

Infections bactériennes

1

Avec **ibuprofène**
Ou kétoprofène

Rappels sur l'ibuprofène

2

- Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)
- Agit par inhibition de la synthèse des prostaglandines (action inhibitrice de la COX)
- Avec des propriétés
 - **Anti-inflammatoire**
 - Antalgique
 - Antipyrétique
 - D'inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires
- Utilisable chez le **nourrisson, l'enfant et l'adulte**
- Indiqué dans le traitement
 - Symptomatique des **affections douloureuses** d'intensité légère à modérée et/ou des **états fébriles**
 - De la crise de migraine légère à modérée avec ou sans aura

Rappels sur le kétoprofène

3

- Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)
- Utilisable chez l'**adulte** et l'enfant > 15 ans
- Indiqué dans le **traitement symptomatique**
 - ✦ **au long cours**
 - Rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, ...
 - Certaines arthroses douloureuses et invalidantes
 - ✦ **de courte durée des poussées aiguës**
 - Rhumatismes abarticulaires, tendinites, bursites
 - Arthroses
 - Lombalgies
 - Affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur

Infections streptococciques

4

- Streptocoque β -hémolytique du groupe A ou *streptococcus pyogenes* (**SP**)
- Forte recrudescence en France des infections à SP
- Pathologies associées au SP divisées en 3 catégories
 - **Infections bénignes** : angines, infections cutanéomuqueuses (impétigo, abcès cutanés bénins, ...)
 - **Infections invasives** : rares mais sévères
Infections pleuro-pulmonaires, ostéo-articulaires, plaie, **lésion de varicelle**, dermohypodermite, nécrose, fasciite nécrosante, syndrome de choc toxique streptococcique (taux de mortalité élevé: 43%)
 - **Pathologies post-streptococciques** : Rhumatisme articulaire aigu et glomérulonéphrite aiguë

Infections de la peau et des parties molles (1)

5

- Classification selon les tissus atteints
 - Dermohypodermite bactérienne nécrosante (DHBN) : urgence médico-chirurgicale et prise en charge en réanimation
 - Non nécrosante (DHBNN) : érysypèle, infection cutanée sans gravité immédiate
 - Fasciite nécrosante (FN) avec atteinte de l'aponévrose superficielle et des facias profonds intermusculaires. Classée selon les germes.
 - Type I : polymicrobienne à germes anaérobies, coques Gram +, bacilles gram –
 - Type II : monomicrobienne à SP ou ***Staphylococcus aureus***

Infections de la peau et des parties molles (2)

6

- Porte d'entrée des DHBN ou FN
 - ✦ Plaie, traumatisme, ulcère, escarre, abcès, pied diabétique, piquûre d'insecte, injection IV, chirurgie, ...
 - ✦ Localisation la + fréquente : membres inférieurs
- Facteurs de risque
 - ✦ Age, diabète, artérite, insuffisance veineuse, lymphoedème chronique, insuffisance rénale chronique, cirrhose hépatique, alcoolisme, immunodépression, cancer, obésité
- **Incubation courte** : 6 à 72 heures
- Début brutal marqué par une **fièvre élevée**, frissons et surtout des signes locaux : rougeur, chaleur, **douleur**, œdème
- Evolution **rapidement défavorable** avec intensité croissante de la douleur et apparition de signes de sepsis

Atteintes neurologiques

7

- Abscès cérébral peu fréquent
- Secondaire à :
 - ✦ Une pathologie infectieuse de l'oreille
 - ✦ Une infection des sinus, de la face ou bucco-dentaire

Pleuro-pneumopathies

8

- Pneumonies représentent environ **1% des infections respiratoires** avec une mortalité comprise
 - ✦ Entre 0 et 5% pour les formes les moins sévères **traitées à domicile**
 - ✦ Et entre 10 et 20% pour les formes **graves hospitalisées**
- Germes en cause
 - ✦ ***Streptococcus pneumoniae*** (1^{er} agent des formes graves hospitalisées)
 - ✦ *Haemophilus influenzae*
 - ✦ Pneumonie à pneumocoque particulièrement grave chez la personne âgée, l'alcoolique ou en cas de déficit immunitaire

Méthodologie enquête de PV

9

- Ibuprofène et kétoprofène médicaments **suspects** dans BNPV
- **Indication** : fièvre ou douleur non rhumatologique
- EI graves en termes MedDRA :
 - ✦ Infection pleuro-pulmonaire
 - ✦ Infection du SNC
 - ✦ Sepsis sévère
 - ✦ Infection cutanée
 - ✦ Infection à point de départ ORL
- Tous les cas jusqu'au 31/12/2018

Résultats avec ibuprofène (1)

10

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

Résultats avec ibuprofène (2)

11

| | Total | Adultes | Enfants | Décès A/E |
|--|------------|---------|---------|-----------|
| Pneumonies aiguës communautaires compliquées | 113 | 56% | 44% | 4/0 |
| Sepsis sévères (+/- syndrome du choc toxique) | 38 | 50% | 50% | 6/9 |
| Infections ORL compliquées | 34 | 41% | 59% | 3/1 |
| Empyèmes et abcès cérébraux, méningites bactériennes | 23 | 39% | 61% | 1/1 |
| Fasciites nécrosantes | 23 | 43% | 57% | 3/1 |
| | 231 | | | 10% |

Résultats avec ibuprofène (3)

12

| Germe en cause* | N | Pneumo coque | Strepto β Gpe A | Autres strepto | Staphylo coque doré | Autre germe |
|---|----|--------------|-----------------|----------------|---------------------|-------------|
| Pneumonies aiguës communautaires compliquées | 62 | 73% | 6,5% | 14% | 1,5% | 5% |
| Sepsis sévères (+/- syndrome de choc toxique) | 32 | 22% | 60% | 6% | 6% | 6% |
| Infections ORL compliquées | 12 | - | 42% | 42% | - | 16% |
| Empyèmes et abcès cérébraux, méningites bactériennes | 17 | 40% | 18% | 18% | 12% | 12% |
| Fasciites nécrosantes | 15 | - | 87% | - | 6,5% | 6,5% |

* Germe connu pour 138 des 231 cas

Résultats avec kétoprofène (1)

13

Kétoprofène bien moins utilisé que l'ibuprofène.

Réservé à l'adulte (ou > 15 ans)

Médiane de durée de traitement : 2 à 9 jours.

Antibiotique associé dans 1/4 des cas.

| | Nb de cas retenus : 49 |
|---|------------------------|
| Infections compliquées de la peau et des tissus mous | 56% |
| Pneumonies aiguës communautaires compliquées | 22% |
| Infections ORL compliquées | 2% |
| Sepsis sévères (+/- syndrome du choc toxique) | 12% |
| Empyèmes et abcès cérébraux, méningites bactériennes | 8% |
| | 49 |

Résultats avec kétoprofène (2)

14

| | Total * | Décès |
|--|---------|-------|
| Pneumonies aiguës communautaires compliquées | 11 | - |
| Infections ORL compliquées | 1 | - |
| Empyèmes et abcès cérébraux, méningites bactériennes | 4 | 50% |
| Sepsis sévères (+/- syndrome de choc toxique) | 6 | 83% |
| Fasciites nécrosantes | 12 | 25% |
| | 34 | |

* 34 cas **adultes**

Résultats avec kétoprofène (3)

15

| Germe en cause* | N | Pneumo coque | Strepto β Gpe A | Autres strepto | Staphylo coque doré | Autre germe |
|--|---|-----------------|--------------------------|-------------------|---------------------------|----------------|
| Pneumonies aiguës communautaires compliquées | 6 | 50% | 33% | - | - | 17% |
| Sepsis sévères (+/- syndrome de choc toxique) | 6 | - | 50% | - | 33% | 17% |
| Infections ORL compliquées | - | - | - | - | - | - |
| Empyèmes et abcès cérébraux, méningites bactériennes | 4 | 50% | - | 50% | - | - |
| Fasciites nécrosantes | 8 | - | 63% | - | 12% | 25% |

* Germe connu pour 23 des 34 cas

En résumé

16

- **Aggravation de l'infection avec l'ibuprofène**
- 10% des cas sont compliqués de décès
- Germe en cause quand il est connu
 - ✦ **Pneumocoque** dans 73% des infections pulmonaires
 - ✦ **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 dans 1/4 des cas** (et même plus d'1/3 pour les infections pulmonaires, neurologiques ou ORL)

En résumé (suite)

17

- L'ibuprofène a été pris (en automédication ou sur prescription) pour une **pathologie banale** :
 - ✦ toux, fièvre
 - ✦ risque de surinfection cutanée (varicelle)
 - ✦ infection bactérienne (otite moyenne aiguë, sinusite, angine,...) en association à un antibiotique
- 20% des cas pédiatriques et 1/3 des décès d'enfants sont survenus **lors d'une varicelle** (malgré les mises en garde)
<https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Fievre-et-douleur-chez-l-enfant-atteint-de-varicelle-l-utilisation-d-anti-inflammatoires-non-steroidiens-n-est-pas-recommandee>
- Chez l'adulte, **évolution rapidement mortelle des infections à streptocoque pyogenes** en contraste avec le motif de prise d'ibuprofène (2 cas de réaction inflammatoire du bras après vaccination et un après piqûre de moustique)

Partage d'opinions

18

- En 2016, **six sociétés savantes** se disent « *inquiètes sur le risque rare, mais potentiellement grave de flambée d'une infection bactérienne sous-jacente en cas de prise d'un AINS* . *L'utilisation des AINS au cours de la pneumonie aiguë communautaire est un **problème majeur de santé publique** ».*
- Données des études pharmaco-épidémiologiques confirment **l'effet délétère de la prise d'un AINS** en cas **d'infection bactérienne cutanée ou pulmonaire** (si le germe en cause est un **streptocoque pyogenes** ou un **pneumocoque**)
- **Risque multiplié par 2 à 8** et même 4 à 10 (varicelle)

Sur le plan *in vitro*

19

- AINS :
 - Inhibition sur la fonction des phagocytes
 - Augmentation de la production des cytokines inflammatoires (TNF α , Il1, Il6)
 - Inhibition de la dégradation de l'anandamide (principal médiateur du système endocannabinoïde impliqué dans l'aggravation des infections/sepsis)
- 3 phénomènes
 - Abolition des symptômes évocateurs de l'inflammation (fièvre, douleur, œdème) par les AINS → retard au diagnostic et à la prise en charge
 - Altération du recrutement des PNN limitant la clairance bactérienne et donc favorisant l'extension de l'infection
 - Effet direct des AINS (surtout ibuprofène) en augmentant l'expression de la vimentine, médiateur de l'adhésion des streptocoques, et donc facilitant la prolifération bactérienne
- Donc :
Augmentation de la sévérité et retard de l'efficacité de l'antibiothérapie

Propositions

20

- **Toutes les données** (PV, pharmacoépidémiologie, *in vitro*) sont en faveur du **rôle aggravant de l'ibuprofène** (probablement kétoprofène aussi) dans une **infection bactérienne débutante cutanée ou pulmonaire** (streptocoque pyogenes et pneumocoque) avec augmentation de la sévérité (**10% de mortalité**)
- Information des professionnels de santé, des patients et des parents afin de:
 - ✦ **Ne pas prescrire, délivrer, prendre ou donner** de l'ibuprofène
 - ✦ En cas de varicelle, infection ou lésion cutanée inflammatoire, manifestations respiratoires fébriles ou non
- Probable listage de l'ibuprofène tous dosages et toutes formes
- Dossier discuté à l'EMA