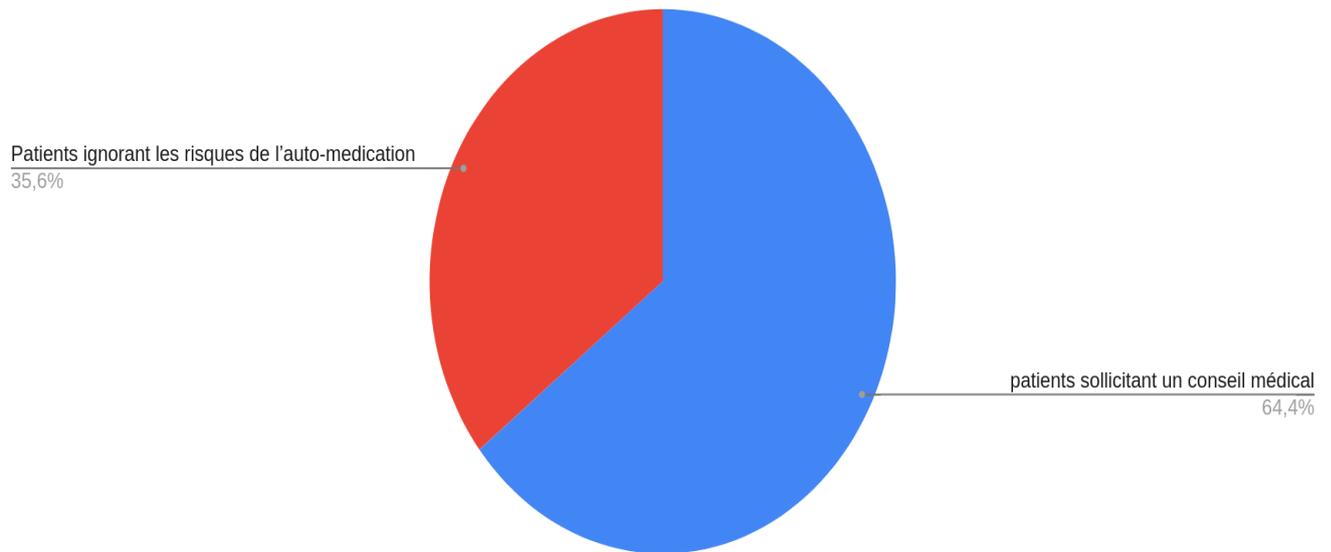
La façon la plus courante de la demande des AINS a l'officine était verbale (58,5 %), suivie par les demandes de conseils (22,6 %), et enfin en apportant un échantillon par les patients (18,9 %).



**Figure 27 : Nature de la demande des AINS :**

**7-la proportion des patients prenant les AINS en automédication sans solliciter l'avis d'un professionnel de la santé :**

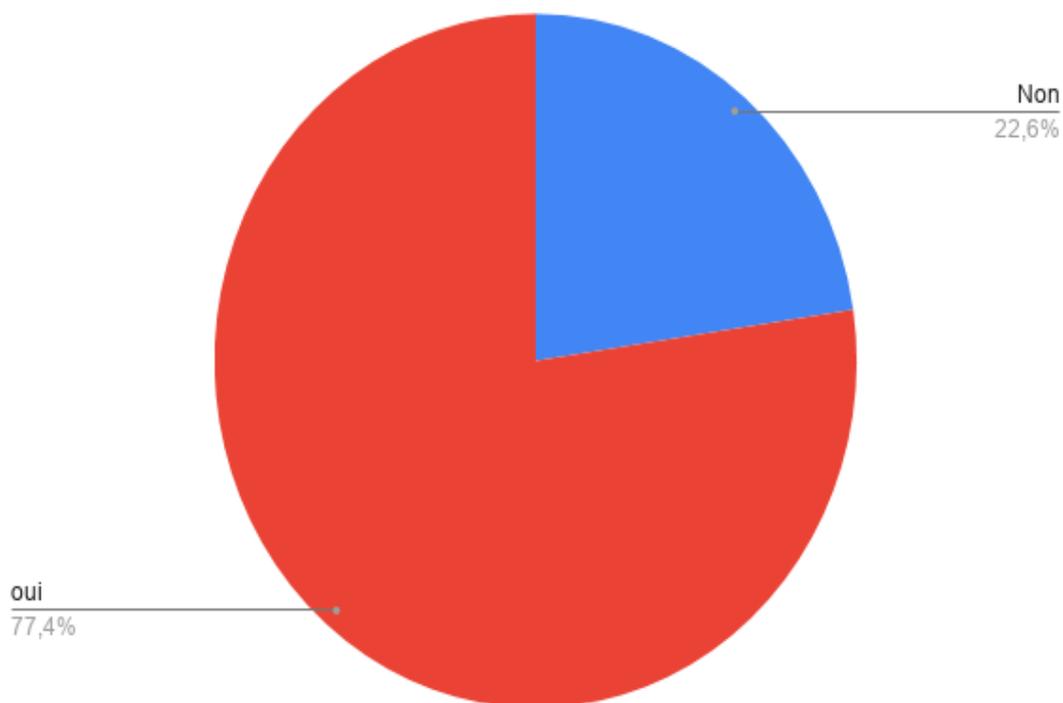
Conformément à l'avis des pharmaciens, 35,6 % des patients qui pratiquent l'automédication par les AINS ne prennent pas au sérieux les risques liés à ce comportement en période covid-19,



**Figure 28 : Illustration de la proportion des patients ignorant les risques de l'automédications par les AINS.**

### 8- Le point de vue des pharmaciens sur l'utilité de limiter l'automédication par les AINS en privilégiant l'utilisation du paracétamol.

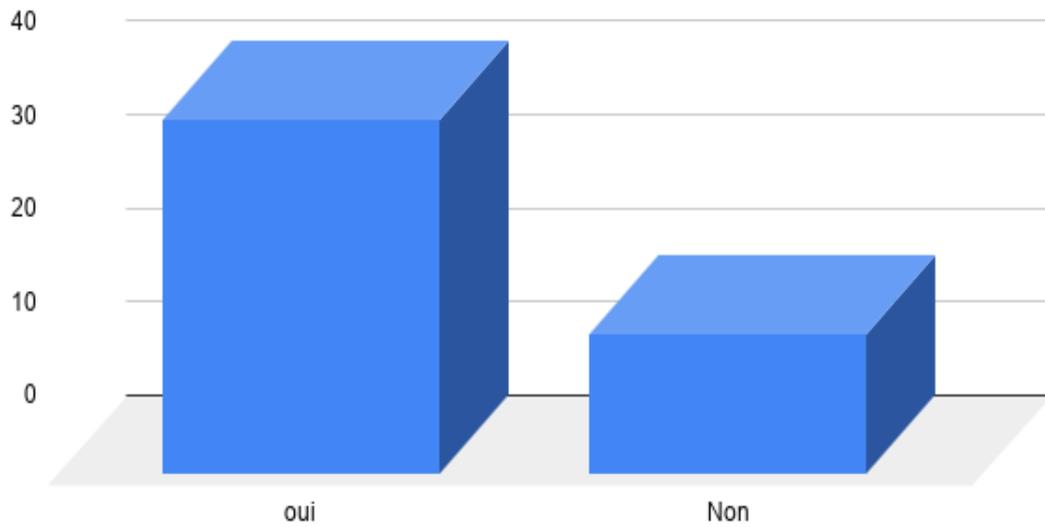
En général, les pharmaciens (77,5 %) recommandent le paracétamol plutôt que les anti-inflammatoires non stéroïdiens, mais 22,6 % s'opposent à cette suggestion.



**Figure 29 : Avis des pharmaciens sur l'utilité de limiter l'automédication des anti-inflammatoires non stéroïdiens en privilégiant le paracétamol.**

### **9-Acceptation du paracétamol comme médicament de substitution :**

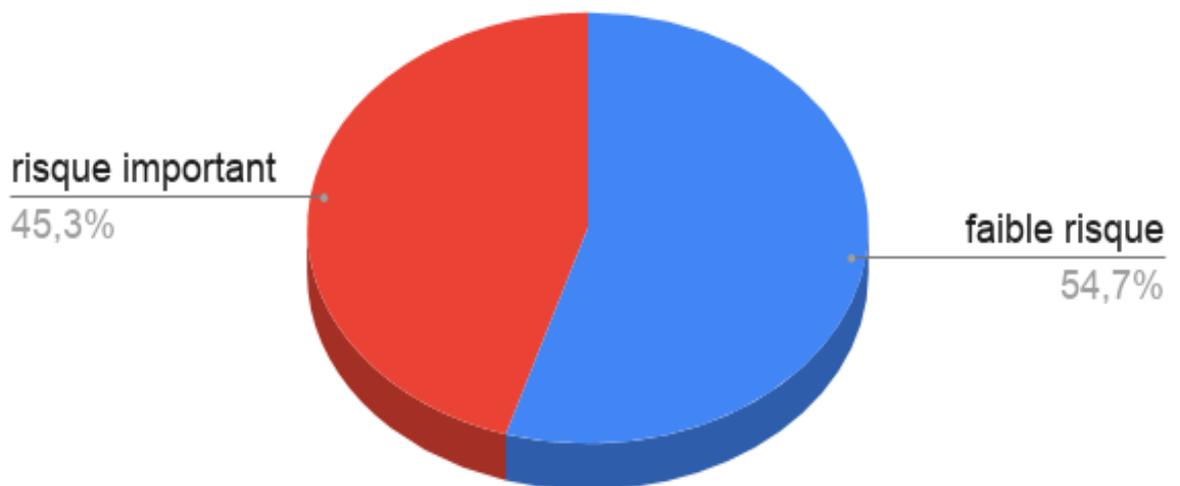
Le paracétamol est accepté comme alternatif des AINS dans 38 pharmacies par les patients, alors que dans 15 pharmacies, le paracétamol n'est pas accepté.



**Figure 30 : Illustration de l'avis des pharmaciens sur l'acceptation du paracétamol comme médicaments de substitution par les patients.**

**10-Perspective des pharmaciens sur les risques encourus par ces automédications en période de pandémie:**

54,7 % des pharmaciens pensent que les AINS présentent un danger mineur, tandis que 45,3 % pensent que les AINS présentent un risque majeur. Toutefois, aucun n'a déclaré qu'il n'y avait aucun risque.



**Figure 31 : Avis des pharmaciens sur les risque de L'automédication par les AINS en période de pandémie.**

## **1.4 Discussion :**

Notre enquête se concentre sur l'automédication par les AINS ainsi que l'opinion des pharmaciens sur les risques associés à ce comportement,

Il s'agit d'une étude non expérimentale, descriptive, menée sous la forme d'une enquête auprès des pharmaciens marocains.

Nous avons pu recueillir les réponses de 54 pharmaciens via un questionnaire contenant 10 questions qui a été mis à leur disposition et qui était adapté aux objectifs que nous cherchions à atteindre. A partir de ces réponses, nous avons pu avoir une idée générale sur l'ampleur de l'automédication pendant la période Covid 19 ainsi que leur opinion sur les risques liés à cette automédication.

Notre étude a commencé par un aperçu du phénomène de l'automédication par les AINS au cours de la période Covid 19, D'après nos résultats, la majorité des pharmaciens affirment que l'automédication est encore courante. Une baisse de l'automédication a toutefois été constatée par 24 pharmaciens. Cela pourrait être dû à l'inquiétude générale du public concernant les dangers des AINS, Diffusé par les médias et les réseaux sociaux.

Selon notre enquête ,Le phénomène d'automédication par les AINS en période COVID 19 concerne les personnes de tous âges, bien qu'il soit plus répandu chez la tranche d'âge (26-44 ans), suivi de la tranche d'âge ( 45-64 ans),cette large pratique de l'automédication prouve en quelque sorte que les AINS n'aggrave pas l'infection par le SARS cov 2 ceci a été approuvé par une étude de cohorte chez les patients danois dont le test de dépistage du SARS-CoV-2 était positif, évaluant la relation entre l'utilisation d'AINS et le décès à 30 jours et d'autres événements indésirables, définis comme l'hospitalisation, l'admission dans une unité de soins intensifs, la ventilation mécanique et le traitement de substitution rénale aigu. Le résultat démontre Dans cette cohorte de tous les résidents danois dont le test de dépistage du SARS-CoV-2 était positif que l'utilisation d'AINS n'était pas liée à un risque élevé de mortalité à 30 jours.(114)

L'absence de lien entre la prise d'AINS et les mauvais résultats chez les personnes testées positives pour le SARS-CoV-2 dans cette étude a été justifiée par le fait que Les AINS

n'augmenteraient pas l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 chez l'homme. Le premier concept est basé sur la découverte que l'ibuprofène peut augmenter l'expression de l'ACE-2 dans le cœur des rats diabétiques mais n'a pas été démontré à l'échelle humaine(115), Le travail réalisé par Jennifer et al a confirmé ce résultat, en démontrant que l'inhibition de la COX-2 avec les AINS couramment utilisés l'ibuprofène et le meloxicam n'avait aucun effet sur l'expression du ACE 2 dans différents types de cellules et de tissus in vitro ou in vivo, ni sur l'entrée ou la réplication du SARS-CoV-2.(116)

En fait, selon notre sondage le diclofénac, l'ibuprofène et le kétoprofène représentent respectivement 25,3 %, 22,8 % et 22,2 % de toutes les demandes d'automédication par les AINS, de manière correspondante, La fièvre, les céphalées, les arthralgies, les courbatures et la grippe représentent respectivement 22,3 %, 15,4 %, 14,9 %, 11,8 % et 8 % de tous les raisons d'automédication.

En effet, La fièvre, les céphalées, et les arthralgies sont parmi les symptômes les plus courants de l'infection, par conséquent, le désir de soulagement des symptômes et la disponibilité d'un médicament adéquat sont des facteurs importants dans la prévalence de l'automédication, Parmi les médicaments analgésiques-antipyrétiques les plus couramment prescrits dans le monde figurent l'ibuprofène, l'aspirine En termes d'utilisation à faible dose et pendant une courte période chez l'adulte en bonne santé.

En outre, Les AINS sont couramment utilisés en pratique clinique pour traiter toute une série de maladies, telles que les douleurs inflammatoires, les douleurs musculaires, les maux de dos, la goutte, et les crampes menstruelles, ainsi que pour diminuer les symptômes grippaux lors d'une infection par le virus de la grippe. Les AINS sont également fréquemment prescrits pour le traitement des migraines et des céphalées.

Dans les cas graves d'infection par le SARS-CoV-2, l'inflammation intense causée par le virus peut entraîner un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) extrêmement mortel. Le SDRA a diverses causes, dont la septicémie et la pneumonie, une libération massive des cytokines pro-inflammatoires ( tempête de cytokines) active d'autres cellules inflammatoires qui libèrent des médiateurs toxiques pour provoquer des lésions pulmonaires locales, les AINS peuvent être utiles en atténuant la tempête de cytokines qui conduit finalement au

SDRA en inhibant la COX-1 et la COX-2, qui empêchent la production de prostaglandines pro-inflammatoires et de thromboxane A2 (TXA2), impliquée dans l'activation et l'agrégation des plaquettes, de plus, l'inhibition de Le facteur de transcription NF-kB par les AINS est également un autre moyen pour diminuer l'inflammation en empêchant la production de cytokines pro-inflammatoires.(116)

La deuxième section de notre questionnaire était consacrée à l'évaluation des risques liés aux AINS et de l'utilité de privilégier le paracétamol.

Les AINS ont été soupçonnés d'exacerber l'infection pulmonaire du SARS COV-2, qui conduit au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), en limitant le recrutement des neutrophiles dans la phase précoce, ainsi qu'en perturbant le processus de la clairance des neutrophiles apoptotiques par les monocytes et les macrophages dans la phase tardive(117) ,toutefois ces hypothèse ont été réfutés par Le travail réalisé par Jennifer et al, montrant que le traitement par le méloxicam n'avait aucun effet sur le nombre de neutrophile et de macrophage dans les poumons des souris infectées par le SARS-CoV-2,En revanche, le traitement par les AINS altère les réponses systémiques d'anticorps neutralisants dirigées contre le SARS-CoV-2.En plus, les AINS ne possèdent aucun effet sur la réplication du SARS-CoV-2 sans oublier qu'ils peuvent masquer les signes précoces d'une infection viral.(116)

Selon les estimations récolter auprès des pharmaciens d'officine dans le cadre de notre étude, 35,6 % des patients se soignent eux-mêmes sans demander l'avis d'un professionnel de la santé, plusieurs symptômes similaires à ceux du Covid 19 (fièvre, céphalées, courbatures) sont sujet d'automédications par les AINS, pourtant, les AINS, comme d'autres antipyrétiques, peuvent masquer les symptômes du COVID-19, favorisant la transmission de l'infection et son exposition communautaire.(112)

Nous avons inclus une question dans notre enquête pour apprécier l'utilité de limiter l'automédication par les AINS en promouvant l'utilisation du paracétamol. Les résultats indiquent que 77,5 % des pharmaciens pensent qu'il est bénéfique de limiter l'automédication par les AINS en promouvant l'utilisation du paracétamol, tandis que 22,6 % s'opposent à cette suggestion. Cette objection à notre suggestion peut être expliquée par le fait que les AINS

sont nécessaires pour traiter des affections inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde, les douleurs dentaires, la goutte et les crampes menstruelles.

L'utilisation du paracétamol dans le traitement de la douleur ou de la fièvre causée par des infections courantes doit être privilégiée(118), Toutefois, malgré l'acceptation du paracétamol par les patients dans 38 pharmacies, 15 pharmaciens ont affirmé que les patients n'acceptaient pas le paracétamol comme substitut des AINS, Cette tendance peut être expliquée par le fait que les AINS sont efficaces pour le traitement des symptômes tels que la la fièvre et la douleur (céphalée,courbature) et la grippe, en effet une analyse des preuves cliniques a montré que l'ibuprofène et le naproxène soulagent les symptômes de la grippe. Ces effets bénéfiques observés lors d'une grippe ou d'un rhume peuvent être attribués à une réduction de l'inflammation des voies respiratoires.(119,120)

Conformément à notre sondage, 54,7 % des pharmaciens pensent que l'automédication par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) représente un petit risque, tandis que 45,3 % estiment qu'elle peut constituer un risque majeur. Bien que des hypothèses théoriques et des allégations non confirmées aient suscité une alarme précoce, L'utilisation d'AINS n'est pas liée à un risque accru de décès ou d'infection grave par La maladie à coronavirus 2019 (Covid-19).

Certes, l'utilisation des AINS pendant la pandémie du COVID-19ne présente pas de danger. Toutefois, étant donné que le paracétamol présente un profil de sécurité meilleur à celui des AINS en termes d'effets indésirables cardiaques, gastro-intestinaux et rénaux, le paracétamol est généralement préféré pour la gestion de la fièvre. Les directives actuelles recommandent l'utilisation du paracétamol pour le contrôle de la température et la douleurs même pour les patients atteints d'une infection par le SARS COV-2.(121)

Notre étude comme toutes les autres a des limites, dont les plus importantes sont sa nature évaluative et le petit nombre des participants. Cependant, sur la base des réponses, nous avons déterminé que les AINS sont encore largement utilisés en automédication, et nous sommes préoccupés par le fait que l'automédication avec des AINS pour des symptômes similaires à ceux du COVID 19 puisse être un facteur favorisant la propagation du virus du

sars cov-2. Un recours irréfléchi à l'automédication par les AINS peut entraîner des conséquences importantes sur la communauté. Il est essentiel que le grand public soit sensibilisé à cette issue.

# *Conclusion*

En raison de leurs caractéristiques antipyrétiques, analgésiques et anti-inflammatoires, Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent l'une des classes pharmacologiques les plus utilisées au monde.

La pandémie de syndrome respiratoire aigu sévère à coronavirus 2 (SARS-CoV-2) nous a rappelé le rôle essentiel d'une réponse immunitaire efficace de l'hôte et les ravages causés par un dérèglement immunitaire. La maladie grave à coronavirus (COVID-19) se caractérise par une hyperinflammation pulmonaire et la « tempête de cytokine" potentiellement mortelles. Le contrôle de la réponse inflammatoire au niveau local et systémique dans le cas du COVID-19 peut être crucial, Les AINS peuvent être bénéfiques en atténuant la tempête de cytokines qui aboutit finalement au SDRA en inhibant les COX-1 et COX-2, en réduisant la formation des prostaglandines pro-inflammatoires et de la thromboxane A2 (TXA2) une substance impliquée dans l'activation et l'agrégation des plaquettes, en outre, les AINS répriment Le facteur de transcription NF-kB, ce qui empêche la synthèse des cytokines pro-inflammatoires impliqué dans la tempête de cytokine .

Bien que des hypothèses et des affirmations non confirmées diffusé aient suscité une inquiétude précoce, l'utilisation des AINS n'est pas associée à un risque accru de décès ou d'infection grave par la COVID-19. Cependant, les AINS, comme d'autres antipyrétiques, peuvent masquer les symptômes du COVID-19, favorisant la transmission de l'infection et son exposition communautaire.

# *Résumés*

## **RÉSUMÉ :**

**Titre :** Enjeux de l'automédication par les AINS en période COVID 19.

**Auteur :** OUSSAMA ASSAYAD

**Directeur de la thèse :** Pr. EL HARTI Jaouad.

**Mots clés :** AINS, COVID 19, enquête, automédication.

Les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont parmi les médicaments les plus souvent utilisés dans le monde en raison de leurs propriétés antipyrétiques, analgésiques et anti-inflammatoires.

La flambée de coronavirus 2019 causée par la propagation du SARS COV-2 a abouti à une pandémie mondiale. Des inquiétudes ont été soulevées concernant la sécurité des AINS chez les patients atteints de Sars cov2, alors que la situation pandémique est toujours en cours, nous étions curieux de savoir si l'automédication par les anti-inflammatoires non stéroïdiens pendant la période COVID-19 était acceptable. Cette curiosité nous a amenés à enquêter sur la mesure dans laquelle les gens utilisaient des anti-inflammatoires non stéroïdiens pendant cette période, ainsi que les appréciations des pharmaciens sur les risques liés à ce sujet, nous avons donc mené une étude évaluative de l'automédication par les AINS sous la forme d'une enquête auprès des pharmaciens marocains.

Les réponses obtenues nous ont permis de conclure que les AINS sont encore fréquemment utilisés en automédication. Cependant, nous sommes préoccupés par le fait que le virus du SARS cov-2 puisse se propager par une automédication par les AINS pour des symptômes similaires à ceux du COVID 19.

Toutefois, nous recommandons l'utilisation du paracétamol dans la prise en charge de la fièvre et des douleurs, étant donné que le paracétamol présente un profil de sécurité meilleur à celui des AINS en termes d'effets indésirables cardiaques, gastro-intestinaux et rénaux.

## **ABSTRACT:**

**Title:** Challenges of self-medication of NSAIDs in COVID 19 period.

**Author:** OUSSAMA ASSAYAD

**Supervisor of the thesis:** Pr. EL HARTI Jaouad.

**Key words:** NSAID, COVID 19, survey, self-medication.

Non-steroidal anti-inflammatory (NSAIDs) are among the most often used medications in the world because of their antipyretic, analgesic, and anti-inflammatory properties.

The 2019 coronavirus outbreak, caused by the spread of SARS COV-2, resulted in a global pandemic. Concerns have been raised about the safety of NSAIDs in patients with sars. While the pandemic situation is still ongoing, we were curious if self-medication with non-steroidal anti-inflammatory drugs during the winter of 2020 was acceptable. This curiosity led us to investigate the extent to which people were using non-steroidal anti-inflammatory drugs during this period, as well as pharmacists' perceptions of the risks associated with this topic. Therefore, we conducted an evaluative study of NSAID self-medication in the form of a survey of Moroccan pharmacists.

From their responses, we concluded that NSAIDs are still frequently used in self-medication. However, we are concerned that the SARS-CoV-2 virus may spread further through uncontrolled self-medication with NSAIDs for symptoms similar to those of COVID-19.

In addition, the use of paracetamol in the management of fever and pain should be advised, considering that paracetamol presents a better safety profile for cardiac, gastrointestinal, and renal adverse effects than NSAIDs.

## ملخص

**العنوان:** تحديات العلاج الذاتي بمضادات الالتهاب غير الستيرويدية في حقبة كوفيد 19.

**المؤلف:** أسامة أسياد

**المشرف:** ذ الحارثي جواد.

**الكلمات المفتاحية:** مضادات الالتهاب غير الستيرويدية , كوفيد 19، استئيبان، العلاج الذاتي.

العقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهابات هي من بين الأدوية الأكثر استخدامًا في العالم بسبب خصائصها الخافضة للحرارة والمسكن للألم والمضادة للالتهابات.

أدى تفشي فيروس كورونا 2019 الناجم عن انتشار فيروس كورونا المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة (سارس كوف 2) إلى جائحة عالمية. أثرت مخاوف بشأن سلامة مضادات الالتهاب غير الستيرويدية عند المرضى الذين يعانون من فيروس سارس كوف 2، بينما لا يزال الوضع الوبائي مستمرًا، كنا نشعر بالفضول إذا كان العلاج الذاتي بالعقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهابات خلال فترة كوفيد 19 مقبولاً. قادنا هذا الفضول إلى التحقيق في مدى استخدام الأشخاص للعقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهابات خلال هذه الفترة، بالإضافة إلى تصورات الصيادلة للمخاطر المرتبطة بهذا الموضوع. لذلك، أجرينا دراسة تقييمية للتطبيق الذاتي لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية في شكل استئيبان لدى الصيادلة المغاربة.

من ردودهم، خلصنا إلى أن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية لا تزال تستخدم بشكل متكرر في العلاج الذاتي، ومع ذلك، فإننا نشعر بالقلق من أن فيروس سارس كوف 2 قد ينتشر من خلال العلاج الذاتي باستخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية لأعراض مشابهة لأعراض كوفيد 19.

كذلك، فإننا نوصي باستخدام الباراسيتامول في إدارة الحمى والألم، حيث يتمتع الباراسيتامول بملف أمان أفضل من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية من حيث الآثار الضارة على القلب والجهاز الهضمي والكلية.

# *ANNEXE*

Annexe 1 :

1-Emplacement de la pharmacie :

urbain

rurale

2- le phénomène de l'automédication des Anti-inflammatoires non stéroïdiens en période Covid-19 a connu:

une expansion

reste la même

une régression

3- quelles sont les catégories d'Âges concernées par l'automédication des AINS?

15-25 ans

26-44 ans

45-64 ans

65-74 ans

4-En automédication, Quelle est le motif de demande des AINS par les patients, dans la période de covid 19 :

céphalée, migraine

grippe

fièvre

mal de dos

arthralgie

douleur dentaire

Douleurs des règles

5-lesquels de ces médicaments sont les plus sujets d'automédication ?

Acide acetyl salicylique

Ibuprofene

diclofenac

piroxicam

ketoprofene

indometacine

celecoxib

Étoricoxib

Acide tiaprofénique

6-la demande des AINS en automédication en période de Covid se fait le plus par :

sollicitations verbale

par l'apport d'échantillon

demande de conseil

7)-Quelle est le pourcentage des patients qui ne prennent pas au sérieux la dangerosité de l'utilisation des Anti-inflammatoires en période de pandémie sans l'avis d'un professionnel de santé ?

moins de 25%

Entre 25% et 50%

Entre 50% et 75%

Entre 75% et 100%

8-Y a-t-il un intérêt de restreindre l'automédication des anti-inflammatoire chez la population marocaine en période Covid 19 en privilégiant l'utilisation du paracétamol ?

oui

Non

9-Est ce que la patientèle accepte les médicaments alternatifs de premier intention (paracétamol) ?

oui

Non

10)-Comment vous jugez les risques encourus par ces automédications en période de pandémie ?

pas de risque

faible risque

risque important

# *Bibliographie*

1. Herzberg DL, Sukumaran HP, Viscusi E. NSAIDs for analgesia in the era of COVID-19. *Reg Anesth Pain Med.* sept 2020;45(9):677-8.
2. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget.* 23 janv 2018;9(6):7204.
3. Kobayashi Y. Neutrophil infiltration and chemokines. *Crit Rev Immunol.* 2006;26(4):307-16.
4. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol.* mars 2013;13(3):159-75.
5. Varricchi G, Rossi FW, Galdiero MR, Granata F, Criscuolo G, Spadaro G, et al. Physiological Roles of Mast Cells: Collegium Internationale Allergologicum Update 2019. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;179(4):247-61.
6. Ali H. Regulation of human mast cell and basophil function by anaphylatoxins C3a and C5a. *Immunol Lett.* 18 janv 2010;128(1):36.
7. Straumann A, Simon HU. The physiological and pathophysiological roles of eosinophils in the gastrointestinal tract. *Allergy.* janv 2004;59(1):15-25.
8. Rosenberg HF, Phipps S, Foster PS. Eosinophil trafficking in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* juin 2007;119(6):1303-10; quiz 1311-2.
9. Fujiwara N, Kobayashi K. Macrophages in inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* juin 2005;4(3):281-6.
10. Smith RS, Smith TJ, Blieden TM, Phipps RP. Fibroblasts as sentinel cells. Synthesis of chemokines and regulation of inflammation. *Am J Pathol.* août 1997;151(2):317-22.
11. Zhu J. T Helper Cell Differentiation, Heterogeneity, and Plasticity. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 1 oct 2018;10(10):a030338.
12. Andersen MH, Schrama D, Thor Straten P, Becker JC. Cytotoxic T cells. *J Invest Dermatol.* janv 2006;126(1):32-41.

13. Cyster JG, Allen CDC. B Cell Responses: Cell Interaction Dynamics and Decisions. *Cell*. 18 avr 2019;177(3):524-40.
14. Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science*. 30 nov 2001;294(5548):1871-5.
15. FitzGerald GA, Patrono C. The Coxibs, Selective Inhibitors of Cyclooxygenase-2. *N Engl J Med*. 9 août 2001;345(6):433-42.
16. Abdulkhaleq LA, Assi MA, Abdullah R, Zamri-Saad M, Taufiq-Yap YH, Hezmee MNM. The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. *Vet World*. mai 2018;11(5):627-35.
17. Bjorkman DJ. The effect of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on prostaglandins. *Am J Med*. 27 juill 1998;105(1):8S-12S.
18. Abdulkhaleq LA, Assi MA, Abdullah R, Zamri-Saad M, Taufiq-Yap YH, Hezmee MNM. The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. *Vet World*. mai 2018;11(5):627-35.
19. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med*. 3 déc 2020;383(23):2255-73.
20. Germolec DR, Shipkowski KA, Frawley RP, Evans E. Markers of Inflammation. *Methods Mol Biol Clifton NJ*. 2018;1803:57-79.
21. Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol*. sept 2007;7(9):678-89.
22. Luster AD, Alon R, von Andrian UH. Immune cell migration in inflammation: present and future therapeutic targets. *Nat Immunol*. déc 2005;6(12):1182-90.
23. Complex Carbohydrates - Medical Biochemistry [Internet]. [cité 6 juill 2021]. Disponible sur: <https://doctorlib.info/medical/biochemistry/29.html>
24. Proud D, Kaplan AP. Kinin formation: mechanisms and role in inflammatory disorders. *Annu Rev Immunol*. 1988;6:49-83.

25. Figure 1. Le système du complément. La voie classique est initiée par... [Internet]. ResearchGate. [cité 18 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Le-systeme-du-complement-La-voie-classique-est-initiee-par-la-fixation-du-complexe-C1-a\\_fig1\\_320301620](https://www.researchgate.net/figure/Le-systeme-du-complement-La-voie-classique-est-initiee-par-la-fixation-du-complexe-C1-a_fig1_320301620)
26. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth.* sept 2014;58(5):515-23.
27. Figure 6 : Schéma très simplifié des cascades de la coagulation (les... [Internet]. ResearchGate. [cité 20 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Schema-tres-simplifie-des-cascades-de-la-coagulation-les-proteines-vitamine\\_fig25\\_317586483](https://www.researchgate.net/figure/Schema-tres-simplifie-des-cascades-de-la-coagulation-les-proteines-vitamine_fig25_317586483)
28. Sugimoto MA, Sousa LP, Pinho V, Perretti M, Teixeira MM. Resolution of Inflammation: What Controls Its Onset? *Front Immunol.* 2016;7:160.
29. Freire MO, Van Dyke TE. Natural resolution of inflammation. *Periodontol* 2000. oct 2013;63(1):149-64.
30. Campanati A, Marani A, Martina E, Diotallevi F, Radi G, Offidani A. Psoriasis as an Immune-Mediated and Inflammatory Systemic Disease: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines.* nov 2021;9(11):1511.
31. Evens RP. Nonrheumatologic Uses of NSAIDS. *Drug Intell Clin Pharm.* 1 janv 1984;18(1):52-5.
32. Furst DE. The basis for variability of response to anti-rheumatic drugs. *Baillieres Clin Rheumatol.* août 1988;2(2):395-424.
33. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci Publ Can Soc Pharm Sci Soc Can Sci Pharm.* 2013;16(5):821-47.
34. 123bio.net - Revues - Physiopathologie de l'athérosclérose [Internet]. [cité 20 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.123bio.net/revues/jleoni/3chap2.html>

35. Funk CD, FitzGerald GA. COX-2 inhibitors and cardiovascular risk. *J Cardiovasc Pharmacol.* nov 2007;50(5):470-9.
36. Krasselt M, Baerwald C. Celecoxib for the treatment of musculoskeletal arthritis. *Expert Opin Pharmacother.* oct 2019;20(14):1689-702.
37. Bacchi S, Palumbo P, Sponta A, Coppolino MF. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Anti-Inflamm Anti-Allergy Agents Med Chem.* 2012;11(1):52-64.
38. Gupta A, Bah M. NSAIDs in the Treatment of Postoperative Pain. *Curr Pain Headache Rep.* nov 2016;20(11):62.
39. Chen L, Yang G, Grosser T. Prostanoids and inflammatory pain. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* août 2013;104-105:58-66.
40. Ferries-Rowe E, Corey E, Archer JS. Primary Dysmenorrhea: Diagnosis and Therapy. *Obstet Gynecol.* nov 2020;136(5):1047-58.
41. Sanchez-Alavez M, Tabarean IV, Behrens MM, Bartfai T. Ceramide mediates the rapid phase of febrile response to IL-1beta. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 21 févr 2006;103(8):2904-8.
42. Fitzpatrick FA. Cyclooxygenase enzymes: regulation and function. *Curr Pharm Des.* 2004;10(6):577-88.
43. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 30 mai 2009;373(9678):1849-60.
44. Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1998;38:97-120.
45. Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest.* janv 2006;116(1):4-15.

46. ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (AINS) - Classification chimique [Internet]. [cité 21 mai 2021]. Disponible sur: [http://untori2.crihan.fr/unspf/2015\\_Bordeaux\\_Nuhrich\\_AINS/co/classif\\_1.html](http://untori2.crihan.fr/unspf/2015_Bordeaux_Nuhrich_AINS/co/classif_1.html)
47. Drożdżal S, Rosik J, Lechowicz K, Machaj F, Szostak B, Majewski P, et al. COVID-19: Pain Management in Patients with SARS-CoV-2 Infection-Molecular Mechanisms, Challenges, and Perspectives. *Brain Sci.* 20 juill 2020;10(7):E465.
48. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 22 juin 1999;96(13):7563-8.
49. Becker G, Monassier L. Anti-inflammatoires non stéroïdiens : rappels pharmacologiques et évolutions récentes de l'état des connaissances. *Médecine Thérapeutique.* 1 juill 2018;24(4):240-8.
50. Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int.* juin 2012;32(6):1491-502.
51. Figure 1.4. (A) Irreversible inhibition by aspirin of COX by... [Internet]. ResearchGate. [cité 27 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/A-Irreversible-inhibition-by-aspirin-of-COX-by-acetylation-of-Ser530-and\\_fig1\\_279651578](https://www.researchgate.net/figure/A-Irreversible-inhibition-by-aspirin-of-COX-by-acetylation-of-Ser530-and_fig1_279651578)
52. Vergne P, Bertin P, Trèves R. [Aspirin, pain and inflammation]. *Rev Med Interne.* mars 2000;21 Suppl 1:89s-96s.
53. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Modalités de prescription. [Internet]. [cité 28 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.rhumato.info/cours-revues2/87-anti-inflammatoires-non-steroidiens/71-les-anti-inflammatoire-non-steroidiens-modalites-de-prescription>
54. Annuaire des médicaments | Pharmapresse [Internet]. [cité 28 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.pharmapresse.net/annuaire/medicaments/avancee>

55. Valentovic M. Mefenamic Acid. In: Enna SJ, Bylund DB, éditeurs. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference* [Internet]. New York: Elsevier; 2007 [cité 21 mai 2021]. p. 1-5. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780080552323621178>
56. Gan TJ. Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. *Curr Med Res Opin.* juill 2010;26(7):1715-31.
57. Davies NM, Anderson KE. Clinical pharmacokinetics of diclofenac. Therapeutic insights and pitfalls. *Clin Pharmacokinet.* sept 1997;33(3):184-213.
58. Raza K, Kumar M, Kumar P, Malik R, Sharma G, Kaur M, et al. Topical Delivery of Aceclofenac: Challenges and Promises of Novel Drug Delivery Systems. *BioMed Res Int.* 18 juin 2014;2014:e406731.
59. Rainsford KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology.* déc 2009;17(6):275-342.
60. Smith HS. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs; Acetaminophen. In: *Encyclopedia of the Neurological Sciences.* 2014. p. 610-3.
61. Weiner CP, Buhimschi C. N. In: Weiner CP, Buhimschi C, éditeurs. *Drugs for Pregnant and Lactating Women (Second Edition)* [Internet]. Philadelphia: W.B. Saunders; 2009. p. 767. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416040132000132>
62. Sehajpal S, Prasad DN, Singh RK. Novel ketoprofen-antioxidants mutual codrugs as safer nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Synthesis, kinetic and pharmacological evaluation. *Arch Pharm (Weinheim).* juill 2019;352(7):e1800339.
63. Moore RA, Derry S, Moore M, McQuay HJ. Single dose oral tiaprofenic acid for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 7 oct 2009;2009(4):CD007542.
64. Lucas S. The Pharmacology of Indomethacin. *Headache J Head Face Pain.* 2016;56(2):436-46.

65. Tripathi KD. Essentials of medical pharmacology. Eighth edition. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2019. 1064 ,p220.
66. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Sulindac: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in rheumatic diseases. *Drugs*. août 1978;16(2):97-114.
67. Tripathi KD. Essentials of medical pharmacology. Eighth edition. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2019. 1064,p218.
68. Ruperto N, Nikishina I, Pachanov ED, Shachbazian Y, Prieur AM, Mouy R, et al. A randomized, double-blind clinical trial of two doses of meloxicam compared with naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis: short- and long-term efficacy and safety results. *Arthritis Rheum*. févr 2005;52(2):563-72.
69. Patoia L, Santucci L, Furno P, Dionisi MS, Dell'Orso S, Romagnoli M, et al. A 4-week, double-blind, parallel-group study to compare the gastrointestinal effects of meloxicam 7.5 mg, meloxicam 15 mg, piroxicam 20 mg and placebo by means of faecal blood loss, endoscopy and symptom evaluation in healthy volunteers. *Br J Rheumatol*. avr 1996;35 Suppl 1:61-7.
70. Tripathi KD. Essentials of medical pharmacology. Eighth edition. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2019. 1064,p222.
71. Tripathi KD. Essentials of medical pharmacology. Eighth edition. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2019. 1064,p222-223.
72. Tripathi KD. Essentials of medical pharmacology. Eighth edition. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2019. 1064,p220.
73. Sostres C, Gargallo CJ, Lanás A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3:S3.
74. Wallace JL. How do NSAIDs cause ulcer disease? *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. févr 2000;14(1):147-59.

75. Grosser T, Ricciotti E, FitzGerald GA. The Cardiovascular Pharmacology of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Trends Pharmacol Sci.* août 2017;38(8):733-48.
76. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 31 août 2013;382(9894):769-79.
77. Kulik A, Bykov K, Choudhry NK, Bateman BT. Non-steroidal anti-inflammatory drug administration after coronary artery bypass surgery: utilization persists despite the boxed warning. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* juin 2015;24(6):647-53.
78. Stevenson DD, Sanchez-Borges M, Szczeklik A. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* sept 2001;87(3):177-80.
79. Kowalski ML, Makowska JS. Seven steps to the diagnosis of NSAIDs hypersensitivity: how to apply a new classification in real practice? *Allergy Asthma Immunol Res.* juill 2015;7(4):312-20.
80. Sriuttha P, Sirichanchuen B, Permsuwan U. Hepatotoxicity of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Hepatol.* 2018;2018:5253623.
81. Bien utiliser les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [Internet]. VIDAL. [cité 22 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/bon-usage/paracetamol-aspirine-ains/anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains.html>
82. Thesaurus des interactions médicamenteuses. 2020;257.
83. Klassen DK, Jane LH, Young DY, Peterson CA. Assessment of blood pressure during naproxen therapy in hypertensive patients treated with nifedipine. *Am J Hypertens.* févr 1995;8(2):146-53.

84. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. mars 2020;579(7798):270-3.
85. Dawood FS, Ricks P, Njie GJ, Daugherty M, Davis W, Fuller JA, et al. Observations of the global epidemiology of COVID-19 from the prepandemic period using web-based surveillance: a cross-sectional analysis. *Lancet Infect Dis*. 1 nov 2020;20(11):1255-62.
86. Petersen E, Koopmans M, Go U, Hamer DH, Petrosillo N, Castelli F, et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *Lancet Infect Dis*. 1 sept 2020;20(9):e238-44.
87. Samudrala PK, Kumar P, Choudhary K, Thakur N, Wadekar GS, Dayaramani R, et al. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *Eur J Pharmacol*. 15 sept 2020;883:173375.
88. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. juill 2020;26(7):1017-32.
89. Salian VS, Wright JA, Vedell PT, Nair S, Li C, Kandimalla M, et al. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Mol Pharm*. 1 mars 2021;18(3):754-71.
90. COVID-19 : Modes de transmission et mesures de prévention et de protection contre les risques, incluant le rôle de la ventilation [Internet]. INSPQ. [cité 4 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/covid-19/environnement/modes-transmission>
91. Read JM, Lessler J, Riley S, Wang S, Tan LJ, Kwok KO, et al. Social mixing patterns in rural and urban areas of southern China. *Proc Biol Sci*. 22 juin 2014;281(1785):20140268.
92. Bulfone TC, Malekinejad M, Rutherford GW, Razani N. Outdoor Transmission of SARS-CoV-2 and Other Respiratory Viruses: A Systematic Review. *J Infect Dis*. 24 févr 2021;223(4):550-61.

93. Rando HM, MacLean AL, Lee AJ, Ray S, Bansal V, Skelly AN, et al. Pathogenesis, Symptomatology, and Transmission of SARS-CoV-2 through analysis of Viral Genomics and Structure. ArXiv. 1 févr 2021;arXiv:2102.01521v2.
94. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat Med. mai 2020;26(5):672-5.
95. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, Mohammed Z, McGuinness L, Clarke EL, et al. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. PloS One. 2020;15(6):e0234765.
96. Gane SB, Kelly C, Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? Rhinology. 1 juin 2020;58(3):299-301.
97. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Blood. 4 juin 2020;135(23):2033-40.
98. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. N Engl J Med. 6 août 2020;383(6):590-2.
99. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, Tiao JR, Baldwin MR, Barr RG, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. BMJ. 29 mai 2020;369:m1996.
100. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 19 March 2020 [Internet]. World Health Organization; 2020 [cité 14 sept 2021]. Report No.: WHO/COVID-19/laboratory/2020.5. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331501>
101. Kubista M, Andrade JM, Bengtsson M, Forootan A, Jonák J, Lind K, et al. The real-time polymerase chain reaction. Mol Aspects Med. juin 2006;27(2-3):95-125.
102. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. Radiology. août 2020;296(2):E115-7.

103. Ng MY, Lee EYP, Yang J, Yang F, Li X, Wang H, et al. Imaging Profile of the COVID-19 Infection: Radiologic Findings and Literature Review. *Radiol Cardiothorac Imaging*. févr 2020;2(1):e200034.
104. Li M, Lei P, Zeng B, Li Z, Yu P, Fan B, et al. Coronavirus Disease (COVID-19): Spectrum of CT Findings and Temporal Progression of the Disease. *Acad Radiol*. mai 2020;27(5):603-8.
105. Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier S, Nguyen THO, Chromikova V, McMahan M, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *medRxiv*. 16 avr 2020;2020.03.17.20037713.
106. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 28 juill 2020;71(15):778-85.
107. Krammer F, Simon V. Serology assays to manage COVID-19. *Science*. 5 juin 2020;368(6495):1060-1.
108. Cheng MP, Yansouni CP, Basta NE, Desjardins M, Kanjilal S, Paquette K, et al. Serodiagnostics for Severe Acute Respiratory Syndrome–Related Coronavirus-2. *Ann Intern Med*. 4 juin 2020;M20-2854.
109. Skevaki C, Fragkou PC, Cheng C, Xie M, Renz H. Laboratory characteristics of patients infected with the novel SARS-CoV-2 virus. *J Infect*. août 2020;81(2):205-12.
110. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health*. déc 2020;13(12):1833-9.
111. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. sept 2020;508:254-66.
112. Ng TSB, Leblanc K, Yeung DF, Tsang TSM. Médicaments utilisés durant la COVID-19: Examen des données probantes récentes. *Can Fam Physician Med Fam Can*. mars 2021;67(3):e69-78.

113. Micallef J, Soeiro T, Jonville-Béra AP, French Society of Pharmacology, Therapeutics (SFPT). Non-steroidal anti-inflammatory drugs, pharmacology, and COVID-19 infection. *Thérapie*. août 2020;75(4):355-62.
114. Lund LC, Kristensen KB, Reilev M, Christensen S, Thomsen RW, Christiansen CF, et al. Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: A Danish nationwide cohort study. *PLoS Med*. sept 2020;17(9):e1003308.
115. 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(2):97-106.
116. Chen JS, Alfajaro MM, Chow RD, Wei J, Filler RB, Eisenbarth SC, et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Dampen the Cytokine and Antibody Response to SARS-CoV-2 Infection. *J Virol*. 10 mars 2021;95(7):e00014-21.
117. Elsevier, N AC. Anti-inflammatoires non-stéroïdiens et infection COVID-19 [Internet]. Elsevier Connect. [cité 31 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/anti-inflammatoires-non-steroidiens-et-infection-covid-19>
118. Actualité - Bon usage du paracétamol et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : ces médicaments ne pourront plus être présentés en libre accès - ANSM [Internet]. [cité 8 nov 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/bon-usage-du-paracetamol-et-des-anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains-ces-medicaments-ne-pourront-plus-etre-presentes-en-libre-acces>
119. Yousefifard M, Zali A, Zarghi A, Madani Neishaboori A, Hosseini M, Safari S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in management of COVID-19; A systematic review on current evidence. *Int J Clin Pract*. sept 2020;74(9):e13557.
120. Cabbab ILN, Manalo RVM. Anti-inflammatory drugs and the renin-angiotensin-aldosterone system: Current knowledge and potential effects on early SARS-CoV-2 infection. *Virus Res*. 2 janv 2021;291:198190.

121. HCSP. Covid-19 : place des anti inflammatoires non stéroïdiens dans le Covid-19 [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2021 juill [cité 26 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1084>



## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

*ⓓ' honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

*ⓓ' exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

*ⓓ' être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



## قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجهد وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.

أن أزاو مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأنلا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترف.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



رقم الأطروحة : 86

سنة 2022:

## تحديات العلاج الذاتي بمضادات الالتهاب غير الستيرويدية

### في حقبة كوفيد 19

#### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: 2022 / /

من طرفه

السيد أسامة ابياد

المزداد في 6 شتنبر 1996 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: مضادات الالتهاب غير الستيرويدية , كوفيد 19، استينان، العلاج الذاتي.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

مشرف

عضو

عضو

السيد عبد القادر لعتريس

أستاذ في علم الصيدلة الغالبية

السيد جواد الحارتي

أستاذ في الكيمياء العلاجية

السيد ياسر بوسليمان

أستاذ في علم السموم

السيد رشيد نجاري

أستاذ في علم العقاقير