

RAPPORT D'EXPERTISE

INFECTIONS BACTERIENNES GRAVES

(de la peau et des tissus mous, pleuro-pulmonaires, neurologiques et ORL)
rapportées avec l'IBUPROFENE ou le KETOPROFENE
dans le traitement symptomatique de la fièvre ou de douleur non rhumatologique

Présenté en Comité technique de pharmacovigilance le 26/3/2019

Date d'ouverture de l'enquête	Juin 2018
CRPV rapporteur	CRPV Tours – CRPV Marseille
Nom de l'expert rapporteur	
Autre(s) participant(s) du CRPV rapporteur- (nom et fonction dans le CRPV)	CRPV Marseille
CRPV Relecteur	CRPV d'Angers
Nom de l'expert relecteur	
Nom du ou des laboratoires Date d'envoi au(x) laboratoire(s)	
Date(s) de la ou des présentations précédente(s) en CTPV	25 mars 2003 17 mai 2016
Période couverte par le rapport	Jusqu'au 31/12/2018

Table des matières

1.	Historique.....	6
2.	Rappels sur les pathologies infectieuses concernées	7
2.1.	Les infections streptococciques	7
2.2.	Les infections de la peau et des parties molles	7
2.3.	Les atteintes neurologiques.....	8
2.4.	Les pleuro-pneumopathies	8
3.	Données de pharmacovigilance	9
3.1.	Méthodologie	9
3.2.	Résultats	9
3.2.1.	Cas notifiés avec l'ibuprofène.....	9
3.2.1.1.	Pneumonies aiguës communautaires compliquées (n=113).....	10
3.2.1.2.	Infections compliquées de la peau et des tissus mous (DHBN et FN) (n=129).....	11
3.2.1.2.1.	Les cellulites (n=106).....	11
3.2.1.2.2.	Les fasciites nécrosantes (n=23)	12
3.2.1.3.	Sepsis sévères et syndromes de choc toxique (n=38)	13
3.2.1.4.	Infections ORL compliquées (n=34).....	14
3.2.1.5.	Infections bactériennes du SNC (n=23)	15
3.2.1.6.	Synthèse (n=337).....	17
3.2.2.	Cas notifiés avec le kétoprofène.....	18
3.2.2.1.	Pneumonies aiguës communautaires compliquées (n=11).....	19
3.2.2.2.	Infections compliquées de la peau et des tissus mous (n=27)	19
3.2.2.2.1.	Les cellulites (n=15).....	19
3.2.2.2.2.	Les fasciites nécrosantes (n=12)	20
3.2.2.3.	Sepsis sévères (n=6)	20
3.2.2.4.	Infections ORL compliquées (n=1).....	21
3.2.2.5.	Infections du SNC (n=4)	22
3.2.2.6.	Synthèse (n=49).....	22
4.	Détection automatisée de signal.....	24
5.	Réponses à la NUI :.....	28
6.	Avis des sociétés savantes en 2016.....	29
7.	Données d'exposition.....	30
7.1.	Evolution des ventes	30
7.2.	Données EGB.....	31
7.3.	Données de la littérature sur l'utilisation de ces médicaments	32
8.	Etudes de pharmaco-épidémiologie	33
8.1.	Études portant sur les infections pleuropulmonaires.....	33
8.2.	Études portant sur les infections de la peau et des tissus mous	36
8.3.	Autres études pharmacoépidémiologiques	37
9.	Etudes fondamentales expérimentales in vitro	38
10.	Etudes fondamentales expérimentales chez l'animal.....	40
11.	Discussion.....	44
12.	Conclusion	49
	Annexe I.....	56
	Annexe II.....	57
	Annexe III.....	58

Résumé

L'objectif de ce 3ème rapport, motivé par de nouveaux cas marquants, est de refaire le point sur le rôle favorisant dans l'aggravation des infections bactériennes, de la prise d'ibuprofène ou de kétoprofène pour la fièvre ou la douleur en ciblant les infections bactériennes de la peau et des tissus mous, pleuro-pulmonaires, neurologiques et ORL et en réalisant une analyse mutisource des données disponibles jusqu'en 2018 afin de construire un signal européen.

Matériel et méthodes : Tous les cas graves d'infection déclarés aux CRPV jusqu'au 31 /12 /2018 avec l'ibuprofène ou le kétoprofène ont été analysés (excluant les patients immunodéprimés). Ont été pris en compte, les résultats de la détection automatisée de signal dans la BNPV, Eudravigilance et Vigilyze. Les données d'exposition ont été évaluées à partir des chiffres de ventes fournies par l'ANSM. L'analyse de la littérature a pris en compte les études pharmacoépidémiologiques, les études expérimentales in vitro et in vivo évaluant le rôle aggravant des AINS dans les infections bactériennes.

Résultats : L'analyse des narratifs des 844 cas (639 ibuprofène et 205 kétoprofène) a permis de retenir :
-124 cas de pleuro-pneumopathies graves (113 ibuprofène et 11 kétoprofène), pour la moitié chez des enfants (30% de nourrissons), ou adultes jeunes (âge médian 37ans) sans facteur de risque, après une courte durée de traitement (resp 4 j et 2 j), le motif de prise ou de prescription étant, dans la moitié des cas, une symptomatologie pulmonaire fébrile (toux, dyspnée), une antibiothérapie étant associée à l'AINS dans environ 1/3 des cas, le germe le plus souvent en cause étant le pneumocoque, et le taux de décès étant de 3%.

-158 cas d'infections graves de la peau et des tissus mous (131 ibuprofène et 27 kétoprofène), dont 121 dermohypodermes nécrosantes (cellulites) et 35 fasciites nécrosantes (FN) pour moitié chez des enfants (34% de nourrissons) et des adultes jeunes (âge médian 46 ans), après une courte durée de traitement (3 j), le motif de traitement le plus fréquent chez l'enfant étant la varicelle (>50% dont 8 après 2004) ou une réaction locale et chez l'adulte des douleurs dentaires ou une réaction locale, une antibiothérapie étant associée à l'AINS dans 16% des cellulites et aucun des cas de FN, le germe en cause est le streptocoque pyogenes (78%) en cas de FN (rarement connu en cas de cellulite), le taux de décès étant de 20%, et de séquelles de 41% en cas de FN (6% de décès et 6% de séquelles pour les cellulites), dont 1 décès et 5 séquelles en pédiatrie (dont 5 varicelles).

- 44 cas de sepsis sévère (38 ibuprofène et 6 kétoprofène). Il s'agit de tableaux cliniques gravissimes, dont certains sont des syndromes de choc toxique, toujours de survenue très aiguë, après un début d'infection relativement banal survenant pour moitié chez des enfants souvent jeunes (36% de nourrissons), et des adultes également jeunes (âge médian 53 ans pour ibuprofène et 39 ans pour le kétoprofène), après une courte durée de traitement (médiane 2 jours), le motif de traitement le plus fréquent chez l'enfant étant la varicelle (33%), la fièvre ou une pathologie ORL et chez l'adulte, une pathologie ORL, une toux fébrile ou un sd grippal, une antibiothérapie étant associée à l'AINS dans 15%, le germe en cause étant le streptocoque pyogenes dans plus de la moitié des cas et le taux de décès élevé (51% dont 65% à streptocoque pyogenes), y compris en pédiatrie (47%), un tiers des décès pédiatriques faisant suite à une prescription pour varicelle.

-35 cas de complications infectieuses graves à distance du site de l'infection ORL (34 ibuprofène et 1 kétoprofène). Il s'agit de mastoïdites, d'ethmoïdites, de sepsis compliquant une angine, de sd de Lemierre et de médiastinites, pour lesquels 2/3 sont des enfants, souvent jeunes (30% de nourrissons), et un tiers des adultes, également jeunes (âge médian 31 ans), après une courte durée de traitement (médiane 3 jours), les motifs de prise ou de prescription étant l'otite moyenne aiguë, les pharyngites, dysphagies fébriles et angines, une antibiothérapie étant associée dans environ 1/3 des cas, le germe en cause étant le streptocoque pyogenes dans 42% des cas et le taux de décès de 12%.

- 27 cas d'infection grave du SNC (23 ibuprofène et 4 kétoprofène). Il s'agit de 15 cas d'empyème cérébral sous ou extradural, de 9 méningites ou meningo-encéphalites bactériennes et de 3 abcès cérébraux, la moitié étant des enfants (souvent > 2 ans), après une durée médiane de traitement de 5 j, les empyèmes survenant plutôt chez les enfants (75%), étant plus souvent dus au Streptocoque, l'ibuprofène étant pris ou prescrit pour des céphalées dans le cadre d'une sinusite (pansinusite ou ethmoïdite) ou d'une otite moyenne aiguë et un antibiotique étant associé dans 30% des cas ; les méningites bactériennes surviennent plutôt chez des adultes (75%), sont plus souvent dues au Pneumocoque, l'ibuprofène étant pris ou prescrit pour une otite

moyenne aiguë ou des céphalées, un antibiotique étant associé dans la moitié des cas ; Un quart des patients décèdent ou ont des séquelles.

Avec l'ibuprofène, la détection de signal est positive pour tous les termes concernés par cette expertise en France, pour les infections pleuro-pulmonaires, de la peau et des tissus mous, le choc toxique à SP et l'empyème cérébral dans Eudravigilance, et pour les infections de la peau et des tissus mous, le choc toxique à SP et l'empyème cérébral dans Vigilyze. Avec le kétoprofène, la détection de signal est positive pour les infections pleuro-pulmonaires, de la peau et des tissus mous, la méningite bactérienne et le sepsis en France, pour les infections de la peau et des tissus mous, le choc toxique à SP et l'empyème cérébral dans Eudravigilance et pour les infections de la peau et des tissus mous dans Vigilyze.

En France, 6 sociétés savantes se disent concernées par cette problématique, 3 (SPFL, SFP et SFORL) y travaillent et 2 estiment qu'il s'agit d'un problème majeur de santé publique.

Les études pharmacoépidémiologiques disponibles dans la littérature, publiées par des équipes françaises et également étrangères (USA, UK, Pologne, Grèce), menées chez des enfants ou chez des adultes, prospectives ou rétrospectives suggèrent, toutes, une **association entre exposition à un AINS et une augmentation du risque de complications pleuro-pulmonaires** avec une estimation du risque compris entre 1,8 et 8, selon les études dont celle de type cas-témoins menée dans 15 centres français de départements pédiatriques hospitaliers a justement été construite méthodologiquement pour minimiser ce biais protopathique et retrouve également un risque accru d'empyème pleural (OR à 2,79). Les études pharmacoépidémiologiques publiées par des équipes françaises, mais également étrangères, suggèrent également une association entre **exposition à un AINS et une augmentation du risque d'infections nécrosantes sévères des tissus mous dans la varicelle** avec une estimation du risque compris entre 3,9 et 10,2 selon les études.

Les données fondamentales, in vitro, suggèrent, que les AINS pourraient affecter directement la sévérité des affections bactériennes par plusieurs mécanismes : un effet inhibiteur sur la fonction des phagocytes concourant à une inflammation majorée, une augmentation de la production des cytokines inflammatoires (TNF-alpha, interleukine 1 et interleukine 6), une inhibition de la FAAH (hydrolase à sérine, dégradant l'anandamide, l'un des principaux médiateurs du système endocannabinoïde) dans la mesure où les endocannabinoïdes sont évoqués dans l'aggravation des infections et notamment les sepsis. Ces données expérimentales concourent à la genèse de 3 phénomènes suivants impliquant les AINS:

1- Une abolition des symptômes évocateurs de l'inflammation (fièvre, douleur, œdème) par les AINS, à l'origine d'un retard au diagnostic clinique d'infection et par conséquent la prise en charge thérapeutique adaptée, en particulier l'initiation d'une antibiothérapie dans les meilleurs délais

2- Les effets immunomodulateurs des AINS, qui altèrent le recrutement des polynucléaires neutrophiles au site de l'infection, perturbent leurs principales fonctions intrinsèques et limitent la clairance bactérienne, favoriseraient l'extension locorégionale de l'infection, en particulier à *S. Pyogenes* en dépit de l'administration d'une antibiothérapie adaptée. De plus, en perturbant le switch COX-2-induit des médiateurs lipidiques, les AINS pourraient contribuer à la pérennisation du processus inflammatoire locorégional. En impactant le système endocannabinoïde (via la FAAH par les profens comme l'ibuprofène), ils contribueraient à l'aggravation de l'infection bactérienne.

3- un effet direct des AINS (en particulier de l'ibuprofène) qui favorise l'extension de l'infection à streptocoques notamment en altérant la régénération musculaire, ce qui augmente l'expression de la vimentine, protéine agissant comme médiateur de l'adhésion des streptocoques, facilitant ainsi la prolifération bactérienne.

Les données expérimentales in vivo (dans des modèles animaux) montrent qu'en présence d'une infection à *Streptocoque Pyogenes* que l'administration d'ibuprofène : - augmente la sévérité des infections nécrosantes, - diminue ou retarde l'efficacité de l'antibiothérapie associée, augmente le taux de mortalité

Conclusion

Les cas rapportés conjugués aux données pharmacoépidémiologiques (études et DAS) sont en faveur du rôle aggravant de l'ibuprofène (et probablement du kétoprofène) pris pour la fièvre ou la douleur dans

certaines infections bactériennes débutantes cutanées ou pulmonaires, si le germe en cause est un streptocoque pyogenes ou un pneumocoque, puisqu'il augmente le risque de complication bactérienne grave probablement en favorisant la croissance bactérienne et en diminuant l'efficacité de l'antibiothérapie. Les études expérimentales récentes permettent de réfuter l'hypothèse d'un simple biais protopathique et sont en faveur d'un lien, qui a maintenant atteint un niveau de preuve suffisant pour prendre des mesures de réduction du risque. S'agissant de pathologies graves quelques fois compliquées de décès, les données disponibles à ce jour devraient conduire à : Lister l'ibuprofène et le kétoprofène ; Contre indiquer l'utilisation de l'ibuprofène (et du kétoprofène) dans les situations à risque d'infection invasive de la peau et des tissus mous à S Pyogenes (comme la varicelle et les lésions cutanées inflammatoires et dans les situations à risque de pneumonie aigue communautaire, c'est à dire toute manifestation respiratoire fébrile ou non; Informer les professionnels de santé (médecins et pharmaciens), les patients et les parents des circonstances à risque élevé qui doivent conduire à ne pas prendre, prescrire ou donner d'ibuprofène ; Transmettre ces 2 signaux à l'Europe .

1. Historique

En 2002, la première enquête de pharmacovigilance sur le risque d'infection de la peau et des tissus mous associé aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés en pédiatrie lors d'une varicelle (réalisée par les CRPV d'Angers et Tours) avait conclu qu'en raison des nombreux facteurs de confusion, de la diversité des infections et de l'impossibilité de prendre en compte l'évolution naturelle de l'infection, il était impossible d'estimer le lien entre la prise d'un AINS et l'évolution sévère d'une infection bactérienne cutanée. En revanche, les études pharmacoépidémiologiques américaines disponibles à l'époque (alerte aux USA sur ce risque) avaient permis de conclure qu'en présence d'une surinfection cutanée de la varicelle, la prise d'ibuprofène pouvait favoriser la survenue d'une fasciite nécrosante. Le 25 mars 2003 la Commission nationale de pharmacovigilance avait conclu : « *Il semble donc raisonnable de fortement déconseiller les AINS au cours de varicelle chez l'enfant et d'ajouter à la rubrique 4.4, pour les AINS ayant une indication pédiatrique, « La varicelle peut, exceptionnellement, se compliquer d'infection cutanée et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces complications infectieuses ne peut être totalement écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation d'ibuprofène en cas de varicelle » et à la rubrique 4.8 « exceptionnellement, au cours de la varicelle, survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. »*. En juillet 2004, le RCP des 5 spécialités d'AINS indiqués chez l'enfant (< 15 ans) dans le traitement de la fièvre et/ou de la douleur (ibuprofène, kétoprofène, acide méfénamique, acide niflumique et acide tiaprofénique) a été implémenté et un communiqué de presse a été diffusé aux professionnels de santé indiquant que l'utilisation d'AINS dans le traitement de la fièvre et/ou de la douleur, n'était pas recommandée chez l'enfant atteint de varicelle.

En 2015, la présentation de nouveaux cas marquants relatifs à la survenue d'une infection bactérienne grave, quelquefois d'évolution fatale, chez un patient ayant pris un AINS pour une fièvre ou une douleur secondaires à une infection bactérienne débutante a conduit l'ANSM à demander un nouveau point. Ce nouveau point (présenté au CTPV du 17 mai 2016) a synthétisé 22 décès (16 adultes et 6 enfants) survenus au décours de la prise d'un AINS (21 ibuprofène et 1 kétoprofène) pour fièvre ou douleur constituant les 1er signes d'une infection. Pour 2 des 6 enfants le motif était une varicelle fébrile et dans 11 cas, il s'agissait d'une infection à *streptocoque bêta-hémolytique du groupe A (SBHA)*. L'analyse des études épidémiologiques publiées avait conduit les experts à conclure que « *3 faits nouveaux ont été mis en exergue depuis le rapport de 2002 : - même si les infections cutanées restent les plus fréquentes, les infections pulmonaires et pleuropulmonaires sont très représentées tant chez l'enfant que chez l'adulte, - il existe chez l'adulte un nombre important de notifications d'infections graves, en particuliers cutanées, survenues au décours de la prise d'un AINS pour fièvre et/ou douleur non rhumatologique, cette complication n'est donc pas l'apanage de la varicelle chez l'enfant,- depuis 2002, on dénombre 1 à 2 décès notifiés par an (enfants et adultes jeunes) chez des patients sans facteur de risque. Les études épidémiologiques réalisées depuis 2002 tendent à montrer que les AINS majorent le risque de survenue d'infection de la peau et des tissus mous (IPTM) bactérienne chez l'adulte en cas de zona, d'infection invasive à streptocoque A (IISA) chez l'enfant, et de complications suppuratives pleuropulmonaires en cas de pneumonie communautaire chez l'adulte et chez l'enfant. Elles confirment le risque chez l'enfant en cas de varicelle. Les études expérimentales corroborent les résultats des études épidémiologiques ayant évalué le risque d'IPTM ou d'IISA. »*

Les rapporteurs avaient proposé de : - contre indiquer les AINS indiqués dans la fièvre et/ou la douleur non rhumatologique chez l'enfant au cours de la varicelle ; - de modifier les RCP des AINS possédant une indication dans la fièvre et/ou la douleur non rhumatologique chez adulte et chez enfant (paragraphe 4.4 et 4.8) afin d'y intégrer le risque de complications bactériennes sévères en particulier cutanées, des tissus mous ou pulmonaires chez l'adulte et l'enfant ; - de diffuser une lettre aux prescripteurs et aux pharmaciens, les informant du risque de complication bactérienne sévère en particulier cutanée, des tissus mous ou pulmonaire chez l'adulte et l'enfant en cas de prise d'AINS lors d'une infection bactérienne débutante (qui pourrait spécifier que le risque de complication est majeur lorsqu'une infection streptocoque A (pathologie cutanée, angine, ...) ou à pneumocoque (pneumopathie, toux fébrile,...) est possible ou suspectée ; - d'informer les patients et les parents (car ces médicaments sont en vente libre) ; - de transmettre ce rapport à la HAS (Haute Autorité de Santé) afin que les données soient prises en compte dans les recommandations 2016 pour la prise en charge de la douleur chez l'enfant ; - et d'éventuellement lister l'ibuprofène. Le Comité technique de pharmacovigilance (CTPV du 17 mai 2016) a voté à l'unanimité moins une voix la proposition de libellé du RCP proposée par les

rapporteurs, ainsi que la lettre aux professionnels de santé. La suppression de la dose d'exonération de l'ibuprofène a été votée, 7 voix pour, 4 contre et 15 abstentions. L'ANSM a pris note des conclusions des rapporteurs et du CTPV, qui seront intégrées dans le cadre d'un plan d'action plus large sur le risque infectieux associé aux AINS. Ce plan d'action a débuté par une demande d'information aux autres États Membres européens et une consultation des sociétés savantes susceptibles de compléter les informations sur ce risque (automne 2016).

En février 2018, 2 cas marquants transmis par le CRPV de Marseille concernant 2 cas d'empyème cérébral chez des adolescents de 13 et 15 ans ayant pris de l'ibuprofène pour une otite moyenne aiguë et une sinusite ont conduit à réactiver cette enquête, l'objectif étant de construire un signal qui sera évalué dans le cadre européen, avant d'envisager les mesures nationales possibles, en lien avec l'ensemble des acteurs concernés.

L'objectif de ce nouveau rapport est de refaire le point sur le rôle favorisant de la prise d'ibuprofène ou de kétoprofène pour la fièvre ou la douleur dans l'aggravation de certaines infections bactériennes par une analyse multisource et pluridisciplinaire des données disponibles en 2018 afin d'émettre un signal européen.

2. Rappels sur les pathologies infectieuses concernées

2.1. Les infections streptococciques

Le streptocoque β -hémolytique du groupe A (ou *Streptococcus pyogenes* - SP), est un pathogène strictement humain. Pour une même souche infectant plusieurs individus, les signes cliniques peuvent aller du simple portage pharyngé asymptomatique jusqu'à des infections aiguës sévères rapidement mortelles.

Dans les pays industrialisés et notamment en Europe, il existe une recrudescence des infections invasives à SP. En France, l'incidence des infections à SP avec hémoculture positive a plus que doublé entre 1995 et 2004, passant de 1 à 2/100 000 habitants [1]. En 2017, l'incidence des infections invasives à SP est estimée à 3,6 [3,5-3,7] cas/100 000 habitants [2].

Les pathologies associées au SP sont classiquement divisées en trois catégories :

- **les infections bénignes** (ou non invasives) : angine, infections cutané-muqueuses (impétigo, abcès cutanés bénins...),

- **les infections invasives**, qui sont rares (3.1/100 000) mais particulièrement sévères résultant d'une extension du foyer infectieux par contiguïté (infections pleuro-pulmonaires), d'une bactériémie avec formation d'un foyer secondaire (infections ostéo-articulaires) ou de l'ensemencement d'une effraction cutanée (plaie ou lésion de varicelle) avec pénétration du germe dans les tissus sous-cutanés (dermohypodermite). La dermohypodermite peut s'accompagner d'une nécrose (DHBN) et d'une atteinte des fascias musculaires (fasciite nécrosante). La complication la plus redoutable d'une infection invasive étant le syndrome du choc toxique streptococcique (SCTS) associé à un taux de mortalité élevé (43 %).

- **les pathologies post-streptococciques** (RAA et glomérulonéphrite aiguë).

Les infections invasives (SCTS, dermo-hypodermite nécrosante et FN) prédominent nettement chez l'adulte plutôt âgé et sont grevées d'un taux de mortalité élevé (10 à 40 %). L'enfant est moins exposé aux infections invasives sévères, sauf avant l'âge de 5 ans avec une prédominance d'atteintes ostéo-articulaires et pleuro-pulmonaires [3].

2.2. Les infections de la peau et des parties molles

Les infections de la peau et des parties molles ou dermohypodermite bactériennes, sont classées anatomiquement selon les tissus atteints:

- la **dermohypodermite bactérienne nécrosante (DHBN) ou non nécrosante (DHBNN)** avec atteinte du derme et de l'hypoderme. La DHBNN correspond à l'érysipèle, infection cutanée sans gravité immédiate, tandis que la DHBN est une urgence médico-chirurgicale nécessitant une prise en charge en réanimation. Le terme de «cellulite» est employé pour des pathologies très diverses et ne doit pas être utilisé car trop imprécis.

-la **fasciite nécrosante (FN)** avec **atteinte de l'aponévrose superficielle et des fascias profonds intermusculaires**. Elle est le plus souvent associée à une DHBN et quelques fois à une atteinte prédominante du muscle (myonécrose bactérienne ou myosite bactérienne). Elle peut être classée selon les germes en cause. Type I (polymicrobienne à germes anaérobies, coques Gram positif, bacilles Gram négatif) ; Type II (monomicrobienne à SP ou Staphylococcus aureus). Enfin, les souches responsables de DHBN sont fréquemment productrices de toxines (streptococcique, staphylococcique ou de S. aureus).

La porte d'entrée des DHBN-FN, retrouvée dans 60 à 80% des cas, est une effraction cutanée à type de plaie, traumatisme, ulcère, escarre, abcès, pied diabétique, piqûre d'insecte, injection intraveineuse, intervention chirurgicale, ... La localisation aux membres inférieurs est la plus fréquente mais toutes les localisations sont possibles. On distingue 2 localisations particulières: -la DHBN périnéale (gangrène de Fournier) et la DHBN cervico-faciale. Les DHBN cervico-faciales ont le plus souvent une origine dentaire (abcès, extraction dentaires), plus rarement une infection amygdalienne ou des glandes salivaires.

Des facteurs de risque sont identifiés dans près de 80% des cas : âge, diabète, artérite, insuffisance veineuse, lymphœdème chronique, insuffisance rénale chronique, cirrhose hépatique, alcoolisme, immunodépression, cancer, obésité. Un contact avec un sujet porteur de streptocoque ou de S. aureus peut être identifié. L'incubation est courte, de 6 à 72 heures, peu symptomatique et le début est brutal marqué par des signes généraux: fièvre élevée, frissons et surtout des signes locaux: un placard inflammatoire érythémateux, œdémateux, douloureux et chaud. La DHBN se caractérise par une évolution rapidement défavorable avec une intensité croissante de la douleur, une extension en quelques heures des lésions cutanées, l'aggravation marquée de l'état général et apparition de signes de sepsis sévère. L'examen peut mettre en évidence des signes locaux évoquant une nécrose tissulaire (taches cyaniques, bulles séro-hémorragiques, ...) et une crépitation locale. La DHBN-FN est une urgence médico-chirurgicale nécessitant une prise en charge en réanimation.

La mortalité des DHBN -FN est comprise entre 20 et 40%. Le pronostic dépend de la précocité du diagnostic et de la prise en charge, de l'âge, de la gravité à l'admission et des comorbidités. Pour les DHBN cervico-faciale, l'atteinte médiastinale est un facteur pronostique péjoratif. Les séquelles fonctionnelles sont souvent importantes (amputations).

Le syndrome de choc toxique (SCT) est dû à des exotoxines (streptococciques ou staphylococciques) associe un choc et une défaillance d'organe avec hyperthermie, éruption érythémateuse diffuse et nécrose cutanée, qui peut rapidement évoluer en choc sévère hors de toute ressource thérapeutique. La mortalité du SCT streptococcique est plus élevée que celle du SCT à S. aureus (20 à 60% malgré un traitement agressif) et la moitié ont également une fasciite nécrosante, quelques fois compliquée d'amputation. Les patients sont habituellement des enfants ou des adultes par ailleurs en bonne santé. Le syndrome peut évoluer rapidement en 48 h vers le choc et le décès. Les sites infectieux primitifs sont plus souvent la peau et les tissus mous.

2.3. Les atteintes neurologiques

Un abcès cérébral est une collection suppurée développée au sein du parenchyme cérébral, alors qu'un empyème intracrânien est une collection suppurée développée dans l'espace sous-dural ou dans l'espace extra-dural. Les empyèmes sont rares, toujours liés à une infection de voisinage des cavités aériennes (sinus, oreilles) .L'abcès du cerveau est peu fréquent, secondaire à une pathologie infectieuse de l'oreille, une infection des sinus, de la face ou bucco-dentaire.

2.4. Les pleuro-pneumopathies

Les pneumonies représentent environ 1 % de l'ensemble des infections respiratoires, avec une mortalité entre 0 et 5 % pour les formes les moins sévères, traitées au domicile et entre 10 et 20 % pour les formes graves hospitalisées. Les germes en cause dans les pneumonies aiguës communautaires sont Streptococcus pneumoniae, premier agent responsable des formes graves hospitalisées (un tiers à deux tiers d'entre elles) et Haemophilus influenzae. La pneumonie à pneumocoque revêt une particulière gravité chez la personne âgée, l'alcoolique ou en cas de déficit immunitaire (hypogammaglobulinémie, splénectomie et hyposplénie, cirrhose hépatique, transplantation, infection par le VIH).

3. Données de pharmacovigilance

3.1. Méthodologie

L'ANSM a transmis la liste des pathologies codées (termes MEDDRA) pour les cas d'effet indésirables où l'ibuprofène ou le kétoprofène (en tant que principe actif) étaient imputés suspects et les données de la Détection Automatisée de Signal pour l'ibuprofène et le kétoprofène. De ces listes, ont été extraits tous les termes (PT) pouvant être impliqués dans une infection bactérienne. L'ANSM a ensuite extrait de la base nationale de pharmacovigilance tous les cas graves, déclarés aux CRPV jusqu'au 31 /12 /2018, où l'ibuprofène (code ATC M01AE01) ou le kétoprofène (code ATC M01AE03) étaient imputés suspects pour lesquels l'effet indésirable (PT) était codé avec un de ses termes. Ces cas graves ont d'abord été classés en fonction du type de pathologie codée (en PT et/ou LLT) en « infection pleuropulmonaire », « infection du SNC », « sepsis sévère », « infection cutanée » et « infection à point de départ ORL ». Dans un second temps, à l'aide du narratif, les cas ont été triés afin de ne retenir que les infections invasives graves répondant aux critères retenus pour cette étude.

Ont été exclus :

- les cas d'infection localisée (non invasives) et les cas hors scope de l'étude (arthrite, pyélonéphrite,...)
- les cas survenus chez des patients traités au long cours par un AINS (y compris ibuprofène et kétoprofène)
- les cas survenus chez des patients traités par un immunosuppresseur (corticothérapie au long cours, biothérapies,...), porteurs d'un déficit immunitaire (antérieur ou découvert secondairement) ou d'une infection VIH
- les cas survenus dans un contexte de surdosage ou d'erreur d'administration d'ibuprofène ou de kétoprofène, si la voie d'administration n'était pas orale et les cas non confirmés médicalement.

L'ANSM a fourni les résultats de la détection automatisée de signal pour l'ibuprofène et le kétoprofène dans la BNPV pour la période 2000 à 2018 et dans Eudravigilance.

Une analyse de détection de signal a été réalisée dans Vigilyze le 12 février 2019.

Les données d'exposition ont été évaluées à partir des chiffres de ventes fournies par l'ANSM (SOURCE OCTAVE - en nombre de DDJ/1000 habitants/Jour), le nombre annuel de boîtes vendues en ville, le nombre annuel de boîtes à l'hôpital de 2006 à 2017 ainsi qu'à partir des données contributives de la littérature.

Une analyse de la littérature scientifique a été également réalisée sur les études pharmacoépidémiologiques et sur les études expérimentales in vitro et in vivo évaluant le rôle aggravant des AINS dans les infections bactériennes.

3.2. Résultats

3.2.1. Cas notifiés avec l'ibuprofène

L'extraction de la BNPV a permis de sélectionner 639 cas graves d'infection déclarés aux CRPV pour lesquels l'ibuprofène était imputé suspect. Parmi eux, 441 cas concernaient une infection pleuropulmonaire, une infection du SNC, un sepsis sévère, une infection cutanée ou une infection à point de départ ORL. Dans un second temps, à l'aide du narratif, les cas ont été triés afin de ne retenir que les infections invasives graves. Après exclusion des cas hors scope (cf méthodologie) 337 cas ont été retenus (tableau I).

	Nb cas graves retenus
Infections compliquées de la peau et des tissus mous	129 (38%)
Pneumonies aiguës communautaires compliquées	113 (34%)
Infections ORL compliquées	34 (10%)
Sepsis sévères (+/- syndrome du choc toxique)	38 (11%)
Empyèmes et abcès cérébraux, méningites bactériennes	23 (7%)
	337

Tableau I : Répartition des cas retenus

Ces 337 patients étaient 157 adultes (47%) et 178 enfants (53%) avec un sexe ratio de 1.19 (182H/153F) (âge et sexe non connu chez 2 patients). Parmi eux, 33 sont décédés (10.5% des cas pour lesquels l'évolution est connue) en raison de la complication infectieuse et 31 (10%) ont eu des séquelles (en particulier une amputation).

3.2.1.1. Pneumonies aiguës communautaires compliquées (n=113)

Seules les pneumonies aiguës communautaires (PAC) compliquées de pleurésie, d'abcès pulmonaire, de péricardite bactérienne ou de sepsis ont été retenues. Les pneumonies aiguës non compliquées et les pneumopathies grippales non surinfectées ont été exclues.

Il s'agit de pneumonies aiguës communautaires compliquées de :

- pleuropneumonie 94 cas (dont 3 abcédées et 2 nécrosantes)
- pneumonie compliquée 19 cas (3 sepsis, 4 abcédées, 2 péricardites, 1 nécrosante, 1 avec hémolyse)

Il s'agissait de (connus dans 112 cas):

- 63 (56%) enfants (19 nourrissons \leq 2 ans; 44 enfants âgés de 2.5 ans à 15 ans)
- 49 (44%) adultes (âge médian 37 ans ; extrêmes : 16 ans- 67 ans)

sexe ratio de 0.91 (54 H/59 F).

Le nombre annuel de cas notifiés varie de 0 à 12.

a. Indication ou motif de prise de l'AINS (connu 112 fois)

- | | |
|---|------------------------|
| - toux fébrile, dyspnée, bronchite | 37 (33%) |
| - fièvre | 24 (21%) |
| -grippe, sd grippal , sd pseudo-grippal | 15 (13%) |
| - douleur thoracique +/- fébrile | 13 (12%) |
| -pneumopathie | 6 (6%) |
| -angine, odynophagie | 4 (4%) |
| -otite moyenne aigue | 3 (3%) |
| -varicelle | 3 (3%) (1/3 post 2004) |
| -toux | 3 (3%) |
| -dyspnée | 1 (1%) |
| -scarlatine | 1 (1%) |
| - autre motif : | 2 (2%) |

Avant l'hospitalisation, l'ibuprofène a été pris pendant une durée médiane de 4 jours (ext : 1-14 j).

Chez 39 (35%) patients, une antibiothérapie avait été associée à l'ibuprofène :

-13 fois en même temps (amoxicilline 4 fois, amoxicilline/ac clavulanique 3 fois, Orelox® 2 fois, josamycine 1 fois, moxifloxacin 1 fois, clarithromycine 1 fois, céfuroxime 1 fois). Elle a été modifiée 2 fois en raison de la persistance des symptômes

-26 fois une antibiothérapie a été ajoutée après le début de traitement par ibuprofène mais avant l'hospitalisation

b. Germes en cause (connu 62 fois):

- | | |
|---|----------|
| -pneumocoque | 45 (73%) |
| - autres streptocoques (milleri, intermedius) | 9 (15%) |
| -streptocoque β hémolytique gp A : | 4 (8%) |
| -staphylocoque doré | 1 (2%) |
| -autres germes | 3 (5%) |

c. Evolution (connue 103 fois)

L'évolution a été le décès 4 fois (4%), des séquelles 4 fois (4%) et une guérison en cours ou sans séquelle 95 fois (95%). Les décès sont survenus chez 4 adultes (soit 28% des adultes) faisant suite 4 fois à un choc (dont 2 fois dans un contexte d'infection à SP).

3.2.1.2. Infections compliquées de la peau et des tissus mous (DHBN et FN) (n=129)

Ont été exclus les infections non invasives et les atteintes dermo-epidermiques strictes (abcès, érysipèle, surinfection cutanée, impétigo,...).

Les 129 (38%) infections compliquées de la peau ou des tissus mous étaient des atteintes codées « cellulite », regroupant des DHBNN et des DHBN sans atteinte du fascia et des atteintes codées « fasciite » ou « fasciite nécrosante », c'est-à-dire de DHBN avec atteinte du fascia (DHBN-FN).

Il s'agit de :

-Cellulite	106 cas (82%)
-Fasciite nécrosante	23 cas (18%)

Il s'agissait de :

- 76 (58%) enfants (26 nourrissons \leq 2 ans; 50 enfants âgés de 2.5 ans à 13 ans)
- 52 (42%) adultes (âge médian 46,5 ans ; extrêmes : 18 ans- 83 ans)

sexe ratio de 1.24 (69 H/58 F).

Le nombre annuel de cas notifiés varie de 1 à 21.

3.2.1.2.1. Les cellulites (n=106)

Elles concernent 42 (40%) adultes et 63 (60%) enfants (1 fois âge non connu).

-Cellulites	dont	18 cellulites de la face
		2 cellulites avec médiastinite
		2 cellulites compliquées de choc
		1 cellulite étendue

a. Indication ou motif de prise de l'AINS

Enfants (connu 29 fois))

- varicelle	14 (48%) (3/14 post 2004)
- fièvre	6 (21%)
-douleur	4 (14%) (dont 2 dentaires)
- une infection bactérienne	3 (10%)
- réaction locale post vaccin, piqure de moustique	2 (7%)

Adulte (n=16)

- abcès ou douleur dentaire	6 (43%)
- dysphagie, odynophagie	3 (21%)
- torticolis, névralgie d'Arnold	2 (12%)
- rhinopharyngite fébrile	2 (12%)
- divers (plaie, parotidite, sd pseudogrippal)	3 (21%)

Avant les signes d'infection cutanée grave, l'ibuprofène a été pris pendant une durée médiane de 3 jours (ext : 1-21 j). Chez 17 patients (16%), il est noté une antibiothérapie associée à la prise d'ibuprofène ou après la prise d'ibuprofène.

b. Evolution (connue 101 fois)

L'évolution a été le décès 3 fois (3%), des séquelles 7 fois (7%), une guérison en cours 14 fois (14%) et une guérison sans séquelle 77 fois (77%).

Les décès sont survenus chez 3 adultes (soit 2.5% des adultes). Les décès faisaient suite à : 1 œdème de la face et du cou évoluant en cellulite cervicale avec médiastinite et pleuro-pneumopathie compliquée de choc à streptococcus constellatus chez une adulte de 63 ans, sans FDR, traitée par de l'ibuprofène pour une toux avec dysphagie (pas d'antibiotique) ; 1 cellulite phlegmoneuse avec décollement épidermique compliquée de choc toxinique chez un homme de 51 ans traité par ibuprofène pour une rhinopharyngite fébrile alors qu'il existait une excoriation cutanée ; 1 absence de réveil après chirurgie (cervicotomie) pour cellulite cervicale avec emphysème sous cutané et infiltration médiastinale compliquant un phlegmon après prescription d'ibuprofène pour une odynophagie (pas d'antibiotique) chez un adulte de 83 ans.

3.2.1.2.2. Les fasciites nécrosantes (n=23)

Elles concernent 10 (43%) adultes et 13 (57%) enfants.

Parmi les 23 cas de fasciite nécrosante, 8 sont compliquées de choc.

a. Indication ou motif de prise de l'AINS (connu 23 fois)

Enfants (n=13)

- varicelle	10 (77%) (1/10 post 2004)
- plaie cutanée ou chirurgie :	2 (15%)
-rhinopharyngite	1 (8%)

Adulte (n=10)

-douleur musculaire +/- sd pseudogrippal	5 (50%)
- réaction locale après vaccin ou piqure de moustique	3(30%)
- dysphagie	1 (10%)
-fièvre	1 (10%)

Avant les signes d'infection cutanée grave, l'ibuprofène a été pris pendant une durée médiane de 3 jours (ext : 2-8 j). Chez 11 patients (48%), il existait une ou plusieurs prises de paracétamol. Aucun des patients n'a reçu d'antibiotique avant le diagnostic, qu'il soit associé à la prise d'ibuprofène ou après la prise d'ibuprofène.

b. Germes en cause (connu 15 fois)

-streptocoque b hémolytique gp A :	13 (87%) (dont 2 fois associé)
-staphylocoque doré	1 (7%)
- méningocoque	1 (7%)

c. Evolution (connue 22 fois)

L'évolution a été le décès 4 fois (18%), des séquelles 9 fois (41%) et une guérison en cours 3 fois (14%) et sans séquelle 6 fois (27%).

Les décès sont survenus chez 1 enfant (soit 8% des enfants) et 3 adultes (soit 33% des adultes). Les décès faisaient suite, chez l'enfant à un tableau de choc toxi-infectieux à streptocoque A sur une fasciite de jambe chez un nourrisson de 11 mois, sans facteur de risque en dehors de la varicelle fébrile ayant motivé la prescription d'ibuprofène depuis 2 jours, et chez les 3 adultes (âgés de 63 à 66 ans et sans facteur de risque) à un choc septique compliquant une fasciite au décours de la prise d'ibuprofène pour un œdème local consécutif 2 fois à une vaccination et 1 fois à une piqure de moustique (1 germe connu sur 3 = streptocoque A).

3.2.1.3. Sepsis sévères et syndromes de choc toxique (n=38)

Ont été retenus les cas codés sepsis sévère ou syndrome de choc toxique, ainsi que ceux pour lesquels le narratif indiquait un remplissage et des amines vaso-actives, ou mentionnait une hypotension avec nécessité d'un transfert en réanimation.

Ces 38 cas sont des tableaux cliniques gravissimes, toujours de survenue très aiguë, après un début d'infection relativement banal. Parmi ces 38 sepsis sévères, 5 narratifs concluent à un syndrome de choc toxique (atteinte multiviscérale) et cette pathologie peut être suspectée sur le tableau clinique pour plusieurs autres cas.

Il s'agissait de :

- 19 (50%) enfants (7 nourrissons \leq 2 ans; 11 enfants âgés de 2.5 ans à 14 ans)
- 19 (50%) adultes (âge médian 53 ans ; extrêmes : 23 ans- 67 ans)

sexe ratio de 1.23 (21 H/17 F).

Le nombre annuel de cas notifiés varie de 0 à 7.

a. Indication ou motif de prise de l'AINS

-pathologie ORL (pharyngite, rhinopharyngite, dysphagie,..)	7 (18%)	(3 A/ 4 E)
-toux fébrile :	7 (18%)	(5 A/2 E)
-sd grippal ou pseudogrippal :	7 (18%)	(6A/1E)
-varicelle :	6 (16%)	(6 E) (3/6 post 2004)
-fièvre :	5 (13%)	(5 E)
- douleurs diverses (pariétale, dorsale, musculaire) :	3 (8%)	(3 A)
- pathologie ORL bactérienne (otite, angine) :	2 (5%)	(2 A)
- plaie minime (piqûre) :	1 (2%)	(1A)

Avant les signes d'aggravation de l'infection, l'ibuprofène a été pris pendant une durée médiane de 2 jours (ext : 0.5 -30 j). Chez 23 patients (60%), il existait une ou plusieurs prises de paracétamol. Enfin, pour 2 patients, il existait une prise associée de kétoprofène.

Chez 5 (13%) patients, le sepsis est survenu alors qu'une antibiothérapie avait été associée à l'ibuprofène : 2 fois en même temps (Augmentin® 2 fois), et 3 fois dans les 48 heures suivant le début de l'ibuprofène (Augmentin®, Rulid® ou Pyostacine®).

b. Germes en cause (connu 32 fois)

-streptocoque β hémolytique gp A :	19 (59%)	(6 A/ 13 E)
- pneumocoque	7 (22%)	(5 A / 2 E)
-staphylocoque doré	2 (11%)	(1 A/ 1 E)
- méningocoque	1 (A)	
- Fusobactérium	1 (A)	
- streptocoque agalactae	1 (A)	
- peptostreptocoque	1 (A)	

c. Facteurs de risque

Un facteur de risque d'infection invasive à streptocoque A ou à pneumocoque était noté chez

-6 des 19 enfants (31%), il s'agissait toujours d'une varicelle (6/6)

-6 des 19 adultes (31%), il s'agissait d'un alcoolisme chronique (n=3), d'une maladie cardiaque chronique (n=2) et d'un diabète (n=1).

d. Evolution (connue 33 fois)

L'évolution a été le décès 15 fois (45%) dans le cadre du sepsis, des séquelles 5 fois (15%) (amputations) et une guérison sans séquelle 13 fois (39%).

Les décès sont survenus chez 6 adultes (soit 31% des adultes) et 9 enfants (soit 47% des enfants). Les décès survenus chez les enfants (n=9) faisaient suite à une prescription pour varicelle 3 fois (33%), à une rhinopharyngite ou un sd pseudogrippal 4 fois (44%), une fièvre isolée 1 fois (10%) et une dysphagie fébrile 1 fois (10%).

Lorsque le germe en cause est connu (13 fois), le décès est survenu lors d'un sepsis à streptocoque β hémolytique gp A 10 fois (77%), à pneumocoque 2 fois (15%) et à méningocoque 1 fois (8%).

3.2.1.4. Infections ORL compliquées (n=34)

Seules les complications infectieuses à distance de l'infection ORL primitive ont été retenues. Les abcès pharyngés, les phlegmons et les cellulites dentaires, ont été exclus.

Les 34 (10%) infections ORL compliquées concernent :

-mastoïdite	8 (23%)
-ethmoidite	6 (18%)
-choc septique compliquant une angine	4 (12%)
-Sd de Lemierre	4 (12%)
-abcès du médiastin, médiastinite	3 (9%)
-cellulite retropharyngée, abcès sous parotidien	3 (9%)
-empyème sinusal, musculaire	2 (6%)
-épidurite, méningite	2 (6%)
-thrombose du sinus caverneux	1 (3%)
-épiglottite	1 (3%)

Il s'agissait de :

- 20 (59%) enfants (6 nourrissons \leq 2 ans; 14 enfants âgés de 2 ans à 14 ans)
- 14 (41%) adultes (âge médian 31.5 ans ; extrêmes : 17 ans- 73 ans)

sexe ratio de 2.4 (24 H/10 F).

Le nombre annuel de cas notifiés varie de 0 à 6.

a. Indication ou motif de prise de l'AINS (connu 30 fois)

-otite moyenne aigüe, otalgie	8 (27%)
- dysphagie fébrile, pharyngite, rhinopharyngite	6 (20%)
-angine,	4 (13%)
- fièvre, sd grippal	3 (10%)
-céphalées fébriles	3 (10%)
-pb dentaire	2 (7%)
-sinusite	1 (3%)
-toux	1 (3%)
- autre motif :	2 (7%)

Avant l'hospitalisation, l'ibuprofène a été pris pendant une durée médiane de 3 jours (ext : 1-30 j).

Chez 12 (35%) patients, une antibiothérapie avait été associée à l'ibuprofène (amoxicilline 4 fois, amoxicilline/ac clavulanique 1 fois, clarithromycine 1 fois, cefixime 1 fois, cefpodoxime 1 fois).

b. Germes en cause (connu 12 fois)

- streptocoque b hémolytique gp A :	5 (42%)
- autres streptocoques (constellatus, intermedius)	5 (42%)
- autres germes (Haemophilus, Porphyromonas asaccharolytica)	2 (16%)

c. Evolution (connue 32 fois)

L'évolution a été le décès 4 fois (12%), une guérison en cours 2 fois (6%) et une guérison sans séquelle 26 fois (81%). Les décès sont survenus chez 3 adultes (soit 21% des adultes) faisant suite une médiastinale, à un sd de Lemierre et à une méningite bactérienne compliquant une sphénoïdite et chez 1 enfant faisant suite à un choc streptococcique post angine.

3.2.1.5. Infections bactériennes du SNC (n=23)

Seuls les cas d'empyème, d'abcès cérébral et de méningites bactériennes ont été analysées. Les méningites virales et les méningites aseptiques ont été exclues.

Parmi les 337 cas d'infection invasive, 23 (7%) sont des infections du SNC.

Il s'agit de :

-Empyème cérébral	13 (56%)
-Méningite, méningoencéphalite bactérienne	8 (35%)
-Abcès cérébral	2 (9%)

Il s'agissait de :

- 14 (61%) enfants (3 nourrissons \leq 2 ans; 11 enfants âgés de 2.5 ans à 15 ans)
- 9 (39%) adultes (âge médian 44 ans ; extrêmes : 23 ans- 59 ans)

sexe ratio de 1.55 (14 H/9 F).

Le nombre annuel de cas notifiés varie de 1 à 5.

a. Indication ou motif de prise de l'AINS

- céphalées +/- fébriles:	7 (30%)
- otite moyenne aigue :	6 (26%)
-pathologie ORL (pharyngite, rhinite, ..)	3 (9%)
-sd grippal ou pseudogrippal	2 (9%)
- douleurs dentaire	2 (9%)
- sinusite	1 (4%)
-otalgie	1 (4%)
- autre motif non ORL :	1 (4%)

Avant les signes d'aggravation de l'infection, l'ibuprofène a été pris pendant une durée médiane de 5 jours (ext : 2-10 j). Chez 8 patients (64%), il existait une ou plusieurs prises de paracétamol.

Chez 8 (35%) patients, le sepsis est survenu alors qu'une antibiothérapie avait été associée à l'ibuprofène : 6 fois en même temps (Augmentin® 2 fois, amoxicilline 2 fois, Orelox® 2 fois), et 1 fois l'antibiothérapie a été modifiée à J4 après le début de l'ibuprofène (passage de l'amoxicilline à l'Augmentin®).

b. Germes en cause (connus 17 fois)

-streptocoque b hémolytique gp A :	3 (18%)
-streptocoque (milleri, intermedius)	3 (18%)
-pneumocoque	7 (41%)
-staphylocoque doré	2 (12%)
- méningocoque (B ou C)	2 (12%)

c. Facteurs de risque

Un facteur de risque d'infection invasive à streptocoque A ou à pneumocoque était noté chez

-1 des 14 enfants (7%) : ATCD de fracture du nez

-3 des 9 adultes (33%) : alcoolisme chronique (n=2), mauvais état bucco-dentaire (n=1)

d. Evolution (connue 19 fois)

L'évolution a été le décès 2 fois (10%), des séquelles 3 fois (16%) et une guérison en cours ou sans séquelle 14 fois (74%). Les décès sont survenus chez 1 adulte (soit 11% des adultes) et 1 enfant (soit 7% des enfants). Les décès faisaient suite à un empyème chez un nourrisson de 5 mois, sans facteur de risque, compliquant une otite à pneumocoque traitée par amoxicilline (ibuprofène pour fièvre) et à une méningo-encéphalite à méningocoque C chez un adulte de 23 ans, sans facteur de risque, (ibuprofène pour pharyngite fébrile).

Type	FDR	A/E	Germe	ATB	Circonstances de prise IBU
Empyème (n=13)	2/13 (15%)	2A (15%)	Streptocoque (n=5)	0/5	-Céphalées (sinusite) 3
			<i>(milleri 2 intermedius 1)</i>		-Céphalées fébrile (pansinusite) 1 -motif non ORL (do testiculaire) 1
		11 E (75%)	Pneumocoque (n=2)	1/2	-Céphalée fébrile (sinusite) -otite moy aigue (amox associé)
			Staphylocoque (n=2)	1/2	-otite moy aigue (Augmentin J2) -fièvre (sinusite)
		? (n=4)	2/4	-Céphalées (ethmoidite) -otite moy aigue -otite (Augmentin J0) -douleur dentaire (Augmentin J0)	
Méningite Méningo-encéph bactérienne (n=8)	1/8 (12%)	6 A (75%)	Pneumocoque (n=5)	3/5	-Otite moy aigue (ATB à J4) -Otite moy aigue (amoxicilline à J0)
		2 E (15%)	Méningocoque C	0/2	-Céphalées fébriles
			Méningocoque B		-Pharyngite fébrile
		Streptocoque A	0/1	-Sd grippal (ethmoidite)	
Abcès (n=2)	1/2	1 A	? (n=2)	1/2	-Abcès dentaire
		1 E			-Otite moy aigue (ATB associé)

Tableau II : Circonstances de prises de l'ibuprofène et germe en cause dans les infections du SNC

3.2.1.6. Synthèse (n=337)

La répartition adultes/enfants, le taux de décès et de séquelles en fonction de la pathologie est représenté sur le tableau III.

	Total	Adultes	Enfants	Décès (%)	Décès (Ad/Enft)	Séquelles
Pneumonies aiguës communautaires compliquées	113	63(56%)	49 (44%)	4/103 (5%)	4/0	4 (4%)
Cellulites	106	42 (40%)	63 (60%)	3/101 (3%)	3/0	7 (7%)
Sepsis sévères (+/- syndrome du choc toxique)	38	19 (50%)	19 (50%)	15/33 (48%)	6/9	5 (15%)
Infections ORL compliquées	34	14 (41%)	20 (59%)	4/32 (12%)	3/1	0
Empyèmes et abcès cérébraux, méningites bactériennes	23	9 (39%)	14 (61%)	2/23 (9%)	1/1	3 (16%)
Fasciites nécrosantes	23	10 (43%)	13 (57%)	4/22 (18%)	3/1	9 (41%)
	337	157 (47%)	178 (53%)	32/314 (10%)	20/12	31/314 (10%)

Tableau III : répartition adultes/enfants, taux de décès et de séquelles en fonction de la pathologie

Le germe en cause était connu pour 138 des 231 cas (hors cellulites où le germe est exceptionnellement connu) (tableau IV).

Germe en cause (n=138/231)*	N	Pneumocoque	Streptocoque β hémolytique gp A	Autres streptocoques (milleri, intermedius)	Staphylocoque doré	Autre germe
Pneumonies aiguës communautaires compliquées	113	45 (73%)	4 (8%)	9 (15%)	1 (2%)	3 (5%)
Sepsis sévères (+/- syndrome du choc toxique)	38	7 (22%)	19 (59%)	2 (11%)	2 (11%)	2 (11%)
Infections ORL compliquées	34	-	5 (42%)	5 (42%)	-	2 (16%)
Empyèmes et abcès cérébraux, méningites bactériennes	23	7 (4%)	3 (18%)	3 (18%)	2 (12%)	2 (12%)
Fasciites nécrosantes	23	0	13 (87%)	-	1 (7%)	1 (7%)
		59 (43%)	44 (32%)	19 (14%)	6 (4%)	10 (7%)

*les cellulites n'ont pas été prises en compte car germe exceptionnellement connu

Tableau IV : germe en cause en fonction de la pathologie

La durée médiane de traitement par ibuprofène avant l'hospitalisation pour pathologie infectieuse grave et l'existence d'une antibiothérapie associée en fonction de la pathologie figurent sur le tableau V.

	Total	durée ibuprofène en j (med)[ext]	Antibiotique associé
Pneumonies aiguës communautaires compliquées	113	4 [1-14]	35% (39/113)
Cellulites	106	3 [1-21]	16% (17/106)
Sepsis sévères (+/- syndrome du choc toxique)	38	2 [0.5-30]	13% (5/38)
Infections ORL compliquées	34	3 [1-30]	35% (12/34)
Empyèmes et abcès cérébraux, méningites bactériennes	23	5 [2-10]	35% (8/23)
Fasciites nécrosantes	23	3 [2-8]	0% (0/23)
	337		24% (8/331)

Tableau V : durée médiane de traitement par ibuprofène avant l'hospitalisation pour pathologie infectieuse grave et présence d'une antibiothérapie associée en fonction de la pathologie

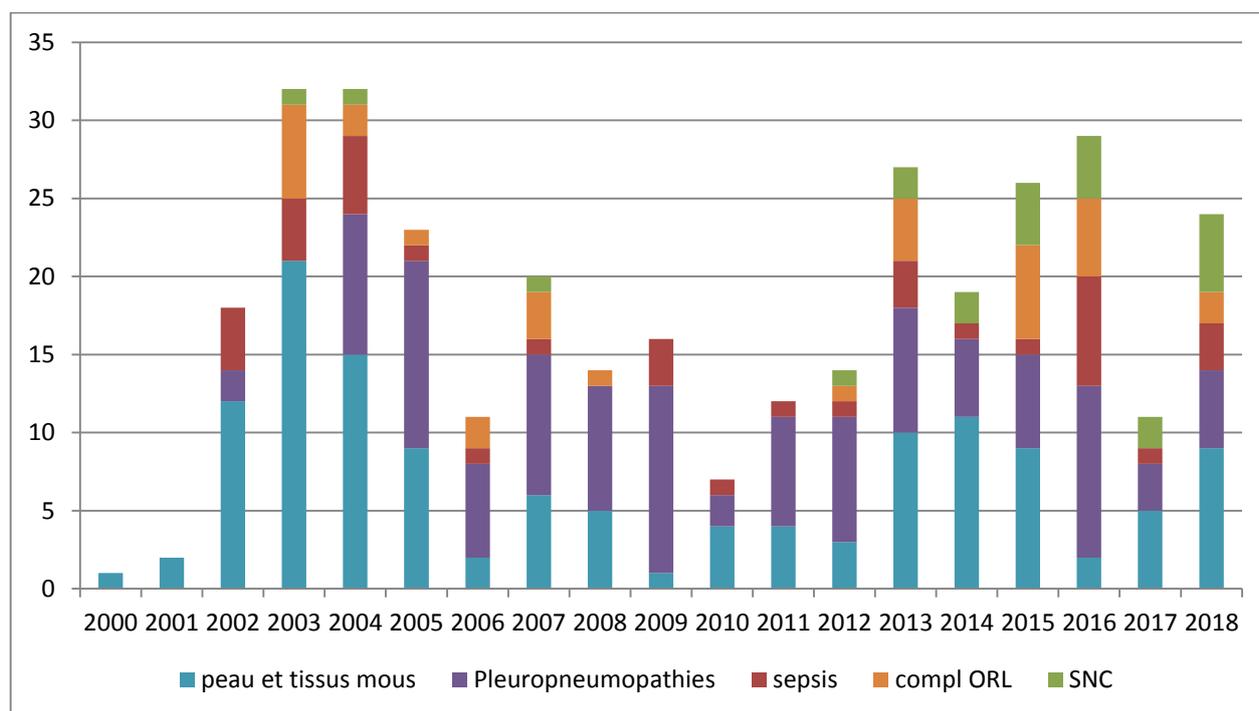


Tableau Vbis : Evolution du nombre de cas notifiés par an et par site avec ibuprofène

3.2.2. Cas notifiés avec le kétoprofène

L'extraction de la BNPV a permis de sélectionner 205 cas graves d'infection déclarés aux CRPV pour lesquels le kétoprofène était imputé suspect. Parmi eux, 164 cas concernaient une infection pleuropulmonaire, une infection du SNC, un sepsis sévère, une infection cutanée ou une infection à point de départ ORL. Dans un second temps, à l'aide du narratif, les cas ont été triés afin de ne retenir que les infections invasives graves. Après exclusion des cas hors scope (cf méthodologie) 49 cas ont été retenus (tableau VI).

	Nb cas graves retenus
Infections compliquées de la peau et des tissus mous	27 (55%)
Pneumonies aiguës communautaires compliquées	11 (22%)
Infections ORL compliquées	1 (2%)
Sepsis sévères (+/- syndrome du choc toxique)	6 (12%)
Empyèmes et abcès cérébraux, méningites bactériennes	4 (8%)
	49

Tableau VI : Répartition des cas retenus

Ces 49 patients étaient tous adultes (med 40 ans ; 17-77) avec un sexe ratio de 1.58 (30H/19F). Parmi eux, 10 sont décédés (20 % des cas pour lesquels l'évolution est connue) en raison de la complication infectieuse et 10 (20 %) ont eu des séquelles (tableau VII).

3.2.2.1. Pneumonies aiguës communautaires compliquées (n=11)

Seules les pneumopathies compliquées (de pleurésie, d'abcès pulmonaire, d'atteinte péricardique ou de sepsis) ont été analysées. Les pneumopathies non compliquées et les pneumopathies grippales non surinfectées ont été exclues.

Les 11 (22%) cas de pneumonie aiguë communautaire compliquée :

-pleuropneumonie	9 cas (dont 1 nécrosante)
-pneumonie compliquée	2 cas (1 sepsis, 1 abcédée)

Il s'agissait de :

-11 adultes (âge médian 45 ans ; extrêmes : 28 ans- 71 ans)
sexe ratio de 1.75 (7 H/4 F).

a. Indication ou motif de prise de l'AINS (connu 11 fois)

- douleur thoracique (ou du flan) sans fièvre	7 (63%)
- douleur thoracique, toux ou dyspnée fébrile	3 (27%)
- sd grippal	1 (10%)

Avant l'hospitalisation, le kétoprofène a été pris pendant une durée médiane de 2 jours (ext : 2-6 j).
Aucun des patients n'avait une antibiothérapie associée au kétoprofène.

b. Germes en cause (connu 6 fois):

-pneumocoque	3 (73%)
- streptocoque	2 (15%)
-germes anaérobies	1 (5%)

c. Evolution (connue 10 fois)

L'évolution a été une guérison en cours ou sans séquelle 9 fois (90%) (1 patient non encore rétabli).

3.2.2.2. Infections compliquées de la peau et des tissus mous (n=27)

Ont été exclus les infections non invasives et les atteintes dermo-epidermiques (abcès, érysipèle, surinfection cutanée, impétigo,...).

Les 27 (55%) infections compliquées de la peau ou des tissus mous étaient des atteintes codées « cellulite », regroupant des DHBNN et des DHBN sans atteinte du fascia et des atteintes codées « fasciite » ou « fasciite nécrosante », c'est-à-dire de DHBN avec atteinte du fascia (DHBN-FN).

Il s'agit de :

-Cellulite	15 cas (55%)
-Fasciite nécrosante	12 cas (45%)

Il s'agissait de :

- 27 adultes (âge médian 39 ans ; extrêmes : 17 ans- 60 ans)
sexe ratio de 0.5 (5 H/10 F).

3.2.2.2.1. Les cellulites (n=15)

Elles concernent 15 adultes.

15 cas (55%) de cellulite	dont	5 cellulites de la face
		2 cellulites du plancher buccal
		2 cellulites des jambes
		6 cellulites autres

a. Indication ou motif de prise de l'AINS (connu 14 fois)

- abcès ou douleur dentaire	6 (43%)
- furoncle intra-nasal	1 (7%)
- douleurs (cervicale, fesse, aisselle, post césarienne)	3 (21%)
- traumatisme du coude	1 (7%)
- divers (éruption, adénopathie douloureuse)	3 (21%)

Avant les signes d'infection cutanée grave, le kétoprofène a été pris pendant une durée médiane de 3 jours (ext : 1-30 j). Chez 9 patients (60%), il est noté une antibiothérapie associée à la prise de kétoprofène (en même temps 8 fois/9) ou après la prise de kétoprofène (1 fois/9).

b. Evolution (connue 14 fois)

L'évolution a été des séquelles 4 fois (27%), une guérison en cours 1 fois (7%) et une guérison sans séquelle 9 fois (64%).

3.2.2.2. Les fasciites nécrosantes (n=12)

Elles concernent 12 adultes.

12 cas (45%) de fasciite nécrosante	dont	3 compliquées de choc
		1 compliquée de pyomyosite
		1 compliquée de gangrène

a. Indication ou motif de prise de l'AINS

- douleur diverses (épaule, genou, lombaire, fesse)	6 (50%)
- piqure de moustique	2 (17%)
- douleur post op	2 (17%)
- divers (rougeur, douleur articulaire fébrile)	2 (17%)

Avant les signes d'infection cutanée grave, le kétoprofène a été pris pendant une durée médiane de 4 jours (ext : 2-8 j). Chez 1 seul patient (8%), il y avait une prescription d'antibiotique associée à la prise de kétoprofène (amoxicilline/ ac clavulanique)

b. Germes en cause (connu 8 fois)

-streptocoque b hémolytique gp A :	5 (63%) (dont 2 fois associé)
-staphylocoque doré	1 (12%)
- clostridium perfringens	1 (12%)
- bacille gram négatif	1 (12%)

c. Evolution (connue 12 fois)

L'évolution a été le décès 3 fois (25%), des séquelles 5 fois (42%) et une guérison sans séquelle 2 fois (17%) (évolution en cours 2 fois).

Les décès sont survenus chez des patients âgés de 42 à 72 ans, sans facteur de risque et faisaient suite à un choc septique (2 fois germe connu = streptocoque A) compliquant une fasciite au décours de la prise de kétoprofène pour douleur lombaire ou de l'épaule.

3.2.2.3. Sepsis sévères (n=6)

Ont été retenus les cas codés sepsis sévère ou syndrome de choc toxique, ainsi que ceux pour lesquels le narratif indiquait un remplissage et des amines vaso-actives, ou mentionnait une hypotension avec nécessité d'un transfert en réanimation.

Ces 6 cas (12%) de sepsis sévère sont des tableaux cliniques gravissimes, toujours de survenue très aiguë, après un début d'infection relativement banal.

Il s'agissait de :

- 6 adultes (âgés de 19 à 61 ans)

sexe ratio de 2 (4 H/2 F).

a. Indication ou motif de prise de l'AINS

- douleur genou (+ dysphagie), de hanche, de mollet	3
- post chirurgie genou	1
-sd grippal	1
-toux avec dyspnée	1

Avant les signes d'aggravation de l'infection, le kétoprofène a été pris pendant une durée de 2 à 16 jours. Chez 1 patient, il existait une prise associée d'ibuprofène. Chez 1 patient, le sepsis est survenu alors qu'une antibiothérapie avait été associée au kétoprofène immédiatement (amoxicilline à J0).

b. Germes en cause (connu 6 fois):

- streptocoque A	3 (50%)
- staphylocoque doré	2 (33%)
- légionelle	1 (17%)

c. Facteurs de risque

Un facteur de risque d'infection (diabète, abus d'alcool) était noté chez 2 des 6 patients.

d. Evolution

L'évolution a été le décès 5 fois (83%) dans le cadre du sepsis et une guérison sans séquelle 1 fois (17%).

Les décès faisaient suite à un choc septique au décours d'une prescription pour antalgie post chirurgie du genou, d'une douleur du genou (probable angine associée), d'une douleur de hanche rapidement compliquée d'une dermo-hypodermite nécrosante d'évolution fulgurante, d'une douleur de mollet évoluant rapidement en fasciite nécrosante et pour dyspnée et toux (amoxicilline associée) lors d'une pneumopathie à légionelle. Il s'agissait de 3 sepsis à streptocoque β hémolytique gp A, 1 à staphylocoque doré et 1 à légionelle.

3.2.2.4. Infections ORL compliquées (n=1)

Seules les complications à distance de l'infection ORL primitive ont été retenues. Les abcès pharyngés, les phlegmons, les cellulites dentaires, ont été exclus.

Parmi les 49 cas d'infection invasive, 1 (2%) est une infection ORL compliquée.

Il s'agit d'une médiastinite, chez un homme de 39 ans.

a. L'indication ou le motif de prise du kétoprofène était :

-pb dentaire	1
--------------	---

Avant l'hospitalisation, le kétoprofène a été pris pendant 6 jours, mais une antibiothérapie avait été associée associée à J3 (amoxicilline/ac et métronidazole).

b. Germes en cause

Le germe en cause n'était pas connu.

c. Evolution

L'évolution a été favorable sans séquelle.

3.2.2.5. Infections du SNC (n=4)

Seuls les cas d'empyème, d'abcès cérébral et de méningites bactériennes ont été analysés. Les méningites virales et les méningites aseptiques ont été exclues.

Parmi les 49 cas d'infection invasive, 4 (10%) sont des infections du SNC.

-Empyème cérébral	2
-Méningite ou méningoencéphalite	1
-Abcès cérébral	1

Il s'agissait de :

-4 adultes (âgés de 17 à 33 ans)

sexe ratio de 3 (3 H/1 F).

a. Indication ou motif de prise de l'AINS

- céphalées	2
- otite	1
- douleur sous orbitaire (sinusite)	1

Avant les signes d'aggravation de l'infection, le kétoprofène a été pris pendant une durée de 5 à 9 jours.

Chez 1 patient, une antibiothérapie avait été associée au kétoprofène (cefprozime proxetil)

b. Germes en cause (connu 4 fois)

-pneumocoque	2
-Streptococcus constellatus	1
-diplocoque gram + (streptocoque ?)	1

c. Facteurs de risque

Aucun des patients n'avait de facteur de risque d'infection invasive à streptocoque A ou à pneumocoque.

d. Evolution

L'évolution, a été le décès 2 fois (50%), des séquelles 1 fois (cécité) et le dernier patient n'était pas encore rétabli. Les décès faisaient suite à 1/un AVC compliquant une méningite à pneumocoque survenue au décours de l'exérèse d'un volumineux schwannome vestibulaire chez une jeune femme de 19 ans (kétoprofène à visée antalgique post op) et à 2/ un engagement sur abcès cérébral chez un homme de 29 ans ayant développé une méningite à Streptococcus constellatus au décours d'une sinusite avec ethmoïdite traitée par ibuprofène et cefprozime, puis kétoprofène devant la persistance des symptômes.

3.2.2.6. Synthèse (n=49)

La répartition adultes/enfants, le taux de décès et de séquelles en fonction de la pathologie est représenté sur le tableau VII.

	Total	Adulte	Décès (%)	séquelles
Pneumonies aiguës communautaires compliquées	11	11/11	0/11	0/11
Infections ORL compliquées	1	1/1	0/1	0/1
Empyèmes et abcès cérébraux, méningites bactériennes	4	4/4	2/4 (50%)	1/4 (25%)
Sepsis sévères (+/- syndrome du choc toxique)	6	6/6	5/6 (83%)	0/6
Cellulites	15	15/15	0/15	4/15 (27%)
Fasciites nécrosantes	12	12/12	3/12 (25%)	5/12 (42%)
	49	49 (100%)	10/49 (20%)	10/49 (20%)

Tableau VII : répartition adultes/enfants, taux de décès et de séquelles en fonction de la pathologie

Le germe en cause était connu pour 23 des 34 cas (hors cellulites où le germe est exceptionnellement connu) (tableau VIII).

Germe en cause (n=23/34)*	N	Pneumocoque	Streptocoque β hémolytique gp A	autres streptocoques (milleri, intermedius)	Staphylocoque doré	Autre germe
Pneumonies aiguës communautaires compliquées	11	3 (73%)	2 (15%)	-	-	1 (5%)
Sepsis sévères (+/- syndrome du choc toxique)	6	-	3 (50%)	-	2 (33%)	1 (17%)
Infections ORL compliquées	1	-	-	-	-	-
Empyèmes et abcès cérébraux, méningites bactériennes	4	2 (50%)	-	2 (50%)	-	-
Fasciites nécrosantes	12	-	5 (63%)	-	1 (12%)	2 (24%)
		5 (21%)	10 (42%)	2 (10%)	3 (12%)	4 (15%)

*les cellulites n'ont pas été prises en compte car germe exceptionnellement connu

Tableau VIII : germe en cause en fonction du site

La durée médiane de traitement par kétoprofène avant l'hospitalisation pour pathologie infectieuse grave et l'existence d'une antibiothérapie associée en fonction de la pathologie figurent sur le tableau IX.

	Total	durée tt par ibuprofène en j (med)[ext]	Antibiotique associé
Pneumonies aiguës communautaires compliquées	11	2 [2-6]	0
Cellulites	15	3 [1-30]	60% (9/15)
Sepsis sévères (+/- syndrome du choc toxique)	6	2 à 16 j	17% (1/6)
Infections ORL compliquées	1	6	100% (1/1)
Empyèmes et abcès cérébraux, méningites bactériennes	4	5 à 9 j	25% (1/4)
Fasciites nécrosantes	12	4 [2-8]	8% (1/12)
	49		26% (13/49)

Tableau IX : durée médiane de traitement par kétoprofène avant l'hospitalisation pour pathologie infectieuse grave et présence d'une antibiothérapie associée en fonction de la pathologie

3.3. Discussion des résultats

En ne retenant que les cas graves d'infection bactériennes cutanées, pulmonaires, neurologiques et ORL compliquée et les sepsis survenus chez des patients immunocompétents, l'analyse des déclarations de pharmacovigilance permet de recenser **337 cas d'aggravation d'infection avec l'ibuprofène** depuis 2000 (donc en 18 ans). Parmi eux, 10 % ont été compliqués de décès et 10 % de séquelles (souvent amputation). Quel que soit le type d'infection, environ la moitié des cas concernent des enfants et un tiers des décès (12/32) sont pédiatriques. Le taux de décès va de 3% pour les cellulites à 48% pour les sepsis et le taux de séquelles de 4% pour les infections pulmonaires à 41% pour les fasciites nécrosantes. Lorsqu'il est connu, le germe en cause dépend de la localisation de l'infection : le pneumocoque dans 73% des infections pulmonaires et le streptocoque pyogenes dans 87% des fasciites nécrosantes et 59% des sepsis. L'ibuprofène a été pris pendant une durée médiane de 2 à 5 jours avant l'infection grave. Un antibiotique était associé à l'ibuprofène dans 24% des cas (35% des infections pulmonaires, neurologique ou ORL). On peut remarquer que les taux de décès les plus élevés sont observés avec les pathologies pour lesquelles un antibiotique était moins souvent associé à l'ibuprofène (0% des cas de fasciite nécrosante et 13% des cas de sepsis). L'ibuprofène (en automédication ou sur prescription) a été pris pour une pathologie banale correspondant aux 1^{er} signes de l'infection (toux fébrile par ex), pour une fièvre lors d'une situation considérée comme à risque de surinfection cutanée

(varicelle) ou pour une infection bactérienne (otite moyenne aiguë, sinusite, angine...) diagnostiquée comme telle et dans ce cas il était associé à un antibiotique. On peut noter que malgré une mise en garde dans certaines formes pédiatriques (mais pas toutes), presque 20% (33/178) des cas pédiatriques (10/13 fasciites et 6/19 sepsis) et 1/3 des décès pédiatriques (4/12) sont survenus lors d'une varicelle. Chez l'adulte, on peut également noter la gravité de certaines infections (fasciites nécrosantes et sepsis) d'évolution rapidement mortelle contrastant avec un motif de prise de l'ibuprofène relativement banal (2 cas de placard inflammatoire du bras après une vaccination et 1 cas après piqure de moustique) témoignant de l'évolution quelques fois fulgurante des infections à streptocoque pyogenes.

Les cas sont moins nombreux avec le kétoprofène, bien moins utilisé. Les **49 cas retenus** ne concernant que des adultes. Le taux de décès va de 0 % pour les infections pulmonaires, les cellulites et les infections ORL mais atteint 83% pour les sepsis. Les germes sont identiques à ceux retrouvés pour l'ibuprofène et la médiane de durée de traitement est de 2 à 9 jours. Enfin, comme pour l'ibuprofène, un antibiotique était associé dans environ un quart des cas et les taux de décès les plus élevés sont observés avec les pathologies pour lesquelles un antibiotique était moins souvent associé à l'ibuprofène (8% des cas de fasciite nécrosante et 17% des cas de sepsis).

4. Détection automatisée de signal

- **ibuprofène**

La détection de signal dans la BNPV pour l'**ibuprofène** en principe actif pour la période de 2000 à 2018 est positive pour tous les termes concernés par cette expertise et pour plusieurs autres termes se rapportant aux infections bactériennes (en gras les EI concernés par cette expertise). L'EI « cellulite » est le 1^{er} signal, la « pneumonie » est le 8^{ème} et la « pleurésie » le 16^{ème}.

RANG	IDX	ATC5	PT_CODE	ATC_NAME	PT_NAME_FR	COUNT
1	430	M01AE01	10007882	IBUPROFENE	Cellulite	135
	555	M01AE01	10021789	IBUPROFENE	Infection	128
8	1425	M01AE01	10035664	IBUPROFENE	Pneumonie	75
16	2499	M01AE01	10035618	IBUPROFENE	Pleurésie	35
	4346	M01AE01	10034686	IBUPROFENE	Abcès périamygdalien	15
	4691	M01AE01	10000269	IBUPROFENE	Abcès	28
	4884	M01AE01	10067781	IBUPROFENE	Abcès pharyngé	10
30	6010	M01AE01	10028885	IBUPROFENE	Fasciite nécrosante	15
	6660	M02AA13	10021789	IBUPROFENE	Infection	12
39	7470	M01AE01	10074682	IBUPROFENE	Empyème cérébral	7
49	9511	M01AE01	10035728	IBUPROFENE	Pneumonie à pneumocoque	9
	9811	M01AE01	10040872	IBUPROFENE	Infection cutanée	12
	10646	M02AA13	10007882	IBUPROFENE	Cellulite	8
	10837	M01AE01	10015145	IBUPROFENE	Érysipèle	14
	11763	M01AE01	10025028	IBUPROFENE	Abcès du poumon	7
	12131	M01AE01	10014568	IBUPROFENE	Empyème	5
	12615	M01AE01	10054047	IBUPROFENE	Sepsis à pneumocoque	5
	14547	M01AE01	10016228	IBUPROFENE	Fasciite	7
	14822	M01AE01	10065552	IBUPROFENE	Syndrome de Lemierre	4
	15309	M01AE01	10003997	IBUPROFENE	Bactériémie	7
	16017	M01AE01	10065259	IBUPROFENE	Dermohypodermite	9
	17097	M01AE01	10027253	IBUPROFENE	Méningite pneumococcique	5
	18051	M01AE01	10044016	IBUPROFENE	Abcès dentaire	6
	18554	M01AE01	10042360	IBUPROFENE	Empyème sous-dural	3
	19890	M02AA13	10034686	IBUPROFENE	Abcès périamygdalien	3
	20165	M01AE01	10040070	IBUPROFENE	Choc septique	20
	22143	M01AE01	10061372	IBUPROFENE	Infection à streptocoque	3
	23950	M01AE01	10060945	IBUPROFENE	Infection bactérienne	7
	24293	M01AE01	10021866	IBUPROFENE	Susceptibilité aux infections augmentée	4
	24671	M02AA13	10035664	IBUPROFENE	Pneumonie	5
	27016	M01AE01	10027082	IBUPROFENE	Médiastinite	3
	30066	M01AE01	10027070	IBUPROFENE	Abcès du médiastin	2

	32205	M01AE01	10007920	IBUPROFENE	Cellulite du pharynx	2
	33419	M02AA13	10035618	IBUPROFENE	Pleurésie	3
	34164	M01AE01	10057182	IBUPROFENE	Cellulite périorbitaire	2
	35924	M01AE01	10007918	IBUPROFENE	Cellulite de l'orbite	2
	37528	M01AE01	10034839	IBUPROFENE	Pharyngite streptococcique	2
	40372	M01AE01	10071699	IBUPROFENE	Épanchement pleural infectieux	2
	41313	M02AA13	10040070	IBUPROFENE	Choc septique	4
	46244	M02AA13	10028885	IBUPROFENE	Fasciite nécrosante	2
	48847	M02AA13	10040047	IBUPROFENE	Sepsis	3
	49142	M01AE01	10048960	IBUPROFENE	Sepsis streptococcique	2
	51851	M02AA13	10065259	IBUPROFENE	Dermohypodermite	2
	52311	M01AE01	10006105	IBUPROFENE	Abcès du cerveau	2
	58860	M01AE01	10053840	IBUPROFENE	Sepsis bactérien	3
	59042	M01AE01	10051017	IBUPROFENE	Bactériémie à staphylocoque	2
	63463	M01AE01	10056430	IBUPROFENE	Sepsis staphylococcique	3

Au niveau européen (Eudravigilance), la détection de signal (dec 2016-janv2019) est positive pour « Lung Abscess » « Infectious Pleural Effusion » « Pneumonia Pneumococcal », « Cellulitis » « Dermo-hypodermatitis », « Necrotising fasciitis », « Toxic shock syndrome streptococcal », « Streptococcal Sepsis » «Streptococcal Infection » « Epidural Empyema » « Brain empyema », « Lemierre syndrome » et « Subdural empyema ».

Active Substance	SOC	PT	Tot EV	Tot Fatal	Tot Spont	ROR (-) Europe	PRR (-) All	ROR (-) All	Changes
Ibuprofen	Infec	Staphylococcal Toxaemia	1	0	1	99,90	99,90	99,90	
Ibuprofen	Infec	Subperiosteal Abscess	1	0	1	99,90	4,70	4,70	
Ibuprofen	Infec	Epidural Empyema	6	0	6	78,50	101,95	101,96	
Ibuprofen	Infec	Brain Empyema	7	0	7	41,14	53,43	53,43	
Ibuprofen	Infec	Vulvovaginitis Trichomonal	3	0	3	32,49	6,59	6,59	
Ibuprofen	Infec	Subdural Empyema	9	0	9	25,45	18,38	18,39	
Ibuprofen	Infec	Cellulitis Pharyngeal	3	0	2	18,26	9,99	9,99	
Ibuprofen	Infec	Periorbital Abscess	2	0	2	18,26	9,99	9,99	
Ibuprofen	Infec	Peritonsillar Abscess	26	1	26	17,03	11,93	11,93	Increased
Ibuprofen	Infec	Toxic Shock Syndrome Streptococcal	7	1	7	15,62	9,13	9,13	
Ibuprofen	Infec	Pharyngeal Abscess	12	0	12	14,18	7,84	7,84	Increased
Ibuprofen	Infec	Lemierre Syndrome	4	0	4	12,19	7,91	7,91	
Ibuprofen	Infec	Pyomyositis	6	0	6	10,16	3,35	3,35	
Ibuprofen	Infec	Haemorrhagic Pneumonia	2	2	2	10,06	4,13	4,13	
Ibuprofen	Infec	Meningitis Aseptic	143	2	140	9,18	8,25	8,28	
Ibuprofen	Infec	Lung Abscess	26	0	26	9,12	3,93	3,93	
Ibuprofen	Infec	Meningitis Neonatal	1	0	1	8,11	2,96	2,96	
Ibuprofen	Infec	Necrotising Fasciitis	50	6	50	6,68	6,60	6,61	
Ibuprofen	Infec	Cellulitis Orbital	6	0	6	6,67	2,70	2,70	
Ibuprofen	Infec	Peritonsillitis	2	0	2	6,22	4,34	4,34	
Ibuprofen	Infec	Renal Abscess	8	0	8	6,05	2,75	2,75	
Ibuprofen	Infec	Hymenolepiasis	1	0	1	5,88	7,63	7,63	
Ibuprofen	Infec	Psittacosis	1	0	1	5,88	4,70	4,70	
Ibuprofen	Infec	Lymphadenitis Viral	1	0	1	5,88	2,37	2,37	
Ibuprofen	Infec	Mediastinal Abscess	2	0	2	4,84	1,90	1,90	
Ibuprofen	Infec	Dermo-Hypodermatitis	12	0	12	4,37	5,59	5,59	Increased
Ibuprofen	Infec	Encephalitis Mumps	1	0	1	3,62	2,16	2,16	
Ibuprofen	Infec	Gastroenteritis Pseudomonas	1	0	1	3,62	3,38	3,38	
Ibuprofen	Infec	Cellulitis Streptococcal	2	0	2	3,34	1,44	1,44	
Ibuprofen	Infec	Helminthic Infection	4	0	4	3,18	3,16	3,16	
Ibuprofen	Infec	Cellulitis	133	7	117	3,06	0,91	0,91	Increased
Ibuprofen	Infec	Perichondritis	2	0	2	3,03	2,60	2,60	
Ibuprofen	Infec	External Ear Cellulitis	1	0	1	3,03	0,72	0,72	
Ibuprofen	Infec	Shigella Infection	1	0	1	3,03	0,95	0,95	
Ibuprofen	Infec	Central Nervous System Abscess	1	0	1	3,03	1,32	1,32	
Ibuprofen	Infec	Streptococcal Sepsis	8	3	7	3,01	1,33	1,33	
Ibuprofen	Infec	Superinfection	11	0	11	2,68	2,40	2,40	
Ibuprofen	Infec	Mediastinitis	4	1	4	2,60	1,22	1,22	
Ibuprofen	Infec	Necrotising Fasciitis Streptococcal	2	2	2	2,55	1,55	1,55	
Ibuprofen	Infec	Brain Abscess	11	2	11	2,54	1,33	1,33	
Ibuprofen	Infec	Helicobacter Infection	17	0	14	2,52	1,24	1,24	
Ibuprofen	Infec	Angular Cheilitis	7	0	7	2,35	1,66	1,66	
Ibuprofen	Infec	Pharyngitis Streptococcal	16	2	12	2,29	0,81	0,81	
Ibuprofen	Infec	Cellulitis Staphylococcal	2	0	2	2,28	0,40	0,40	
Ibuprofen	Infec	Complicated Appendicitis	2	0	2	2,28	1,33	1,33	
Ibuprofen	Infec	Toxic Shock Syndrome Staphylococcal	1	0	1	2,28	0,99	0,99	
Ibuprofen	Infec	Atypical Mycobacterial Pneumonia	1	0	1	2,28	0,66	0,66	
Ibuprofen	Infec	Enterovirus Infection	4	1	4	2,25	1,67	1,67	
Ibuprofen	Infec	Enterococcal Bacteraemia	2	1	2	2,21	0,41	0,41	
Ibuprofen	Infec	Bone Abscess	2	0	2	2,21	0,81	0,81	
Ibuprofen	Infec	Psosas Abscess	4	1	4	2,14	1,10	1,10	
Ibuprofen	Infec	Tonsillitis Streptococcal	3	0	3	2,13	3,35	3,35	
Ibuprofen	Infec	Mastoiditis	5	0	5	2,12	1,04	1,04	
Ibuprofen	Infec	Meningitis	53	3	51	1,99	1,88	1,88	
Ibuprofen	Infec	Mycoplasma Infection	5	0	5	1,91	1,63	1,63	
Ibuprofen	Infec	Empyema	10	1	10	1,86	1,22	1,22	Increased (fatal)
Ibuprofen	Infec	Beta Haemolytic Streptococcal	9	3	8	1,85	1,65	1,65	
Ibuprofen	Infec	Infectious Pleural Effusion	6	0	6	1,71	0,83	0,83	
Ibuprofen	Infec	Spinal Cord Infection	2	0	2	1,69	0,58	0,58	
Ibuprofen	Infec	Streptococcal Infection	18	1	18	1,65	1,60	1,60	
Ibuprofen	Infec	Periorbital Cellulitis	3	0	3	1,65	0,65	0,65	
Ibuprofen	Infec	Colonic Abscess	4	0	3	1,65	1,21	1,21	
Ibuprofen	Infec	Conjunctivitis	104	3	89	1,63	1,76	1,76	Increased
Ibuprofen	Infec	Bacteraemia	16	0	15	1,58	0,52	0,52	
Ibuprofen	Infec	Toxic Shock Syndrome	6	4	6	1,57	1,56	1,56	

Ibuprofen	Infec	Infection	181	19	168	1,53	0,76	0,76	
Ibuprofen	Infec	Clostridium Bacteraemia	1	0	1	1,52	0,43	0,43	
Ibuprofen	Infec	Cardiac Valve Abscess	1	0	1	1,52	0,77	0,77	
Ibuprofen	Infec	Meningoencephalitis Bacterial	2	1	2	1,46	1,03	1,03	
Ibuprofen	Infec	Tracheobronchitis	4	0	4	1,44	0,82	0,82	Increased
Ibuprofen	Infec	Wound Infection Pseudomonas	1	0	1	1,40	0,34	0,34	
Ibuprofen	Infec	Pleural Infection Bacterial	1	0	1	1,40	0,91	0,91	
Ibuprofen	Infec	Skin Bacterial Infection	3	0	3	1,40	0,82	0,82	
Ibuprofen	Infec	Pyelonephritis	26	1	24	1,34	1,04	1,04	
Ibuprofen	Infec	Purulent Pericarditis	1	1	1	1,30	0,64	0,64	
Ibuprofen	Infec	Wound Sepsis	1	0	1	1,30	0,36	0,36	
Ibuprofen	Infec	Sepsis Shock	80	39	70	1,28	0,75	0,75	Increased
Ibuprofen	Infec	Rash Pustular	66	0	63	1,25	1,34	1,34	Increased
Ibuprofen	Infec	Stenotrophomonas Infection	2	0	2	1,24	0,46	0,46	
Ibuprofen	Infec	Pneumococcal Sepsis	8	0	8	1,23	1,34	1,34	
Ibuprofen	Infec	Acute Endocarditis	1	1	1	1,22	0,99	0,99	
Ibuprofen	Infec	Skin Infection	17	0	13	1,19	0,61	0,61	Increased
Ibuprofen	Infec	Sinusitis	66	0	54	1,16	0,44	0,44	Increased
Ibuprofen	Infec	Moraxella Infection	1	0	1	1,14	0,45	0,45	
Ibuprofen	Infec	Bacterial Vulvovaginitis	1	0	1	1,14	0,21	0,21	
Ibuprofen	Infec	Pneumonia Staphylococcal	4	0	4	1,13	0,34	0,34	
Ibuprofen	Infec	Pneumonia Pneumococcal	11	1	11	1,10	0,83	0,83	
Ibuprofen	Infec	Abscess Neck	3	0	3	1,09	0,83	0,83	
Ibuprofen	Infec	Hepes Oesophagitis	1	0	1	1,07	0,25	0,25	
Ibuprofen	Infec	Tonsillitis	29	3	28	1,07	1,36	1,36	
Ibuprofen	Infec	Staphylococcal Bacteraemia	4	1	4	1,05	0,28	0,28	
Ibuprofen	Infec	Sepsis Neonatal	2	2	2	1,04	0,50	0,50	
Ibuprofen	Infec	Pharyngitis	79	1	74	1,03	2,21	2,21	Increased
Ibuprofen	Infec	Abscess	35	1	29	1,03	0,63	0,63	Increased
Ibuprofen	Infec	Erysipelas	22	1	21	1,02	1,07	1,07	
Ibuprofen	Infec	Omphalitis	1	0	1	1,01	0,74	0,74	
Ibuprofen	Infec	Pancreatic Abscess	1	0	1	1,01	0,31	0,31	
Ibuprofen	Infec	Secondary Syphilis	1	0	1	1,01	0,82	0,82	
Ibuprofen	Infec	Pericarditis Infective	1	1	1	1,01	0,53	0,53	
Ibuprofen	Infec	Encephalitis Enteroviral	1	0	1	1,01	0,82	0,82	

Au niveau international (Vigilyze), la détection de signal est positive pour les termes « Brain empyema », « Dermo-hypodermatitis », « Necrotising fasciitis », « Toxic shock syndrome streptococcal », « Lemierre syndrome » et « Subdural empyema ».

Substance	Reaction (PT)	Nobserved	Nexpected	IC025	IC	Ncountry	Nreaction	Nserious	Nfatal
Ibuprofen	Meningitis aseptic	135	21,17	2,39	2,64	19	3 060	116	3
Ibuprofen	Brain empyema	7	0,10	2,37	3,63	1	15	7	0
Ibuprofen	Gastritis bacterial	12	0,94	2,19	3,12	1	136	12	0
Ibuprofen	Transmission of an infectious agent via	34	5,44	2,01	2,54	1	787	33	4
Ibuprofen	Peritonsillar abscess	20	2,76	1,95	2,65	2	399	19	0
Ibuprofen	Pharyngeal abscess	12	1,36	1,82	2,75	2	196	12	0
Ibuprofen	Dermo-hypodermatitis	12	1,49	1,72	2,65	2	216	11	0
Ibuprofen	Necrotising fasciitis	37	8,90	1,49	2,00	8	1 286	33	7
Ibuprofen	Meningitis	137	48,57	1,23	1,49	12	7 022	41	5
Ibuprofen	Toxic shock syndrome streptococcal	5	0,39	1,10	2,63	4	56	5	2
Ibuprofen	Lemierre syndrome	4	0,16	1,03	2,77	1	23	4	0
Ibuprofen	Infection masked	4	0,17	1,02	2,76	1	24	4	0
Ibuprofen	Helminthic infection	4	0,40	0,58	2,32	3	58	4	0
Ibuprofen	Renal abscess	8	2,08	0,55	1,72	1	300	8	0
Ibuprofen	Vulvitis	8	2,19	0,49	1,66	2	317	1	0
Ibuprofen	Conjunctivitis	330	213,20	0,47	0,63	33	30 820	78	2
Ibuprofen	Mycoplasma infection	6	1,52	0,31	1,68	3	220	6	1
Ibuprofen	Helicobacter gastritis	12	4,95	0,27	1,20	3	716	5	0
Ibuprofen	Pyomyositis	4	0,73	0,13	1,87	2	106	4	0
Ibuprofen	Subdural empyema	3	0,28	0,11	2,16	1	41	3	0
Ibuprofen	Helicobacter infection	20	11,55	0,07	0,77	4	1 670	20	0
Ibuprofen	Campylobacter infection	5	1,75	-0,24	1,29	2	253	5	0
Ibuprofen	Pyuria	9	4,97	-0,30	0,80	1	719	7	0
Ibuprofen	Neonatal infection	3	0,61	-0,39	1,66	2	88	3	2
Ibuprofen	Rash pustular	84	87,67	-0,39	-0,06	18	12 673	38	2
Ibuprofen	Pneumonia necrotising	4	1,29	-0,41	1,33	3	187	4	2

- **kétoprofène**

La détection de signal dans la BNPV pour le kétoprofène en principe actif pour la période de 2000 à 2018 est positive pour plusieurs termes concernés par cette expertise et pour d'autres termes se rapportant aux infections bactériennes (en gras les EI concernés par cette expertise). Les EI « cellulite » et « fasciite nécrosante » figurent dans les 100 premiers signaux.

RANG	IDX	ATC5	PT_CODE	ATC_NAME	PT_NAME_FR	COUNT
35	7252	M01AE03	10007882	KETOPROFENE	Cellulite	20
48	9442	M01AE03	10028885	KETOPROFENE	Fasciite nécrosante	10
72	15909	M02AA10	10028885	KETOPROFENE	Fasciite nécrosante	6
100	21439	M01AE03	10003997	KETOPROFENE	Bactériémie	5
	21740	M01AE03	10000269	KETOPROFENE	Abcès	9
	22064	M01AE03	10040047	KETOPROFENE	Sepsis	12
	23650	M01AE03	10040070	KETOPROFENE	Choc septique	15
	32400	M02AA10	10053576	KETOPROFENE	Abcès du cou	2
	33897	M02AA10	10065259	KETOPROFENE	Dermohypodermite	4
	38039	M01AE03	10035664	KETOPROFENE	Pneumonie	9
	42006	M01AE03	10065259	KETOPROFENE	Dermohypodermite	4
	46297	M02AA10	10040872	KETOPROFENE	Infection cutanée	3
	46978	M01AE03	10042343	KETOPROFENE	Abcès sous-cutané	3
	53006	M01AE03	10027202	KETOPROFENE	Méningite bactérienne	2
	56863	M02AA10	10035618	KETOPROFENE	Pleurésie	3
	59221	M02AA10	10007882	KETOPROFENE	Cellulite	4
	60318	M02AA10	10015145	KETOPROFENE	Érysipèle	3
	60448	M02AA10	10003997	KETOPROFENE	Bactériémie	2
	64377	M02AA10	10042343	KETOPROFENE	Abcès sous-cutané	2

Au niveau européen (Eudravigilance), la détection de signal (dec 2016-janv2019) est positive pour « Mediastinitis », « Cellulitis », « Dermo-hypodermitis », « Necrotising fasciitis », « Toxic shock syndrome streptococcal » et « Brain empyema ».

Active	SOC	PT	Tot EV	Tot Fatal	Tot Spont	ROR (-) Europe	PRR (-) All	ROR (-) All	Changes
Ketoprofen	Infec	Septic Arthritis Streptobacillus	1	0	1	99,90	24,59	24,59	
Ketoprofen	Infec	Pasteurella Infection	2	0	2	12,35	10,28	10,28	
Ketoprofen	Infec	Helicobacter Duodenitis	1	0	1	11,66	24,59	24,59	New
Ketoprofen	Infec	Bone Abscess	3	0	3	10,08	5,66	5,66	
Ketoprofen	Infec	Necrotising Fasciitis	18	5	18	7,73	5,51	5,51	Increased
Ketoprofen	Infec	Dermo-Hypodermitis	9	1	9	6,97	14,44	14,45	
Ketoprofen	Infec	Toxic Shock Syndrome Streptococcal	2	1	2	5,50	4,42	4,42	
Ketoprofen	Infec	Necrotising Fasciitis Streptococcal	3	1	3	5,27	9,96	9,96	
Ketoprofen	Infec	Gastritis Bacterial	1	0	1	4,52	0,73	0,73	
Ketoprofen	Infec	Intervertebral Discitis	8	0	8	4,31	4,98	4,98	
Ketoprofen	Infec	Spinal Cord Infection	2	0	2	3,74	2,08	2,08	
Ketoprofen	Infec	Paraspinal Abscess	1	0	1	3,62	3,19	3,18	
Ketoprofen	Infec	Muscle Abscess	3	0	3	3,20	2,26	2,26	
Ketoprofen	Infec	Extradural Abscess	2	0	2	2,72	1,07	1,07	
Ketoprofen	Infec	Brain Empyema	1	0	1	2,59	5,46	5,46	New
Ketoprofen	Infec	Abscess Neck	2	0	2	2,50	1,46	1,46	
Ketoprofen	Infec	Coxsackie Viral Infection	1	0	1	2,27	1,53	1,53	
Ketoprofen	Infec	Mycobacterium Chelonae Infection	2	0	2	2,20	1,30	1,30	
Ketoprofen	Infec	Bacteraemia	7	0	7	2,13	0,67	0,67	
Ketoprofen	Infec	Citrobacter Infection	1	0	1	2,01	1,09	1,09	
Ketoprofen	Infec	Superinfection	5	0	5	1,96	2,84	2,84	Increased
Ketoprofen	Infec	Roseola	3	0	3	1,90	2,95	2,95	
Ketoprofen	Infec	Mediastinitis	2	0	2	1,83	1,38	1,38	
Ketoprofen	Infec	Meningitis Staphylococcal	1	0	1	1,81	1,16	1,16	
Ketoprofen	Infec	Pyelonephritis Acute	4	0	4	1,77	1,58	1,58	
Ketoprofen	Infec	Impetigo	4	0	4	1,73	1,81	1,81	
Ketoprofen	Infec	Eye Abscess	1	0	1	1,73	1,08	1,08	
Ketoprofen	Infec	Pseudomonas Bacteraemia	1	0	1	1,73	0,65	0,65	
Ketoprofen	Infec	Skin Bacterial Infection	2	0	2	1,62	1,50	1,50	
Ketoprofen	Infec	Dysentery	9	0	9	1,50	3,79	3,79	Increased
Ketoprofen	Infec	Varicella Zoster Pneumonia	1	0	1	1,45	1,19	1,19	
Ketoprofen	Infec	Erysipeloid	1	0	1	1,39	2,12	2,12	
Ketoprofen	Infec	Meningitis Aseptic	12	0	11	1,39	1,39	1,39	Increased
Ketoprofen	Infec	Cellulitis Gangrenous	1	0	1	1,25	1,44	1,44	
Ketoprofen	Infec	Gas Gangrene	1	0	1	1,25	0,91	0,91	
Ketoprofen	Infec	Cellulitis	22	1	22	1,22	0,47	0,47	
Ketoprofen	Infec	Ecema Infected	2	0	2	1,22	1,84	1,84	
Ketoprofen	Infec	Abscess Limb	4	0	4	1,21	0,87	0,87	
Ketoprofen	Infec	Erysipelas	12	0	12	1,10	1,87	1,88	Increased
Ketoprofen	Infec	Pyomyositis	1	0	1	1,10	0,58	0,58	
Ketoprofen	Infec	Staphylococcal Skin Infection	2	0	2	1,10	0,80	0,80	
Ketoprofen	Infec	Tinea Versicolour	1	0	1	1,04	1,08	1,08	
Ketoprofen	Infec	Viral Pharyngitis	1	0	1	1,04	0,72	0,72	

Au niveau international (Vigilyze), la détection de signal est positive pour le kétoprofène pour les termes : « Necrotising fasciitis », « Dermo-hypodermatitis »

Substance	Reaction (PT)	Nobserved	Nexpected	IC025	IC	Ncountry	Nreaction	Nserious	Nfatal
Ketoprofen	Necrotising fasciitis	16	1,99	1,94	2,73	2	1 286	16	7
Ketoprofen	Dermo-hypodermatitis	7	0,33	1,91	3,17	1	216	7	1
Ketoprofen	Intervertebral discitis	8	0,89	1,44	2,61	1	578	8	0
Ketoprofen	Rash pustular	60	19,61	1,20	1,59	16	12 673	17	0
Ketoprofen	Roseola	5	0,61	0,78	2,31	2	393	1	0
Ketoprofen	Impetigo	7	1,63	0,56	1,82	2	1 053	3	0
Ketoprofen	Bone abscess	3	0,23	0,21	2,26	1	148	3	0
Ketoprofen	Meningitis aseptic	11	4,74	0,16	1,14	1	3 060	10	0
Ketoprofen	Dysentery	5	1,27	0,11	1,64	2	819	1	0
Ketoprofen	Erysipelas	9	4,21	-0,08	1,01	4	2 719	8	0
Ketoprofen	Muscle abscess	3	0,41	-0,11	1,94	1	268	3	0
Ketoprofen	Abscess neck	3	0,53	-0,28	1,77	1	342	3	0
Ketoprofen	Pyoderma	3	0,58	-0,36	1,69	2	376	1	0

Synthèse de la détection automatisée de signal pour ibuprofène (+) et kétoprofène (+) dans les différentes bases de données :

	BNPV	Eudravigilance	Vigilyze
pneumonie	+ +		
pleurésie	+ +	+	
Pneumonie à pneumocoque	+	+	
abcès du poumon	+	+	
cellulite	+ +	+ +	
dermohypodermite	+	+ +	+ +
fasciite nécrosante	+ +	+ +	+ +
Sepsis	+ +		
sepsis streptococcique	+	+	
Sd du choc toxique streptococcique		+ +	+
Infection streptococcique	+	+	
Sepsis à pneumocoque	+		
Empyème sous dural	+	+	+
Méningite pneumococcique	+		
Abcès cérébral	+	+ +	+
Sd de Lemierre	+	+	+

5. Réponses à la « Non-Urgent Information » :

A l'automne 2016, l'ANSM a interrogé les états membres par une NUI.

Les questions posées par l'ANSM étaient :

- Liste des AINS commercialisés avec une indication douleur et fièvre uniquement ; Nombre de cas dans le SOC Infections and Infestations ; Nombre de décès + précisions ; Actions menées et/ou prévues depuis 2004 ; Etudes publiées, non publiées, travaux en cours depuis 2004 ; Recommandations nationales

Réponses des Etats Membres : 19 pays ont répondu sur les 27 interrogés

Le nombre de cas SOC Infections :

- 11 EM entre 0 et 7 cas : 0 cas LV, SE, PL et LT, 7 NO, 6 DK, 1 HU, 4 SI, 2 BG, 4 HR, 3 CZ
- 6 EM entre 20 et 53 cas: 20 IE, 22 NL, 27 FI, 29 IT, 41 BE et 53 PT
- UK 152 cas
- DE 450 cas
- FR 1077 cas

Nombre de décès SOC infections:

- Pas de cas rapportés selon 8 EM LV, SI, BG, HR, CZ, SE, PL, LT
- DK : 1 cas (pneumonie avec ibuprofene, pas d'information)
- FI : 3 cas (au moins 2 co-suspects, aplasie, septicemie, ulcere gastrique avec peritonite)
- PT : 2 cas (plusieurs co-suspects, pneumonie (résistante), pharyngite)
- IT : 1 cas (ibuprofen, perforation GI, peritonite)
- DE : ?
- IE : 1 cas publié (sepsis, colitis avec ibuprofen)
- DK : 1 cas (sepsis avec ibuprofen, pas d'information)
- NL : 2 cas (réaction cutanée et septicemie avec diclofenac, pas co-suspect. Viral myocarditis)
- HU : 1 cas (TEN, SSJ, pneumonie, infection fongique, naproxene et allopurinol, pas d'information)
- BE : 3 cas (related, celecoxib, ibuprofene, diclofenac,)
- UK : 35 cas (streptococcal sepsis, ulcer perforation, sepsis & GI haemorrhage, rash pustular, rectal haemorrhage, meningitis aseptic, pneumonia, peritonitis, toxic epidermal necrolysis, ...)

Actions depuis 2004 :

- DK : a ajouté le risque de risque d'exacerbation des inflammations liées à l'infection (par ex développement d'une fasciite nécrosante) lors de l'utilisation d'AINS et déconseillé en cas de varicelle
- UK et NL ont ajouté l'information sur le risque cutané dans le RCP (NL)
- le NICE a publié un guideline

Ainsi, la France est l'Etat Membre ayant le plus grand nombre de cas d'infections rapportées avec les AINS commercialisés avec une indication dans la douleur et la fièvre. Les cas sont la moitié moins nombreux au Danemark et 10 fois moins nombreux au Royaume Uni. Il est difficile de conclure sur les décès, les causes infectieuses n'étant pas séparées, on peut noter que des décès consécutifs à un sepsis streptococcique ou à une pneumopathie sont notifiés au UK. Le DK a ajouté une information sur le risque de FN.

6. Avis des sociétés savantes en 2016

Suite aux données du rapport de pharmacovigilance présenté au CTPV en 2016, l'ANSM a sollicité plusieurs sociétés savantes de pneumologie (SPLF), d'ORL (SFORL), de médecine générale (SFMG), de dermatologie (SFD), de pédiatrie (SFP), d'infectiologie (SPILF et SNMI) et de médecine d'urgence (SFMU).

Il a été demandé à ces sociétés savantes de faire part de toute information dont ils disposeraient sur l'association entre l'utilisation d'AINS et le risque d'infection grave, et notamment de transmettre :

« 1. tout travail en cours ou non publié sur ce sujet ; 2. toute recommandation issue de votre société savante, le cas échéant ; 3. toute recommandation issue d'une société européenne dont vous auriez connaissance ; 4. afin d'encadrer au mieux ce risque potentiel, communiquer les situations cliniques qui, selon vous, devraient inciter un patient à demander un avis médical avant d'utiliser un AINS, certains étant disponibles sans ordonnance et devant le comptoir. »

Le détail de chacune des réponses figure en Annexe III.

Pour résumer, en dehors de 2 sociétés savantes qui ne se prononcent pas, les 6 autres se disent concernées par cette problématique et partagent notre inquiétude sur le risque rare, mais potentiellement grave, de flambée d'une infection bactérienne sous-jacente en cas de prise d'un AINS. Trois sociétés savantes (SPFL, SFP et SFORL) travaillent sur cette problématique. Par ailleurs, 2 sont particulièrement alertées : la SFORL qui indique avoir alerté la DGS en 2013 et rédigé un communiqué de presse ; et la SPLF qui indique « Nous sommes convaincus que l'utilisation des AINS au cours de la pneumonie aiguë communautaire est un problème majeur de santé publique. Il s'agit probablement du deuxième facteur modifiable de morbidité, après l'antibiothérapie inadaptée. L'ensemble de la communauté des soignants, pharmaciens et médecins généralistes au premier plan, est impliquée. Le grand public est aussi concerné, sachant que l'automédication joue possiblement un rôle. La prise de conscience de cette problématique par les autorités de santé, et la mise en œuvre d'un ambitieux plan de lutte contre cette pratique médicale déviante sont urgentes. »

Les situations cliniques qui devraient inciter un patient à demander un avis médical avant d'utiliser un AINS citées par ces sociétés sont :

-SPILF « en cas de signes pouvant faire évoquer une **infection cutanée** (érythème fébrile) et en cas de **céphalées fébriles** ».

-SFP « Fièvre, Toux, dyspnée, polypnée, douleur thoracique, Eruption cutanée de tout type, Douleur, rougeur, chaleur, tuméfaction sous-cutanée »

-SFMU « large consensus professionnel autour de la non utilisation des AINS dans les contextes infectieux, risque en rapport avec les complications cutanées et respiratoires en lien avec l'utilisation abusive des AINS. Il nous semble qu'il convient d'ajouter l'angine »

-SFMG « Quand on connaît la iatrogénie multifocale des AINS, à titre personnel, il me semble que la réponse est dans la question : pourquoi sans ordonnance et devant le comptoir ? »

7. Données d'exposition

7.1. Evolution des ventes

En 2019 en France, 41 spécialités d'ibuprofène (à 200mg) indiquées dans la fièvre et la douleur non rhumatologique à prescription médicale facultative ont l'AMM chez l'adulte, auxquelles s'ajoutent 15 spécialités d'ibuprofène dosées à 400 mg, dans les mêmes indications, mais sur prescription médicale. Quatre spécialités d'ibuprofène (sirop) indiquées dans la fièvre et la douleur non rhumatologique à prescription médicale facultative ont l'AMM chez l'enfant et le nourrisson.

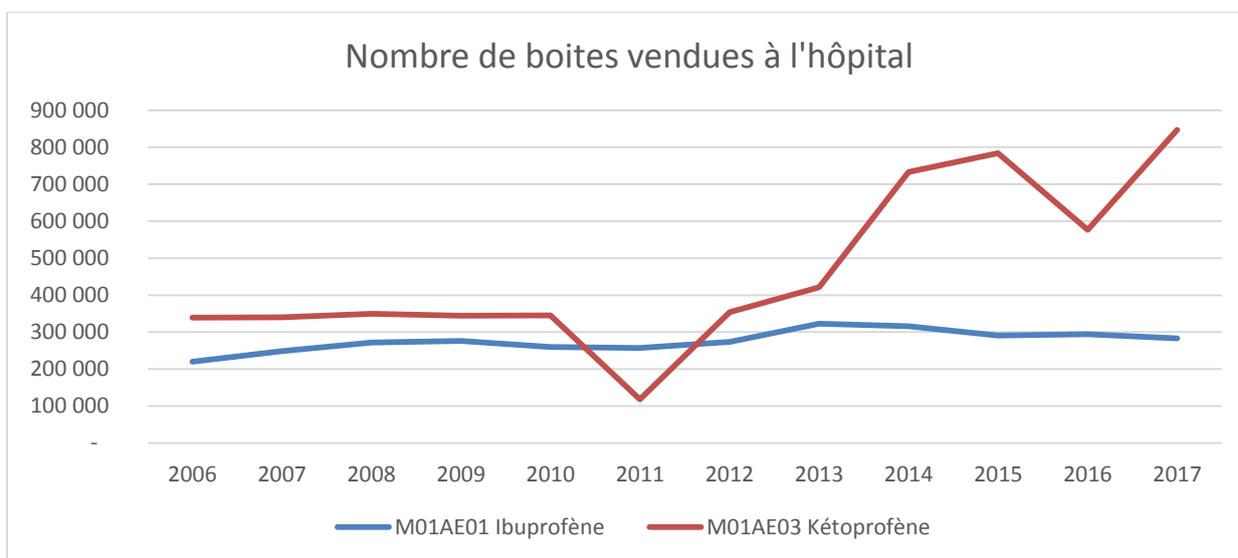
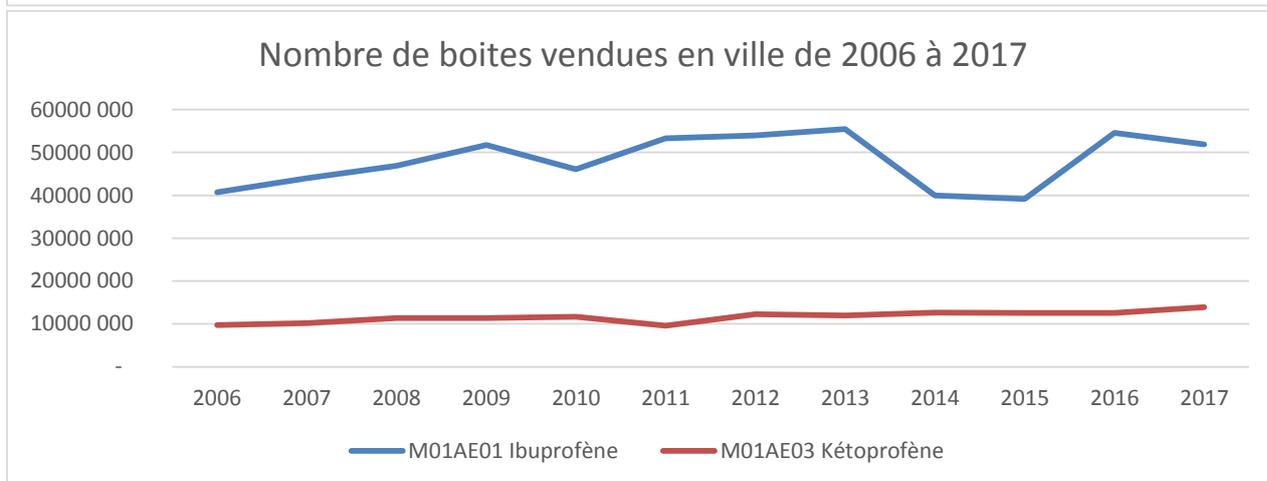
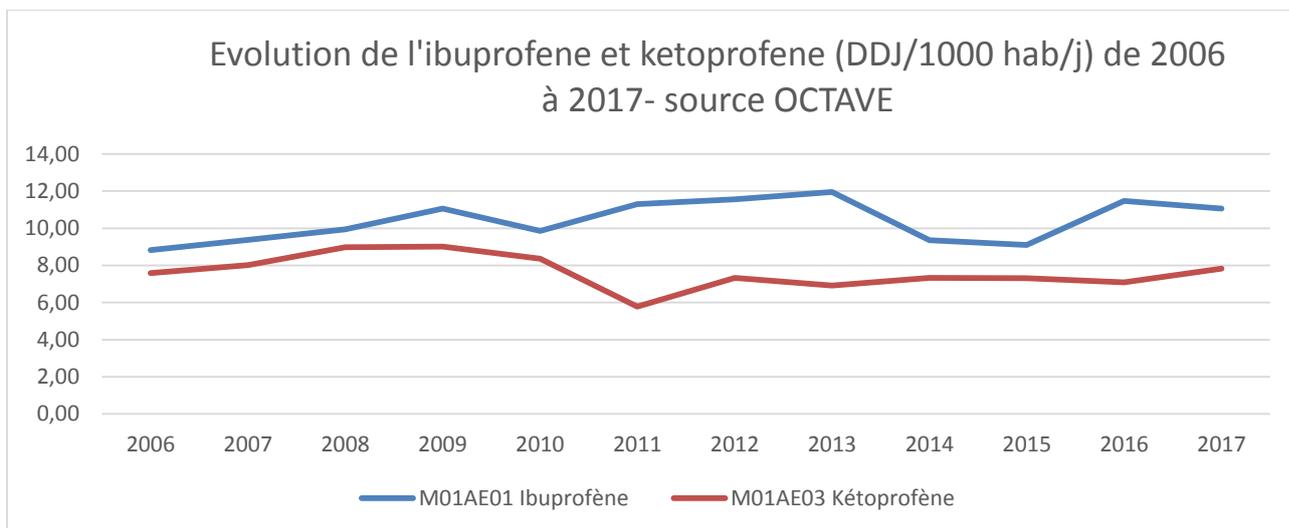
Une seule spécialité de kétoprofène a l'AMM dans ces indications chez l'adulte et chez l'enfant et le nourrisson.

NB : l'ANSM doit nous transmettre, les données de vente des spécialités indiquées dans la fièvre ou la douleur non rhumatologique

SOURCE OCTAVE - Transmis par l'ANSM (en nombre de DDJ/1000 habitants/Jour)

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Ibuprofène	8,83	9,38	9,94	11,07	9,86	11,31	11,55	11,95	9,36	9,09	11,48	11,05
Kétoprofène	7,59	8,01	8,99	9,02	8,36	5,79	7,32	6,92	7,33	7,31	7,08	7,82

NB : il s'agit a priori de l'ensemble des ventes d'ibuprofène et de kétoprofène et non des seules formes indiquées dans la fièvre et la douleur non rhumatologique



7.2. Données EGB

Le CEIP-Addictovigilance de Bordeaux Coordonne le projet DANTE (Une décennie d'Antalgie en France), projet collaboratif du réseau Français des Centres d'Addictovigilance, retenue en AO ciblé ANSM. Le WP1 de ce projet porte sur l'évolution des consommations d'antalgiques en France de 2006 à 2015. A partir de l'EGB,

la prévalence d'utilisation de l'ibuprofène est restée stable sur 10 ans passant de 9,8% en 2006 à 11% en 2015, en deuxième position après le paracétamol (42,1% en 2006 et 52,6% en 2015) (Daveluy & Haramburu, 2017).

7.3. Données de la littérature sur l'utilisation de ces médicaments

En France, en pratique de ville, une proportion élevée des patients consultant pour une symptomatologie d'infection respiratoire basse se voit prescrire un anti-inflammatoire non stéroïdien, et cette incidence est possiblement sous-estimée du fait de la fréquente automédication. Ainsi, dans une étude observationnelle française en médecine ambulatoire, près de la moitié des patients traités pour une PAC (n = 496) ou une bronchite aiguë (n = 3656) se voyait prescrire un traitement par AINS à visée symptomatique (Raherison et al 2002). Une enquête de pratique prospective menée en France auprès d'une cohorte de malades (n = 804) recrutés par des médecins généralistes (n = 150) a montré que près des 3/4 des patients consultant pour une symptomatologie d'infection respiratoire basse recevaient une prescription d'anti-inflammatoire, stéroïdien ou non stéroïdien (Taytard et al 2001).

Cette utilisation fréquente était en outre possiblement sous-estimée étant donné l'automédication courante avec cette classe thérapeutique en vente libre. Une étude française réalisée en 2007-2008 a évalué l'utilisation préférentielle de paracétamol ou d'ibuprofène dans la fièvre de l'enfant, en fonction de la pathologie pédiatrique et de 3 situations : i) lors de la prescription par un médecin généraliste ou un pédiatre ii) lors de la délivrance d'une spécialité d'automédication à l'officine par le pharmacien iii) par l'administration dans le cadre de l'automédication par les parents (Bertille et al, 2016). Cette étude a porté sur 6 596 enfants (1 mois à 1 an ayant une fièvre depuis plus de 48 heures) recrutés par 757 médecins généralistes, 373 pédiatres et 404 pharmaciens. Avant la consultation ou la visite à la pharmacie, 91% des enfants ont reçu un traitement symptomatique de la fièvre. Il s'agissait d'un AINS dans 32% des cas (n=2078) essentiellement l'ibuprofène, donné en première intention dans 42% (886/2078). Lors de la visite chez le médecin, 96% des enfants ont eu une prescription d'antipyrétique qui était dans 15% des cas un AINS (n=962), (16% pour le médecin généraliste et 15% pour le pédiatre). L'AINS a été prescrit en 1ère intention pour 10% des enfants (12% pour les généralistes, 8% pour les pédiatres). Lors de la visite à la pharmacie, un antipyrétique a été délivré pour 52% des enfants, avec 22% des cas un AINS, délivré en 1ère intention dans 8% des cas. Après identification (par un panel d'experts et par une revue de la littérature) de 3 situations cliniques à risque avec les AINS que sont la varicelle, la pharyngite et la gastroentérite, les comportements entre parents et médecins ont été comparés. Ainsi 16% des parents ont donné un AINS en présence d'une varicelle (2% des médecins dans la même situation) et 40% des parents en cas de pharyngite (22% des médecins (Figure ci-dessous).

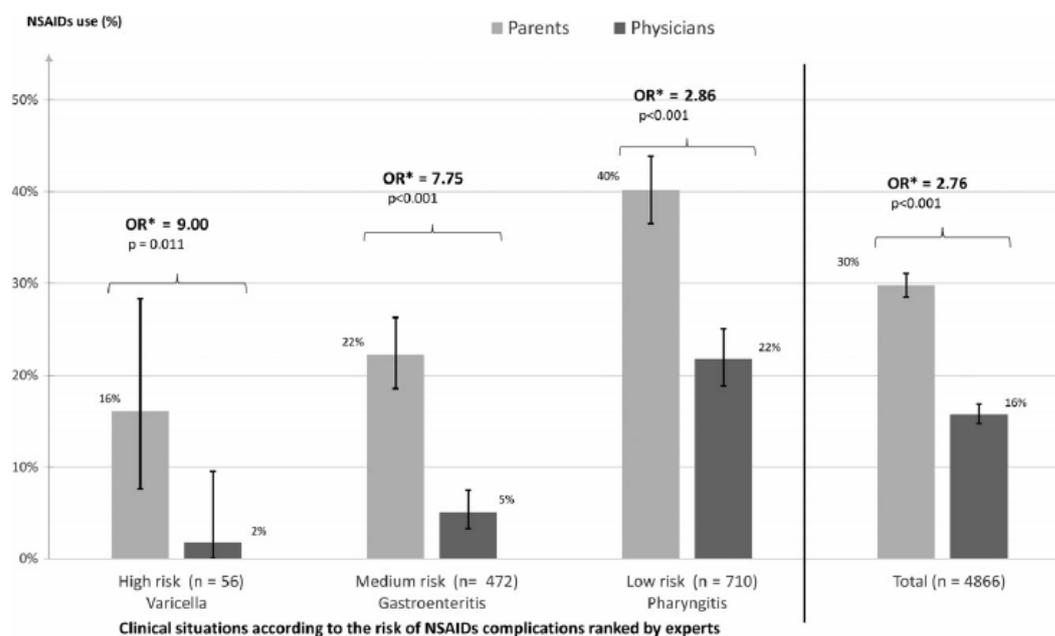


Figure 1 Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) by parents and physicians for different clinical conditions. *OR, McNemar odds ratio.

8. Etudes de pharmaco-épidémiologie

8.1. Études portant sur les infections pleuropulmonaires

L'étude de Byington et al (2002) était de type cas-témoin monocentrique chez **des sujets de moins de 19 ans**. Les 153 cas (pneumonie communautaire avec empyème), dont 118 exposés, ont été comparés à 387 témoins (pneumonie communautaire sans empyème), dont 166 exposés. L'exposition était définie comme une utilisation d'ibuprofène avant l'hospitalisation. **Une association significative entre l'exposition à l'ibuprofène et les empyèmes avec un RC ajusté à 4 (IC 95 % = 2,5 – 6,5)**. (Byington et al, 2002).

L'étude de François et al (2010) était un cas-témoin multicentrique **chez des enfants de 28 jours à 15 ans**. Les 90 cas (pneumonie communautaire avec épanchement pleural, abcès pulmonaire ou cavitation pendant l'hospitalisation), dont 33 exposés et 2 décès, ont été comparés à 677 témoins (pneumonie communautaire sans épanchement pleural, sans abcès et sans cavitation pendant l'hospitalisation), dont 97 exposés. L'exposition était définie comme une utilisation d'AINS (avec précision de la molécule) avant l'hospitalisation. Les résultats principaux étaient **une association des complications avec l'exposition à l'ibuprofène** (RC ajusté = 2,57 ; IC 95 % = 1,51 – 4,35), mais pas avec l'aspirine, les corticoïdes, l'acide niflumique, le kétoprofène ou l'acide tiaprofénique et une **corrélation écologique entre les pneumonies avec complications et les ventes d'ibuprofène pédiatrique transmis par l'ANSM** ($r = 0,94$) (voir Figure ci-dessous). (François et al, 2010).

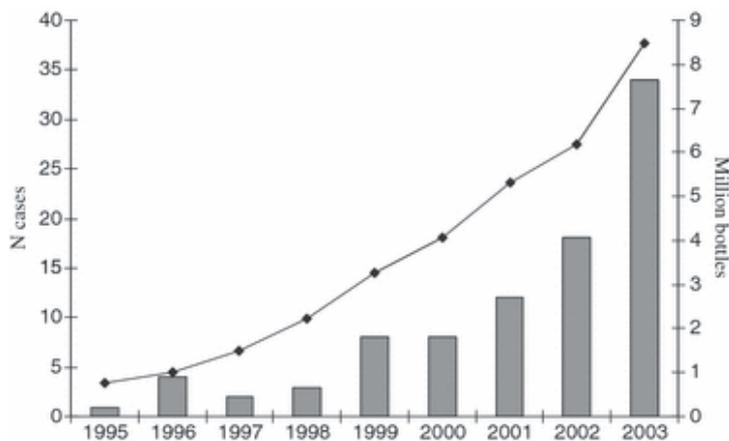


Figure 1 : Pneumonie avec complications (histogramme) et ventes d'ibuprofène pédiatrique (courbe) de 1995 à 2003 (r = 0,94) (François et al. 2010)

L'étude de Voiriot et al (2011) était une cohorte monocentrique **chez des adultes de 52 ans en moyenne** présentant une pneumonie communautaire puis un évènement d'intérêt (bactériémie, empyème, empyème pleural ou cavitation pulmonaire présent dans les 24 heures suivant l'hospitalisation ou survenant plus tard). L'exposition était définie comme une prise orale d'AINS sur prescription ou en automédication dans les 10 jours précédant l'hospitalisation. Les 32 sujets exposés, dont 12 sujets avec un empyème pleural ou une cavitation pulmonaire et 1 décès ont été comparés aux 58 sujets non-exposés, dont 4 sujets avec un empyème pleural ou une cavitation pulmonaire et 3 décès. **Les résultats principaux étaient une association des empyèmes pleuraux et des cavitations pulmonaires avec l'exposition à un AINS (RC ajusté = 8,1 ; IC 95 % = 2,3 – 28)**, une association des bactériémies et des empyèmes avec l'exposition à un AINS, seulement en l'absence d'antibiotiques avant l'hospitalisation (RC ajusté = 3,8 ; IC 95% = 1,2 – 11,9) et une durée des symptômes de pneumonie avant l'hospitalisation ou l'admission en unité de soin intensif plus longue pour les exposés que pour les non-exposés (Voiriot et al, 2011).

L'étude de Messika et al (2014) était une cohorte historique monocentrique (Unité de soins intensifs), **chez des adultes de 57,5 ans en moyenne** présentant une **pneumonie à pneumocoque** puis un évènement d'intérêt (complications pleuropulmonaires). L'exposition était définie comme une utilisation d'AINS sur prescription ou en automédication avant l'hospitalisation. Les 20 sujets exposés, dont 10 sujets avec complication pleuropulmonaire et 1 décès, ont été comparés aux 86 sujets non-exposés, dont 12 sujets avec complication pleuropulmonaire et 19 décès. Les résultats principaux **étaient une association significative entre complications pleuropulmonaires et l'exposition à un AINS (RC ajusté = 4,04 ; IC 95 % = 1,06 – 15,44)** et un délai entre les premiers symptômes de pneumonie ou la première consultation et l'antibiothérapie plus long pour les exposés que pour les non-exposés ($p = 0,001$ et $p < 0,0001$) (Messika et al, 2014).

L'étude d'Elemraid et al (2015) était **un cas-témoins niché dans une cohorte multicentrique (service pédiatriques en Angleterre) chez des enfants de moins de 16 ans présentant une pneumonie communautaire** (31 % d'étiologie virale, 17,5 % d'étiologie bactérienne et 12,5 % d'étiologie mixte). L'exposition était définie **comme une utilisation d'ibuprofène avant l'hospitalisation**. Les 40 cas (pneumonie communautaire avec empyème), dont 32 exposés, ont été comparés à 120 témoins (pneumonie communautaire sans empyème), dont 55 exposés. Le résultat principal était, chez les enfants avec empyème, une prévalence plus importante d'exposition à l'ibuprofène avant l'hospitalisation estimée à 82% versus 48.2% **(OR ajusté, estimé par une modélisation bayésienne, ajusté = 1,94 avec un Intervalle crédible 97,5 % = 0,80 – 3,18, donc significatif)** (Elemraid et al, 2015).

L'étude de Le Bourgeois et al. 2016 était un cas-témoin multicentrique (via 15 départements respiratoires pédiatriques français) réalisés **chez des enfants de 3 mois à 15 ans**. L'exposition était définie comme une utilisation d'AINS sur prescription ou en automédication (avec précision de la molécule) entre les premiers

symptômes de l'infection virale et le diagnostic de la complication ou pendant la fenêtre correspondante pour les témoins. Les 83 cas (empyème précédé d'un diagnostic d'infection virale aiguë dans les 15 jours avant la première ponction pleurale), dont 32 exposés à l'ibuprofène, ont été comparés à 83 témoins (infection virale aiguë avec appariement sur le médecin, l'âge et le temps), dont 21 exposés à l'ibuprofène et 1 au kétoprofène. Les résultats principaux étaient une association des empyèmes avec l'exposition à l'ibuprofène dans les 72 heures après l'infection virale et au moins 1 jour (**RC ajusté = 2,79 ; IC 95 % = 1,40 – 5,58**), mais pas avec le paracétamol (RC conditionnel = 1,53 ; IC 95 % = 0,83 – 2,82) et une association inverse des empyèmes avec l'exposition aux antibiotiques dans les 72 heures après l'infection virale et au moins 6 jours (RC ajusté = 0,32 ; IC 95 % = 0,11 – 0,97). **Les forces de cette étude étaient un design adapté pour minimiser le biais protopathique** (une définition précise de l'exposition incluant les consommations d'AINS avant le diagnostic des complications, et critères temporels stricts ; des appariements précis pour minimiser des facteurs de confusion) et une confirmation microbiologique quasi systématique (Le Bourgeois et al, 2016).

L'étude de Basille et al (2017) était **une cohorte monocentrique chez des adultes de 64,8 ans en moyenne** présentant une pneumonie communautaire (n=221) prise en charge à l'hôpital. L'exposition était définie comme une utilisation d'AINS sur prescription ou en automédication entre les premiers symptômes de la pneumonie communautaire et l'hospitalisation. **Parmi ces 221 patients, 24 (soit 11%) avaient été exposés aux AINS. Ces patients étaient plus jeunes (50 ans versus 67 ans, p=001), avec moins de comorbidités (Charlson score=0 60% versus 25%, p=0,001)** et présentaient un retard à la prise en charge thérapeutique, défini par le délai entre les premiers symptômes et l'initiation à une antibiothérapie adaptées (+3,3 jours en moyenne) et avaient une incidence plus élevée de complications pleuropulmonaires (33,3% versus 16,2%, p=0,048). Les 40 cas (pneumonie communautaire avec épanchement pleural ou abcès pulmonaire), dont 8 exposés aux AINS et 3 décès, ont été comparés à 181 témoins (pneumonie communautaire sans complication), dont 16 exposés et 16 décès. En analyses multivariées, 2 facteurs indépendants ont été associés au développement des complications pleuropulmonaires, dont l'exposition aux AINS avec un OR ajusté à **2,57; IC 95 % = 1,02 – 6,64**. Sur les 197 patients hospitalisés pour une pneumonie non compliquée, 16 patients ont développé une complication pleuropulmonaire et l'exposition aux AINS constituent dans ce groupe un risque significatif (OR=4,69 ; IC95% 1-45-15,18) (Basille et al, 2017).

L'étude de Kotsiou et al (2017) était une étude prospective observationnelle, monocentrique visant à objectiver les effets sur la durée de l'hospitalisation de l'usage pré-hospitalisation d'AINS chez des adultes atteints d'infections pleuropulmonaires compliquées. Parmi les 57 patients de moyenne d'âge 49 ans (15 parapneumonies et 25 empyèmes), 36 ont été exposés aux AINS (soit 63%) pendant une durée moyenne de 4.41 jours (+/-2,99). Dans le groupe des immunodéprimés (11 sur les 57 patients), la fréquence des utilisateurs d'AINS était significativement plus faible (36,4% versus 69,6%). Dans l'analyse multivariée, la durée d'utilisation d'AINS de plus de 6 jours et la présence d'une immunosuppression étaient des facteurs indépendants d'une prolongation d'hospitalisation. L'usage d'AINS plus de 6 jours était considéré comme un facteur de risque indépendant d'une hospitalisation prolongée de 10 jours alors que l'immunosuppression de 5 jours (Kotsiou et al, 2017).

L'étude de Krenke et al (2018) était une **cohorte monocentrique chez des enfants de 2 mois à 17 ans** hospitalisés pour une pneumonie communautaire, ayant pour objectif d'identifier les facteurs de risque de complications locales (empyème pleural, pneumonie nécrosante et abcès du poumon). L'utilisation d'ibuprofène avant l'hospitalisation y était ainsi recherchée. La prise d'ibuprofène était retrouvée chez 57 des 62 pneumopathies compliquées (91,9%) contre 77,3% chez les pneumopathies non compliquées (109/141) concourant un OR=3,35 (IC 95 % 1,24-9,06). La dose médiane cumulative par kg chez les patients traités avec l'ibuprofène était de 78.3 mg/kg (3,6 à 422 mg/kg). La dose totale cumulée (en mg/kg) d'ibuprofène était significativement plus élevée dans les pneumopathies compliquées (108,5 mg/kg, 25-75eme percentiles : 30,3-166,6) versus non compliquées (46,2 mg/kg, 25-75eme percentiles : 4,8-93,3). Un traitement avec des doses plus élevées d'ibuprofène que la médiane était associée à un risque de 2,54 (IC 95 % 1,31-4,94) de complications. La prise d'ibuprofène est indépendamment associée au risque de complications

pleuropulmonaires dans les analyses multivariées : avec un ORa=5,06 (IC95% 1,47-17,35) ou ORa=3,27 (IC95% 1,11-9,6) selon les variables d'ajustements prises en compte dans l'analyse (Krenke et al, 2018).

8.2. Études portant sur les infections de la peau et des tissus mous

L'étude de Choo et al (1997) était une étude cas-témoins nichée dans **une cohorte rétrospective de 7013 varicelles chez des enfants de moins de 12 ans**. Les 89 cas (fasciites nécrosantes, cellulite ou impetigo dans les 30 jours suivant le diagnostic de varicelle), dont 4 exposés, ont été comparés à 7776 témoins (reste de la cohorte), dont 165 exposés. L'exposition était définie comme **une délivrance d'ibuprofène pendant les 180 jours précédant le diagnostic de varicelle**. Les résultats principaux étaient une **association non significative des complications avec l'exposition à l'ibuprofène au cours du mois précédant** (OR ajusté = 3,1 ; IC 95 % = 0,1 – 19,7) et une association non significative des complications traitée par des antibiotiques systémiques avec l'exposition à l'ibuprofène au cours du mois précédant (ORajusté = 5,1 ; IC 95 % = 0,1 – 32,5). Les forces de cette étude étaient : une validation des cas après revue des dossiers médicaux par deux investigateurs ; des données d'exposition enregistrées prospectivement et automatiquement (minimisation du biais de mémorisation)(Choo et al, 1997).

L'étude de Zerr et al (1999) était un **cas-témoins monocentrique chez des enfants**. Les 19 cas (fasciites nécrosantes chez des enfants auparavant en bonne santé dans les trois semaines suivant une varicelle), dont 9 exposés, ont été comparés à 29 témoins (cellulite, infection cutanées locale et impétigo sévère dans les trois semaines suivant une varicelle), dont 9 exposés. L'exposition était définie comme une utilisation d'ibuprofène avant l'hospitalisation. **Les résultats principaux étaient une association l'exposition à l'ibuprofène et fasciites nécrosantes (RC ajusté = 10,2 ; IC 95 % = 1,3 – 79,5)**, une association non significative des fasciites nécrosantes compliquées d'insuffisance rénale ou de syndrome de choc toxique streptococcique avec l'exposition à l'ibuprofène (RC ajusté = 16,0 ; IC 95 % = 1,0 – 825,0) et une durée des symptômes secondaires avant l'hospitalisation plus longue pour les exposés que pour les non-exposés ($p < 0,01$). (Zerr et al, 1999).

L'étude de Lesko et al (2001) était un cas-témoins multicentrique chez des enfants de moins de 19 ans. Les 52 cas (infections nécrosantes des tissus mous ou autre infection streptococcique du groupe A dans les 2 semaines suivant une varicelle primitive), dont 18 exposés et 1 décès, ont été comparés à 172 témoins (varicelle primitive sans complication avec appariement sur la localisation, sur la pratique médicale et sur le temps), dont 36 exposés. L'exposition était définie comme une utilisation d'analgésiques ou d'antipyrétiques dans les 12 heures à 7 jours précédant la complication. Les résultats principaux étaient :

- **une association des infections streptococciques du groupe A toutes confondues avec l'exposition à l'ibuprofène** (RC ajusté = 3,9 ; IC 95 % = 1,3 – 12), non retrouvée avec le paracétamol (RC ajusté = 1,2 ; IC 95 % = 0,50 – 3,0),
- **une association des infections non nécrosantes des tissus mous avec l'exposition à l'ibuprofène (RC apparié = 4,7 ; IC 95 % = 1,5 – 14)**,
- une association non significative des infections nécrosantes des tissus mous avec l'exposition à l'ibuprofène (RC apparié = 1,3 ; IC 95 % = 0,33 – 5,3),
- une association dose-réponse non significative et une association des infections streptococciques du groupe A toutes confondues avec l'exposition à l'ibuprofène, seulement en association avec le paracétamol.

L'étude de Dubos et al (2008) était un **cas-témoins niché dans une cohorte multicentrique chez des enfants de moins de 16 ans présentant une varicelle**. Les 21 cas (cellulite, fasciite nécrosante, maladie médiée par la toxine staphylococcique ou streptococcique, abcès cutanés, ecthyma, varicelle gangreneuse), dont 13 exposés, ont été comparés à 138 témoins, dont 39 exposés. **Le résultat principal était une association des complications cutanées bactériennes sévères avec l'exposition aux AINS (RC ajusté = 4,8 ; IC 95 % = 1,6 – 14,4)** (Dubos et al, 2008).

L'étude de Mikaeloff et al (2008) était un **cas-témoins niché dans deux cohortes historiques**, de **varicelle primitive chez des enfants de 10,7 ans en moyenne pour l'une et de zona chez des adultes de 60,9 ans en moyenne pour l'autre**. Respectivement dans la cohorte varicelle primitive et dans la cohorte zona, les 386 et 681 cas (**cellulite, abcès, fasciite ou nécrose** pendant les 2 mois de suivi), dont 12 et 57 exposés, ont été comparés à 2402 et 2142 témoins (appariement au sein de la même cohorte sur l'âge, et sur l'année d'inclusion, avec une durée de suivi au moins aussi longue), dont 14 et 113 exposés, **avec l'ibuprofène représentant 85 % et 92 % des expositions**. L'exposition était définie comme une prescription d'AINS pendant les 3 à 30 jours précédant la complication. **Dans la cohorte varicelle, il y a eu 386 cas de complications cutanées ou des tissus mous sévères (taux de 2,8 pour 1000) durant les 2 mois de suivis (moyenne d'âge de 10,7 ans). Le taux de complications associées à cette exposition aux AINS était augmenté (rate ratio ajusté = 4,9 ; IC 95 % = 2,1 – 11,4), mais pas avec le paracétamol (rate ratio ajusté = 1,5 ; IC 95 % = 1,0 – 2,2). Dans la cohorte zona, il y a eu 681 cas de complications cutanées ou des tissus mous sévères (taux de 6,3 pour 1000) durant les 2 mois de suivis (moyenne d'âge de 60,9 ans). Le taux de complications associées à l'exposition aux AINS était de 1,6 ; IC 95 % = 1,1 – 2,4), mais pas avec le paracétamol (rate ratio ajusté = 0,8 ; IC 95 % = 0,6 – 1,0).**

8.3. Autres études pharmacoépidémiologiques

Trois études (a-b-c) ont porté spécifiquement sur les infections invasives documentées à streptocoque hémolytiques du groupe A et/ou sepsis pour identifier des facteurs de risque dont l'exposition aux AINS (Factor et al, 2005 ; Lamagni et al, 2009 ; Legras et al, 2009)

Une étude (d) porte spécifiquement sur les cellulites cervico-faciales d'origine dentaire (Nicot et al, 2014).

a) L'étude Factor et al (2005) est une **étude cas/témoins américaine** dont l'objectif était de rechercher les facteurs de risque d'infection invasive à streptocoque hémolytique du groupe A (IISA). Ont été inclus des enfants de moins de 18 ans porteurs d'une IISA isolée d'un site normalement stérile (sang, LCR, liquide pleural, péritoine, péricarde, articulation, site chirurgicale...) ayant été recrutés entre 1997 et 1999 à partir des résultats bactériologiques. Chaque cas était apparié à au moins 2 témoins sains tirés au sort, sur la classe d'âge, le code postal, le statut socio-économique. La famille était interrogée rétrospectivement sur plusieurs facteurs de risque d'IISA dont la prise d'AINS qu'elle soit régulière ou qu'elle ait débuté dans les deux semaines précédant la date index (diagnostic pour les cas). L'étude a inclus 38 cas : 18 bactériémies, 6 cellulites, 4 arthrites, 1 fasciite nécrosante, 1 pneumonie, 1 otite, 1 péritonite, 1 abcès d'appendicite. Parmi les facteurs de risque, **la consommation récente d'AINS était de 24% chez les cas et 9% chez les témoins (OR 3.15 [1.07-9.29]), soit en analyse multivariée (ORa 10.64 [2.08-54.61])** alors que la consommation de corticoïdes est identique dans les deux groupes. Dans cette étude, la consommation d'AINS est associée à une augmentation du risque d'IISA chez l'enfant. Les biais évoqués sont un biais protopathique, les témoins n'ayant pas d'infection, et le biais de mémorisation (interrogatoire des parents).

b) L'étude de Lamagni et al (2009) est une étude rétrospective populationnelle non comparative qui porte sur la **surveillance des IISA en Angleterre en 2003 et 2004**. Pendant les 2 ans, 3775 infections sévères ont été enregistrées dans les centres de référence ou ont été déclarés au Centre de référence, soit une incidence de 3.3/100 000 habitants. Plusieurs facteurs de risque d'IISA ont été recherchés à partir d'un questionnaire type dont la prise d'AINS. Il s'agissait essentiellement d'infections de la peau et des tissus mous (42%), d'infections respiratoire (17%), de fasciite nécrosante (5%). 196 (8%) patients ont fait un choc toxique streptococcique. Cette complication était plus fréquente chez les patients ayant une FN (55/136 soit 40%), versus 6 % chez ceux ayant un autre type d'infection. Les auteurs indiquent que chez les patients porteurs d'une fasciite nécrosante, la prise d'un AINS est positivement associée à la survenue d'un choc streptococcique (28% vs 8%, $p < 0.001$), mais les modalités de recueil d'information quant à la consommation d'AINS ne sont pas indiquées. **L'analyse multivariée a mis en évidence comme facteur de risque de choc toxique : l'âge, l'alcoolisme (OR 2), le sérotype emm/M3 (OR 3.20) et la prise d'AINS (OR 3 [1.3-6.93]).**

c) L'étude de Legras et al (2009) est une étude multicentrique cas/témoins réalisée dans 8 unités de réanimation en France ayant comparé l'exposition à un anti-inflammatoire non stéroïdien (y compris l'aspirine) chez des adultes admis pour choc septique ou sepsis sévère du à une infection bactérienne en réanimation à des témoins hospitalisés pour une infection bactérienne acquise non sévère appariés sur l'âge, la présence d'un diabète et le site de l'infection. Les patients étaient interrogés sur la prise d'AINS entre la survenue du choc et les deux jours ayant précédé les premiers signes de l'infection bactérienne (la durée de prise de l'AINS était enregistrée ainsi que la consommation d'aspirine >350 mg/jour). Les 152 cas ont été appariés à 152 témoins. La durée moyenne de la période pour laquelle la prise d'AINS était recherchée était de 6 jours (5-10 jours). Pour 123 patients, il a été possible de faire une identification bactériologique, les germes les plus souvent en cause étaient le pneumocoque (28%), l'E. Coli (24%) et le staphylocoque à aureus (15%) et le streptocoque (6%). La consommation d'AINS (aigüe ou chronique y compris d'aspirine) n'est pas associée à une augmentation du risque de sepsis (OR 0.93 [0.52-1.64]). **En revanche, la prise ponctuelle d'AINS dans la période considérée était présente chez 20% des cas et 16% des témoins (OR 1.4 [0.69-2.92]. Chez les cas, le délai entre les premiers signes cliniques et le début de l'antibiothérapie était plus long lorsqu'un AINS avait été utilisé, médiane 6 jours [3-7 jours] vs pour les patients n'ayant pas consommé d'AINS 3 jours [2-3 jours] p=0.02.** Chez les cas la mortalité était identique qu'ils aient ou non consommé un AINS (27% vs 23%). Cette étude a pris en compte tous les types de sepsis (site initial différent et germes différents).

d) Dans les cellulites cervicofaciales d'origine dentaire, les données épidémiologiques sont rares puisque notre recherche n'a permis d'extraire qu'un seul article. Il s'agit de l'étude de Nicot et al 2014 qui a évalué de façon prospective la sévérité des tableaux infectieux observés chez des patients admis, sur une période de 6 mois, dans un service d'urgence du CHU de Lille pour cellulite cervicofaciale d'origine dentaire.

Les données analysées étaient :

- les caractéristiques démographiques des patients,
- les comorbidités, l'abus d'alcool et de tabac
- l'état dentaire (considéré comme bon si le patient présentait moins de deux caries)
- le statut immunitaire (immunodépression, sérologie VIH)
- les données des examens cliniques (localisation de l'infection, extension cervicale, temporale...) et complémentaires
- les traitements médicamenteux préalables à l'hospitalisation : antalgiques, anti-inflammatoire (AINS, aspirine, glucocorticoïde), antibiotiques, bains de bouche
- la prise en charge au cours de l'hospitalisation et notamment la nécessité d'une intervention chirurgicale ou d'une oxygénothérapie hyperbare
- la durée d'hospitalisation.

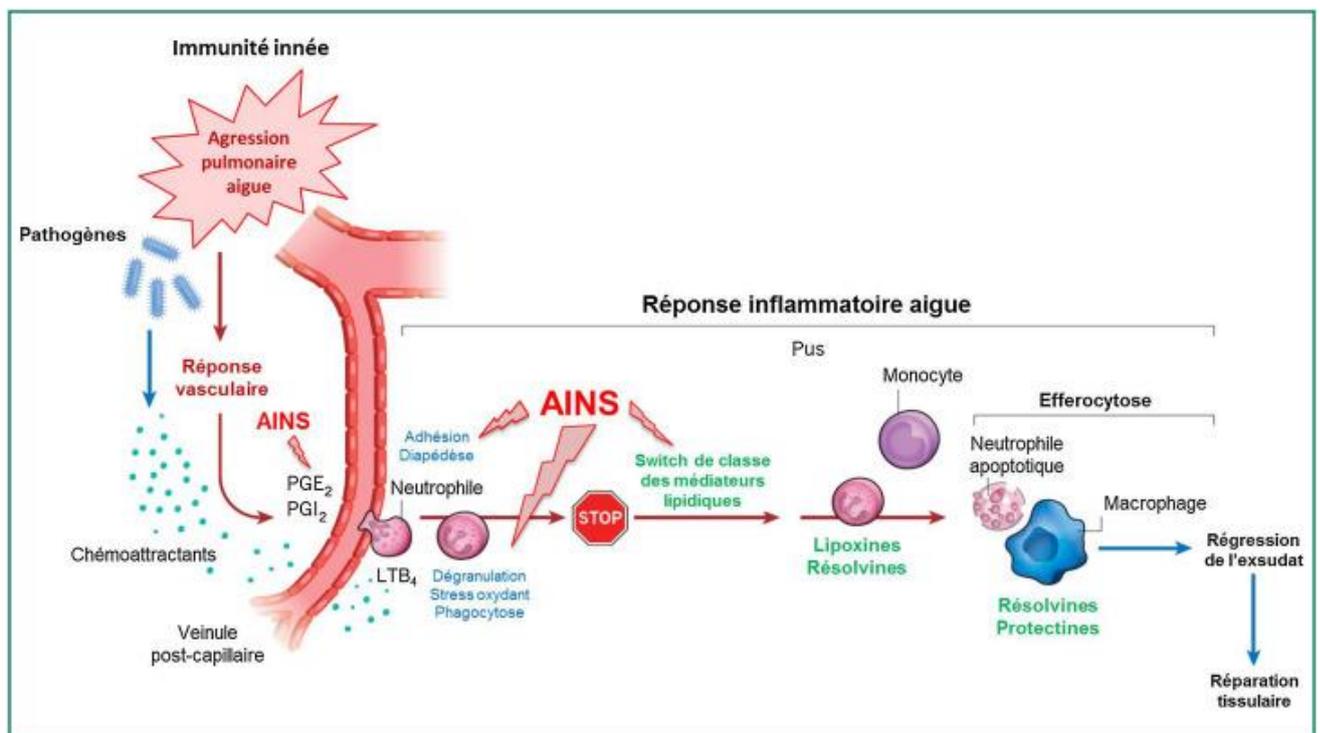
L'analyse statistique a comparé d'une part les patients exposés à un anti-inflammatoire (AI) aux non exposés mais également les sujets répartis en 4 groupes selon leur exposition à un anti-inflammatoire et/ou aux antibiotiques (AI/ATB; non-AI/ATB, AI/non-ATB, non-AI/non-ATB).

Après exclusion des patients chez qui la prise d'AI ne pouvait être documentée, un total de 267 patients consécutifs, majoritairement des hommes (sex ratio 1.17), d'âge moyen 31.3 ± 13 ans ont été inclus. Cent quarante et un patients avaient été exposés à un AI préalablement à l'hospitalisation. Les critères de sévérité de la cellulite à l'admission étaient comparables dans les deux groupes avec et sans AI excepté le critère lymphangite cervical plus fréquent dans le groupe AI (5.7% vs 0.8%, $p=0.028$). En analyse multivariée ni l'exposition à un AI (OR 5.99 [0.71-50.88]), ni l'état dentaire, ni l'abus d'alcool ou de tabac n'est identifié comme un facteur de risque indépendant de lymphangite cervicale. Cependant le groupe exposé à un AI était également plus exposé à une antibiothérapie avant l'admission (62.4% vs 42.8%, $p=0.001$). La comparaison des patients répartis en 4 groupes ne montre pas de différence significative sur les critères de sévérité étudiés.

9. Etudes fondamentales expérimentales in vitro

Les données fondamentales, in vitro, suggèrent, que les AINS **perturbent la résolution du processus inflammatoire**. D'après une review parue dans Nature en 2014 (Serhan 2014) repris également par Voiriot et al en 2018) (cf figure ci-dessous), il est en effet expliqué que l'effet des AINS est biphasique :

- À la phase initiale, les AINS, en inhibant la synthèse des eicosanoïdes (prostaglandines PGE₂ et PGI₂ et leucotriène LTB₄), limitent le recrutement locorégional des polynucléaires neutrophiles et perturbent leurs propriétés intrinsèques (adhésion, dégranulation, stress oxydant, phagocytose), altérant les capacités de défenses immunitaires antibactériennes.
- À la phase tardive, les AINS, via l'inhibition de la cyclooxygénase inducible (COX-2), bloquent le switch de classe des médiateurs lipidiques, empêchant la libération locale des médiateurs spécialisés dans la résolution de l'inflammation (lipoxines, résolvines, protectines). L'absence de signal « Stop » limite le recrutement de monocytes/macrophages, nécessaire à la clairance des neutrophiles apoptotiques, ce qui pourrait ralentir le processus d'efferocytose et favoriser la pérennisation de la réaction inflammatoire locorégionale.



Cette hypothèse de l'effet en 2 phases des AINS a été également montrée sur un modèle murin de lésion pulmonaire aiguë induite chimiquement (Fukunaga et al, 2005). Dans cette étude, l'inhibition médicamenteuse préalable de COX-2 a été associée à un moindre recrutement pulmonaire des polynucléaires neutrophiles à la phase initiale et à une inflammation majorée dès la 48^{ème} heure et prolongée au-delà, contribuant à une guérison retardée des animaux. Ces effets tardifs de Cox-2 ont été retrouvés dans d'autres modèles animaux (Gilroy et al, 1999 ; levy et al, 2001). Les AINS pourraient affecter directement la sévérité des affections bactériennes par plusieurs mécanismes : un effet inhibiteur sur la fonction des phagocytes concourant à une inflammation majorée et/ou par une augmentation de la production des cytokines inflammatoires (TNF-alpha, interleukine 1 et interleukine 6 (Perianin et al, 1984 ; Stevens 1995 ; Pettipher et al, 1995 ; Gilroy 1999 ; levy 2001 ; Serhan 2014...)).

Concernant l'effet éventuel des AINS sur les streptocoques, un premier travail fondamental réalisé en 2006 montra qu'une lésion musculaire (traumatisme mineur non pénétrant, sans porte d'entrée) entraînait la production de vimentine (protéine du cytosquelette) qui agit comme médiateur de l'adhésion locale des streptocoques. L'expression moléculaire de la vimentine débute 12h après la survenue d'une lésion musculaire et est maximale 48 heures après (Bryant et al, 2006). Cette étude réalisée in vitro a été confirmée

in vivo, dans un modèle murin de lésion musculaire confirmant le rôle de la vimentine comme « ligand » de la diffusion des streptocoques et la quantité de SGA était 22 fois plus importante sur le muscle lésé après prise d'AINS (Hamilton et al, 2008 ; Bryant et al, 2015)

La publication de Kotsiou et al (2017) sur les complications pleuropulmonaires mentionne également des travaux récents suggérant que les AINS pourraient jouer un rôle important dans la progression des exsudats en entraînant une altération de leur volume, de la migration leucocytaire et de la perméabilité vasculaire pleurale (Kouritas et al, 2015). Les AINS interfèreraient avec la perméabilité de la plèvre principalement par une altération de la production des prostaglandines, qui interviennent dans le recyclage du fluide pleural (Payne et al, 1994 ; Kouritas 2012).

Enfin les endocannabinoïdes sont de plus en plus discutés dans la réduction ou l'aggravation des infections (Lafrenière et al, 2017 ; Sardinha et al, 2014 ; Hernandez-Cervantes et al, 2017). Or de nombreux travaux suggèrent que certains AINS, les « profens » et notamment l'ibuprofène sont des inhibiteurs de la FAAH (hydrolase à sérine, dégradant l'anandamide, l'un des principaux médiateurs du système endocannabinoïde) suggérant, une hypothèse physiopathologique supplémentaire dans l'aggravation des infections (Fowler et al, 2009 ; Fowler et al, 1997 ; Karlson et Fowler 2014 ; Duggan et al, 2011)

10. Etudes fondamentales expérimentales chez l'animal

L'étude de **Pettipher et al (1995)** utilise l'administration non-péritonéale de lipopolysaccharide de *E. coli* (5-15 mg / kg) à l'origine d'une augmentation de la mortalité liée à la dose, maximale 72 h après l'induction du choc septique. L'utilisation d'une dose sous-optimale de LPS (10 mg / kg ip), d'un prétraitement avec de l'indométacine (0,1-10 mg / kg po) **ou de l'ibuprofène (1-100 mg / kg po) 30 min avant l'induction du choc a entraîné une augmentation significative de la mortalité.** Cette augmentation était associée à une **augmentation de 2 à 3 fois des taux circulants maximaux de TNF-alpha dans le sérum d'animaux traités** avec l'indométacine ou l'ibuprofène par rapport aux animaux témoins. Ces résultats indiquent que la production de TNF-alpha est modulée par les prostaglandines endogènes in vivo et qu'une **production accrue de TNF-alpha par les inhibiteurs de la cyclooxygénase peut conduire à une exacerbation de certains processus inflammatoires.**

L'étude de **Guibal et al (1998)** a porté sur des lapins inoculés avec 0,2 ml à $3 \times 10^6 - 4 \times 10^7$ CFU/ml de *Streptococcus pyogenes* et α -toxine staphylococcique par voie intradermique (modèle animal de fasciite nécrosante) et traités 1 jour après l'inoculation par 2 doses de 4 mg/kg de diclofénac par voie intramusculaire. Les groupes comparés étaient constitués de 8 lapins inoculés et traités par diclofénac 5 heures (1ère dose) et 24 heures après l'inoculation (2^{ème} dose) et 8 lapins inoculés et non traités. Les résultats principaux étaient une extension plus faible de la fasciite nécrosante chez les lapins traités par diclofénac ($p = 0,004$) et une corrélation inverse entre l'étendue de l'inflammation et la densité bactérienne dans les lésions de fasciite nécrosante le premier jour après l'inoculation chez les lapins traités par diclofénac ($p < 0,0001$).

L'étude de **Lee et Chuang (2010)** a porté respectivement pour l'expérience cytokines et l'expérience mortalité sur des souris inoculées avec 10^5 CFU de *Vibrio vulnificus* par voie intrapéritonéale et par 25, 50, 100 ou 500 CFU de *Vibrio vulnificus* par voie intramusculaire et traitées par 50 mg/kg d'ibuprofène par voie orale. Respectivement pour l'expérience cytokines et l'expérience mortalité, les groupes comparés étaient constitués de 18 ou 37 souris traitées par ibuprofène pendant 3 jours et inoculées et 18 ou 36 souris traitées par du sérum physiologique et inoculées. **Les résultats principaux étaient des concentrations d'IL-1, IL-6, TNF- α et de protéine inflammatoire des macrophages-2 dans le sérum et les liquides péritonéaux plus élevées chez les souris traitées par ibuprofène et une mortalité plus élevée chez les souris traitées par ibuprofène et inoculées avec 25 CFU ($p = 0,025$, Figure 2) soit l'inoculum le plus faible.**

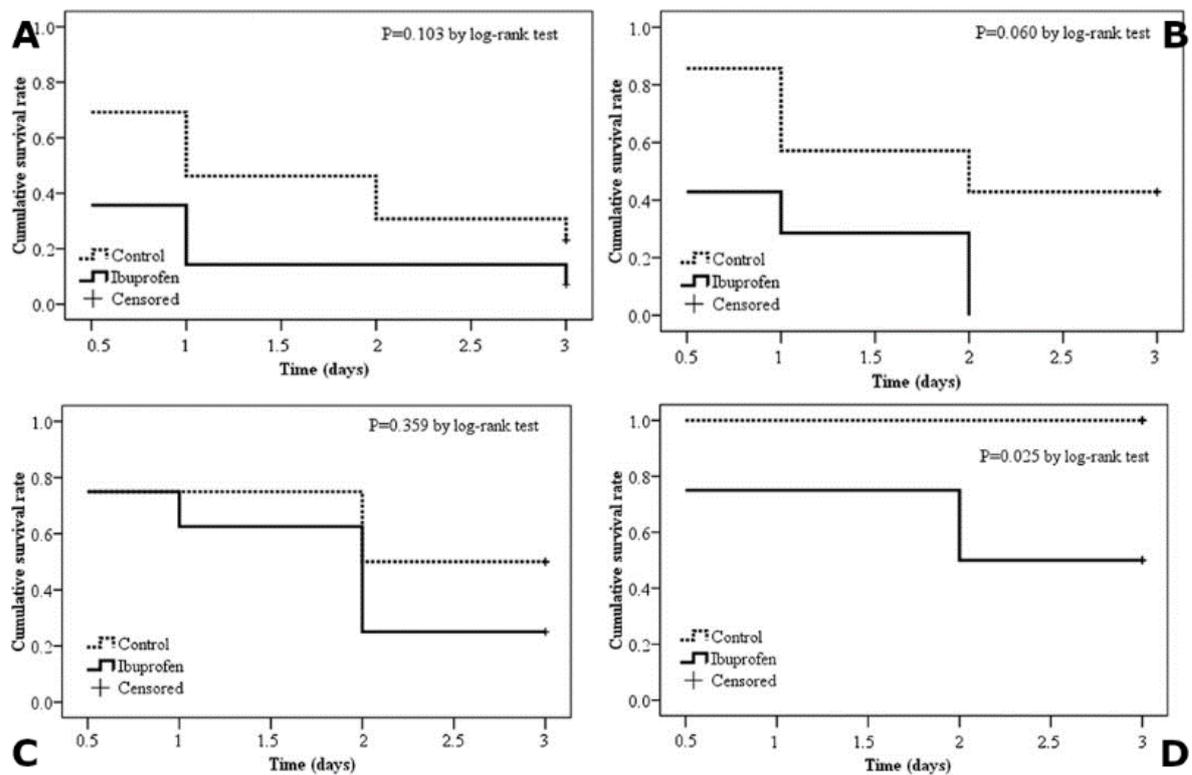


Figure 2 : Courbe de Kaplan–Meier de survie des souris inoculées avec 500 (A), 100 (B), 50 (C) ou 25 (D) CFU de *Vibrio vulnificus* (Lee et Chuang 2010)

L'étude de **Hamilton et al (2008)** avait pour objectif d'étudier *in vivo* si l'augmentation de l'expression de la vimentine dans les blessures musculaires était associée à une augmentation de l'infection à streptocoque du groupe A au niveau de la blessure musculaire et si les AINS facilitaient ce processus

Des lésions musculaires des pattes postérieures ont été induites chez 35 souris après un exercice musculaire conduisant à une sur-expression de la vimentine (cf figure 1 ci-dessous). 48h après l'exercice musculaire, Un streptocoque pyogenes (M Type 3) isolé chez un patient décédé d'un choc septique compliquant une myonécrose a été inoculé aux animaux et 6 heures après les animaux étaient sacrifiés pour mesurer l'étendue de la contamination bactérienne (cf figure 2 ci-dessous). Afin de déterminer l'effet des AINS sur l'infection à streptocoque au niveau des lésions musculaires, les animaux ont reçu un AINS (ketorolac tromethamine)(ou placebo) 47h après l'exercice musculaire et 1 heure avant inoculation bactérienne. Ensuite 6 heures après, la bactériémie est significativement plus élevée dans le groupe traité par AINS (cf figure 3).

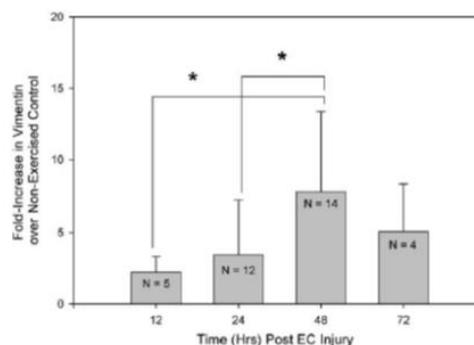


Figure 1. Up-regulation of vimentin gene expression due to muscle injury. Mice ($n = 35$) underwent eccentric contraction (EC) exercise, as described in Methods. Shown is the fold increase in vimentin expression in tibialis anterior muscles from the EC-exercised leg over the nonexercised leg. The mean isometric torque immediately after EC was reduced by 11%–83% in these animals (mean \pm SD, 43.9% \pm 19.8%) and did not differ between animals for the different time periods. Vimentin expression at 48 h was significantly greater than at 12 or 24 h. * $P < .05$, Duncan's test.

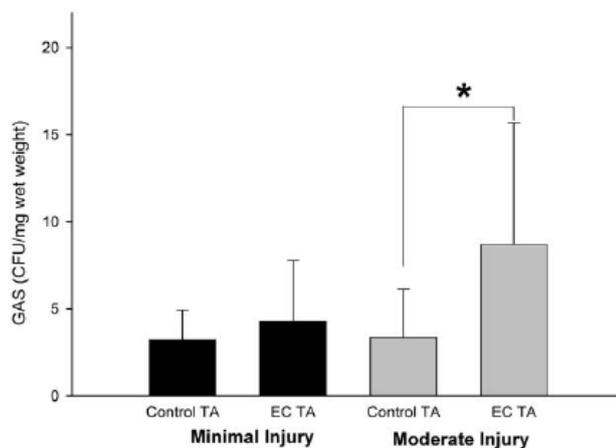


Figure 2. Increased binding of group A streptococci (GAS) in vivo due to moderate muscle injury. Mice ($n = 16$) were exercised as described in Methods. GAS data are expressed as colony-forming units per milligram (wet weight) of tissue (mean \pm SE) in animals with minimal vs. moderate eccentric contraction (EC) injury of the tibialis anterior (TA) muscles (reduction in mean isometric torque $\leq 44\%$ and $>44\%$, respectively; $n = 8$ per group) and noninjured (control) TA muscles. $*P < .05$, Wilcoxon signed rank test.

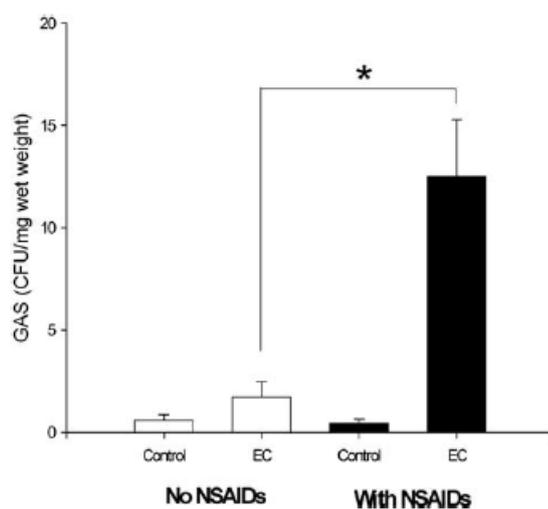


Figure 3. Augmentation of infection of injured skeletal muscles with group A streptococci (GAS) by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Animals with moderate eccentric contraction (EC)-induced muscle injury (reduction in mean isometric torque, $63.8\% \pm 11\%$) were treated with either ketorolac tromethamine ($n = 5$) or saline ($n = 8$) 1 h before intravenous administration of GAS. Six hours after bacterial challenge, muscles were harvested for quantitative bacteriology. Data are means \pm SEs. There was significant interaction ($P < .001$), as determined by 2-by-2 analysis of variance (ANOVA), with drug type (NSAID vs. no NSAID) as the between factor and muscle treatment (injury vs. no injury) as the within factor. $*P < .001$, post-hoc ANOVA.

L'étude de **Weng et al (2011)** a porté sur des souris inoculées avec 10^8 CFU de *Streptococcus pyogenes* par voie intramusculaire et traitées par 50 mg/kg/jour d'ibuprofène par voie orale. Les groupes comparés étaient constitués de 14 souris inoculées et traitées par ibuprofène en 3 doses pendant 7 jours et 12 souris inoculées et traitées par du sérum physiologique. Les résultats principaux étaient **une mortalité plus élevée chez les souris traitées par ibuprofène à 10 jours** ($p < 0,001$, Figure 3), **une infiltration de macrophages et lésions tissulaires plus sévères chez les souris traitées par ibuprofène** et des **concentrations tissulaires d'IL-6 et TNF- α plus élevées** chez les souris traitées par ibuprofène ($p = 0,0001$ et $p = 0,001$).

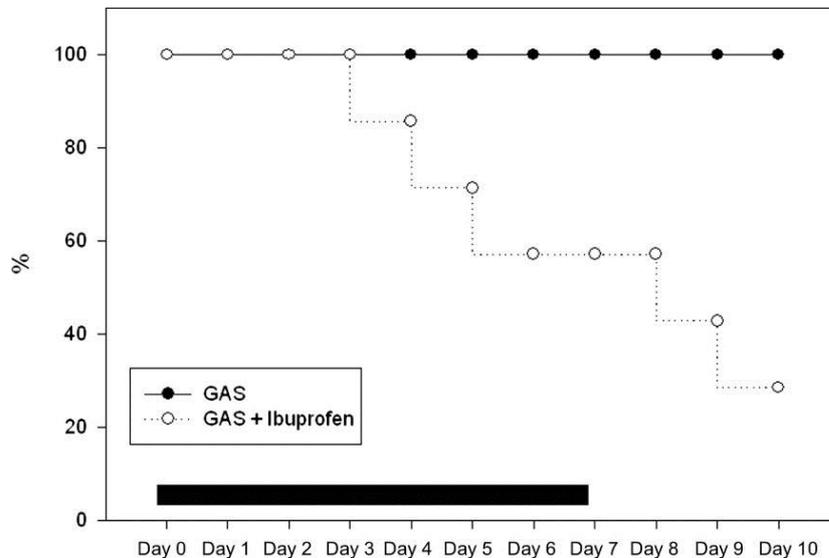


Figure 3 : Courbe de Kaplan–Meier de survie des souris. La barre noire représente les jours pendant lesquelles les souris ont été traitées par AINS (Weng et al. 2011)

L'étude de **Hamilton et al (2014)** a été désignée spécifiquement pour évaluer si les AINS contribuaient directement à une infection plus sévère des tissus mous à SBHA. Les AINS ont été donnés 1h avant l'inoculation des souris et 7h avant l'administration d'antibiotiques. Ainsi une injection de SBHA par voie intramusculaire suivie une heure plus tard soit d'un coxib (inhibiteur de cox 1 ou inhibiteur de cox 2), soit du kétorolac, soit de l'ibuprofène, soit de l'indométacine tous les jours pendant 3 jours et un groupe contrôle n'ayant pas reçu d'AINS. Huit heures après l'injection de l'AINS, des antibiotiques étaient donnés pendant 72 heures (un groupe pénicilline, un groupe clindamycine et un groupe témoin). Les souris ont reçu différentes quantités d'inoculum. Les animaux sans AINS étaient tous morts à J6 alors que les animaux traités par le kétorolac avaient une progression plus rapide de la maladie et étaient tous morts à J2. Par rapport au groupe témoin la mortalité survenait également plus rapidement avec 2 AINS non sélectifs, l'ibuprofène et l'indométhacine. Les 3 AINS non sélectifs accéléraient la progression de l'infection et raccourcissaient significativement (de 4 jours) le temps pour atteindre 50 à 100% de mortalité. L'association de kétorolac ou d'indométacine à l'antibiothérapie raccourcissait significativement (de 3 jours) le temps pour atteindre une mortalité à 50%. **Tous les AINS non sélectifs accéléraient la mortalité et ont réduit l'efficacité des antibiotiques.** Dans cette étude, l'exposition à un AINS en présence d'une infection à SBHA **augmente la sévérité de l'infection et précipite le décès des souris. Lorsqu'elle est associée à l'antibiothérapie, l'exposition à un AINS diminue et/ou retarde son efficacité.** Là encore, cette publication ne va pas dans le sens de l'hypothèse selon laquelle l'utilisation d'AINS en cas d'infection bactérienne retarderait le diagnostic et la mise en place d'une antibiothérapie mais est en faveur d'un effet propre des AINS qui augmenterait la gravité des infections bactériennes à streptocoque hémolytique A.

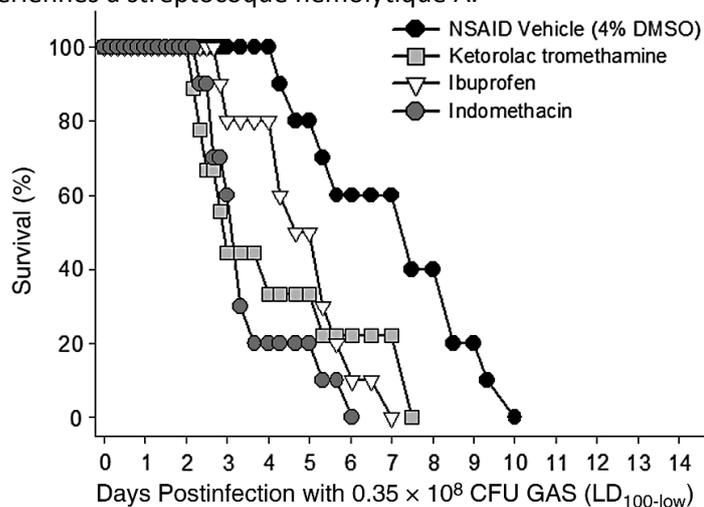


Figure 4 : Courbe de Kaplan–Meier de survie des souris (Hamilton et al. 2014) : les AINS non sélectifs augmentent la sévérité des infections

L'étude de **Ture et al (2018)** a porté sur des souris inoculés avec 0,1 ml à 10^7 CFU/ml de Streptococcus pyogenes par voie intramusculaire et traitées par 20 mg/kg de diclofénac par voie intramusculaire (5 groupes selon le tableau ci-dessous)

Days	-48 h	-24 h	Zero time	24 h	48 h	96 h
Group 1 (n = 10)	DS	DS	GASM3+DS	S	S	Assessment
Group 2 (n = 10)	S	S	GASM3+DS	DS	DS	Assessment
Group 3 (n = 10)	S	S	DS	DS	DS	Assessment
Group 4 (n = 10)	S	S	GASM3	S	S	Assessment
Group 5 (n = 10)	S	S	S	S	S	Assessment

Table I The detailed study design and characteristic of groups.

DS, diclofenac sodium; S, saline; GASM3, Group A streptococcus subtype M3.

© 2017 Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique
Fundamental & Clinical Pharmacology 32 (2018) 147-154

Les résultats principaux étaient une inflammation plus sévère (analyse anatomopathologique chez les souris des groupes 1 à 4 que chez les souris du groupe 5 ($p < 0,001$), un sepsis seulement chez les souris des groupes 1 et 2 (Figure 5) et des concentrations de TNF- α et IL-6 plus élevées chez les souris des groupes 1, 2 et 4 que chez les souris du groupe 5 ($p = 0,002$).

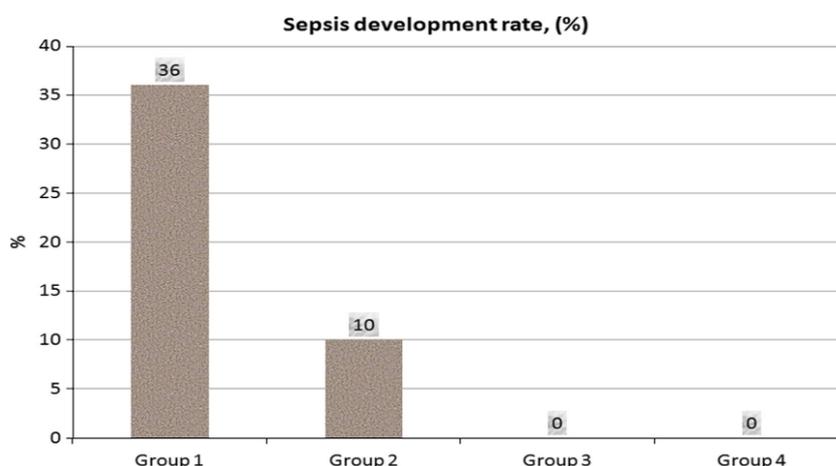


Figure 5 : Pourcentage de développement de sepsis (Ture et al. 2018)

11. Discussion

Les résultats de ce travail d'expertise portant sur **une analyse multi-sources intégrant l'ensemble des données pharmacologiques et médicales disponibles et contributives** confirment et amplifient les conclusions formulées lors du point sur les AINS et risque d'infections bactériennes graves, présentés en Comité Technique de Pharmacovigilance du 17 mai 2016 (CRPV Tours et CRPV Angers 2016 ; Bera-Jonville et al, 2017) à savoir le rôle des AINS étudiés (ibuprofène, ketoprofène) dans l'aggravation d'infections bactériennes.

Concernant les pleuro-pneumopathies bactériennes communautaires, l'ensemble des arguments sont convergents et identifient l'exposition à un AINS (ibuprofène ou ketoprofène) comme un facteur de risque d'aggravation de l'infection

- i) A partir des données du Réseau Français des centres régionaux de Pharmacovigilance, **124 cas de pleuro-pneumopathies graves dont certaines compliquées d'abcès** (quelques fois nécrotiques), de

pleuropéricardite purulente ou de sepsis (113 avec l'ibuprofène et 11 avec le kétoprofène) dans lesquels le rôle de l'AINS est suspecté, **ont été collectés et analysés.**

Les principales caractéristiques cliniques de ces cas sont : pour la moitié (63/124) **des enfants souvent jeunes (30% de nourrissons), et également des adultes jeunes** (âge médian 37ans pour ibuprofène et 45 ans pour le kétoprofène) **sans facteur de risque de comorbidités**

La durée médiane de traitement avant l'hospitalisation est assez courte (4 jours pour l'ibuprofène et 2 jours pour le kétoprofène). Les motifs de prise ou de prescription les plus fréquents sont, dans la moitié des cas une symptomatologie pulmonaire fébrile (toux, dyspnée), une fièvre dans 21%, un syndrome grippal dans 13% et une pneumopathie dans 6%. Une antibiothérapie était associée à l'AINS dans environ 1/3 des cas (39/113 pour ibuprofène et 0/11 kétoprofène) soit en même temps, soit peu après (mais avant l'hospitalisation).

Il s'agit le plus souvent **de pneumopathies aigues communautaires à pneumocoque (73% des cas)**, les infections à streptocoque étant au second rang (S pyogenes ou autre). Le taux de décès (4/124) est plus faible qu'avec les autres infections et concernent toujours les adultes.

- li) A partir de ces données évaluées puis enregistrées dans la BNPV, une détection automatisée des signaux, retrouve d'ailleurs **un signal pour la pneumonie, la pleurésie, la pneumonie à pneumocoque et l'abcès du poumon avec l'ibuprofène** et pour la pneumonie et la pleurésie pour le kétoprofène. Ce signal est également présent dans Eudravigilance.
- lii) Les études pharmacoépidémiologiques disponibles dans la littérature, publiées par des équipes françaises et également étrangères (USA, UK, Pologne, Grèce), menées chez des enfants ou chez des adultes, prospectives ou rétrospectives suggèrent, toutes, **une association entre exposition à un AINS et une augmentation du risque de complications pleuro-pulmonaires avec une estimation du risque compris entre 1,8 et 8, selon les études (cf tableau en annexe)**. Une seule étude a recherché une relation dose-effet (calcul de la dose cumulée) et l'a objectivée (Krenke et al, 2018). Aux côtés des points forts de ces études, il est également à noter une limite importante qu'est le biais protopathique particulièrement présent dans ce type de risque où l'exposition à un médicament peut justement être justifiée par les symptômes de la maladie d'intérêt. Autrement dit, le médicament pourrait être impliqué à tort en cas d'incertitude sur la chronologie précise des prises et des symptômes alors qu'il n'est qu'un marqueur « précoce » du début de la complication pleuro-pulmonaire. **De façon intéressante, l'étude multicentrique de type cas-témoins menée dans 15 centres français de départements pédiatriques hospitaliers a justement été construite méthodologiquement pour minimiser ce biais protopathique (Le Bourgeois et al, 2016) et retrouve également un risque accru d'empyème pleural (OR à 2,79)**. La valeur de la portée des résultats de Le bourgeois a d'ailleurs été soulignée par Paul Little de L'université de Southampton (Little 2017), investigateur principal de l'essai PIPS (Pragmatic trial of Ibuprofen, Paracetamol and Steal) (Little et al, 2013) apportant ainsi des explications possibles à des résultats « inattendus de cet essai PIPS » à savoir l'augmentation à la fois de nouvelles consultations avec progression des symptômes et également des complications dans le groupe ibuprofène ou encore dans l'autre étude (Internet Doctor trial) dans laquelle il avait été également montré un mauvais contrôle des symptômes graves dans le groupe ibuprofène (Little et al, 2016).
- IV) La sévérité et la gravité de ces complications est à souligner avec une durée finalement courte d'exposition à l'AINS et qui surviennent également chez des patients sous antibiothérapie (compatible avec une interaction AINS – antibiotique cf étude animales), la prise en charge dans des services spécialisés voire de réanimation, ou encore une durée d'hospitalisation significativement plus importante chez ces patients exposés à un AINS (Voiriot et al, 2011 ; Kotsiou et al, 2017).

- V) Les données fondamentales, in vitro, suggèrent, que les AINS pourraient affecter directement la **sévérité** des affections bactériennes par **plusieurs mécanismes** : un effet inhibiteur sur la fonction des phagocytes concourant à une inflammation majorée, une augmentation de la production des cytokines inflammatoires (TNF-alpha, interleukine 1 et interleukine 6) (Bancos et al, 2009 ; Perianin et al, 1984 ; Stevens 1995 ; Gilroy 1999 ; levy 2001 ; Serhan 2014)
- VI) La Société de Pneumologie de Langue Française interrogée en 2016 par l'ANSM, suite au point effectué par les CRPVs avait également souligné « **la dangerosité des AINS au cours de la pneumonie infectieuse convaincus que l'utilisation des AINS au cours de la PAC est un problème majeur de santé publique. Il s'agit probablement du deuxième facteur modifiable de morbidité, après l'antibiothérapie inadaptée** ». Cette conclusion se basait sur un argumentaire, publié ensuite dans la Revue des Maladies Respiratoires (Voiriot et al, 2018), se basant sur les mêmes arguments cliniques, épidémiologiques, mécanistiques de ce rapport. Cet article conclut ainsi: « *Un traitement symptomatique ambulatoire par AINS est fréquemment administré au cours de la PAC alors qu'aucune société savante française ni européenne ne le recommande. Aucune donnée scientifique ne soutient cet usage étant donné l'absence de bénéfice clinique d'une part et l'existence d'une alternative sûre (paracétamol) d'autre part. Surtout de nombreuses données observationnelles chez l'adulte et l'enfant montre que cette exposition est un facteur de risque indépendant d'admission retardée à l'hôpital et de morbidité (pleurésie, empyème et/ou excavation pulmonaire). Des données expérimentales suggèrent plusieurs mécanismes physiopathologiques potentiellement impliqués. Au cours de la prise en charge ambulatoire de la PAC, nous constatons donc : qu'une classe médicamenteuse est massivement utilisée à visée symptomatique, en l'absence de toute recommandation, en l'absence d'un bénéfice clinique clair, en présence d'une alternative médicamenteuse sûre, et en présence d'un faisceau d'arguments cliniques et scientifiques indiquant un risque accru de morbidité* » (Voiriot et al, 2018).

Concernant les infections de la peau et des tissus mous, l'ensemble des arguments sont convergents et identifient l'exposition à un AINS (ibuprofène ou kétoprofène) comme un facteur de risque contributif d'infection invasive à streptocoque

- i) A partir des données du Réseau Français des centres régionaux de Pharmacovigilance, un total de 158 cas **d'infections graves de la peau et des tissus mous (131 avec l'ibuprofène et 27 avec le kétoprofène), ont été collectés et analysés.**

Tout d'abord, il est important de souligner que parmi ces 158 cas, **33 cas sont survenus lors d'une varicelle pédiatrique, dont 8 sont après 2004, date de la communication de l'ANSM sur ce risque et de modification des RCP pour la varicelle.** Un de ces 8 cas est décédé (en 2014). D'autres cas de complications graves survenus en France dans cette situation sont également publiés (Durand et al, 2015). Enfin, une étude française sur 2006-2008 a montré que 16% des parents et 2% des médecins ont donné un AINS en présence d'une varicelle, indiquant que cette recommandation n'est pas connue ou n'est pas suivie (Bertille et al, 2016). Pour mémoire, le **NICE déconseille la prescription d'ibuprofène en cas de varicelle (Cks.nice.org.uk).**

Les caractéristiques cliniques et médicales de ces 158 cas sont importantes à rappeler, tant ces données sont sans équivalent et particulièrement illustratives de leur gravité et sévérité.

Il s'agit de 121 cas de dermohypodermes nécrosantes (cellulites) dont certaines compliquées de médiastinite ou de sepsis et de 35 cas de fasciites nécrosantes (FN) (dermohypodermes avec atteinte du fascia) dont 11 compliquées de sepsis.

Il s'agissait pour moitié (76/158), d'enfants souvent jeunes (34% de nourrissons), et d'adultes sans facteur de risque, également jeunes (âge médian 46 ans pour l'ibuprofène et 39 ans pour le kétoprofène). La durée médiane de traitement avant l'hospitalisation est assez courte (3 jours).

Chez l'enfant, les motifs de prise ou de prescription les plus fréquents sont la varicelle dans plus de la moitié des cas (57%), une réaction locale (post vaccin ou insecte) (28%) ou une fièvre (15%).

Chez l'adulte ce sont les abcès et des douleurs dentaires, les réactions locales (post vaccin ou piqure insecte) et les douleurs musculaires.

Pour l'ibuprofène, une antibiothérapie était associée à l'AINS dans 16% des cellulites et aucun des cas de FN (pour le kétoprofène respectivement 27% et 42%) soit en même temps, soit peu après (mais avant l'hospitalisation). Pour les FN, le germe en cause est presque exclusivement le streptocoque pyogenes (78%) (le germe en cause est rarement connu en cas de cellulite).

Enfin, pour les FN, le taux de décès (7/34 soit 20%) et de séquelles (14/34 soit 41%) sont très élevés (respectivement 7/115 et 8/115 soit 6% pour les cellulites).

A noter qu'en pédiatrie il y a 1 décès et 5 séquelles : parmi ces 6 conséquences particulièrement graves, 5 sont en relation à l'utilisation d'AINS lors d'une varicelle.

ii) A partir de ces données françaises de pharmacovigilance, une détection automatisée des signaux, retrouve d'ailleurs **un signal avec l'ibuprofène pour les infections graves de la peau et des tissus mous** (cellulite, dermohypodermite, fasciite nécrosante) et **le sepsis** (Sepsis, Sepsis streptococcique et Sepsis à pneumocoque). **Ces mêmes signaux sont également présents dans Eudravigilance** (Cellulitis, Dermo-hypodermatitis, Necrotising fasciitis, Toxic shock syndrome streptococcal, Streptococcal Sepsis, Streptococcal Infection), **et dans Vigilyze** (Dermo-hypodermatitis, Necrotising fasciitis et Toxic shock syndrome streptococcal). Avec le kétoprofène, il existe également un signal pour les infections graves de la peau et des tissus mous (cellulite, fasciite nécrosante) et le sepsis dans la BNPV, dans Eudravigilance (Cellulitis, Dermo-hypodermatitis, Necrotising fasciitis et Toxic shock syndrome streptococcal) et pour la peau et les tissus mous dans Vigilyze (Necrotising fasciitis, Dermo-hypodermatitis).

A noter qu'une analyse de disproportionnalité dans la BNPV menée sur la période 2000-2004 avait déjà retrouvé une association entre les AINS (principalement l'ibuprofène) et des infections nécrosantes graves des tissus mous (ORa = 31,38 ; IC 95 % = 6,40 – 153,84) (Souyri et al. 2008).

- lii) Les études pharmacoépidémiologiques publiées par des équipes françaises et également étrangères suggèrent une association entre **exposition à un AINS et une augmentation du risque d'infections nécrosantes sévères des tissus mous dans la varicelle avec une estimation du risque compris entre 3,9 et 10,2 selon les études** (Choo et al, 1997 ; Lesko et al, 2001, Zerr et al, 1999, Dubos et al 2008). Ce risque est également retrouvé dans une étude cas-témoin nichée dans une cohorte de patients atteints de varicelle, identifiée dans la base GPRD (taux de complications associées aux AINS augmentés significativement avec un risque de 4,9 (IC95% 2,1-11,4). Cette même étude soulignait pour la première fois, dans la cohorte de patients atteint de zona, que la prescription d'AINS était associée également à une augmentation de ce risque (1,6 – IC 1,1-2,4) (Mikaeloff et al, 2008).

-
- IV) Les données expérimentales in vitro sont particulièrement contributives suggérant :
 - 1-une abolition des symptômes évocateurs de l'inflammation (fièvre, douleur, œdème) par les AINS, à l'origine d'un retard au diagnostic clinique d'infection et par conséquent la prise en charge thérapeutique adaptée, en particulier l'initiation d'une antibiothérapie dans les meilleurs délais
 - 2-Les effets immunomodulateurs des AINS, qui altèrent le recrutement des polynucléaires neutrophiles au site de l'infection, perturbent leurs principales fonctions intrinsèques et limitent la clairance bactérienne, favoriseraient l'extension locorégionale de l'infection, en particulier à S Pyogenes en

dépôt de l'administration d'une antibiothérapie adaptée. De plus, en perturbant le switch COX-2-induit des médiateurs lipidiques, les AINS pourraient contribuer à la pérennisation du processus inflammatoire locorégional

- 3- un effet direct des AINS (en particulier de l'ibuprofène) qui favorise l'extension de l'infection à streptocoques (Hamilton et al, 2014 ; Weng et al 2011) notamment en altérant la régénération musculaire, ce qui augmente l'expression de la vimentine, protéine agissant comme médiateur de l'adhésion des streptocoque, facilitant ainsi la prolifération bactérienne (Bryant et al, 2006 ; Bryant et al, 2015)
- v) Les données expérimentales in vivo (dans des modèles animaux) montrent également que l'administration d'ibuprofène :
 - augmente la sévérité des infections nécrosantes
 - diminue ou retarde l'efficacité de l'antibiothérapie associée,
 - augmente le taux de mortalité

Concernant les sepsis, dont la moitié est à streptocoque pyogenes, des arguments sont convergents et identifient l'exposition à un AINS (ibuprofène ou kétoprofène) comme un facteur de risque d'aggravation de l'infection

- i) A partir des données du Réseau Français des centres régionaux de Pharmacovigilance, **44 cas de sepsis sévères** (38 avec l'ibuprofène et 6 avec le kétoprofène) **ont été collectés et analysés.**

Il s'agit de tableaux cliniques gravissimes, dont certains sont des syndromes de choc toxique, toujours de survenue très aiguë, après un début d'infection relativement banal.

Il s'agissait pour moitié (19/44), d'enfants souvent jeunes (36% de nourrissons), et d'adultes également jeunes (âge médian 53 ans pour ibuprofène et 39 ans pour le kétoprofène).

La durée médiane de traitement avant l'hospitalisation est courte (2 jours). Chez l'enfant, les motifs de prise ou de prescription les plus fréquents sont la varicelle dans un tiers des cas (33%), la fièvre (27%) ou une pathologie ORL (27%). Chez l'adulte ce sont une pathologie ORL, une toux fébrile ou un sd grippal pour l'ibuprofène et des douleurs diverses pour le kétoprofène. Une antibiothérapie était associée à l'AINS dans 15% des cas soit en même temps, soit peu après (mais avant l'hospitalisation). Le germe en cause est le streptocoque pyogenes dans plus de la moitié des cas (59% pour ibuprofène et 50% pour kétoprofène). Enfin, le taux de décès (20/39 soit 51%) est très élevé, y compris en pédiatrie (9 soit 47%). On peut noter qu'un tiers des décès survenus chez les enfants faisaient suite à une prescription pour varicelle. Enfin, pour 13 des 20 décès il s'agissait d'un sepsis à streptocoque pyogenes.
- ii) tant les données de détection du signal que les données expérimentales notamment chez l'animal (cf paragraphe précédent) sont également contributifs pour souligner le rôle aggravant de l'administration d'un AINS dans la survenue de ces tableaux cliniques gravissimes et d'évolution rapide.

Concernant les infections ORL compliquées et les infections graves du SNC, il est utile de rappeler leurs principales caractéristiques marquantes :

Ce rapport n'ayant retenu que les complications infectieuses graves à distance du site de l'infection ORL, le nombre de cas est « relativement » peu élevé (au regard des précédentes complications analysées), totalisant 35 cas (34 avec l'ibuprofène et 1 avec le kétoprofène). Il s'agit principalement de mastoïdites, d'ethmoïdites, de sepsis compliquant une angine, de sd de Lemierre et de médiastinites. Deux tiers sont des enfants (20/35), souvent jeunes (30% de nourrissons), et un tiers des adultes, également jeunes (âge médian 31 ans). La durée médiane de traitement avant l'hospitalisation est courte (3 jours). Les motifs de prise ou de prescription les plus fréquents sont l'otite moyenne aiguë, les pharyngites, dysphagies fébriles et angines. Une antibiothérapie était associée à l'AINS dans environ un tiers des cas soit en même temps, soit peu après (mais avant l'hospitalisation). Le germe en cause, rarement connu, est le **streptocoque pyogenes dans 42% des cas** (5/12). Les décès (12%) ont concerné 3 adultes et 1 enfant (choc streptococcique post angine).

Ce rapport totalise 27 cas d'infection grave du SNC (23 avec l'ibuprofène et 4 avec le kétoprofène). Il s'agit de 15 cas d'empyème cérébral sous ou extradural (13 IBU et 2 Keto), de 9 méningites ou méningo-encéphalites bactériennes et de 3 abcès cérébraux. La moitié sont des enfants (14/27), dont la plupart ont plus de 2 ans, les adultes ayant un âge médian de 44 ans. La durée médiane de traitement avant l'hospitalisation est un peu plus longue (5 jours). Le motif de prise diffère selon le type d'atteinte : les empyèmes surviennent plutôt chez des enfants (75%), sont **plus souvent dus au Streptocoque**, l'ibuprofène étant pris ou prescrit pour des céphalées survenues dans le cadre d'une sinusite (pansinusite ou ethmoïdite) ou d'une otite moyenne aiguë et un antibiotique étant associé dans 30% des cas. Les méningites bactériennes surviennent plutôt chez des adultes (75%), sont plus souvent dues au Pneumocoque, l'ibuprofène étant pris ou prescrit pour une otite moyenne aiguë ou des céphalées, un antibiotique étant associé dans la moitié des cas. Les abcès étant peu nombreux, aucun profil particulier n'est retrouvé. Un quart des patients décèdent ou ont des séquelles. Les décès (14%) ont concerné 3 adultes et 1 enfant et ont compliqué 2 abcès cérébraux (2 adultes), 1 empyème (nourrisson) et 1 méningoencéphalite (à méningocoque).

Pour ces 2 types d'infections, les données disponibles et détaillées émanent essentiellement des cas du Réseau Français des CRPV. L'absence d'études de pharmacoépidémiologie (contrairement aux autres infections) limite le niveau de preuve de ces informations. Pour ces pathologies, le germe est dans la moitié des cas, le streptocoque, point commun avec les autres infections analysées ce qui, compte tenu des études expérimentales et animales, est également en faveur d'une possible majoration de la diffusion de ce germe par l'exposition à un AINS.

Concernant les autres infections compliquées, des données évoquent à ce jour le rôle aggravant de la prise d'un AINS dans la survenue d'autres infections à Streptocoque Pyogenes notamment en cas de gangrène de Fournier au décours de l'accouchement, de la pose d'un DIU ou d'une IVG (40% des patientes exposées à un AINS dans une étude), l'AINS étant prescrit par certaines équipes à titre systématique comme antalgique, en cas de pyélonéphrite compliquant une cystite (cf essais cliniques),

12. Conclusion

- En ne retenant que les cas graves d'infection bactériennes cutanées, pleuro-pulmonaires, neurologiques et ORL compliqués et les sepsis survenus chez des patients immunocompétents, l'analyse des déclarations de pharmacovigilance permet de recenser **337 cas d'aggravation d'infection** avec l'ibuprofène depuis 2000 (donc en 18 ans). Parmi eux, **10 % ont été compliqués de décès et 10 % de séquelles** (souvent amputation). Ces effets sont également retrouvés avec le kétoprofène (49 cas), logiquement en plus faible nombre car il est bien moins utilisé que l'ibuprofène dans la douleur ou la fièvre. Cependant, en raison de la sous notification probablement importante, le nombre réel de cas est probablement **largement supérieur**.
- **La détection de signal est positive pour plusieurs de ces effets indésirables en France, mais également dans Eudravigilance et dans Vigilyze avec l'ibuprofène et pour certains, avec le kétoprofène. Il s'agit donc d'une problématique qui n'est pas limitée à la France, même si le nombre de cas est moins élevé dans les autres états membres.**
 - **Plusieurs études de pharmacoépidémiologie ont confirmé que dans certaines circonstances comme la varicelle, le zona, une infection à streptocoque pyogenes ou une pneumonie aigue communautaire bactérienne, l'évolution vers une forme grave était favorisée par la prise d'un AINS (essentiellement l'ibuprofène). Or ces circonstances ont été retrouvées dans la plupart des cas notifiés.**
 - **Les études expérimentales sont également en faveur d'un effet délétère de la prise d'un AINS (en particulier l'ibuprofène) en cas d'infection cutanée à streptocoque pyogenes, en aggravant l'évolution vers une forme invasive par un effet propre et en diminuant l'efficacité de l'antibiothérapie associée.**
 - **Ainsi, les cas rapportés conjugués aux données pharmacoépidémiologiques (études et DAS) sont en faveur du rôle aggravant de l'ibuprofène (et probablement du kétoprofène) dans certaines infections**

bactériennes. De plus, les résultats d'études expérimentales récentes permettent de réfuter l'hypothèse d'un simple biais protopathique et sont en faveur d'un lien, qui a maintenant atteint un niveau de preuve suffisant pour prendre des mesures de réduction du risque.

- Ces complications surviennent alors que l'ibuprofène ou le kétoprofène sont utilisés dans la fièvre mais également dans de nombreuses circonstances telles que des manifestations cutanées d'aspect inflammatoire (réaction locale, piqure d'insecte,...) ou des manifestations respiratoires (toux) alors qu'aucune donnée scientifique ne soutient cet usage et qu'aucune société savante française ni européenne ne le recommande. Par ailleurs, l'ibuprofène (exonéré jusqu'à 200 mg) et le kétoprofène (exonéré à 25 mg) bénéficient, de par leur statut de PMF (et comme tout médicament en vente libre), d'une image positive, sans risque, ou en tous cas sans risque de cette envergure. Les données disponibles dans ce rapport font se poser la question de **l'incompatibilité d'un tel statut avec les risques encourus.**

- Six sociétés savantes se disent concernées par cette problématique et partagent notre inquiétude sur le risque rare, mais potentiellement grave, de flambée d'une infection bactérienne sous-jacente en cas de prise d'un AINS. Deux sont particulièrement alertées (SFORL et SPLF) : l'une indique avoir alerté la DGS en 2013 et l'autre considère l'utilisation des AINS au cours de la pneumonie aiguë communautaire comme **un problème majeur de santé publique**, s'agissant du 2^{ème} facteur modifiable de morbidité, après l'antibiothérapie inadaptée, et que la mise en œuvre d'un ambitieux plan de lutte contre cette pratique médicale déviante est urgente.

- Compte tenu de ces éléments et de la large utilisation de ces médicaments (environ 50 spécialités), liée à leur accessibilité, une action publique forte s'avère indispensable car de telles complications sont, a fortiori dans ces situations non médicalement justifiées, non acceptables d'un point de vue individuel et sociétal et comportent un risque médiatique et juridique non négligeable.

Ainsi, en cas d'infection bactérienne débutante cutanée ou pulmonaire, si le germe en cause est un streptocoque pyogenes ou un pneumocoque, la prise d'ibuprofène pour la fièvre ou la douleur augmente le risque de survenue d'une complication bactérienne grave probablement en favorisant la croissance bactérienne et en diminuant l'efficacité de l'antibiothérapie (la durée médiane de traitement, très courte n'étant pas en faveur d'une diminution de la sévérité des 1^{er} signes de gravité et d'un retard à la prise en charge efficace). Pour les infections des autres sites (SNC et ORL), les cas graves d'évolution fatale sont moins nombreux et il manque à ce jour des études épidémiologiques pour confirmer ce risque, néanmoins fortement suspecté.

S'agissant de pathologies graves quelques fois compliquées de décès, les données disponibles à ce jour devraient conduire à :

- Lister l'ibuprofène et le kétoprofène
- Contre indiquer l'utilisation de l'ibuprofène (et du kétoprofène) dans les situations à risque d'infection invasive de la peau et des tissus mous à S Pyogenes, c'est-à-dire la varicelle et toutes les lésions cutanées inflammatoires (piqûres d'insecte, réactions locales post vaccinales ou autres,...), et dans les situations à risque de pneumonie aiguë communautaire, c'est à dire toute manifestation respiratoire fébrile ou non.

- Informers les professionnels de santé (médecins et pharmaciens), les patients et les parents des circonstances à risque élevé (varicelle, infection ou lésion cutanée, manifestations respiratoires) qui doivent conduire à ne pas prendre, prescrire ou donner d'ibuprofène (en ciblant les germes les plus à risque pour les médecins).

- Transmettre 2 signaux à l'Europe : « Infection invasive de la peau et des tissus mous à Streptocoque Pyogenes avec l'ibuprofène en traitement symptomatique de la fièvre ou de la douleur » et « Forme grave de pneumonie aiguë communautaire bactérienne avec l'ibuprofène en traitement symptomatique de la fièvre ou de la douleur » (cf Annexe p 72).

BIBLIOGRAPHIE

Basille, D, Plouvier N, Charlotte Trouve, Pierre Duhaut, Claire Andrejak, et Vincent Jounieaux. 2017. « Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs May Worsen the Course of Community-Acquired Pneumonia: A Cohort Study ». *Lung* 195 (2): 201- 8. <https://doi.org/10.1007/s00408-016-9973-1>.

Bera-jonville AP, Sassier M, Vigier C, Laine P. Assessing the relationship between the use of NSAIDs for pain or fever and serious bacterial infection. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 2017, 31, 5:C003

Bertille, N, Pons G, Fournier-Charrière E, Khoshnood B, Chalumeau M. National Cross-Sectional Study of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Use Highlights Differences between Parents and Professionals and Prompts Safety Concerns . *Acta Paediatrica* 2016, 105 (11): e543- 48.

Brogan T, Nizet V, Waldhausen J, Craig E. Rubens, Clarke W. Group A Streptococcal Necrotizing Fasciitis Complicating Primary Varicella: A Series of Fourteen Patients. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 1995, 14 (7): 588- 93.

Bryant AE, Aldape MJ, Bayer CR, Katahira EJ, Bond L, Nicora CD, Fillmore TL, Clauss TR, Metz TO, Webb-Robertson BJ, Stevens DL. Effects of delayed NSAID administration after experimental eccentric contraction injury - A cellular and proteomics study. *PLoS One*. 2017 Feb 28;12(2):e0172486.

Byington CL, Spencer LY, Johnson TA, Pavia AT, Allen D, Mason EO, Kaplan S, Carroll KC, Daly JA, Christenson JC, Samore MH. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations. *Clin Infect Dis*. 2002 Feb 15;34(4):434-40

Cho JY. Immunomodulatory effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) at the clinically available doses. *Arch Pharm Res*. 2007 Jan;30(1):64-74.

Choo PW, Donahue JG, Platt R. Ibuprofen and skin and soft tissue superinfections in children with varicella. *Ann Epidemiol*. 1997 Oct;7(7):440-5.

CRPV de Tours et CRPV d'Angers. Point AINS et Risque Infectieux. (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. 2016. Comité technique de Pharmacovigilance – CT012016043 ».https://ansm.sante.fr/content/download/97701/1241193/version/1/file/CR_CT_Pharmacovigilance_CT012016043_17-05-2016.pdf.

Demeslay J, De Bonnecaze G, Vairel B, Chaput B, Pessey JJ, Serrano E, Vergez S. Possible role of anti-inflammatory drugs in complications of pharyngitis. A retrospective analysis of 163 cases. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2014 Nov;131(5):299-303..

Dubos, F, V Hue, B Grandbastien, B Catteau, The Hospital Network for Evaluating the Management of Common Childhood Diseases, et A Martinot.. Bacterial Skin Infections in Children Hospitalized with Varicella: A Possible Negative Impact of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs? *Acta Dermato-Venereologica* 200888 (1): 26- 30.

Dubos, B. Grandbastien, V. Hue, the Hospital Network for Evaluating the Management of Common Childhood Diseases, et A. Martinot. Epidemiology of Hospital Admissions for Paediatric Varicella Infections: A One-Year Prospective Survey in the Pre-Vaccine Era . *Epidemiology and Infection* 2007135 (01): 131.

Duggan KC, Hermanson DJ, Musee J, Prusakiewicz JJ, Scheib JL, Carter BD, Banerjee S, Oates JA, Marnett LJ. (R)-Profens are substrate-selective inhibitors of endocannabinoid oxygenation by COX-2. *Nat Chem Biol*. 2011 Nov;7(11):803-9.

Durand, L., P. Sachs, C. Lemaitre, M. Lorrot, J. Bassehila, O. Bourdon, S. Prot-Labarthe. "NSAIDs in Paediatrics: Caution with Varicella!" *International Journal of Clinical Pharmacy* 2015, 37, 975–977.

Elemraid, Mohamed A., Matthew F. Thomas, Alasdair P. Blain, Stephen P. Rushton, David A. Spencer, Andrew R. Gennery, Julia E. Clark, et On behalf of the North East of England Pediatric Respiratory Infection Study Group Newcastle upon Tyne, UK. « Risk Factors for the Development of Pleural Empyema in Children: Risk Factors of Pediatric Empyema ». *Pediatric Pulmonology* 2015, 50 (7): 721- 26.

Factor SH, Levine OS, Harrison LH, Farley MM, McGeer A, Skoff T, Wright C, Schwartz B, Schuchat A. Risk factors for pediatric invasive group A streptococcal disease. *Emerg Infect Dis*. 2005 Jul;11(7):1062-6.

Fowler CJ, Naidu PS, Lichtman A, Onnis V. The case for the development of novel analgesic agents targeting both fatty acid amide hydrolase and either cyclooxygenase or TRPV1. *Br J Pharmacol*. 2009 Feb;156(3):412-9.

Fowler CJ, Tiger G, Stenström A. Ibuprofen inhibits rat brain deamidation of anandamide at pharmacologically relevant concentrations. Mode of inhibition and structure-activity relationship. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997 Nov;283(2):729-34.

François P, Desrumaux A, Cans C, Pin I, Pavese P, Labarère J. Prevalence and risk factors of suppurative complications in children with pneumonia. *Acta Paediatr*. 2010 Jun;99(6):861-6.

Fukunaga, K, Kohli P, C. Bonnans, L. E. Fredenburgh, and B. D. Levy. Cyclooxygenase 2 Plays a Pivotal Role in the Resolution of Acute Lung Injury.” *The Journal of Immunology* 2005174,: 5033–5039. doi:10.4049/jimmunol.174.8.5033.

Gilroy, Derek W., P.R. Colville-Nash, D. Willis, J. Chivers, M.J. Paul-Clark, and D.A. Willoughby. Inducible Cyclooxygenase May Have Anti-Inflammatory Properties. *Nature Medicine* 1999, 5, no. 6 (June: 698–701. doi:10.1038/9550.

Guibal, F., M. Muffat-Joly, B. Terris, L. Garry, P. Morel, C. Carbon. Effects of Diclofenac on Experimental Streptococcal Necrotizing Fasciitis (NF) in Rabbit ». *Archives of Dermatological Research* 1998290 (11): 628- 33.

Hamilton, S. M., C. R. Bayer, D. L. Stevens, A. E. Bryant. Effects of Selective and Nonselective Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Antibiotic Efficacy of Experimental Group A Streptococcal Myonecrosis. *Journal of Infectious Diseases* 2014, 209 (9): 1429- 35.

Hamilton, Stephanie M., Clifford R. Bayer, Dennis L. Stevens, Richard L. Lieber, Amy E. Bryant. Muscle Injury, Vimentin Expression, and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Predispose to Cryptic Group A Streptococcal Necrotizing Infection. *The Journal of Infectious Diseases* 2008, 198, 1692–1698.

Hernández-Cervantes R, Méndez-Díaz M, Prospéro-García Ó, Morales-Montor J. Immunoregulatory Role of Cannabinoids during Infectious Disease. *Neuroimmunomodulation*. 2017;24(4-5):183-199.

Institut Pasteur. 2013. « Streptocoques A et B ». 2013. <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/streptocoques-b>.

INVS. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC/Bulletin-du-reseau-de-surveillance-des-infections-invasives-bacteriennes>

Jonville-Béra, A.P, L. Bensouda, F. Beau-Salinas, et E. Autret-Leca.. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens favorisent-ils la survenue d’une fasciite nécrosante ? *Archives de Pédiatrie* 2001 8, 473- 75.

Kahn, L. H., et B. A. Styrt. Necrotizing Soft Tissue Infections Reported with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs ». *The Annals of Pharmacotherapy* 1997, 31 (9): 1034- 39.

Kotsiou, Ourania S., Sotirios G. Zarogiannis, and Konstantinos I. Gourgoulianis. Prehospital NSAIDs Use Prolong Hospitalization in Patients with Pleuro-Pulmonary Infection.” *Respiratory Medicine* 2017, 123 28–33.

Kouritas VK, Zisis C, Bellenis I, Gourgoulianis KI, Molyvdas PA, Hatzoglou C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs alter the human mesothelial pleural permeability via ion cellular transportation by inhibiting prostaglandin synthesis. *Respiration*. 2012;84(1):62-8.

Krenke K, Krawiec M, Kraj G, Peradzynska J, Krauze A, Kulus M. Risk factors for local complications in children with community-acquired pneumonia. *Clin Respir J*. 2018 Jan;12(1):253-261.

Lafreniere JD, Lehmann C. Parameters of the Endocannabinoid System as Novel Biomarkers in Sepsis and Septic Shock. *Metabolites*. 2017 Nov 1;7(4). pii: E55

Lamagni TL, Efstratiou A, Dennis J, Nair P, Kearney J, George R; national incident management team. Increase in invasive group A streptococcal infections in England, Wales and Northern Ireland, 2008-9. *Euro Surveill*. 2009 Feb 5;14(5).

Le Bourgeois M, Ferroni A, Leruez-Ville M, Varon E, Thumerelle C, Brémont F, Fayon MJ, Delacourt C, Ligier C, Watier L, Guillemot D; Children, Antibiotics, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Childhood Empyema (ChANCE) Study Group. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug without Antibiotics for Acute Viral Infection Increases the Empyema Risk in Children: A Matched Case-Control Study. *J Pediatr*. 2016 Aug;175:47-53.

Le Turnier, Paul, David Boutoille, Caroline Joyau, Gwenaëlle Veyrac, et Nathalie Asseray. 2017. « Bacterial Infections and NSAIDs Exposure? Seek Septic Complications ». *European Journal of Internal Medicine* 41 (juin): e33- 34. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.03.004>.

- Lee, Yuarn-Jang, et Yin-Ching Chuang. 2010. « Ibuprofen Augments Pro-Inflammatory Cytokine Release in a Mouse Model of *Vibrio Vulnificus* Infection: Ibuprofen and *Vibrio Vulnificus* Infectio ». *Microbiology and Immunology* 54 (9): 542- 50. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2010.00249.x>.
- Legras, A, Giraudeau B, Jonville-Bera AP, Camus C, François B, Runge I, Kouatchet A, et al. « A Multicentre Case-Control Study of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs as a Risk Factor for Severe Sepsis and Septic Shock ». *Critical Care* 2009 (2): R43. <https://doi.org/10.1186/cc7766>.
- Lepoutre, A., A. Doloy, P. Bidet, A. Leblond, A. Perrocheau, E. Bingen, P. Trieu-Cuot, et al. Epidemiology of Invasive *Streptococcus Pyogenes* Infections in France in 2007. *Journal of Clinical Microbiology* 2011, 49, no. 12 4094–4100.
- Leroy, S, Marc E, Bavoux F, Tréluyer JM, Gendrel D, Bréart G, Pons G, Chalumeau M. Hospitalization for Severe Bacterial Infections in Children after Exposure to NSAIDs: A Prospective Adverse Drug Reaction Reporting Study ». *Clinical Drug Investigation* 2010, 30 (3): 179- 85.
- Lesko, S. M., K. L. O'Brien, B. Schwartz, R. Vezina, et A. A. Mitchell. 2001. « Invasive Group A Streptococcal Infection and Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Use Among Children With Primary Varicella ». *PEDIATRICS* 107 (5): 1108- 15. <https://doi.org/10.1542/peds.107.5.1108>.
- Levy, Bruce D., Clary B. Clish, Birgitta Schmidt, Karsten Gronert, and Charles N. Serhan. “Lipid Mediator Class Switching During Acute Inflammation: Signals in Resolution.” *Nature Immunology* 2, no. 7 (July 2001): 612–619. doi:10.1038/89759.
- Little, P., M. Moore, J. Kelly, I. Williamson, G. Leydon, L. McDermott, M. Mullee, B. Stuart, et on behalf of the PIPS investigators. 2013. « Ibuprofen, Paracetamol, and Steam for Patients with Respiratory Tract Infections in Primary Care: Pragmatic Randomised Factorial Trial ». *BMJ* 347 (oct25 2): f6041- f6041. <https://doi.org/10.1136/bmj.f6041>.
- Little, P., M. Moore, J. Kelly, I. Williamson, G. Leydon, L. McDermott, M. Mullee, and B. Stuart. “Ibuprofen, Paracetamol, and Steam for Patients with Respiratory Tract Infections in Primary Care: Pragmatic Randomised Factorial Trial.” *BMJ* 347, no. oct25 2 (October 25, 2013): f6041–f6041. doi:10.1136/bmj.f6041.
- Little, Paul, Beth Stuart, Panayiota Andreou, Lisa McDermott, Judith Joseph, Mark Mullee, Mike Moore, Sue Broomfield, Tammy Thomas, et Lucy Yardley. 2016. « Primary Care Randomised Controlled Trial of a Tailored Interactive Website for the Self-Management of Respiratory Infections (Internet Doctor) ». *BMJ Open* 6 (4): e009769. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009769>.
- Messika, Jonathan, Benjamin Sztrymf, Fabrice Bertrand, Typhaine Billard-Pomares, Guilene Barnaud, Catherine Branger, Didier Dreyfuss, et Jean-Damien Ricard. 2014. « Risks of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Undiagnosed Intensive Care Unit Pneumococcal Pneumonia: Younger and More Severely Affected Patients ». *Journal of Critical Care* 29 (5): 733- 38. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.05.021>.
- Mikaeloff, Yann, Abbas Kezouh, et Samy Suissa. 2008. « Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use and the Risk of Severe Skin and Soft Tissue Complications in Patients with Varicella or Zoster Disease ». *British Journal of Clinical Pharmacology* 65 (2): 203- 9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.02997.x>.
- National Institute for Health and Care Excellence. 2018. « Chickenpox ». 2018. <https://cks.nice.org.uk/chickenpox>.
- Nicollas, R., D. Scavarda, A. Farinetti, O. Mimouni, S. Roman, G. Pech-Gourg, et J. Triglia. 2013. « L’ibuprofène : facteur de risque de complications intracrâniennes des sinusites fronto-ethmoïdales de l’enfant ? » *Annales françaises d’Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale* 130 (4): A67. <https://doi.org/10.1016/j.aforl.2013.06.538>.
- Nicot, R.C. Hippy, C. Hochart, A. Wiss, A. Brygo, S. Gautier, J. Caron, J. Ferri, and G. Raoul. “Do Anti-Inflammatory Drugs Worsen Odontogenic Cervico-Facial Cellulitis?” *Revue de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo-Faciale et de Chirurgie Orale* 115, no. 5 (November 2014): e31–e36. doi:10.1016/j.revsto.2013.07.020.
- Payne DK, Fuseler JW, Owens MW: Modulation of endothelial cell permeability by lung carcinoma cells: a potential mechanism of malignant pleural effusion formation. *Inflammation* 1994;18:407–417.
- Perianin, Axel, Monique Roch-Arveiller, Jean-Paul Giroud, and Jacques Hakim. “In Vivo Interaction of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on the Locomotion of Neutrophils Elicited by Acute Non-Specific Inflammations in the rat—Effect of Indomethacin, Ibuprofen and Flurbiprofen.” *Biochemical Pharmacology* 33, no. 14 (July 1984): 2239–2243. doi:10.1016/0006-2952(84)90661-0.

Pettipher, E.R., and D.J. Wimberly. Cyclooxygenase Inhibitors Enhance Tumour Necrosis Factor Production and Mortality in Murine Endotoxic Shock. *Cytokine* 1994, 5): 500–503.

Pinaud, V., F. Ballereau, S. Corvec, C. Ferron, P. Bordure, J. Caillon, A. Reynaud, N. Asseray, G. Potel, et D. Lepelletier. 2009. « Analyse de l'exposition préalable aux anti-inflammatoires et aux antibiotiques d'une cohorte de 34 patients hospitalisés au CHU de Nantes pour phlegmon périamygdalien ». *Médecine et Maladies Infectieuses* 39 (12): 886- 90.

Raherison, C., P. Peray, R. Poirier, P. Romand, J-P. Grignet, P. Arsac, A. Taytard, and J-P. Daures. "Management of Lower Respiratory Tract Infections by French General Practitioners: The AIR II Study." *European Respiratory Journal* 2002, 19, no. 2 :314–319.

Santé publique France. 2018. « Bulletin du réseau de surveillance des infections invasives bactériennes ». 2018. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC/Bulletin-du-reseau-de-surveillance-des-infections-invasives-bacteriennes>.

Sardinha J, Kelly ME, Zhou J, Lehmann C. Experimental cannabinoid 2 receptor-mediated immune modulation in sepsis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:978678.

Serhan, C N. Pro-Resolving Lipid Mediators Are Leads for Resolution Physiology. *Nature* 2014, 510, 7503 : 92–101.

Société Française ORL. 2017. « AINS et infections ORL pédiatriques ». <https://www.orlfrance.org/wp-content/uploads/2017/06/AINS-et-infections-ORL-pediatriques.pdf>.

Souyri, C., P. Olivier, S. Grolleau, M. Lapeyre-Mestre, et the French Network of Pharmacovigilance Centres. 2008. « Severe Necrotizing Soft-Tissue Infections and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs ». *Clinical and Experimental Dermatology* 33 (3): 249- 55.

Stevens DL. Could nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) enhance the progression of bacterial infections to toxic shock syndrome? *Clin Infect Dis*. 1995 Oct;21(4):977-80..

Taytard A, Daures JP, Arsac P, Chirumberro JL, Grignet JP, Micoud M, Poirier R, Romand P, Tartavel JM, Touron D. Management of lower respiratory tract infections by general practitioners in France. *Rev Mal Respir*. 2001 Apr;18(2):163-70.

Ture, Zeynep, Hayati Demiraslan, Olgun Kontas, Emine Alp, et Mehmet Doganay. 2018. «The Role of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Intramuscular Injection in the Development and Severity of Deep Soft Tissue Infection in Mice ». *Fundamental & Clinical Pharmacology* 32 (2): 147- 54.

Voiriot, G., M. Chalumeau, J. Messika, D. Basille, B. Philippe, J.-D. Ricard, C. Andrejak, V. Jounieaux, O. Sanchez, and M. Fartoukh. Risques Associés à La Prise D'anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens Au Cours de La Pneumonie." *Revue Des Maladies Respiratoires* 2018, 35, 430–440.

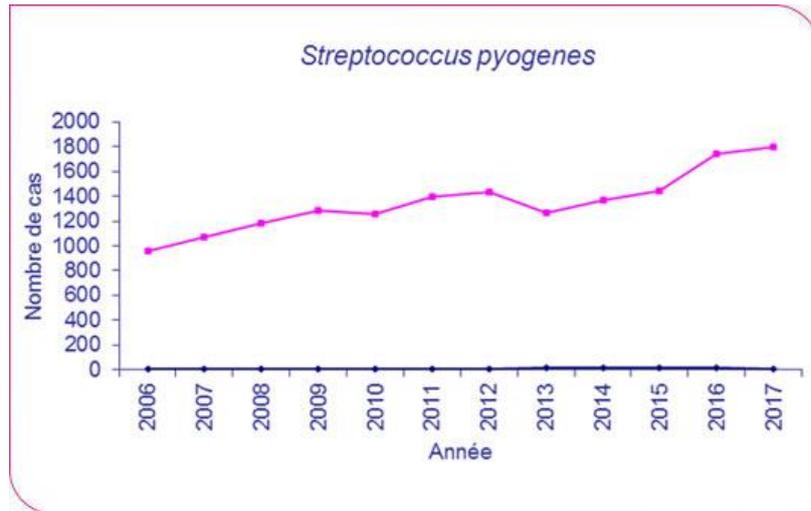
Voiriot, Guillaume, Sandra Dury, Antoine Parrot, Charles Mayaud, et Muriel Fartoukh.. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs May Affect the Presentation and Course of Community-Acquired Pneumonia ». *Chest* 2011, 139 (2): 387- 94.

Wemel, A.C., A. Mayet, S. Bellier, C. Bigaillon, C. Rapp, et C. Ficko.. « Severe Infectious Mononucleosis in Immunocompetent Adults ». *Médecine et Maladies Infectieuses* 201747 (8): 540- 45.

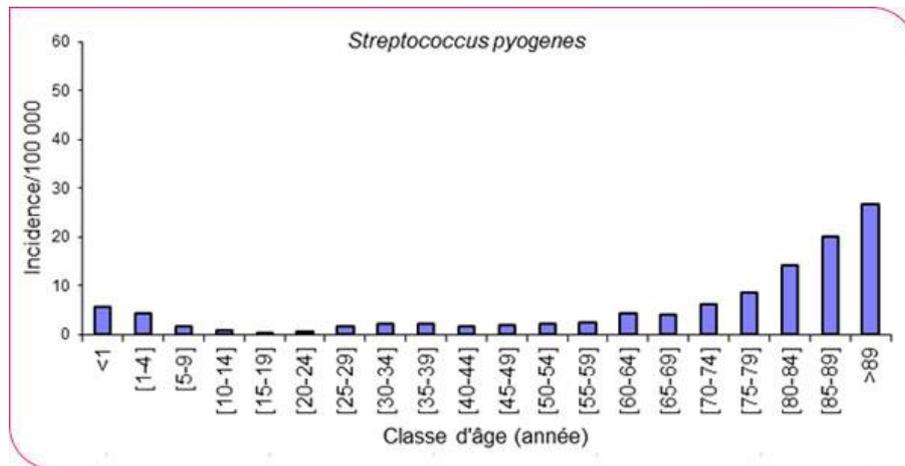
Weng, Tzu-Chieh, Chi-Chung Chen, Han-Siong Toh, et Hung-Jen Tang.. « Ibuprofen Worsens Streptococcus Pyogenes Soft Tissue Infections in Mice ». *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2011, 44 (6): 418- 23.

Zerr, Danielle M., E. Russell Alexander, Jeffrey S. Duchin, Laura A. Koutsky, et Craig E. Rubens.. « A Case-Control Study of Necrotizing Fasciitis During Primary Varicella ». *Pediatrics* 1999, 103 (4): 783- 90.

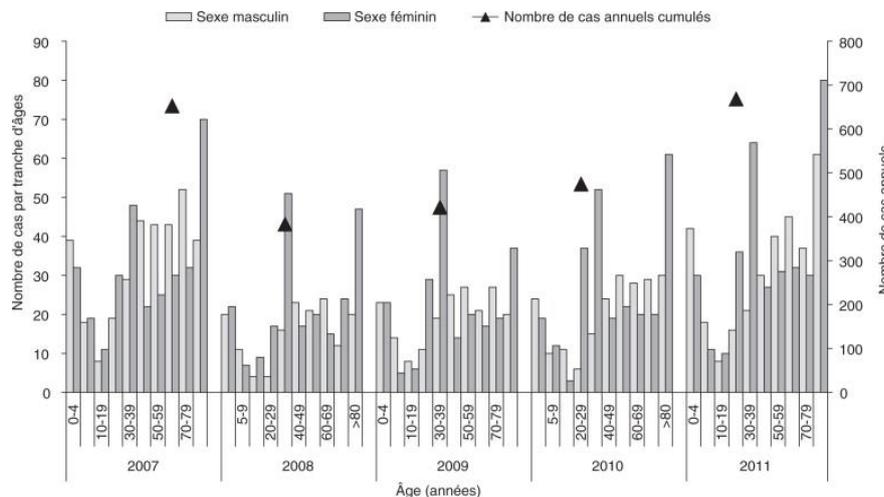
Annexe I



[Evolution des nombres de bactériémies isolées et méningites par bactérie, Epibac, France métropolitaine 2006-2017](#)

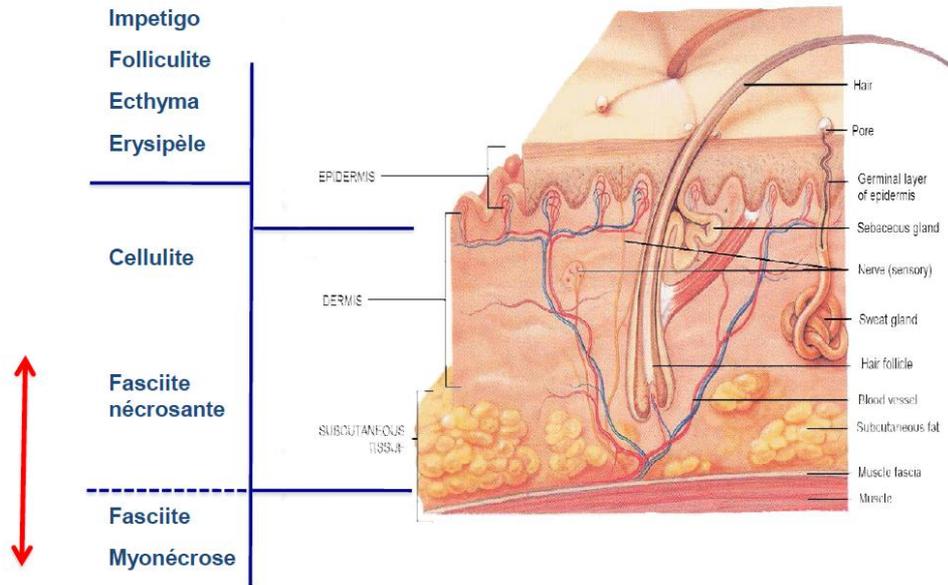


[Incidence* pour 100 000 habitants des infections invasives \(méningites et bactériémies\) par groupe d'âge, Epibac, France métropolitaine 2017](#)



Distribution of adult invasive Group A Streptococcus strains according to sex, age and year of isolation (France) Clin Microbiol Infect 2012; 18: 702–710

Annexe II



Cellulite = DHBN sans atteinte du facia

FN = DHBN avec atteinte du facia

Annexe III

Réponses des sociétés savantes en 2016 à la sollicitation de l'ANSM

- SPLF : Réponse de Pr Muriel Fartoukh et Dr Guillaume Voiriot (Hôpital Tenon, AP-HP)

Extrait « Nous travaillons sur ce sujet depuis plus de 10 ans. Notre approche, globale et intégrée, de la recherche clinique à la recherche translationnelle, vise à démontrer la dangerosité des AINS au cours de la pneumonie infectieuse. Nous sommes convaincus que l'utilisation des AINS au cours de la PAC est un problème majeur de santé publique. Il s'agit probablement du deuxième facteur modifiable de morbidité, après l'antibiothérapie inadaptée. L'ensemble de la communauté des soignants, pharmaciens et médecins généralistes au premier plan, est impliquée. Le grand public est aussi concerné, sachant que l'automédication joue possiblement un rôle. La prise de conscience de cette problématique par les autorités de santé, et la mise en oeuvre d'un ambitieux plan de lutte contre cette pratique médicale déviante sont urgentes. Les bénéfices en terme de santé de la population pourraient être importants. Des bénéfices économiques et écologiques sont aussi attendus, considérant les journées d'hospitalisation et d'antibiothérapie potentiellement épargnées. » « La Société de Pneumologie de Langue Française et le GREPI sont volontaires pour proposer un travail de recherche à l'échelon national sur cette thématique, si l'ANSM soutient cette démarche »

- SPILF : Réponse du Prof. Pierre Tattevin

« Nous n'avons connaissance d'aucune étude en cours sur le sujet en France actuellement, ni d'aucune recommandation spécifique de sociétés savantes en France ou en Europe, mais nous partageons vos inquiétudes. Nous avons tous été témoins de situations où la prescription d'AINS semble avoir contribué à la gravité de différentes maladies infectieuses, et le rapport du comité technique de pharmacovigilance (17/05/2016) que vous avez eu la gentillesse de nous transmettre renforce ces inquiétudes. L'ensemble du document est très clair, informatif et factuel, et nous partageons l'essentiel des conclusions et propositions que vous en retirez. » « Les 2 principales situations pour lesquelles un AINS ne devrait pas être utilisé sans avis médical, à mon avis : En cas de signes pouvant faire évoquer une infection cutanée (érythème fébrile) et en cas de céphalées fébriles ».

- SNFMI : Réponse du Pr Philippe Morlat

« Merci pour votre sollicitation mais noté Société n'a pas mené de travaux récents sur ce thème précis et je crains de ne pas pouvoir vous apporter de contributions "éclairantes" de notre part. »

- SFP : Réponse du Pr Martin Chalumeau

Liste des études épidémiologiques réalisées sur ce sujet et « Situations cliniques qui devraient inciter un patient à demander un avis médical avant d'utiliser un AINS, certains étant disponibles sans ordonnance et devant le comptoir : Fièvre, Toux, dyspnée, polypnée, douleur thoracique, Eruption cutanée de tout type, Douleur, rougeur, chaleur, tuméfaction sous-cutanée »

- SFORL : Réponse du Professeur E. REYT

« je vous informe que notre Société avait en 2013 alerté la Direction Générale de la Santé et rédigé un communiqué de presse à propos de complications graves de sinusites ethmoïdo-frontales chez l'enfant et d'abcès péri-amygdaliens chez l'adulte. J'avais personnellement demandé en 2012 ...répertorié dans le PMSI national l'évolution du nombre d'abcès péri-amygdaliens accueillis dans les centres hospitaliers français. Il est toujours en augmentation. Nous en accueillons dans le service une centaine par an alors que dans les années 90, nous n'en accueillions que 10 à 15 (+ 50% entre 2004 et 2010). Nous retrouvons fréquemment l'utilisation d'AINS mais aussi souvent l'absence d'antibiothérapie. ...La seconde étude multicentrique non publiée (Nicollas et coll) montre un lien entre l'administration d'Ibuprofen et l'apparition de complications orbitaires ou intracrâniennes lors d'une rhinosinusite. La Société Française d'ORL a rédigé en 2008 des recommandations des complications des pharyngites. Nous avons communiqué sur la nécessité d'une consultation médicale pour toute douleur pharyngée fébrile pouvant amener à préciser s'il s'agit d'une pharyngite ou d'une angine et dans ce cas faire un TDR. En s'appuyant sur les données de la littérature, les AINS sont formellement contre-indiqués en cas de varicelle. Par ailleurs, nous déconseillons fermement leur

utilisation dans les infections ORL sévères telles que les adénites, les suppurations péripharyngées (phlegmons périamygdaliens, abcès rétropharyngés, rétrostyliens ou préstyliens), les cellulites cervico-faciales, les mastoïdites, ainsi que dans les sinusites ethmoïdo-frontales. En revanche, dans les infections ORL banales non compliquées (otites moyennes aiguës, rhinopharyngites, angines de l'enfant), ce traitement peut-être utile à titre antalgique en cas de douleur moyenne à intense persistant malgré la prise de paracétamol, en respectant les précautions suivantes: (1) ne pas poursuivre le traitement plus de 72h; (2) suspendre ce traitement dès l'apparition de signes pouvant faire craindre une évolution vers une infection sévère. »

- SFMU : Réponse du Pr Gilles POTEL

« la publication de Lepelletier... l'idée de ce travail était née de la constatation d'une augmentation nationale du nombre d'abcès péri-amygdaliens depuis le début des années 2000, période qui a vu la diminution de la prescription systématique des antibiotiques dans l'angine avec la mise en circulation des tests de diagnostic rapide. L'hypothèse du rôle favorisant des anti-inflammatoires méritait d'être vérifiée. En analyse multivariée, une association entre l'automédication par anti-inflammatoires (principalement non stéroïdiens) et la survenue d'un abcès péri-amygdalien a pu être mise en évidence (OR : 3,5 ; IC95% : 1,29-9,43). Aucune recommandation officielle de notre société n'a jamais été publiée, mais il existe un large consensus professionnel autour de la non utilisation des AINS dans les contextes infectieux, conformément aux recommandations de la plupart des sociétés de pathologie infectieuse à travers le monde. Le rapport des CRPV met surtout en avant le risque en rapport avec les complications cutanées et respiratoires en lien avec l'utilisation abusive des AINS. Il nous semble qu'il convient d'ajouter l'angine à la liste des affections au cours desquelles cette pratique, notamment en auto-médication, devrait être déconseillée.

- SFMG : Réponse du Dr Philippe SZIDON

« Après un premier tour de table sur les questions que vous nous avez posées, nous ne pouvons que partiellement répondre à ces 4 questions. Nous avons relayé cette question sur notre mailing-list en direction de nos membres titulaires. Nous vous ferons remonter une synthèse de l'ensemble de leurs remarques. Quand on connaît la iatrogénie multifocale des AINS, à titre personnel, il me semble que la réponse est dans la question : pourquoi sans ordonnance et devant le comptoir ? »

- SFD : Réponse du Pr O Chosidow

« Il n'y a pas eu de recommandation française concernant la prise en charge de l'érysipèle et des fasciites nécrosantes depuis 2000. Il y a toutefois une volonté de la part de la SPILF et de la SFD (via son centre de preuves) d'établir des recommandations communes ; La situation à risque est la fièvre dans un contexte OTC. Même si on ne peut exclure un biais protopathique concernant AINS et fasciites nécrosantes, il y a des arguments pour penser qu'il y a au moins un risque d'abatardir les signes cutanés des fasciites et donc de retarder le diagnostic, facteur essentiel du pronostic. »

Projets de Recommandations

Projet SPILF/SFD

SFMU : pas de reco mais 'large consensus'

SFORL : reco pharyngites, reco AINS en finalisation

SFP : 2 reco SFP, 1 reco Italian Pediatric Society, NICE, American Academy of Pediatrics

SPLF : mise au point publiée (Voiriot)

denomination	procedure	4.3	4.4	4.8
ADVIL 200 mg, 400 mg , cp,Capsule molle ADVILMED 100 mg ADVILMED ENF ET NOUR 20 mg/1 ml , susp buv, ANTARENE 100 mg , comprimé, ANTARENE 20 mg/ml NOUR ET ENF , susp buv, ANTARENE 200 mg , cp HEMAGENE TAILLEUR 200 mg ,cp IBUPRADOLL 200 mg cp IBUPRADOLL 400 mg cp IBUPROFENE ALMUS 200 mg , cp IBUPROFENE ARROW 200 mg , cp IBUPROFENE ARROW CONSEIL 400 mg , cp IBUPROFENE BIOGARAN 200 mg , cp IBUPROFENE BIOGARAN CONSEIL 200 mg et 400mg , cp IBUPROFENE CRISTERS 200 mg , cp IBUPROFENE EG 200 mg SPEDIFEN 200 et 400mg , cp et sol buv NUROFENFLASH 200 mg , cp NUROFENFEM 400 mg	nationale	-	ME : La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation d'ADVIL 200 mg, comprimé enrobé en cas de varicelle (voir rubrique 4.8).	Effets cutanés Exceptionnellement survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle (voir rubrique 4.4).
ADVILMED 400 mg , cp, ANTARENE 400 mg cp ANTARENE CODEINE 200mg/30mg cp et 400mg/60mg cp BRUFEN 400 mg , cp CRIFENE 400 mg cp IBUPROFENE ACTAVIS 400 mg , cp IBUPRADOLL 400 mg cp IBUPROFENE ALMUS 400 mg , cp IBUPROFENE ARROW 400 mg , cp IBUPROFENE BIOGARAN 400 mg , cp IBUPROFENE CRISTERS 400 mg , cp IBUPROFENE EG 400 mg IBUPROFENE EVOLUGEN 400 mg	nationale	-	-	-
IBUPRADOLL 200 mg , capsule IBUPRADOLL 400 mg , capsule	DCP	-	-	-
NUROFENFLASH 400 mg , poudre sol buv	DCP	-	ME : La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation xxxxxxxx, comprimé enrobé en cas de varicelle.	Infection très rare Une exacerbation d'inflammations associées à une infection (par exemple développement d'une fasciite nécrosante) dans des cas exceptionnels, des infections sévères de la peau et des complications des tissus mous peuvent survenir durant la varicelle.

Référence	Dates	Pays	Schéma	Source de données	Âge	Définition des groupes	Définition de l'exposition	Effectifs	Résultats principaux	Intérêts et limites
Études portant sur les infections cutanées ou sous-cutanées										
(Choo, Donahue, et Platt 1997)	01/07/1990 – 30/09/1994	États-Unis, Nouvelle-Angleterre	Cas-témoins niché dans une cohorte historique	Bases de données du <i>Harvard Pilgrim Health Care</i>	Enfants de moins de 12 ans	<ul style="list-style-type: none"> Cohorte : varicelle incidente sans un autre diagnostic de varicelle dans les 6 mois précédents Cas : fasciites nécrosantes, cellulite ou impetigo dans les 30 jours suivant un diagnostic incident de varicelle Témoins : reste de la cohorte 	Délivrance d'ibuprofène pendant les 180 jours précédant le diagnostic de varicelle	<ul style="list-style-type: none"> 7865 sujets 89 cas, dont 4 exposés 7776 témoins, dont 165 exposés 	<ul style="list-style-type: none"> Association non significative des complications avec l'exposition à l'ibuprofène au cours du mois précédant (RC ajusté = 3,1 ; IC 95 % = 0,1 – 19,7) Association non significative des complications traitée par des antibiotiques systémiques avec l'exposition à l'ibuprofène au cours du mois précédant (RC ajusté = 5,1 ; IC 95 % = 0,1 – 32,5) 	<ul style="list-style-type: none"> Validation des cas après revue des dossiers médicaux par deux investigateurs Données d'exposition enregistrées prospectivement et automatiquement (minimisation du biais de mémorisation) Définition de l'exposition faisant intervenir la délivrance plutôt que la consommation, une fenêtre de temps très longue et n'excluant pas la consommation d'ibuprofène après le développement des complications (biais protopathique potentiel) Automédication non détectable (erreurs de classification potentielles) Manque de puissance Sévérité des complications très différentes
(Zerr et al. 1999)	12/1993 – 06/1995	États-Unis, Seattle	Cas-témoins monocentrique	Bases de données de l'hôpital et consultations chirurgicales	Enfants	<ul style="list-style-type: none"> Cas : fasciites nécrosantes chez des enfants auparavant en bonne santé dans les trois semaines suivant une varicelle primitive Témoins : cellulite, infection cutanées locale et impetigo sévère dans les trois semaines suivant une varicelle primitive Critères d'exclusion : chirurgie récente, immunodéficience ou immunosuppresseur 	Utilisation d'ibuprofène avant l'hospitalisation	<ul style="list-style-type: none"> 19 cas, dont 9 exposés 29 témoins, dont 4 exposés 	<ul style="list-style-type: none"> Association des fasciites nécrosantes avec l'exposition à l'ibuprofène (RC ajusté = 10,2 ; IC 95 % = 1,3 – 79,5) Association non significative des fasciites nécrosantes compliquées d'insuffisance rénale ou de syndrome de choc toxique streptococcique avec l'exposition à 	<ul style="list-style-type: none"> Confirmation histologique quasi systématique Cas et témoins hospitalisés pour complication de varicelle (minimisation du biais de mémorisation), mais interrogatoire jusqu'à un an après l'hospitalisation Fièvre et douleur chez les témoins (minimisation des biais)

(Lesko et al. 2001)	06/1996 – 09/1998	États-Unis	Cas-témoins multicentrique	Services de pédiatrie et médecins non hospitaliers	Enfants de moins de 19 ans	<ul style="list-style-type: none"> • Cas : infections nécrosantes des tissus mous ou autre infection streptococcique du groupe A dans les 2 semaines suivant une varicelle primitive • Témoins : varicelle primitive sans complication avec appariement sur la localisation, sur la pratique médicale et sur le temps • Critères d'exclusion : immunodéficience, stéroïdes systémiques au long court ou contre-indication au paracétamol ou à un AINS 	Utilisation d'analgésiques ou d'antipyrétiques dans les 12 heures à 7 jours précédant la complication	<ul style="list-style-type: none"> • 52 cas (21 cas avec une infection nécrosante des tissus mous, 18 cas avec une infection des tissus mous sans nécrose et 13 cas avec une autre infection streptococcique du groupe A), dont 18 exposés et 1 décès • 172 témoins, dont 36 exposés 	<p>l'ibuprofène (RC ajusté = 16,0 ; IC 95 % = 1,0 – 825,0)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durée des symptômes de complication avant l'hospitalisation plus longue pour les exposés que pour les non-exposés ($p < 0,01$) 	<p>de sélection), avec la même probabilité de consommer un AINS que les cas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Définition de l'exposition n'excluant pas la consommation d'ibuprofène après le développement des complications (biais protopathique potentiel) et tous les témoins et tous les cas sauf deux dans cette situation • Virulence des sérotypes liée à la consommation d'ibuprofène et au risque de complications (biais de prescription potentiel) • Manque de puissance
									<ul style="list-style-type: none"> • Association des infections streptococciques du groupe A toutes confondues avec l'exposition à l'ibuprofène (RC ajusté = 3,9 ; IC 95 % = 1,3 – 12), mais pas avec le paracétamol (RC ajusté = 1,2 ; IC 95 % = 0,50 – 3,0) • Association des infections non nécrosantes des tissus mous avec l'exposition à l'ibuprofène (RC apparié = 4,7 ; IC 95 % = 1,5 – 14) • Association non significative des infections nécrosantes des tissus mous avec l'exposition à l'ibuprofène (RC apparié = 1,3 ; IC 95 % = 0,33 – 5,3) • Association dose-réponse non 	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmation histologique ou microbiologique quasi systématique • Définition de l'exposition incluant les consommations d'AINS avant le développement des complications (minimisation du biais protopathique) et excluant les consommations d'AINS 12 heures avant le développement des complications (minimisation des erreurs de classifications) • Appariements et ajustements (minimisation des facteurs de confusion) • Témoins provenant de la même population source que les cas (minimisation des biais de sélection)

								significative		
								<ul style="list-style-type: none"> • Association des infections streptococciques du groupe A toutes confondues avec l'exposition à l'ibuprofène, seulement en association avec le paracétamol 	<ul style="list-style-type: none"> • Interrogatoire symétrique pour les cas et les témoins appariés (minimisation du biais de mémorisation) • Étude multicentrique avec la participation de 45 pédiatres infectiologues • Sévérité de la fièvre liée à la consommation d'ibuprofène ou de paracétamol et au risque de complications (biais de prescription potentiel), mais ajustement des modèles sur ces variables • Fièvre plus sévère chez les cas (biais de sélection potentiel) 	
(Dubos et al. 2008)	2003	France, Nord	Cas témoins niché dans une cohorte multicentrique	Services de pédiatrie	Enfants de moins de 16 ans	<ul style="list-style-type: none"> • Cohorte : varicelle • Cas : cellulite, fasciite nécrosante, maladie médiée par la toxine staphylococcique ou streptococcique, abcès cutanés, ecthyma, varicelle gangreneuse • Témoins : reste de la cohorte 	Non défini	<ul style="list-style-type: none"> • 159 sujets • 21 cas (15 cas avec une cellulite, 3 cas avec une maladie à toxine épidermolytique staphylococcique, 2 cas avec un abcès, 5 cas avec un ecthyma, 1 cas avec une varicelle gangreneuse et 1 cas avec une scarlatine), dont 13 exposés • 138 témoins, dont 39 exposés 	Association des complications avec l'exposition aux AINS (RC ajusté = 4,8 ; IC 95 % = 1,6 – 14,4)	<ul style="list-style-type: none"> • Exposition non définie • Confirmation microbiologique peu fréquente • Sévérité de la fièvre liée à la consommation d'AINS et au risque de complications (biais de prescription potentiel) • Fièvre plus sévère chez les cas (biais de sélection potentiel) • Analyse secondaire d'une cohorte (Dubos et al. 2007) (facteurs de confusion potentiels), mais bonne complétude des données
(Mikaeloff, Kezouh, et Suissa 2008)	01/01/1994 – 31/12/2005	Royaume-Uni	Cas-témoins niché dans une cohorte historique	<i>General Practice Research Database</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Cohorte varicelle primitive : 10,7 ans en moyenne • Cohorte zona : 60,9 ans 	<ul style="list-style-type: none"> • Cohorte : varicelle primitive ou zona • Cas : cellulite, abcès, fasciite ou nécrose pendant les 2 mois de suivi • Témoins : appariement au sein de la même cohorte sur l'âge, sur la spécialité et sur l'année d'inclusion, avec une durée de suivi au moins aussi longue 	Prescription d'AINS pendant les 3 à 30 jours précédant la complication	<p>Cohorte varicelle primitive :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 140111 sujets • 386 cas (271 cas avec une cellulite, 107 cas avec un abcès, 7 cas avec une fasciite et 1 cas avec une nécrose), dont 12 exposés 	<ul style="list-style-type: none"> • Cohorte varicelle primitive : association des complications avec l'exposition aux AINS (<i>rate ratio</i> ajusté = 4,9 ; IC 95 % = 2,1 – 11,4), mais pas avec le paracétamol (<i>rate ratio</i> ajusté = 1,5 ; IC 95 % = 1,0 – 2,2) 	<ul style="list-style-type: none"> • Définition de l'exposition incluant les consommations d'AINS avant le développement des complications (minimisation du biais protopathique) et excluant les consommations d'AINS

en
moyenn
e

- Critères d'exclusion : insuffisance hépatique chronique, insuffisance rénale chronique ou suivi inférieur à 2 mois

- 2402 témoins, dont 14 exposés
- Ibuprofène dans 85 % des expositions

Cohorte zona :

- 108257 sujets
- 681 cas (514 cas avec une cellulite, 118 cas avec un abcès, 47 cas avec une fasciite et 2 cas avec une nécrose), dont 57 exposés
- 2142 témoins, dont 113 exposés
- Ibuprofène dans 92 % des expositions

- Cohorte zona : association des complications avec l'exposition aux AINS (*rate ratio* ajusté = 1,6 ; IC 95 % = 1,1 – 2,4), mais pas avec le paracétamol (*rate ratio* ajusté = 0,8 ; IC 95 % = 0,6 – 1,0)

- 2 jours avant le développement des complications (minimisation des erreurs de classifications)
- Appariements et ajustements (minimisation des facteurs de confusion), en particulier sur les maladies infectieuses et sur les anti-infectieux
- Appariement (minimisation des biais de sélection)
- Utilisation de la *General Practice Research Database* (représentativité et puissance), mais données de prescription plutôt que de consommation
- Données d'exposition enregistrées prospectivement et automatiquement (minimisation du biais de mémorisation)
- Consommation d'ibuprofène lié à la varicelle et au zona (biais de prescription potentiel), mais probablement faible influence compte tenu des résultats du paracétamol
- Automédication non détectable (erreurs de classification potentielles), mais probablement peu fréquente en raison des symptômes de la varicelle et du zona qui motivent la majorité des sujets à consulter
- Sous-déclaration des complications en cas d'hospitalisation, mais

Études portant sur les infections pleuropulmonaires

(Byington et al. 2002)	01/07/1993 – 01//07/1999	États-Unis, Salt Lake City	Cas-témoin monocentrique	Bases de données de l'hôpital	Enfants de moins de 19 ans	<ul style="list-style-type: none"> • Cas : pneumonie communautaire avec empyème • Témoins : pneumonie communautaire sans empyème • Critères d'exclusion : pneumonie virale, pneumonie d'inhalation, pneumonie nosocomiale, pneumonie associée à une fibrose kystique ou pneumonie congénitale 	Utilisation d'ibuprofène avant l'hospitalisation	<ul style="list-style-type: none"> • 153 cas, dont 118 exposés • 387 témoins, dont 166 exposés 	Association des empyèmes avec l'exposition à l'ibuprofène (RC ajusté = 4,0 ; IC 95 % = 2,5 – 6,5)	<ul style="list-style-type: none"> • Validation des cas et des témoins après revue des dossiers médicaux et confirmation microbiologique fréquente • Définition de l'exposition n'excluant pas la consommation d'ibuprofène après le développement des complications (biais protopathique potentiel) • Sévérité de la fièvre liée à la consommation d'AINS et au risque de complications (biais de prescription potentiel) • Fièvre plus longue et douleur plus fréquente chez les cas (biais de sélection potentiel) • Virulence des sérotypes liée à la consommation d'ibuprofène et au risque de complications (biais de prescription potentiel), avec <i>Streptococcus pneumoniae</i> de serotype 1 plus fréquent chez les cas
(François et al. 2010)	01/01/1995 – 31/12/2003	France, Isère	Cas-témoin multicentrique	Bases de données des hôpitaux	Enfants de 28 jours à 15 ans	<ul style="list-style-type: none"> • Cas : pneumonie communautaire avec épanchement pleural, abcès pulmonaire ou cavitation pendant l'hospitalisation • Témoins : pneumonie communautaire sans épanchement pleural, sans abcès et sans cavitation pendant l'hospitalisation • Critères d'exclusion : pneumonie nosocomiale ou infection des voies respiratoires inférieures secondaire à un asthme, une 	Utilisation d'AINS avant l'hospitalisation	<ul style="list-style-type: none"> • 90 cas (70 cas avec un empyème pleural, 13 cas avec un empyème pleural et un abcès pulmonaire et 7 cas avec un abcès pulmonaire sans atteinte pleurale), dont 33 exposés et 2 décès • 677 témoins, dont 97 exposés 	<ul style="list-style-type: none"> • Association des complications avec l'exposition à l'ibuprofène (RC ajusté = 2,57 ; IC 95 % = 1,51 – 4,35), mais pas avec l'aspirine, les corticoïdes, l'acide niflumique, le kétoprofène ou l'acide tiaprofénique • Corrélation écologique entre les pneumonies 	<ul style="list-style-type: none"> • Validation des cas et des témoins après revue des dossiers médicaux par deux investigateurs • Définition de l'exposition n'excluant pas la consommation d'AINS après le développement des complications (biais protopathique potentiel), mais

						bronchiolite, une maladie cardiaque grave, une maladie neurologique grave, un trouble de la déglutition, une drépanocytose, une immunodéficience ou une inhalation d'un corps étranger			avec complication et les ventes d'ibuprofène pédiatrique (r = 0,94)	probablement faible influence compte tenu des résultats des autres AINS <ul style="list-style-type: none"> • Confirmation microbiologiques peu fréquente • Fièvre plus longue chez les cas (biais de sélection potentiel), mais probablement faible influence compte tenu des résultats des autres AINS
(Voiriot et al. 2011)	11/2002 – 11/2006	France, Paris	Cohorte monocentrique	Unité de soins intensifs	Adultes de 52 ans en moyenne	<ul style="list-style-type: none"> • Cohorte : pneumonie communautaire • Évènements : bactériémie, empyème, empyème pleural ou cavitation pulmonaire présent dans les 24 heures suivant l'hospitalisation ou survenant plus tard • Critères d'exclusion : bronchopneumopathie chronique obstructive grave, fibrose kystique, trachéostomie, cirrhose, tumeur maligne solide ou hématologique, neutropénie, drépanocytose, syndrome d'immunodéficience acquise, pneumonie d'inhalation, AINS au long court ou stéroïdes à 20 mg ou plus d'équivalent de prednisone par jour pendant plus de 2 semaines 	Prise orale d'AINS sur prescription ou en automédication dans les 10 jours précédant l'hospitalisation	<ul style="list-style-type: none"> • 32 sujets exposés, dont 12 sujets avec un empyème pleural ou une cavitation pulmonaire et 1 décès • 58 sujets non-exposés, dont 4 sujets avec un empyème pleural ou une cavitation pulmonaire et 3 décès 	<ul style="list-style-type: none"> • Association des empyèmes pleuraux et des cavitations pulmonaires avec l'exposition aux AINS (RC ajusté = 8,1 ; IC 95 % = 2,3 – 28) • Association des bactériémies et des empyèmes avec l'exposition aux AINS, seulement en l'absence d'antibiotiques avant l'hospitalisation (RC ajusté = 3,8 ; IC 95% = 1,2 – 11,9) • Durée des symptômes de pneumonie avant l'hospitalisation ou l'admission en unité de soin intensif plus longue pour les exposés que pour les non-exposés 	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmation microbiologique fréquente • Définition de l'exposition n'excluant pas la consommation d'AINS après le développement des complications (biais protopathique potentiel) • Présentation initiale moins sévère chez les exposés (biais de sélection potentiel) • Manque de puissance
(Messika et al. 2014)	12/1997 – 2009	France, Paris	Cohorte historique monocentrique	Bases de données de l'unité de soins intensifs et du laboratoire de microbiologie	Adultes de 57,5 ans en moyenne	<ul style="list-style-type: none"> • Cohorte : pneumonie à pneumocoque • Évènement : complications pleuropulmonaires • Critères d'exclusion : pneumonie nosocomiale, pneumonie d'inhalation, CAP non due à <i>Streptococcus pneumoniae</i>, infection à <i>Streptococcus pneumoniae</i> extrapulmonaire, AINS au long court, dont l'acide salicylique à dose anti- 	Utilisation d'AINS sur prescription ou en automédication avant l'hospitalisation	<ul style="list-style-type: none"> • 20 sujets exposés, dont 10 sujets avec complication pleuropulmonaire et 1 décès • 86 sujets non-exposés, dont 12 sujets avec complication pleuropulmonaire et 19 décès 	<ul style="list-style-type: none"> • Association des complications pleuropulmonaires avec l'exposition aux AINS (RC ajusté = 4,04 ; IC 95 % = 1,06 – 15,44) • Délai entre les premiers symptômes de pneumonie ou la première consultation et l'antibiothérapie 	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmation microbiologique systématique • Définition de l'exposition n'excluant pas la consommation d'AINS après le développement des complications (biais protopathique potentiel)

						inflammatoire ou données importantes manquantes			plus long pour les exposés que pour les non-exposés (p = 0,001 et p < 0,0001)	<ul style="list-style-type: none"> • Présentation initiale plus sévère chez les exposés (biais de sélection potentiel) • Complications pleuropulmonaires non définies
(Elemraid et al. 2015)	10/2009 – 03/2011	Angleterre, Nord-Est	Cas-témoins niché dans une cohorte multicentrique	Services de pédiatrie	Enfants de moins de 16 ans	<ul style="list-style-type: none"> • Cohorte : pneumonie communautaire • Cas : pneumonie communautaire avec empyème • Témoins : pneumonie communautaire sans empyème • Critères d'exclusion : bronchiolite, hospitalisation dans les 3 semaines précédentes ou radiographie pulmonaire normale 	Utilisation d'ibuprofène avant l'hospitalisation	<ul style="list-style-type: none"> • 160 sujets (31 % d'étiologie virale, 17,5 % d'étiologie bactérienne et 12,5 % d'étiologie mixte) • 40 cas, dont 32 exposés • 120 témoins, dont 55 exposés 	Association des empyèmes avec l'exposition à l'ibuprofène (82 % versus 48,2 % ; RC ajusté = 1,94 ; intervalle crédible à 97,5 % = 0,80 – 3,18)	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmation microbiologique fréquente • Définition de l'exposition n'excluant pas la consommation d'ibuprofène après le développement des complications (biais protopathique potentiel)
(Le Bourgeois et al. 2016)	09/2006 – 06/2009	France	Cas-témoin multicentrique	Services de pédiatrie et médecins non hospitaliers	Enfants de 3 mois à 15 ans	<ul style="list-style-type: none"> • Cas : empyème précédé d'un diagnostic d'infection virale aiguë dans les 15 avant la première ponction pleurale • Témoins : infection virale aiguë avec appariement sur le médecin, l'âge et le temps • Critères d'exclusion : maladies respiratoires chroniques, immunodéficience, cancers, les maladies du collagène vasculaires, drépanocytose, cardiopathies congénitales, hémophilie, insuffisance cardiaque, corticoïdes ou immunosuppresseurs au cours du mois précédant, intolérance aux AINS ou au paracétamol, moins de 24 heures d'apyrèse entre l'infection virale et le diagnostic d'empyème ou moins de 72 heures entre l'infection virale et le diagnostic d'empyème 	Utilisation d'AINS sur prescription ou en automédication entre les premiers symptômes de l'infection virale et le diagnostic de la complication ou pendant la fenêtre correspondante pour les témoins	<ul style="list-style-type: none"> • 83 cas, dont 32 exposés à l'ibuprofène • 83 témoins, dont 21 exposés à l'ibuprofène et 1 exposé au kétoprofène 	<ul style="list-style-type: none"> • Association des empyèmes avec l'exposition à l'ibuprofène dans les 72 heures après l'infection virale et au moins 1 jour (RC ajusté = 2,79 ; IC 95 % = 1,40 – 5,58), mais pas avec le paracétamol (RC conditionnel = 1,53 ; IC 95 % = 0,83 – 2,82) • Association inverse des empyèmes avec l'exposition aux antibiotiques dans les 72 heures après l'infection virale et au moins 6 jours (RC ajusté = 0,32 ; IC 95 % = 0,11 – 0,97) 	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmation microbiologique quasi systématique • Définition de l'exposition incluant les consommations d'AINS avant le diagnostic des complications (minimisation du biais protopathique) et critères temporels stricts • Appariements (minimisation des facteurs de confusion)
(Basille et al. 2017)	02/2013 – 02/2015	France, Amiens	Cas-témoins niché dans une cohorte monocentrique	Services hospitaliers	Adultes de 64,8 ans en moyenne	<ul style="list-style-type: none"> • Cohorte : pneumonie communautaire • Cas : pneumonie communautaire avec épanchement pleural ou abcès pulmonaire • Témoins : pneumonie communautaire sans 	Utilisation d'AINS sur prescription ou en automédication entre les premiers symptômes de la pneumonie communautaire et	<ul style="list-style-type: none"> • 221 sujets • 40 cas (24 cas avec une complication pleurale, 8 cas avec un abcès pulmonaires et 8 cas avec une 	<ul style="list-style-type: none"> • Association des complications avec l'exposition à l'ibuprofène (RC ajusté = 2,57; IC 95 % = 1,02 – 6,64) • Association des 	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmation microbiologique fréquente • Définition de l'exposition n'excluant pas la consommation

						complication	l'hospitalisation	complication pleurale et un abcès pulmonaires), dont 8 exposés et 3 décès	complications développées pendant l'hospitalisation avec l'exposition à l'ibuprofène (RC = 4,69; IC 95 % = 1,45 – 15,18)	d'AINS après le développement des complications (biais protopathique potentiel)
						<ul style="list-style-type: none"> • Critères d'exclusion : immunodéficience, immunomodulateurs, dont les stéroïdes à plus de 20 mg d'équivalent de prednisonne par jour pendant plus de 2 semaines ou chimiothérapie 		<ul style="list-style-type: none"> • 181 témoins, dont 16 exposés et 16 décès 	<ul style="list-style-type: none"> • Délai entre les premiers symptômes et l'initiation d'antibiothérapie plus long (+ 3,3 jours en moyenne) et incidence plus élevée des complications pleuropulmonaires (33,3 % versus 16,2 %, p=0,048) chez les sujets exposés 	<ul style="list-style-type: none"> • Antibiothérapie ou hospitalisation plus tardive chez les cas (biais de sélection potentiel) et pas d'ajustement des variables • Manque de variables d'ajustement
(Kotsiou et al. 2017)	03/2015 – 01/2016	Grèce	Etude prospective monocentrique observationnelle		Adultes		Utilisation d'AINS dans les 15 jours précédents	<ul style="list-style-type: none"> • 36 sujets exposés • 21 sujets non exposés 	<ul style="list-style-type: none"> • L'utilisation d'AINS de plus de 6 jours était associée à une hospitalisation prolongée 	
(Krenke et al. 2018)	02/2012 – 03/2014	Pologne, Varsovie	Cas-témoins niché dans une cohorte monocentrique	Services de pédiatrie	Enfants de 2 mois à 17 ans	<ul style="list-style-type: none"> • Cohorte : pneumonie communautaire • Cas : pneumonie communautaire avec épanchement pleural, empyème pleural, pneumonie nécrosante, ou abcès pulmonaire • Témoins : pneumonie communautaire sans complication • Critères d'exclusion : pneumonie nosocomiale, maladies pulmonaires chroniques, risque accru d'inhalation ou immunodéficience 	Utilisation d'AINS avant l'hospitalisation	<ul style="list-style-type: none"> • 203 sujets • 62 cas (52 cas avec un épanchement pleural ou un empyème pleural, 6 cas avec une pneumonie nécrosante et un épanchement pleural ou un empyème pleural et 4 cas avec un abcès pulmonaire), dont 57 exposés • 141 témoins, dont 109 exposés 	<ul style="list-style-type: none"> • Association des complications avec l'exposition à l'ibuprofène (RC ajusté = 5,06 ; IC 95 % = 1,47 – 17,35 ou RC ajusté = 3,27 ; IC 95 % = 1,11 – 9,65 selon les variables d'ajustement) • Association des complications avec l'exposition à l'ibuprofène à des doses supérieures à la médiane (RC brut = 2,54 ; IC 95 % = 1,31 – 4,94) • Dose totale cumulée d'ibuprofène plus élevée chez les cas (108,5 mg/kg versus 46,2 mg/kg) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ajustements (minimisation des facteurs de confusion), en particulier sur un score de propension • Définition de l'exposition n'excluant pas la consommation d'AINS après le développement des complications (biais protopathique potentiel) • Absence de confirmation microbiologique • Fièvre plus longue et douleur plus fréquente chez les cas (biais de sélection potentiel)

Autres études

(Factor et al. 1997 – 1999)	Etats-Unis	Cas-témoins	Base	Moins de	<ul style="list-style-type: none"> • Cas : 38 patients < 18 ans atteints 	Exposition à un AINS	<ul style="list-style-type: none"> • 38 cas 	<ul style="list-style-type: none"> • En analyse multivariée 	<ul style="list-style-type: none"> • Biais de mémorisation
-----------------------------	------------	-------------	------	----------	--	----------------------	--	--	---

al. 2005)				populationnelle	18 ans	d'ISA • Témoins : 78 sujets sains < 18 ans appariés sur l'âge, le CP, le statut socio-économique	soit chronique, soit récente dans les 15 jours précédant la date index (date d'hospitalisation) évaluée par interrogatoire téléphonique à distance de l'évènement	• 78 témoins	par régression logistique, l'utilisation récente d'un AINS est associée de façon indépendante aux infections invasives à streptocoque hémolytique du groupe A (ORa : 10.64 [2.08-54.61])	en raison des conditions de l'interrogatoire
(Lamagni et al. 2009)	2003 – 2004	Royaume-Unis	Etude rétrospective populationnelle non comparative	Etude populationnelle		• 3 775 patients atteints			<ul style="list-style-type: none"> • Incidence des infections à S. pyogenes 3,3/100 000 • Infections de la peau et des tissus mous 42% dont FN 5%, infections respiratoires 17% • Choc streptococcique 8% dont 28% • compliquant une FN • Les patients FN exposés aux AINS ont présentés plus souvent un choc septique que les non exposés (22% vs 8% p<0.001) • L'analyse multivariée retrouve l'exposition aux AINS comme facteur de risque d'un choc toxique OR : 3 [1.3-6.93] 	<ul style="list-style-type: none"> • Caractère rétrospectif • Information recueillie par questionnaire auprès des patients biais de mémorisation ? • Nature, modalités et durée de l'exposition non précisée
(Legras et al. 2009)			Etude multicentrique cas-témoins	Unités de réanimation		<ul style="list-style-type: none"> • Cas : 152 patients atteints de choc septique ou de sepsis sévère • Témoins 152 patients, porteurs d'infection bactérienne moins sévères, appariés sur l'âge, la présence d'un diabète et le site de l'infection 	Exposition à un AINS ou à l'aspirine > 350 mg/j entre les 2 jours précédant les premiers signes d'infection et le choc	<ul style="list-style-type: none"> • 152 cas • 152 témoins 	<ul style="list-style-type: none"> • Prise aiguë d'AINS chez 20% des cas vs 16% des témoins OR : 1.4 [0.69-2.92] • Le délai entre apparition des premiers signes cliniques et le début de l'antibiothérapie est plus long chez les sujets exposés aux AINS (6 j [3-7] vs 3j [2-3]) • Mortalité identique chez les cas et les témoins (27% vs 23%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Prise en compte de tout type de sites infectieux ou de germes • Contrôle du biais protopathique

(Nicot et al. 2014)	04/2006 – 10/2006	France, Lille	Etude de Cohorte	Service d'urgence stomatologique et maxillofaciale	Admission pour cellulite cervicofaciale d'origine dentaire	Utilisation d'AINS avant l'hospitalisation	<ul style="list-style-type: none">• 141 sujets exposés• 126 sujets non exposés	<ul style="list-style-type: none">• Ni l'exposition à un AI (OR 5.99 [0.71-50.88]), ni l'état dentaire, ni l'abus d'alcool ou de tabac n'est identifié comme un facteur de risque indépendant de lymphangite cervicale• Le groupe exposé à un AI était plus exposé à une antibiothérapie avant l'admission (62.4% vs 42.8%, p=0.001)
---------------------	-------------------	---------------	------------------	--	--	--	---	---

Signal européen

ibuprofène en traitement symptomatique de la fièvre et la douleur non rhumatologique = Infection invasive de la peau et des tissus mous à *Streptocoque Pyogenes*

Points clé :

- Gravité : oui
- Evidence : 129 cas graves d'infections bactérienne grave de la peau et des tissus mous (dermohypodermite et fasciite nécrosante) et 38 cas de sepsis sévère ont été notifiés en France chez des patients sans déficit immunitaire (congénital ou acquis) ayant été exposés à l'ibuprofène dans les jours précédents l'hospitalisation depuis 2000 ; Il existe un signal avec l'ibuprofène en France pour les EI « cellulite », « dermohypodermite », « fasciite nécrosante », « Sepsis », « Sepsis streptococcique » et « Sepsis à pneumocoque », en Europe pour les EI « Cellulitis » « Dermo-hypodermis », « Necrotising fasciitis », « Toxic shock syndrome streptococcal », « Streptococcal Sepsis » « Streptococcal Infection » et en international (Vigilyze) pour les EI « Dermo-hypodermis », « Necrotising fasciitis » et « Toxic shock syndrome streptococcal » ; 5 études épidémiologiques en faveur d'un lien entre l'exposition à l'ibuprofène (ou un AINS) et la survenue d'une infection invasive grave de la peau et des tissus mous.
- Exposition : *attente données ANSM*

Contexte

La dermohypodermite bactérienne nécrosante (DHBN) et la fasciite nécrosante (FN) sont des infections bactériennes invasives de la peau et des tissus mous. Ces infections graves sont fréquemment monomicrobiennes, le plus souvent à *Streptococcus pyogenes* (SP). La complication la plus redoutable de la FN est le syndrome du choc toxique streptococcique associé à un taux de mortalité élevé. La pénétration cutanée de *S Pyogenes* peut survenir à la suite d'un traumatisme mineur, d'une piqure d'insecte, d'une incision chirurgicale, d'une infection dentaire, des lésions de la varicelle ou d'une contusion. Certains cas de FN se produisent en l'absence de tout traumatisme apparent.

En France, l'incidence des infections invasives à *Streptococcus pyogenes* augmente régulièrement depuis 2001. De 1,2 cas/ 100 000 en 2001, elle est passée à 2,8 cas /100 000 ($p < 10^{-3}$) en 2017 (source EPIBAC). Cette augmentation a également été observée en Europe et dans le continent Nord Américain où une résurgence a été constatée ces dix dernières années, associée à une mortalité due aux syndromes de choc toxique et aux FN. En Europe, l'incidence des FN est estimée à 1/100 000 hab [1].

Les spécialités orales d'ibuprofène dosées à 100 mg, 200 mg ou 400 mg et les solutions buvables (à PMF ou non) sont indiquées, en fonction de la présentation, chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson à partir de 3 mois dans le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires et courbatures.

En France, un traitement symptomatique ambulatoire par ibuprofène, est pris en automédication ou prescrit en cas de fièvre, de réaction locale d'allure inflammatoire (réaction post vaccinale, piqure d'insecte), de douleurs secondaires à un abcès dentaire et de douleurs musculaires. Or, l'exposition à un AINS a été impliquée dans la survenue d'infections cutanées nécrosantes graves à streptocoques. Les AINS altèreraient la fonction lymphocytaire et la diminution des symptômes et des signes d'inflammation conduirait à retarder le diagnostic et la prise en charge, en particulier chez les patients présentant des symptômes non spécifiques à un stade précoce.

Chez l'enfant, plusieurs études épidémiologiques montrent que la prise d'un AINS en cas de varicelle ou pour les 1^{ers} signes d'une infection bactérienne à *S Pyogenes* est un facteur de risque indépendant d'infection invasive [2,3].

Description du signal

Niveau de connaissance sur le signal (produit ou classe thérapeutique similaire) ou signal apparenté

- o dans l'information produit

OUI lister les spécialités pour lesquelles il existe une mise en garde en 4.4 et une information en 4.8 sur le risque d'infection cutanée grave de la peau et des tissus mous

- dans le PGR
?
- discussion préalable dans le PSUR ou tout autre procédure réglementaire
?

□ **Niveau de preuve en tenant compte**

- **Le nombre et la description des cas (cf stratégie de requête)**

Entre 2000 et 2018, 129 cas graves d'infections bactérienne de la peau et des tissus mous et 38 cas de sepsis sévère ont été notifiés en France chez des patients sans déficit immunitaire (congénital ou acquis) ayant pris de l'ibuprofène dans les jours précédents l'hospitalisation. Les infections bactériennes de la peau et des tissus mous étaient 106 cas graves de dermohypodermite bactérienne nécrosante (DHDN ou cellulite) et 23 cas de fasciite nécrosante (FN) (dont 8 compliquées de sepsis). Les motifs de prise ou de prescription les plus fréquents étaient chez l'enfant : la varicelle (57%), une réaction locale (post vaccin, piqure d'insecte) (28%) ou une fièvre (15%) pour les infections de la peau et des tissus mous et la varicelle (33%), la fièvre (27%) ou une pathologie ORL (27%) en cas de sepsis. Chez l'adulte, il s'agissait d'un abcès ou d'une douleur dentaire, d'une réaction locale (post vaccin ou piqure insecte) et des douleurs musculaires pour les infections de la peau et des tissus mous et une pathologie ORL, une toux fébrile ou un sd grippal en cas de sepsis. Les formes graves d'infection de la peau ou des tissus mous sont survenues alors qu'une antibiothérapie avait été associée à l'ibuprofène dans 16% des cellulites soit en même temps, soit peu après (mais avant l'hospitalisation). Une antibiothérapie était associée à l'ibuprofène dans 15% des cas de sepsis. Les infections bactériennes de la peau et des tissus mous sont survenues pour moitié chez des enfants (76/129), souvent jeunes (34% de nourrissons), et chez des adultes sans facteur de risque, également jeunes (âge médian 46 ans). Les sepsis concernaient également pour moitié des enfants (19/38), souvent jeunes (36% de nourrissons), et des adultes également jeunes (âge médian 53 ans). Dans les FN, le germe en cause est presque exclusivement le *Streptocoque pyogenes* (87%), germe également en cause dans plus de la moitié des cas de sepsis (59%). Le taux de décès est très élevé pour les sepsis (45%) et les FN (18%), plus faible pour les cellulites (3%). Le taux de séquelle est également important (15% pour les sepsis et 41% pour les FN).

- **Le nombre de cas rapporté à l'exposition**

A faire des que données disponibles

- **L'évaluation critique des cas (chronologie, dé/rechallenge, facteurs confondants, autres explications non médicamenteuses, cf. imputabilité)**

Les motifs de prise ou de prescription de l'ibuprofène étant la fièvre, une symptomatologie cutanée (réaction locale) ou des lésions cutanées fébriles comme dans la varicelle, l'hypothèse est que l'infection bactérienne cutanée (en particulier à *S Pyogenes*) avait débuté avant l'exposition à l'ibuprofène ou et que l'administration de l'AINS a contribué à l'évolution vers une forme invasive d'infection. Le durée médiane de traitement par AINS avant l'hospitalisation pour l'aggravation des manifestations est de 3 jours pour l'ibuprofène en cas d'infection cutanée ou des tissus mous et de 2 jours en cas de sepsis. Ce délai est compatible avec le rôle favorisant de l'AINS. Cet effet favorisant pourrait s'expliquer par un allongement du délai de prise en charge du patient, l'AINS masquant les signes de gravité, mais la courte durée de traitement ne plaide pas pour cette hypothèse. La seconde hypothèse est un effet immunologique propre de l'AINS favorisant une extension de l'infection bactérienne à *S Pyogenes*, ce qui est compatible avec la courte durée de traitement. L'explication alternative est l'évolution naturelle de l'infection bactérienne vers une forme grave, en particulier en l'absence d'antibiothérapie. Seules les études épidémiologiques permettent de s'affranchir de cette hypothèse (cf § suivants). Cependant, les patients étaient jeunes et sans faveur de risque, et chez certains une antibiothérapie était associée avant l'hospitalisation.

- **La qualité des données fournies et leur niveau d'informativité**

Seuls les cas graves suffisamment documentés portant sur une infection invasive de la peau ou des tissus mous ayant nécessité une hospitalisation ou un sepsis ont été retenus. Ainsi, le germe en cause est cité dans 65% des cas de FN et 84% des cas de sepsis.

- **L'utilisation de critères d'évaluation spécifique pour une problématique connue si disponible (ex : SCAR, LEMP,...)**

NA

- **L'effet dose**

Pour tous les cas l'ibuprofène a été utilisé à la posologie adaptée pour le traitement symptomatique de la fièvre ou de la douleur. Un effet dose n'a pas pu être recherché.

- **La plausibilité biologique ou pharmacologique (mécanisme à discuter)**

Deux hypothèses mécanistiques peuvent concourir à l'évolution invasive observée chez les patients ayant une infection de la peau ou des tissus mous à *S Pyogenes* lorsqu'ils sont exposés à un AINS. La première hypothèse est d'ordre temporel. En abolissant les symptômes d'alarme de l'inflammation (fièvre, douleur, œdème), les AINS retarderaient le diagnostic clinique d'infection et par conséquent la prise en charge thérapeutique adaptée, en particulier l'initiation d'une antibiothérapie dans les meilleurs délais. Pour quelques cas, l'observation d'un délai allongé entre les premiers symptômes infectieux et l'admission à l'hôpital soutient cette hypothèse. La seconde hypothèse est d'ordre immunologique. Les effets immunomodulateurs des AINS, qui altèrent le recrutement des polynucléaires neutrophiles au site de l'infection, perturbent leurs principales fonctions intrinsèques et limitent la clairance bactérienne, semblent favoriser l'extension locorégionale de l'infection, en particulier à *S Pyogenes* en dépit de l'administration d'une antibiothérapie adaptée. De plus, en perturbant le switch COX-2-induit des médiateurs lipidiques, les AINS pourraient contribuer à la pérennisation du processus inflammatoire locorégional. La surreprésentation des patients ayant une infection bactérienne secondaire à *S Pyogenes* pourrait s'expliquer par un effet spécifique des AINS (en particulier de l'ibuprofène) sur les streptocoques (cf études expérimentales). Les dernières données expérimentales suggèrent que les AINS non sélectifs retardent la régénération musculaire, augmentent la susceptibilité aux infections à *Streptocoque Pyogenes* (SP) après une lésion et accélèrent considérablement la progression des infections à SP dans les infections des tissus mous. Une exposition même courte peut réduire l'efficacité des antibiotiques. Une des hypothèses est que 24 à 48 heures après une lésion aiguë, les myoblastes en régénération expriment au maximum la vimentine à leur surface. En cas de présence d'un SP sur le site, ce germe s'attache spécifiquement à la vimentine. Le retard induit par les AINS dans la régénération musculaire et l'immunosuppression cellulaire qu'ils entraînent augmenterait davantage la liaison au SP et faciliterait la prolifération bactérienne. Une fois établis, les organismes en prolifération libèrent de puissantes cytolysines, provoquant de nouvelles lésions des cellules musculaires et rendant la vimentine intracellulaire accessible pour amplifier l'interaction SP/ muscle. Le moment de l'administration de l'AINS par rapport au stade de réparation musculaire est d'une importance fondamentale dans ce scénario et influence probablement le résultat de l'interaction hôte / agent pathogène. Ce processus revêt une importance clinique significative et pourrait changer le paradigme actuel de la gestion de la douleur dans une multitude de contextes et éviter les conséquences dévastatrices d'une infection grave par le SP.

- **Les données de disproportionnalité (eRMR, DAS,...)**

Dans les données de disproportionnalité françaises il existe un signal avec l'ibuprofène pour les EI « cellulite », « dermohypodermite », « fasciite nécrosante », « Sepsis », « Sepsis streptococcique » et « Sepsis à pneumocoque ».

Dans les données de disproportionnalité internationales (Vigilyze), il existe un signal avec l'ibuprofène pour les EI « Dermo-hypodermitis », « Necrotising fasciitis » et « Toxic shock syndrome streptococcal ».

□ **Pertinence clinique et contexte**

- **Gravité et sévérité**

La DHDN et la FN sont des urgences médico-chirurgicales. La mortalité des FN, qui nécessitent une prise en charge en réanimation est comprise entre 20 et 40% et celle des sepsis est encore plus élevée.

Depuis 2000, 129 cas graves d'infections de la peau et des tissus mous et 38 cas de sepsis sévère ont été notifiés en France au décours de la prise d'ibuprofène. Tous les patients ont été hospitalisés dont un grand nombre en réanimation (les FN et les sepsis). Vingt des 38 patients ayant un sepsis (soit 52%), 4 de ceux ayant une FN (soit 17%) et 7 de ceux ayant une cellulite (2%) sont décédés. Le taux de séquelles (41%) est élevé en cas de FN.

○ **L'évolution et réversibilité de l'effet**

La DHDN et la FN sont des pathologies bactériennes aiguës réversibles, mais la FN est fréquemment compliquée de décès (par choc) ou de séquelle (amputation, délabrement cutané et musculaire).

○ **Caractérisation du risque : ex : sévérité, durée, évolution, incidence, prise en charge, facteurs de risque**

Dans les cas retenus, aucun des patients n'avait d'immunodépression (inné ou acquise). Cependant, lorsque l'indication est connue, la moitié des enfants ayant développé une infection invasive grave de la peau ou des tissus mous et le tiers de ceux ayant développé un sepsis avaient reçu l'ibuprofène dans lors d'une varicelle, alors qu'il s'agit d'un facteur de risque connu d'infection invasive à *S Pyogenes*. Par ailleurs, 6 des 19 adultes ayant eu un sepsis avaient un facteur de risque d'infection.

○ **Interactions (médicament, aliments, plantes,...)**

NA

○ **Population à risque (pédiatrie, grossesse, gériatrie, facteurs de risque préexistants)**

La moitié des cas d'infection invasive grave de la peau ou des tissus mous (76/129) et la moitié des cas de sepsis (19/38) concernent des enfants. Ces derniers sont souvent jeunes (34% de nourrissons) et n'ont pas de facteur de risque. Sur ces 95 enfants, 10 sont décédés et 5 ont eu des séquelles. Un tiers des décès pédiatriques faisaient suite à une prescription pour varicelle.

○ **Schéma d'utilisation : surdosage, abus, mésusage, hors AMM, erreurs médicamenteuses, produits falsifiés.**

La prise d'ibuprofène est conforme à l' AMM dans la prise en charge de la fièvre. Il s'agit d'un traitement symptomatique dans le cadre d'une automédication ou d'une prescription médicale quelques fois associée à la prescription d'une antibiothérapie. Cependant, ces complications surviennent alors que l'ibuprofène est utilisé pour des manifestations cutanées d'aspect inflammatoire (réaction locale, piqure d'insecte,...) alors qu'aucune donnée scientifique ne soutient cet usage et qu'aucune société savante française ni européenne ne le recommande.

□ **Autres sources d'informations utiles**

- Données de la littérature incluant les substances de la même classe
- Données épidémiologiques sur l'effet indésirable

Les études pharmacoépidémiologiques publiées par des équipes françaises et également étrangères suggèrent une association entre **exposition à un AINS et une augmentation du risque d'infections nécosantes sévères des tissus mous dans la varicelle avec une estimation du risque compris entre 3,9 et 10,2 selon les études** (Choo et al, 1997 ; Lesko et al, 2001, Zerr et al, 1999, Dubos et al 2008). Ce risque est également retrouvé dans une étude cas-témoin nichée dans une cohorte de patients atteints de varicelle, identifiée dans la base GPRD (taux de complications associées aux AINS augmentés significativement avec un risque de 4,9 (IC95% 2,1-11,4). Cette même étude soulignait pour la première fois, dans la cohorte de patients atteint de zona, que la prescription d'AINS était associée également à une augmentation de ce risque (1,6 – IC 1,1-2,4) (Mikaeloff et al, 2008).

- Discussion sur l'impact de la pathologie sous-jacente sur la survenue du risque
- Données expérimentales et/ou non clinique

Concernant l'effet éventuel des AINS sur les streptocoques, un premier travail fondamental réalisé en 2006 montra qu'une lésion musculaire (traumatisme mineur non pénétrant, sans porte d'entrée) entraînait la production de vimentine (protéine du cytosquelette) qui agit comme médiateur de l'adhésion locale des streptocoques. L'expression moléculaire de la vimentine débute 12h après la survenue d'une lésion musculaire et est maximale 48 heures après (Bryant et al, 2006). Cette étude réalisée *in vitro* a été confirmée *in vivo*, dans un modèle murin de lésion musculaire confirmant le rôle de la vimentine comme « ligand » de la diffusion des streptocoques et la quantité de SGA était 22 fois plus importante sur le muscle lésé après prise d'AINS (Hamilton et al, 2008 ; Bryant et al, 2015)

L'étude de **Weng et al (2011)** a porté sur des souris inoculées avec 10^8 CFU de *Streptococcus pyogenes* par voie intramusculaire et traitées par 50 mg/kg/jour d'ibuprofène par voie orale. Les groupes comparés étaient constitués de 14 souris inoculées et traitées par ibuprofène en 3 doses pendant 7 jours et 12 souris inoculées et traitées par du sérum physiologique. Les résultats principaux **étaient une mortalité plus élevée chez les souris traitées par ibuprofène à 10 jours** ($p < 0,001$, Figure 3), **une infiltration de macrophages et lésions tissulaires plus sévères chez les souris traitées par ibuprofène** et des **concentrations tissulaires d'IL-6 et TNF- α plus élevées** chez les souris traitées par ibuprofène ($p = 0,0001$ et $p = 0,001$).

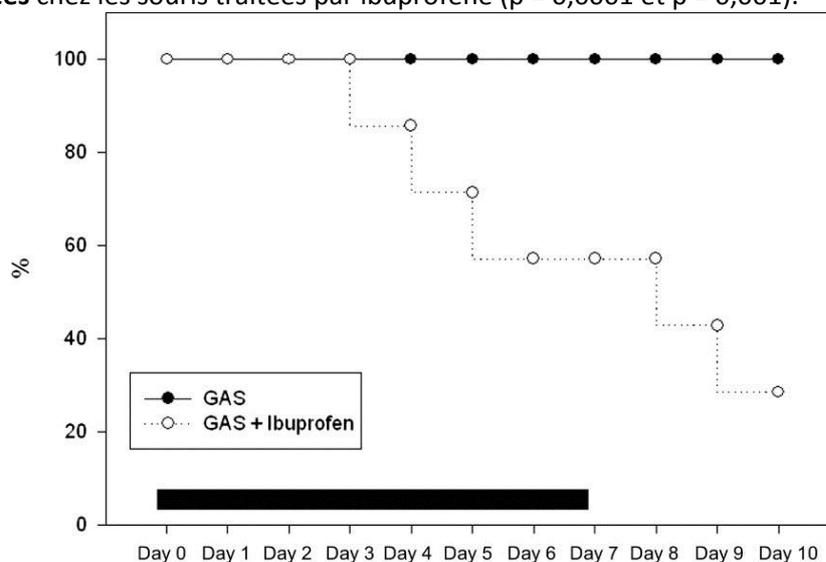


Figure 6 : Courbe de Kaplan-Meier de survie des souris. La barre noire représente les jours pendant lesquelles les souris ont été traitées par AINS (Weng et al. 2011)

L'étude de **Hamilton et al (2014)** a été désignée spécifiquement pour évaluer si les AINS contribuaient directement à une infection plus sévère des tissus mous à SBHA. Les AINS ont été donnés 1h avant l'inoculation des souris et 7h avant l'administration d'antibiotiques. Ainsi une injection de SBHA par voie intramusculaire suivie une heure plus tard soit d'un coxib (inhibiteur de cox 1 ou inhibiteur de cox 2), soit du kétorolac, soit de l'ibuprofène, soit de l'indométacine tous les jours pendant 3 jours et un groupe contrôle n'ayant pas reçu d'AINS. Huit heures après l'injection de l'AINS, des antibiotiques étaient donnés pendant 72 heures (un groupe pénicilline, un groupe clindamycine et un groupe témoin). Les souris ont reçu différentes quantités d'inoculum. Les animaux sans AINS étaient tous morts à J6 alors que les animaux traités par le kétorolac avaient une progression plus rapide de la maladie et étaient tous morts à J2. Par rapport au groupe témoin la mortalité survenait également plus rapidement avec 2 AINS non sélectifs, l'ibuprofène et l'indométhacine. Les 3 AINS non sélectifs accéléraient la progression de l'infection et raccourcissaient significativement (de 4 jours) le temps pour atteindre 50 à 100% de mortalité. L'association de kétorolac ou d'indométacine à l'antibiothérapie raccourcissait significativement (de 3 jours) le temps pour atteindre une mortalité à 50%. **Tous les AINS non sélectifs accéléraient la mortalité et ont réduit l'efficacité des antibiotiques.** Dans cette étude, l'exposition à un AINS en présence d'une infection à SBHA **augmente la sévérité de l'infection et précipite le décès des souris. Lorsqu'elle est associée à l'antibiothérapie, l'exposition à un AINS diminue et/ou retarde son efficacité.** Là encore, cette publication ne va pas dans le sens de l'hypothèse selon laquelle l'utilisation d'AINS en cas d'infection bactérienne retarderait le diagnostic et la mise en place d'une antibiothérapie mais est en faveur d'un effet propre des AINS qui augmenterait la gravité des infections bactériennes à streptocoque hémolytique A.

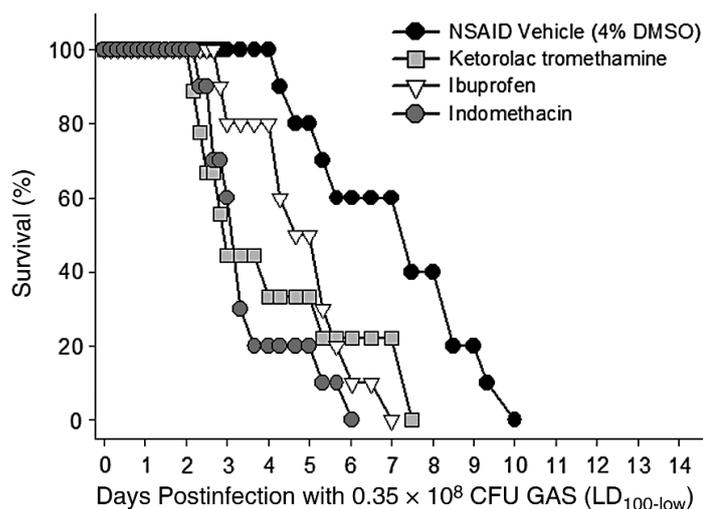


Figure 7 : Courbe de Kaplan–Meier de survie des souris (Hamilton et al. 2014) : les AINS non sélectifs augmentent la sévérité des infections

Enfin les endocannabinoïdes sont de plus en plus discutés dans la réduction ou l'aggravation des infections (Lafrenière et al, 2017 ; Sardinha et al, 2014 ; Hernandez-Cervantes et al, 2017). **Or de nombreux travaux suggèrent que certains AINS, les « profens » et notamment l'ibuprofène sont des inhibiteurs de la FAAH** (hydrolase à sérine, dégradant l'anandamide, l'un des principaux médiateurs du système endocannabinoïde) suggérant, une hypothèse physiopathologique supplémentaire dans l'aggravation des infections (Fowler et al, 2009 ; Fowler et al, 1997 ; Karlson et Fowler 2014 ; Duggan et al, 2011)

- Utilisation de bases de données européennes ou internationales
- Information des autres autorités sanitaires

Références :

1-Paz Maya, S; Dualde Beltrán, D; Lemercier, P; Leiva-Salinas, C (May 2014). "Necrotizing fasciitis: an urgent diagnosis". *Skeletal Radiology*. 43 (5): 577–89).

2-D. L. Stevens, "Could nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) enhance the progression of bacterial infections to toxic shock syndrome?" *Clinical Infectious Diseases*, vol. 21, no. 4, pp. 977–980, 1995.

3-D. M. Aronoff and K. C. Bloch, "Assessing the relationship between the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and necrotizing fasciitis caused by group A streptococcus," *Medicine*, vol. 82, no. 4, pp. 225–235, 2003.

ibuprofène en traitement symptomatique ibuprofène de la fièvre et la douleur non rhumatologique

= Forme grave de pneumonie aiguë communautaire bactérienne

Points clé :

- Gravité : oui
- Evidence : 113 cas graves de pneumonie aiguë communautaire bactérienne compliquée chez des patients sans déficit immunitaire (congénital ou acquis) ayant été exposés à l'ibuprofène dans les jours précédents l'hospitalisation ont été notifiés en France depuis 2000 ; il existe un signal positif en France pour les EI « pneumonie » et « pleurésie », ainsi qu'en Europe pour les EI « Lung Abscess » « Infectious Pleural Effusion » et « Pneumonia Pneumococcal » ; 9 études épidémiologiques sont en faveur d'un lien entre l'exposition à l'ibuprofène (ou un AINS) au moment des premiers signes d'infection et l'évolution vers une forme grave de pneumonie aiguë communautaire bactérienne.
- Exposition attendue données ANSM

Contexte

La pneumonie aiguë communautaire (PAC) est une infection aiguë du parenchyme pulmonaire acquise en milieu extra-hospitalier. Les agents pathogènes incriminés sont principalement le *Streptococcus pneumoniae* et les virus à tropisme respiratoire. L'incidence annuelle de la PAC de l'adulte est estimée entre 1,6 et 9 cas pour 1 000 habitants en Europe occidentale.

Les spécialités orales d'ibuprofène dosées à 100 mg, 200 mg ou 400 mg et les solutions buvables (à PMF ou non) sont indiquées, en fonction de la présentation, chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson à partir de 3 mois dans le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires et courbatures.

En France, au moment des premiers symptômes de PAC ou lors de son diagnostic, un traitement symptomatique ambulatoire par ibuprofène, ou plus rarement le kétoprofène, est fréquent, qu'il soit pris en automédication ou prescrit. Cependant, aucune donnée scientifique n'a mis en évidence de bénéfice clinique à cet usage et aucune société savante française ni européenne ne le recommande.

Or plusieurs études épidémiologiques montrent que, tant chez l'adulte que chez l'enfant, l'exposition à un AINS (en particulier l'ibuprofène) est un facteur de risque indépendant d'admission retardée à l'hôpital et de forme grave de PAC (compliquée pleurésie, empyème et/ou excavation pulmonaire). Des données expérimentales suggèrent plusieurs mécanismes physiopathologiques potentiellement impliqués.

Description du signal

- Niveau de connaissance sur le signal (produit ou classe thérapeutique similaire) ou signal apparenté**
 - **dans l'information produit**
NON
 - **dans le PGR**
?
 - **discussion préalable dans le PSUR ou tout autre procédure réglementaire**
?
- Niveau de preuve en tenant compte**
 - **Le nombre et la description des cas (cf stratégie de requête)**
Entre 2000 et 2018, 113 cas graves de PAC bactériennes compliquées de pleurésie, d'abcès (quelques fois nécrotiques), de péricardite bactérienne ou de sepsis ont été notifiés en France chez des patients sans déficit immunitaire (congénital ou acquis) ayant pris de l'ibuprofène pour les premiers symptômes de l'infection les jours précédents l'hospitalisation. Les motifs

de prise ou de prescription les plus fréquents étaient une symptomatologie pulmonaire fébrile (toux, dyspnée) (45%), mais également la fièvre (21%), un sd grippal (13%) et la pneumopathie (6%). Ces formes graves de PAC compliquée sont survenues alors qu'une antibiothérapie avait été associée à l'AINS dans 35% des cas soit en même temps, soit peu après (mais avant l'hospitalisation). Il s'agissait pour moitié d'enfants (63/113), souvent jeunes (30% de nourrissons), et d'adultes sans facteur de risque, également jeunes (âge médian 37 ans pour ibuprofène). Le germe le plus souvent en cause est le pneumocoque (73% des cas), les infections à streptocoque étant au second rang (*S pyogenes* ou autre). Le taux de décès est de 4% (4/113).

- **Le nombre de cas rapporté à l'exposition**

A faire

- **L'évaluation critique des cas (chronologie, dé/rechallenge, facteurs confondants, autres explications non médicamenteuses, cf. imputabilité)**

Les motifs de prise ou de prescription de l'ibuprofène ou du kétoprofène étant une symptomatologie pulmonaire fébrile (toux, dyspnée), une fièvre, un syndrome grippal ou une pneumopathie déjà présente, l'infection bactérienne pulmonaire avait débuté avant leur prise. Ainsi, l'hypothèse est que de la prise de l'AINS a contribué à la survenue d'une forme compliquée de PAC. La durée médiane de traitement par ibuprofène avant la survenue de l'aggravation des manifestations conduisant à l'hospitalisation, est de 4 jours. Ce délai est compatible avec le rôle favorisant de l'AINS. Cet effet favorisant pourrait s'expliquer par un allongement du délai de prise en charge du patient, l'AINS masquant les signes de gravité, mais la courte durée de traitement ne plaide pas pour cette hypothèse. La seconde hypothèse est un effet immunologique propre de l'ibuprofène favorisant une extension de l'infection bactérienne, ce qui est compatible avec la courte durée de traitement. L'explication alternative est l'évolution naturelle de l'infection bactérienne vers une forme grave, en particulier en l'absence d'antibiothérapie. Seules les études épidémiologiques permettent de s'affranchir de cette hypothèse (cf § suivants). Cependant, les patients étaient jeunes et sans faveur de risque, et chez 35% d'entre eux une antibiothérapie était associée avant l'hospitalisation (39/113).

- **La qualité des données fournies et leur niveau d'informativité**

Seuls les cas graves suffisamment documentés portant sur une PAC compliquée ont été retenus. Ainsi, le germe en cause dans la pneumopathie est connu dans plus de la moitié des cas (62/113).

- **L'utilisation de critères d'évaluation spécifique pour une problématique connue si disponible (ex : SCAR, LEMP,...)**

NA

- **L'effet dose**

Pour tous les cas l'ibuprofène a été utilisé à la posologie adaptée au traitement symptomatique de la fièvre ou de la douleur. Un effet dose n'a pas pu être recherché.

- **La plausibilité biologique ou pharmacologique (mécanisme à discuter)**

Deux hypothèses mécanistiques peuvent concourir à l'évolution compliquée observée chez les patients ayant une PAC et préalablement traités par un AINS. La première hypothèse est d'ordre temporel. En abolissant les symptômes d'alarme de l'inflammation (fièvre, douleur, œdème), les AINS retarderaient le diagnostic clinique d'infection et par conséquent la prise en charge thérapeutique adaptée, en particulier l'initiation d'une antibiothérapie dans les meilleurs délais. Pour quelques cas, l'observation d'un délai allongé entre les premiers symptômes infectieux et/ou respiratoires et l'admission à l'hôpital soutient cette hypothèse. La seconde hypothèse est d'ordre immunologique. Les effets immunomodulateurs des AINS, qui altèrent le recrutement des polynucléaires neutrophiles au site de l'infection, perturbent leurs principales fonctions intrinsèques et limitent la clairance bactérienne, semblent favoriser l'extension locorégionale de l'infection (bilatéralisation de la pneumonie, excavation, empyème pleural) en dépit de l'administration d'une antibiothérapie adaptée. De plus, en perturbant le switch COX-2-induit des médiateurs lipidiques, les AINS pourraient

contribuer à la pérennisation du processus inflammatoire locorégional. La surreprésentation des patients ayant une PAC compliquée secondaire à pneumocoque (ou streptocoque pneumoniae) pourrait s'expliquer par un effet spécifique des AINS sur les streptocoques (cf études expérimentales).

- **Les données de disproportionnalité (eRMR, DAS,...)**

Dans les données françaises de disproportionnalité, il existe un signal avec l'ibuprofène pour la « pneumonie », la « pleurésie », la « pneumonie à pneumocoque » et l'« abcès du poumon » et avec le kétoprofène pour la « pneumonie » et la « pleurésie ».

- **Pertinence clinique et contexte**

- **Gravité et sévérité**

La PAC est une pathologie potentiellement grave. A l'échelle européenne, la PAC est la première cause de décès par infection (environ 230 000 décès d'adultes par an) [11]. Chez l'enfant de moins de 5 ans, la pneumonie est identifiée comme la sixième cause de décès en Europe occidentale [15]. L'admission en réanimation concerne 10 à 20 % des enfants [16] et la mortalité hospitalière est de l'ordre de 0,1 % [16].

Depuis 2000, 113 cas graves de PAC bactérienne compliquée de pleurésie, d'abcès, de péricardite bactérienne ou de sepsis ont été notifiés en France. Tous les patients ont été hospitalisés dont certains en réanimation et plusieurs ont nécessité un drainage pleural et/ou une thoracoscopie. Quatre patients jeunes (âgés de 30 à 57 ans) sans facteur de risque ni pathologie associée sont décédés (4/113 soit 4%) de PAC sévère compliquée de choc septique.

- **L'évolution et réversibilité de l'effet**

La PAC est une pathologie bactérienne aiguë réversible, mais des décès sont rapportés.

- **Caractérisation du risque : ex : sévérité, durée, évolution, incidence, prise en charge, facteurs de risque**

Dans les 113 cas retenus, aucun des patients n'avait d'immunodépression (inné ou acquise) ni de FDR connu de gravité d'une PAC (insuffisance cardiaque congestive, maladie cérébrovasculaire, maladie rénale ou hépatique, bronchopneumopathie chronique obstructive)

- **Interactions (médicament, aliments, plantes,...)**

NA

- **Population à risque (pédiatrie, grossesse, gériatrie, facteurs de risque préexistants)**

La moitié des 113 cas graves de PAC compliquée concernent des enfants (63/113). Ces derniers sont souvent jeunes (30% de nourrissons) et n'ont pas de facteur de risque.

- **Schéma d'utilisation : surdosage, abus, mésusage, hors AMM, erreurs médicamenteuses, produits falsifiés.**

La prise d'ibuprofène est conforme à l'AMM dans la prise en charge de la fièvre. Il s'agit d'un traitement symptomatique dans le cadre d'une automédication ou d'une prescription médicale quelques fois associée à la prescription d'une antibiothérapie. Cependant, ces complications surviennent alors que l'ibuprofène est utilisé pour des manifestations respiratoires (toux, dyspnée fébrile) alors qu'aucune donnée scientifique ne soutient cet usage et qu'aucune société savante française ni européenne ne le recommande.

- **Autres sources d'informations utiles**

- **Données des essais cliniques**

NA

- **Données de la littérature incluant les substances de la même classe**

- **Données épidémiologiques sur l'effet indésirable**

Les études pharmacoépidémiologiques disponibles dans la littérature, publiées par des équipes françaises et également étrangères (USA, UK, Pologne, Grèce), menées chez des enfants ou chez des adultes, prospectives ou rétrospectives suggèrent, toutes, **une association entre exposition à un AINS et une augmentation du risque de complications pleuro-pulmonaires avec une estimation du risque**

compris entre 1,8 et 8, selon les études (cf tableau en annexe). Une seule étude a recherché une relation dose-effet (calcul de la dose cumulée) et l'a objectivée (Krenke et al, 2018). Aux côtés des points forts de ces études, il est également à noter une limite importante qu'est le biais protopathique particulièrement présent dans ce type de risque où l'exposition à un médicament peut justement être justifiée par les symptômes de la maladie d'intérêt. Autrement dit, le médicament pourrait être impliqué à tort en cas d'incertitude sur la chronologie précise des prises et des symptômes alors qu'il n'est qu'un marqueur « précoce » du début de la complication pleuro-pulmonaire. **De façon intéressante, l'étude multicentrique de type cas-témoins menée dans 15 centres français de départements pédiatriques hospitaliers a justement été construite méthodologiquement pour minimiser ce biais protopathique (Le Bourgeois et al, 2016) et retrouve également un risque accru d'empyème pleural (OR à 2,79).** La valeur de la portée des résultats de Le bourgeois a d'ailleurs été soulignée par Paul Little de L'université de Southampton (Little 2017), investigateur principal de l'essai PIPS (Pragmatic trial of Ibuprofen, Paracetamol and Steal) (Little et al, 2013) apportant ainsi des explications possibles à des résultats « inattendus de cet essai PIPS » à savoir l'augmentation à la fois de nouvelles consultations avec progression des symptômes et également des complications dans le groupe ibuprofène ou encore dans l'autre étude (Internet Doctor trial) dans laquelle il avait été également montré un mauvais contrôle des symptômes graves dans le groupe ibuprofène (Little et al, 2016).

- **Discussion sur l'impact de la pathologie sous-jacente sur la survenue du risque**

- **Données expérimentales et/ou non clinique**

Les données fondamentales, in vitro, suggèrent, que les AINS **perturbent la résolution du processus inflammatoire.** D'après une review parue dans Nature en 2014 (Serhan 2014) repris également par Voiriot et al en 2018) (cf figure ci-dessous), il est en effet expliqué que l'effet des AINS est biphasique :

- À la phase initiale, les AINS, en inhibant la synthèse des eicosanoïdes (prostaglandines PGE2 et PGI2 et leucotriène LTB4), limitent le recrutement locorégional des polynucléaires neutrophiles et perturbent leurs propriétés intrinsèques (adhésion, dégranulation, stress oxydant, phagocytose), altérant les capacités de défenses immunitaires antibactériennes.
- À la phase tardive, les AINS, via l'inhibition de la cyclooxygénase inducible (COX-2), bloquent le switch de classe des médiateurs lipidiques, empêchant la libération locale des médiateurs spécialisés dans la résolution de l'inflammation (lipoxines, résolvines, protectines). L'absence de signal « Stop » limite le recrutement de monocytes/macrophages, nécessaire à la clairance des neutrophiles apoptotiques, ce qui pourrait ralentir le processus d'efférocytose et favoriser la pérennisation de la réaction inflammatoire locorégionale.

Cette hypothèse de l'effet en 2 phases des AINS a été également montrée sur un modèle murin de lésion pulmonaire aiguë induite chimiquement (Fukunaga et al, 2005). Dans cette étude, l'inhibition médicamenteuse préalable de COX-2 a été associée à un moindre recrutement pulmonaire des polynucléaires neutrophiles à la phase initiale et à une inflammation majorée dès la 48^{ème} heure et prolongée au-delà, contribuant à une guérison retardée des animaux. Ces effets tardifs de Cox-2 ont été retrouvés dans d'autres modèles animaux (Gilroy et al, 1999 ; levy et al, 2001). Les AINS pourraient affecter directement la sévérité des affections bactériennes par plusieurs mécanismes : un effet inhibiteur sur la fonction des phagocytes concourant à une inflammation majorée et/ou par une augmentation de la production des cytokines inflammatoires (TNF-alpha, interleukine 1 et interleukine 6 (Perianin et al, 1984 ; Stevens 1995 ; Pettipher et al, 1995 ; Gilroy 1999 ; levy 2001 ; Serhan 2014...)).

La publication de Kotsiou et al (2017) sur les complications pleuropulmonaires mentionne également des travaux récents suggérant que les AINS pourraient jouer un rôle important dans la progression des exsudats en entraînant une altération de leur volume, de la migration leucocytaire et de la perméabilité vasculaire pleurale (Kouritas et al, 2015). Les AINS interfèreraient avec la perméabilité de la plèvre principalement par une altération de la production des prostaglandines, qui interviennent dans le recyclage du fluide pleural (Payne et al, 1994 ; Kouritas 2012).

Enfin les endocannabinoïdes sont de plus en plus discutés dans la réduction ou l'aggravation des infections (Lafrenière et al, 2017 ; Sardinha et al, 2014 ; Hernandez-Cervantes et al, 2017). Or de nombreux travaux suggèrent que certains AINS, les « profens » et notamment l'ibuprofène sont des inhibiteurs de la FAAH (hydrolase à sérine, dégradant l'anandamide, l'un des principaux médiateurs du système endocannabinoïde) suggérant, une hypothèse physiopathologique supplémentaire dans l'aggravation des infections (Fowler et al, 2009 ; Fowler et al, 1997 ; Karlson et Fowler 2014 ; Duggan et al, 2011)

- ***Utilisation de bases de données européennes ou internationales***
- ***Information des autres autorités sanitaires***