



AINS et infections bactériennes graves Mythe ou réalité ?

Dr AP Jonville-Bera
Centre Régional de Pharmacovigilance
Centre Val de Loire

AINS et infections bactériennes ?

↳ Chez l'enfant

USA 1990 : Cas isolés d'infections invasives SBHA en Pédiatrie compliquant la varicelle ++

Etudes de pharmaco-épidémiologie

La prise d'un AINS au cours de la varicelle augmente le risque

- *d'infection de la peau et tissus mous (IPTM)* OR=4.9 [2.1-11.4]
- *d'infection invasive à SBHA* OR=10.6 [2.1-54.6] RR=39 [16-90]
- *de fasciite nécrosante* RR = 6,3 [1,8-22]

L'ibuprofène est pris après le début des signes infectieux locaux

Les enfants avec infection sévère SBHA ont plus souvent reçu de l'ibuprofène dans les 7 j

Mise en garde sur AINS et varicelle

USA : 1995

France 2002 : Modifications RCP : § MEG et PE : AINS déconseillés si varicelle



Méthodologie

AINS avec AMM dans la fièvre et/ou la douleur non rhumatologique (PMO ou PMF)
ibuprofène, kétoprofène, diclofénac, acide niflumique, acide tiaprofénique, flurbiprofène,
naproxène, acide méfénamique, alminoprofène, fénoprofène, dexkétoprofène

Ex ibuprofène (200 mg et 400 mg) : Adulte et enfant > 20 kg « traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures, règles douloureuses »

problématique spécifique aux AINS indiqués dans la fièvre et/ou la douleur non rhumatologique

1/ Analyse des données de Pharmacovigilance

- Cas **graves** EI avec ibuprofène ou kétoprofène jusqu'au 31 /12 /2018
- Exclusion : infection localisée (non invasive), tt au long cours par AINS, surdosage, erreur, déficit immunitaire inné ou acquis (corticothérapie long cours, biothérapies, VIH,...)
- Inclusion : dermohypodermite, fasciite nécrosante, abcès cérébral, empyème intracrânien, Pneumonies aiguës communautaires compliquées, Infections ORL compliquées, sepsis sévère, syndrome du choc toxique streptococcique

3/ Analyse de la littérature :

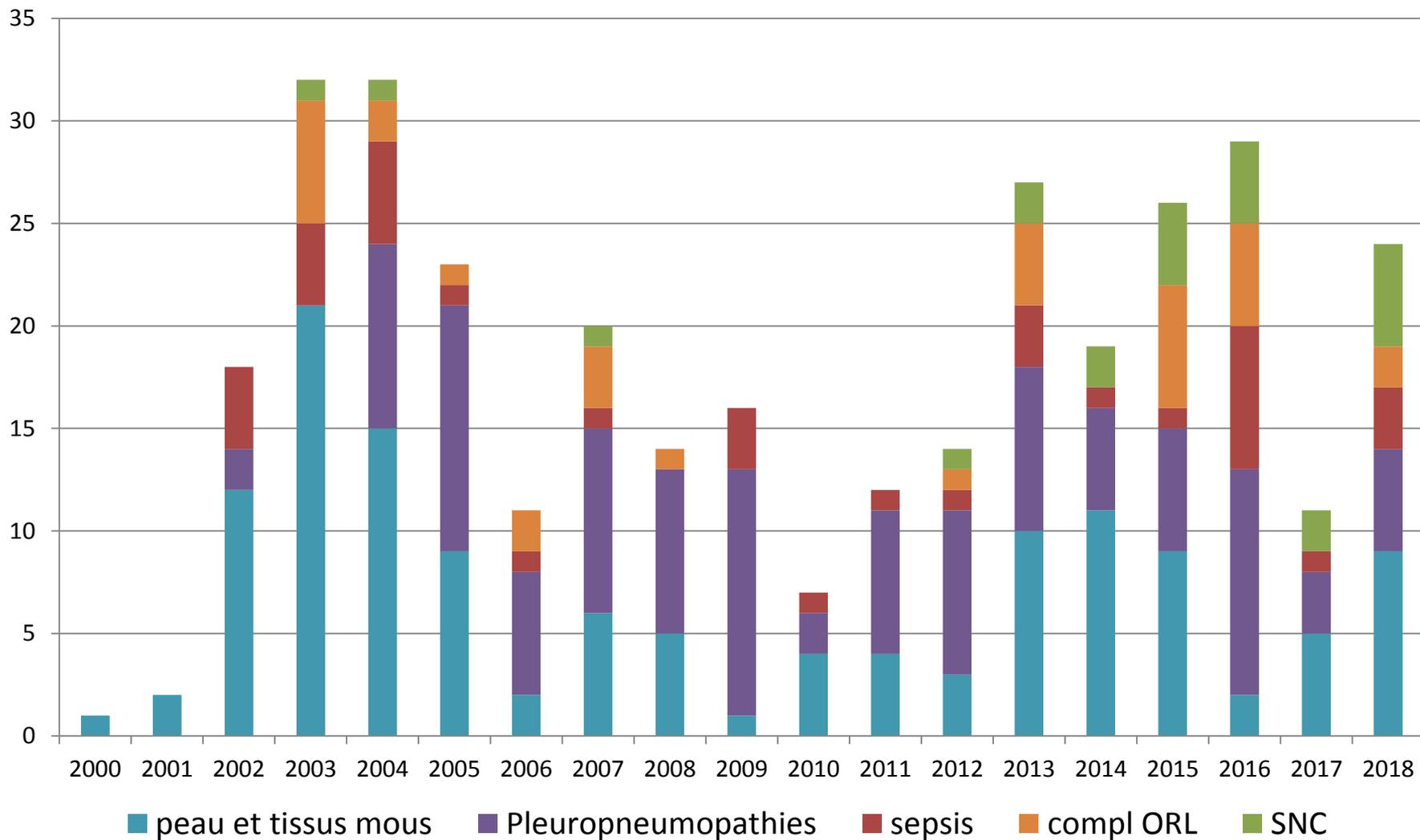
- Etudes de pharmaco-épidémiologie
- Etudes expérimentales in vitro et in vivo évaluant le rôle aggravant des AINS dans les infections bactériennes

Résultats (2000-2018)

Données générales

- **ibuprofène** : 639 cas graves d'infection notifiés aux CRPV → **337 cas graves retenus**
- **kétoprofène** : 205 cas graves d'infection notifiés aux CRPV → **49 cas graves retenus**

	Nb cas graves retenus	
	ibuprofène	kétoprofène
Répartition Adultes /Enfants	157 A (47%) / 178 E (53%)	49 A (100%)
Infections compliquées de la peau et des tissus mous	129 (38%)	27 (55%)
Pneumonies aiguës communautaires compliquées	113 (34%)	11 (22%)
Infections ORL compliquées	34 (10%)	1 (2%)
Sepsis sévères (+/- syndrome du choc toxique)	38 (11%)	6 (12%)
Empyèmes et abcès cérébraux, méningites bactériennes	23 (7%)	4 (8%)
Evolution : décès (D) / séquelles (S)	33 D (10.5%) / 31 S (10%)	10 D (20 %) / 10 S (20 %)
	337	49



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

Pneumonie aiguë communautaire compliquée (n=124)

IBUPROFENE	N	durée ibu (j)	ATB	<i>Pneumo</i>	<i>Strepto</i> (tous types)	DC (%)	Séquelles
Pneumonie aiguë communautaire compliquée	113	4 [1-14]	35%	73%	23%	5%	4%

Pleuro-pneumopathies graves :

- enfants/adultes jeunes sans FDR de comorbidités
- courte durée de tt avant hospitalisation (4 j / 2 j)
- AINS pris pour toux fébrile, fièvre, sd grippal, douleur thoracique fébrile,...
= 50% pour symptomatologie pulmonaire fébrile
- ATB associée à l'AINS dans 30%
- pneumonie aiguë communautaire à pneumocoque (73%)

Auteur	Revue	Type	Age	N	ORa
Byington (2002) USA	Clinical infectious disease IF = 9.117	Cas Témoins monocentrique	Enfants moins de 19 ans	Cas (empyeme) = 153 Témoins = 387	4.0 [2.5-6.5] (ibuprofene)
François (2010) FR	Acta Paediatrica IF = 2,58	Cas Témoins bicentrique	Enfants 28j à 15 ans	Cas (epanchement pleural ; abcès pulmonaire...) = 90 Témoins = 677	2.57 [1.51-4.35] (ibuprofene)
Voiriot (2011) FR	Chest IF = 7,6	Cohorte Monocentrique Unité de soins intensifs	Adultes 52 ans (+/-15 ans)	90 patients avec complications (bactériémie, empyème pleural ou cavitation pulmonaire...)	8.1 [2.3-28]
Messika (2014) FR	Journal of Critical care IF=2,8	Cohorte Monocentrique Unité de soins intensifs	Adultes 57,5 ans	106 PAC à pneumocoques avec complications	4.04 [1.06-15.4]
Elemraid (2014) UK	Pediatric Pulmonology IF= 3.159	Cas témoins niché dans une cohorte monocentrique	Enfants Moins de 16 ans	Cas (empyème)=40 Témoins = 120	1.9 [0.8-3,2]* *Intervalle Credible 97.5% (Méthode bayésienne) (Ibuprofene)
Krenke (2016) Pologne	Clinical respiratory IF=2,2	Cas témoins niché dans une cohorte monocentrique	Enfants de 2 mois à 17 ans	Cas (épanchement pleural, empyème pleural, pneumonie nécrosante, ou abcès pulmonaire)=62 Témoins= 141	5.06 [1,47-17,35]
Le Bourgeois (2016) FR	Journal of Pediatrics IF=3.6	Cas témoins multicentrique	Enfants de 3 mois à 15 ans	Cas : empyème précédé d'un diagnostic d'infection virale aiguë dans les 15 avant la première ponction pleurale = 83 Témoins : infection virale aiguë avec appariement sur le médecin, l'âge et le temps = 83	2,79 [1,40 - 5,58] ibuprofene
Basille (2017) FR	Lung IF = 2,1	Cas témoins nichés dans une Cohorte monocentrique	Adultes 64,8 ans	Cas : pneumonie communautaire avec épanchement pleural ou abcès pulmonaire = 40 Témoins =181	2,57 [1,02 - 6,64]

Pleuro-pneumopathies bactériennes communautaires graves

Arguments convergents : exposition à ibu/keto

= FDR d'aggravation de l'infection pleuro-pulmonaire à PNO

Association entre exposition à un AINS (ibuprofène) et **augmentation du risque de complications pleuro-pulmonaires dans toutes les études** (estimation du risque : 1,8 à 8) :

- études françaises et étrangères (USA, UK, Pologne, Grèce),
- chez des enfants et des adultes, prospectives ou rétrospectives
- relation dose-effet (calcul de la dose cumulée) positive (Krenke et al, 2016).
- courte durée d'exposition, tableaux graves (Soins intensifs), même si antibiothérapie associée
- étude cas-témoins française dans 15 services de pédiatrie minimisant le biais protopathique
= risque accru d'empyème pleural (OR à 2,79) (Le Bourgeois et al, 2016).

Infections graves de la peau et des tissus mous (n=158)

IBUPROFENE	N	durée ibu (j)	ATB	<i>Pneumo</i>	<i>Strepto</i> (tous types)	DC (%)	Séquelles
Cellulite	106	3 [1-21]	16%	-	-	3%	7%
Fasciite nécrosante	23	3 [2-8]	0%	0	87%	18%	41%

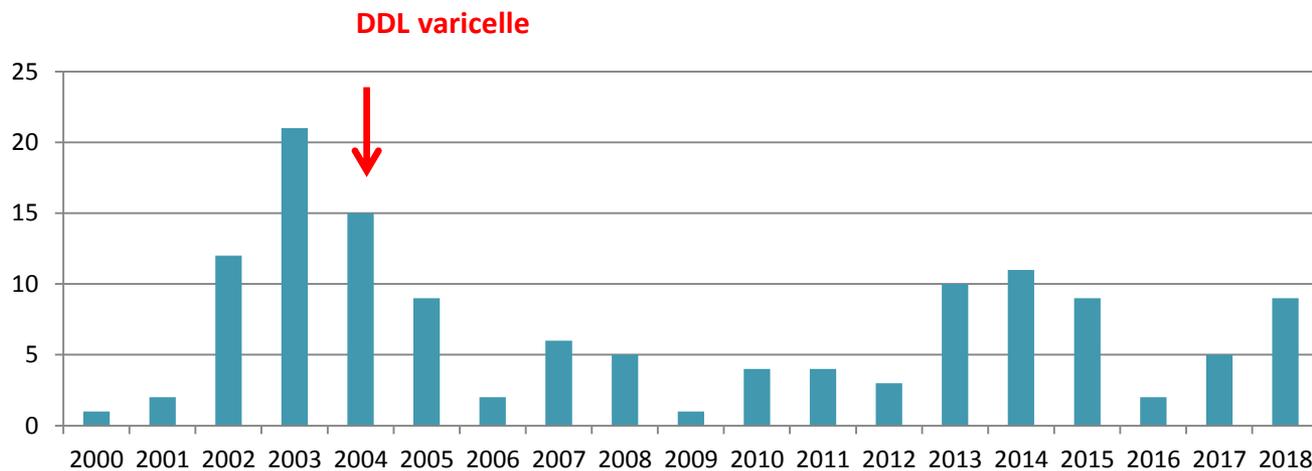
IPTM graves :

=Cellulites (compliquées de médiastinite, sepsis) (77%) et FN (11 avec sepsis) (33%)

- enfants et adultes jeunes sans FDR
- courte durée de tt avant hospitalisation (3 jours)
- chez enfant pour varicelle (57%), ou réaction locale (28%)
- chez adulte pour abcès, douleur dentaire, piqure insecte, réaction vaccinale
- ATB associée 16% des cellulites et 0% si FN
- FN à streptocoque pyogenes (78%)
- FN = 20% de décès et 41% de séquelles (amputation)
- en pédiatrie : 1 décès et 5 séquelles, dont 5 expositions lors d'une varicelle.

Auteur	Revue	Type	Age	N	O _{ka}
Choo (1997) UK	Ann Epidemiol IF = 2,8	Cas-témoins niché dans une cohorte historique	Enfants moins de 12 ans	Cas (varicelle compliquées d'infections) = 7865 Témoins	3.9 [1-10.5] (ibuprofene)
Zerr (1999) USA	Pediatrics IF =5,8	Cas-témoins monocentrique	Enfants 4,6 ans	Cas (fasciites necrosantes post varicelle) = 19 Témoins = 29	11.5 [1.4-96.9] (ibuprofene)
Lesko (2001) USA	Pediatrics IF = 5 ;8	Cas-témoins multicentrique	Enfants Moins de 19 ans	Cas (infections nécrosantes des tissus mous ou autre infection streptococcique du groupe A dans les 2 semaines suivant une varicelle primitive)= 52 Témoins =172	3.9 [1.3-12] (ibuprofene)
Dubos (2008) FR	Acta Derm Venereol IF=3,1	Cas témoins niché dans une cohorte multicentrique (varicelle)	Enfants Moins de 16 ans	Cas : cellulite, fasciite nécrosante, maladie médiée par la toxine staphylococcique ou streptococcique, abcès cutanés, ecthyma, varicelle gangreneuse=21 Témoins : reste de la cohorte = 138	4.8 [1.6-14.4] (AINS)
Mikaeloff (2008) UK	British Journal of Clinical Pharmacology IF= 3.8	Cas témoins niché dans une cohorte (GPRD)	Cohorte varicelle primitive : 10,7 ans en moyenne Cohorte zona : 60,9 ans en moyenne	Cohorte varicelle primitive : <ul style="list-style-type: none"> • 386 cas (271 cas avec une cellulite, 107 cas avec un abcès, 7 cas avec une fasciite et 1 cas avec une nécrose) • 2402 témoins Cohorte zona <ul style="list-style-type: none"> • 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 témoin 	4.9 [2,1-11,4] 1.6 [1,1-2,4]

Infections graves de la peau et des tissus mous (2)



Evolution du nombre de cas IPTM notifiés par an et par site avec ibuprofène

Varicelle = 20% des cas pédiatriques IPTM = 1/3 des décès pédiatriques

DDL en 2004 :

mais depuis 2004 = 8 cas lors d'une varicelle dont 1 décès

Etude France sur utilisation antipyrétiques 2006-2008 (*Bertille et al, 2016*) :

Si varicelle : AINS donné par 16% des parents et 2% des médecins

Infections graves de la peau et des tissus mous

Arguments convergents : exposition à ibu/keto

= FDR d'aggravation d'infection invasive à Streptocoque

Association entre exposition à un AINS et augmentation du risque d'infections nécrosantes sévères des tissus mous dans la varicelle dans toutes les études (estimation du risque entre 3,9 et 10,2)

- Etude qui souligne 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 [1,1-2,4]) (Mikaeloff et al, 2008).

Autres infections bactériennes graves (n=116)

IBUPROFENE	N	durée ibu (j)	ATB	<i>Pneumo</i>	<i>Strepto</i> (tous types)	DC (%)	Séquelles
Sepsis sévère et sd du choc toxique	38	2 [0.5-30]	13%	22%	70%	48%	15%

- **Sepsis sévères, sd de choc toxique :**

après un début d'infection relativement banal

chez enfant : pris ou prescrit pour varicelle, fièvre, patho ORL ;

chez adulte : pris ou prescrit pour pathologie ORL, toux fébrile, sd grippal ;

50% enfants et adultes jeunes (âge méd = 53 ans) ; durée méd AINS = 2 j ;

ATB associée 15% ; Streptocoque P (59%) ;

51% décès (47% enfants).

Autres infections bactériennes graves (n=116)

IBUPROFENE	N	durée ibu (j)	ATB	<i>Pneumo</i>	<i>Strepto</i> (tous types)	DC (%)	Séquelles
Infection ORL compliquée	34	3 [1-30]	35%	0	84%	12%	0

Complications infectieuses graves à distance du site ORL (mastoiïdites, médiastinites)

2/3 enfants (30% < 2 ans) et adultes jeunes (âge m = 31 ans) ; durée méd = 3 jours ; pris ou prescrit pour OMA, pharyngite, dysphagie fébrile, angine ; ATB associée 33% ; Streptocoque P (42%) ; 12% décès.

Autres infections bactériennes graves (n=116)

IBUPROFENE	N	durée ibu (j)	ATB	<i>Pneumo</i>	<i>Strepto</i> (tous types)	DC (%)	Séquelles
Empyème, abcès cérébral, méningite bact	23	5 [2-10]	35%	4%	36%	9%	16%

Infection grave du SNC : (empyèmes, méningites /meningo-encéphalites bact, abcès)

50 % enfants et adultes jeunes (m= 44 ans) ; durée méd 5 j

Empyèmes : enfants (75%), à Streptocoque (++), pour céphalées/OMA avec ATB 30% ;

Méningites : adultes (75%), à Pneumocoque (++), pour OMA, céphalées avec ATB 50%

25% décès ou séquelles.

Autres infections bactériennes graves

Absence d'études de pharmacoépidémiologie

Point commun avec les autres infections germe = ***Streptocoque P*** dans 50%

= en faveur d'une majoration de la diffusion de ce germe par l'exposition à un AINS.

Détection automatisée de signal

Exposition \ EIM	EIM d'intérêt « Cas »	Autres EIM « Non cas »
Médicament d'intérêt	<i>a</i>	<i>b</i>
Autres médicaments	<i>c</i>	<i>d</i>

Disproportionalité avec ibuprofène + = signal potentiel

Effet indésirable	France	Europe	Monde
pleurésie	+ +	+	
Pneumonie à pneumocoque	+	+	
abcès du poumon	+	+	
cellulite	+ +	+ +	
dermohypodermite	+	+ +	+ +
fasciite nécrosante	+ +	+ +	+ +
Sepsis	+ +		
sepsis streptococcique	+	+	
Sd du choc toxique streptococcique		+ +	+
Empyème sous dural	+	+	+
Méningite pneumococcique	+		
Abcès cérébral	+	+ +	+
Sd de Lemierre	+	+	+

Etudes expérimentales (in vitro)

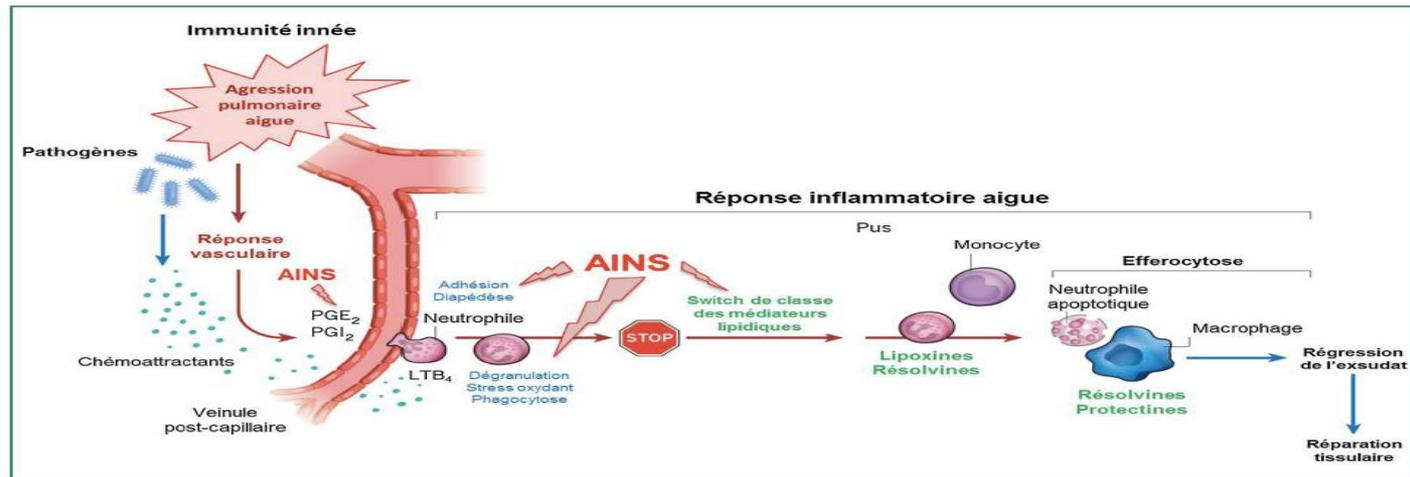
- Perturbation de la résolution du processus inflammatoire (Serhan 2014, Voiriot et al, 2018)
avec un effet biphasique des AINS

À la phase initiale, les AINS :

- inhibent la synthèse des eicosanoïdes (PGE₂, PGI₂, leucotriènes,...),
- limitent le recrutement locorégional des PNN
- perturbent les propriétés des PNN (adhésion, dégranulation, stress oxydant, phagocytose)
→ altération des capacités de défenses immunitaires antibactériennes.

À la phase tardive, les AINS via l'inhibition de la COX-2 :

- empêchent la libération locale des médiateurs (lipoxines, résolvines, protectines)
- limitent le recrutement de monocytes/macrophages
→ pérennisation de la réaction inflammatoire locorégionale.



Etudes expérimentales (in vitro)

- **Effet direct de l'ibuprofène :**

Altération de la régénération musculaire, **↑ expression de la vimentine** (protéine agissant comme médiateur de l'adhésion des streptocoques), facilitant la prolifération bactérienne

= favorise l'extension de l'infection à streptocoques

Group A Streptococcal Myonecrosis: Increased Vimentin Expression after Skeletal-Muscle Injury Mediates the Binding of *Streptococcus pyogenes*

Amy E. Bryant,¹ Clifford R. Bayer,¹ Jeremy D. Huntington,^{1*} and Dennis L. Stevens^{1,2}

¹Veterans Affairs Medical Center, Boise, Idaho; ²University of Washington, Seattle

- **Augmentation de la production des cytokines inflammatoires (TNF-alpha, IL1 et IL 6)**
- **Inhibition de la FAAH hydrolase à sérine ? (aggravation des infections, dont sepsis)**

Curr Opin Infect Dis. 2015 June ; 28(3): 231–239. doi:10.1097/QCO.0000000000000160.

The roles of injury and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the development and outcomes of severe group A streptococcal soft tissue infections

Amy E. Bryant^{a,b}, Clifford R. Bayer^a, Michael J. Aldape^a, and Dennis L. Stevens^{a,b}

^aU.S. Department of Veterans Affairs, Office of Research and Development, Boise, Idaho

^bUniversity of Washington School of Medicine, Seattle, Washington, USA

Muscle Injury, Vimentin Expression, and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Predispose to Cryptic Group A Streptococcal Necrotizing Infection

Stephanie M. Hamilton,^{1,2} Clifford R. Bayer,¹ Dennis L. Stevens,^{1,3} Richard L. Lieber,⁴ and Amy E. Bryant^{1,2,3}

¹Veterans Affairs Medical Center, Boise, and ²University of Idaho, Moscow; ³University of Washington School of Medicine, Seattle; ⁴Veterans Affairs Medical Center, San Diego, California

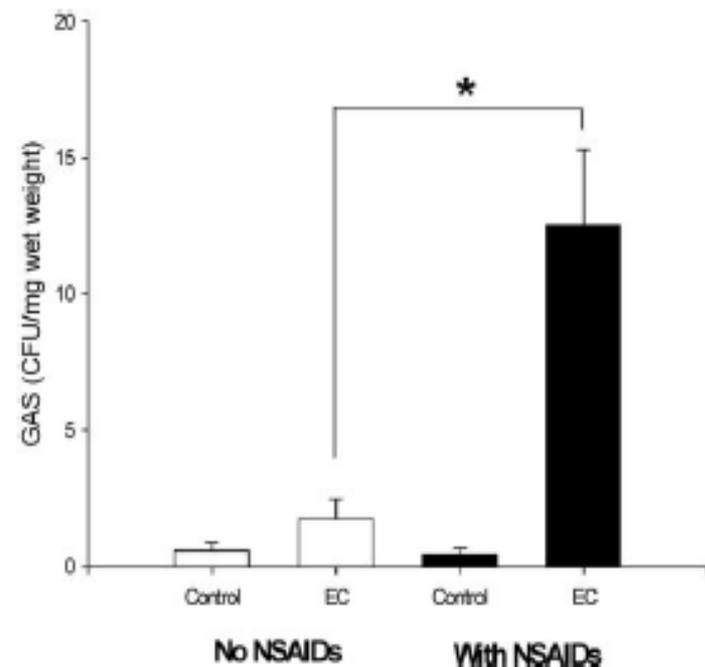
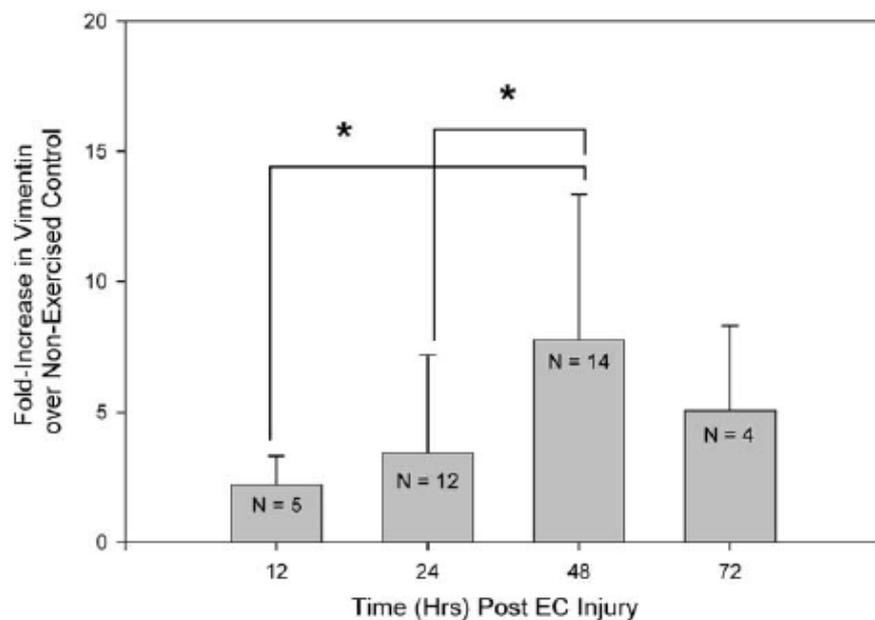


Figure 3. Augmentation of infection of injured skeletal muscles with group A streptococci (GAS) by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Animals with moderate eccentric contraction (EC)-induced muscle injury (reduction in mean isometric torque, $63.8\% \pm 11\%$) were treated with either ketorolac 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.

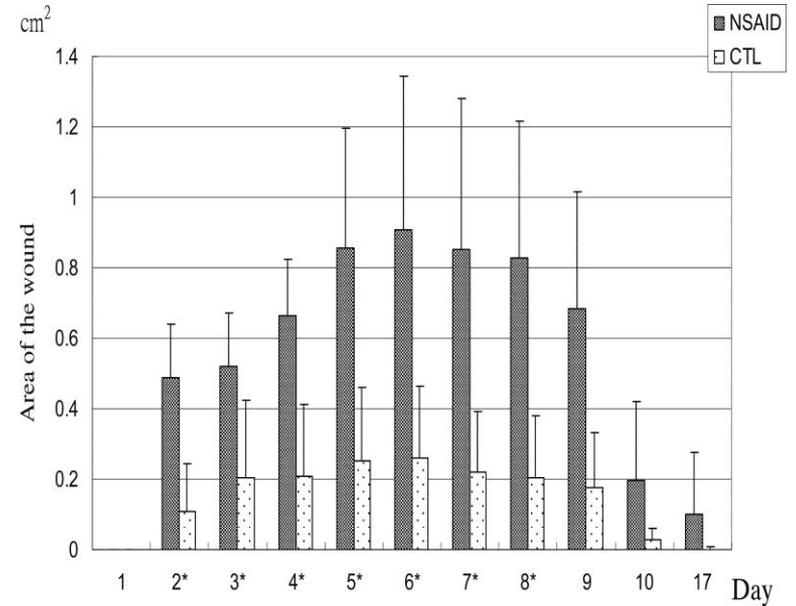
Etudes expérimentales (in vivo)

Ibuprofen worsens *Streptococcus pyogenes* soft tissue infections in mice

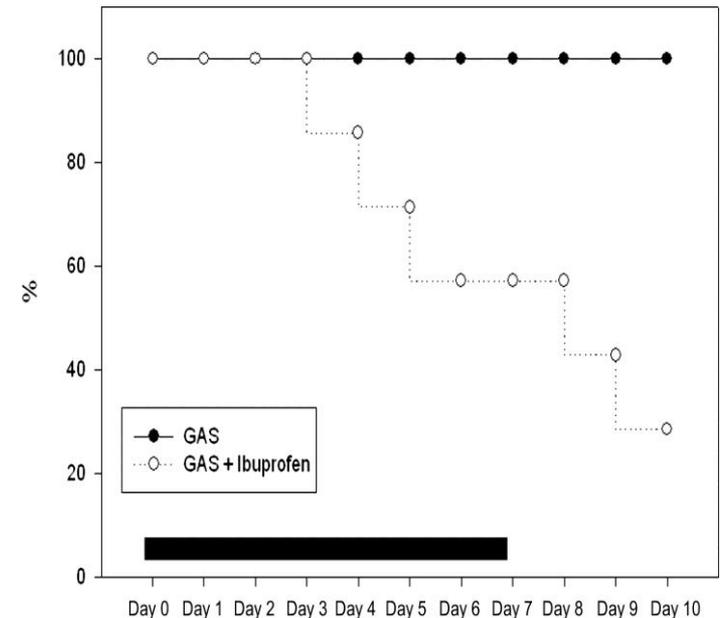
Tzu-Chieh Weng^a, Chi-Chung Chen^b, Han-Siong Toh^a, Hung-Jen Tang^{a,*}
Journal of Microbiology, Immunology and Infection (2011) 44, 418–423

26 Souris infectées par SBHA IM
 -14 souris : ibuprofène 50 mg/kg/j x 7 j
 -12 souris : placebo

	ibuprofène	placebo
Surface atteinte du fascia	+++	-
Mortalité souris à J10	72.5%	0%
Croissance du SBHA en culture	X 100	X1
[IL6] et [TNF α] dans les tissus	+++	-



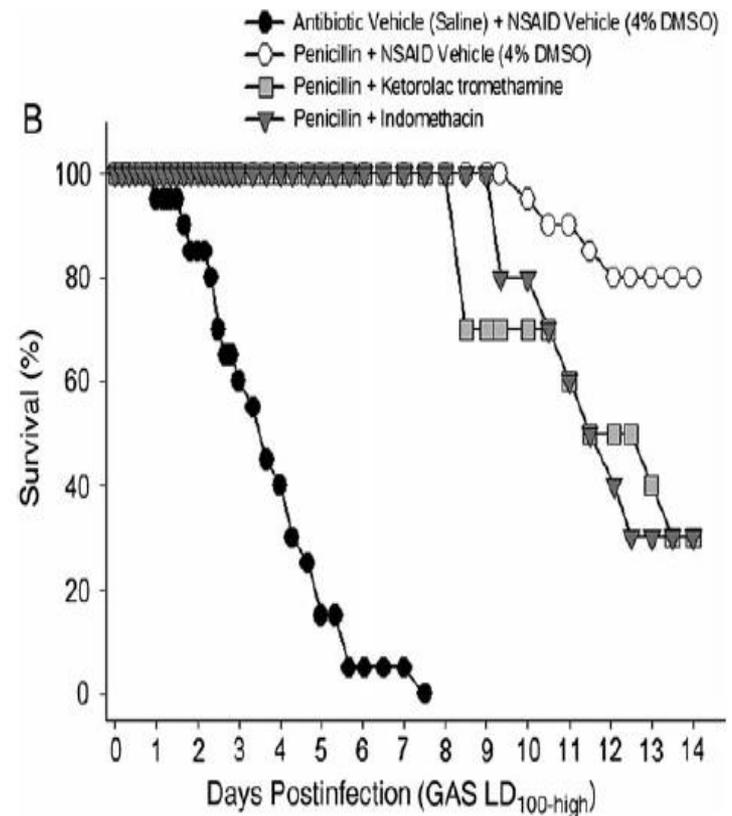
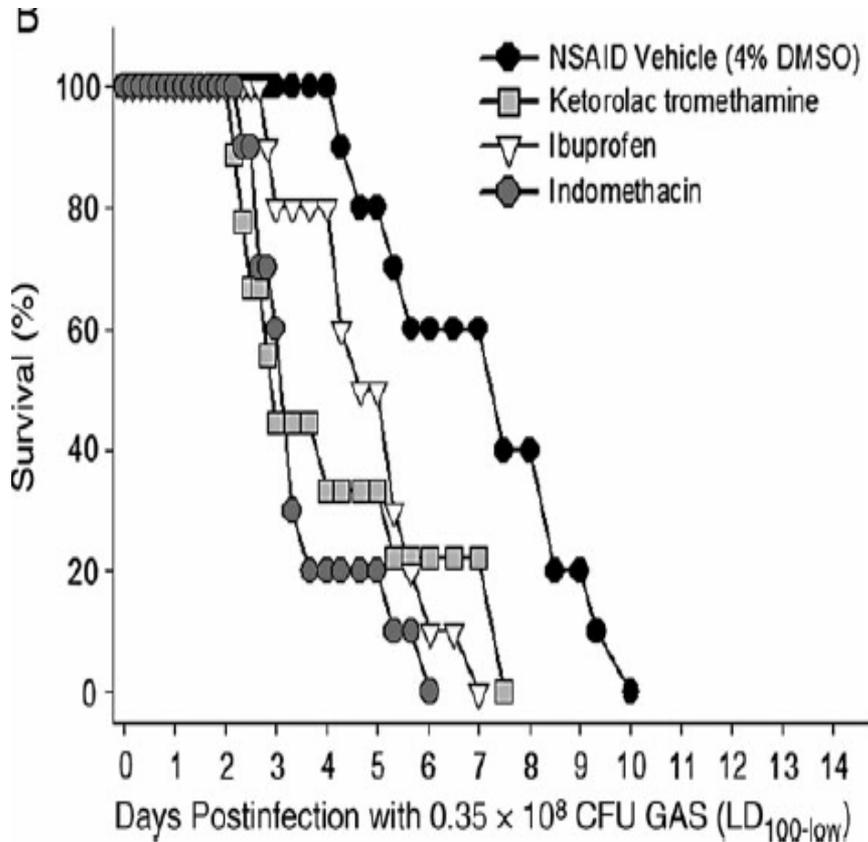
* $p < 0.001$



Etudes expérimentales (in vivo)

Effects of Selective and Nonselective Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs on Antibiotic Efficacy of Experimental Group A Streptococcal Myonecrosis

Souris : injection IM SBHA
 3 j AINS (coxib, kétorolac, ibuprofène, indométacine) vs placebo, 1h avant inoculation
 3 j antibiotique (pénicilline/clindamycine) vs Placebo
 Groupe AINS :
 - augmentation de la severité de l'infection
 - mortalité plus rapide
 - diminution/ retarde l'efficacité de l'antibiotherapie



Synthèse

1. **386 cas d'infections graves** (strepto ou pneumo+++), dont 10% fatales, rapportés en France chez des enfants et sujets jeunes, sans facteur de risque, après 2 à 3 j d'ibuprofène ou kétoprofène
2. Ibuprofène (ou kétoprofène) pris ou prescrits pour des manifestations cutanées « inflammatoires » (réaction locale, piqure d'insecte,...), respiratoires (toux),... = **circonstances où aucune donnée scientifique ne soutient cet usage et aucune société savante française ni européenne ne le recommande**
3. Ibuprofène et kétoprofène = **Prescription Médicale Facultative = image positive, sans risque**
4. Problématique non limitée à la France
5. 6 sociétés savantes se disent concernées par cette problématique :
SPLF = « utilisation des AINS au cours de la pneumonie aiguë communautaire = **problème majeur de santé publique**, car 2^{ème} facteur modifiable de morbidité, après l'antibiothérapie inadaptée»
5. **Etudes animales positives** = effet délétère de la prise d'un AINS (ibu) si infection cutanée à Streptocoque P. → favorise évolution vers une forme invasive par effet propre et ↓ efficacité ATB
6. **Etudes de pharmacoépidémiologie positives** = si varicelle, zona, infection à *Streptocoque P* ou Pneumonie AC bact → évolution vers une forme grave favorisée par AINS (ibu).

Conclusions

En cas d'infection bactérienne débutante cutanée ou pulmonaire, si le germe en cause est un streptocoque P 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

Pathologies graves (avec décès), dont certaines évitables :

- ☞ Informer les professionnels de santé (médecins et pharmaciens), les patients et les parents des circonstances à risque élevé (varicelle, infection ou lésion cutanée, manifestations respiratoires, ORL,...) qui doivent conduire à ne pas prescrire, prendre, ou donner d'ibuprofène (ou autre AINS).
- ☞ Alerte européenne
- ☞ Listage ?

Autres sites d'infections à *Streptocoque P* ou *Pneumocoque*...

SNC, gynécologie, ... ?

cas d'infection grave ou invasive (empyème, gangrène de Fournier,...)

- pas d'étude épidémiologique

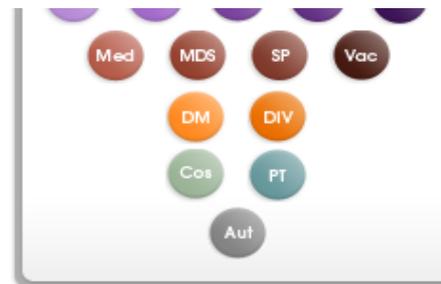
mais lien très probable +++

← précédent

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves - Point d'Information

18/04/2019

Med



Suite aux signalements de complications infectieuses graves avec les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)^[1] utilisés dans la fièvre ou la douleur, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a confié, en juin 2018, aux centres régionaux de pharmacovigilance de Tours et Marseille, une enquête nationale de pharmacovigilance portant sur les deux AINS les plus utilisés dans ces indications, l'ibuprofène et le kétoprofène.

Les conclusions de cette enquête suggèrent le rôle aggravant de ces AINS en cas d'infection. L'ANSM a partagé ces résultats avec ses homologues européens afin qu'une analyse collective soit engagée.

Les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)¹ tels que l'ibuprofène et le kétoprofène font l'objet de signalements de pharmacovigilance portant sur des complications infectieuses graves.

Les centres régionaux de pharmacovigilance de Tours et Marseille ont réalisé une enquête de pharmacovigilance afin d'investiguer le risque de complications infectieuses grave associé à la prise d'un AINS chez l'adulte et l'enfant en se focalisant sur les deux AINS indiqués dans la fièvre et les douleurs légères à modérées les plus utilisés : l'ibuprofène et le kétoprofène .

L'objectif de cette enquête était de déterminer si ces complications infectieuses graves étaient favorisées par la prise de l'AINS ou si elles traduisaient l'évolution de la pathologie infectieuse initiale.

Résultats de l'enquête :

Sur l'ensemble des cas rapportés depuis l'année 2000, 337 cas de complications infectieuses avec l'ibuprofène et 49 cas avec le kétoprofène ont été retenus après avoir pris en compte uniquement les cas les plus graves chez des enfants ou des adultes (souvent jeunes) sans facteur de risque ni comorbidité. Il s'agit d'infections sévères de la peau et des tissus mous (dermohypodermes, fasciites nécrosantes,...), de sepsis, d'infections pleuro-pulmonaires (pneumonies compliquées d'abcès, de pleurésie), d'infections neurologiques (empyèmes, abcès cérébraux,...) ou ORL compliquées (cellulites, médiastinites,...), à l'origine d'hospitalisations, de séquelles voire de décès.

Ces complications infectieuses (essentiellement à *Streptocoque* ou à *Pneumocoque*) ont été observées après de très courtes durée de traitement (2 à 3 jours), y compris lorsque la prise d'AINS était associée à