



Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille



Infectiologie et actualités en PV

Sophie Gautier
Centre de Pharmacovigilance de Lille

12 octobre 2017

AINS et risque infectieux

- controversé
- plausibilité pharmacologique : antiinflammatoire
- en 2002 en France, première alerte sur le risque d'AINS en début de varicelle chez l'enfant : risque d'aggravation par une infection cutanée ou de tissus mous qui ne peut être écarté, recommandation d'éviter
- qu'en penser depuis ?

AINS et risque infectieux

NON (2014)

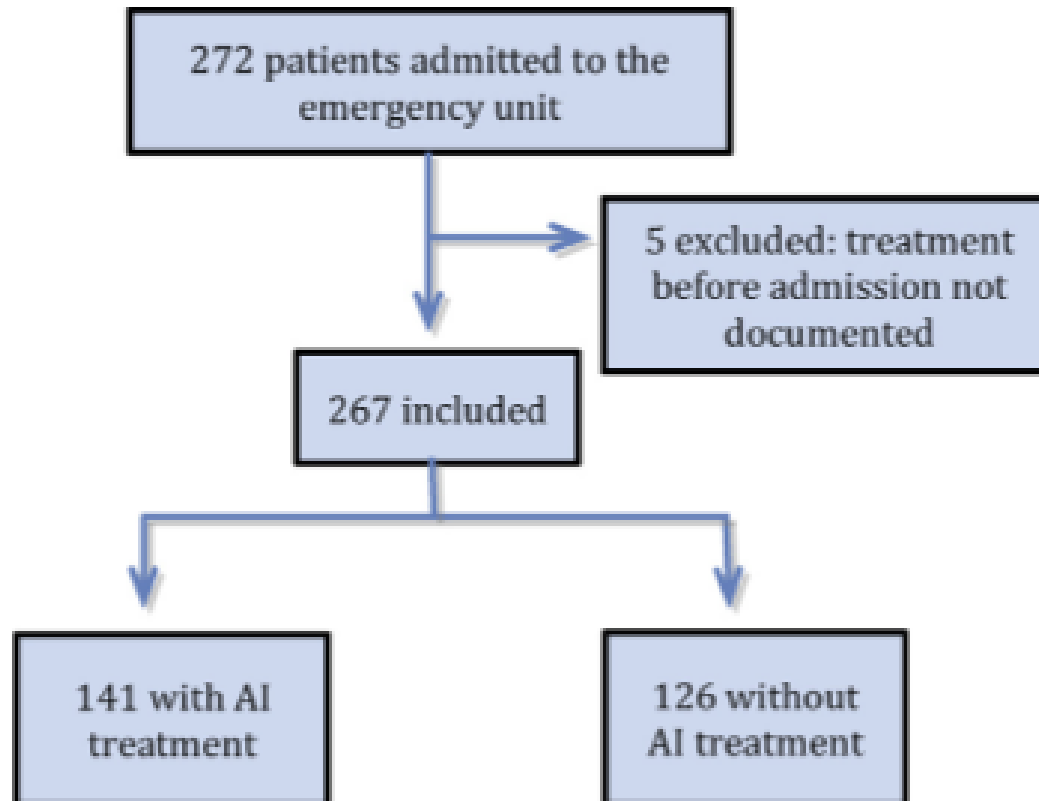


Figure 1. Flow-chart of the population distribution according to the intake of anti-inflammatory drugs before admission.

Table III
Comparison of AI patients (n = 141) with non-AI patients (n = 126).

	AI	Non AI	P
<i>Symptoms at admission</i>			
Rash n (%)	46 (33.1)	41 (33.6)	0.857
Trismus n (%)	32 (23)	23 (18.8)	0.410
Dysphagia n (%)	18 (12.9)	12 (9.8)	0.405
Fever n (%)	13 (9.2)	14 (11.5)	0.434
Mean duration of fever (standard deviation)	2.4 (1–20)	1.8 (1–8)	0.336
Fistulization n (%)	3 (2.2)	3 (2.5)	1.000
Dyspnea n (%)	2 (1.4)	0 (0)	0.500
<i>Localization</i>			
Mandibular vestibular n (%)	74 (52.9)	70 (56.9)	0.628
Maxillary vestibular n (%)	52 (37.1)	45 (36.3)	0.666
Mandibular lingual supra mylohyoid n (%)	7 (5)	8 (6.5)	0.611
Mandibular lingual sub mylohyoid n (%)	4 (2.9)	5 (4.1)	0.738
Maxillary palatine n (%)	3 (2.1)	2 (1.6)	1.000
<i>Treatment before admission</i>			
Antibiotics n (%)	88 (62.4)	54 (42.8)	0.001
<i>Extension</i>			
Cervical n (%)	11 (7.9)	4 (3.2)	0.105
Swelling n (%)	7 (5)	4 (3.2)	0.472
Lymphangitis n (%)	8 (5.7)	1 (0.8)	0.028
Temporal n (%)	1 (0.7)	1 (0.8)	1.000
<i>Treatment after admission</i>			
Surgery n (%)	93 (66.4)	81 (64.3)	0.749
Hyperbaric oxygen therapy n (%)	3 (2.1)	1 (0.8)	0.624
<i>Hospitalization</i>			
Hospitalization n (%)	83 (58.9)	73 (59.3)	0.563
Mean duration of hospitalization in days (standard deviation)	5.6 (2.5)	5.9 (4.7)	0.563

VIGILANCE

Anti-inflammatoires non stéroïdiens et pleurésies purulentes : il faut limiter, voire proscrire leur prescription

La revue de la littérature montre que la prise d'AINS est un facteur de risque de complications infectieuses sévères lors des pneumopathies aiguës communautaires de l'enfant et de l'adulte.

PASCALE LAINÉ-CESSAC¹

ANNIE-PIERRE JONVILLE-BÉRA²

1. Centre régional de pharmacovigilance
Service de pharmacologie toxicologie,
CHU Angers
2. Centre régional de pharmacovigilance
et d'information sur le médicament
Centre Val-de-Loire, service de
pharmacologie

Prise d'AINS chez l'enfant atteint de pneumopathie : facteur de risque de développer des complications suppuratives...

Trois grandes études ont été menées dans des populations pédiatriques. Dans une première étude rétrospective, Byington L., *et al.* (2002)³ ont observé que l'incidence annuelle des pleurésies purulentes chez les moins de 19 ans dans l'Utah a été multipliée par 5 entre 1993 et 1999. En analyse multivariée, l'âge ≥ 3 ans, une durée d'évolution des symptômes ≥ 7 jours, une prise de ceftriaxone ou d'ibupro-

pneumopathie aiguë communautaire prouvée. Une maladie invasive était définie par la présence d'une bactériémie ou d'un empyème. Sur 90 patients inclus, 32 avaient pris des AINS. Chez ces patients, une maladie invasive (25 % vs 5 %, $p = 0,014$) et les complications pleuropulmonaires (37,5 % vs 7 %, $p = 0,0009$) étaient plus fréquentes. En analyse multivariée, la prise d'AINS était un facteur de risque indépendant de survenue de complications pleuropulmonaires (OR : 8,1 [23-28]). Dans une seconde étude rétrospective, Messika J., *et al.* (2014)⁷ ont observé que 20 patients sur 106

Complications pleuropulmonaires des pneumopathies communautaires

Auteur	Type d'étude	Exposition aux AINS	ORa
Byington (2002) USA	Rétrospective multicentrique pédiatrique	Pré-admission	4.0 [2.5-6.5]
François (2010) FR	Rétrospective bicentrique pédiatrique	Pré-admission	2.57 [1.21-4.35]
Voiriot (2011) FR	Prospective monocentrique Adulte	Dans les 10 j avant l'admission	8.1 [2.3-28]
Messika (2014) FR	Rétrospective monocentrique adulte	Pré-admission	5.75 [1.97-16.76]
Elemraid (2014) UK	Cas-témoins niché dans une cohorte pédiatrique	Pré-admission	1.94 [0.8-3,18] IC 97.5%

OUI (2016)

Etude du CRPV de Tours et d'Angers

- Données de la BNPV : 1077 dossiers extraits de la BNPV, 547 d'infections bactériennes. Il s'agit de 340 (62%) adultes et 207 (38%) enfants (< 15 ans), dont 364 (66%) rapportés avec l'ibuprofène, 95 (17%) avec le kétoprofène, 30 (5%) avec le diclofénac, 27 (5%) avec l'acide niflumique, 16 (3%) avec l'acide tiaprofénique, 7 (3%) avec le flurbiprofène et 7 (3%) avec le naproxène.

OUI (2016)

- Pour 36 patients (6%) évolution fatale (6 enfants) : choc septique (n=16), fasciite nécrosante (n=5), cellulite ou dermohypodermite (n=5), méningite (n=3), septicémie (n=2), infection non spécifiée (n=2), pyélonéphrite (n=1) et purpura fulminans (n=1).
- 22 décès sont survenus au décours de la prise d'un AINS (ibuprofène pour 21) pour de la fièvre ou une douleur constituant les 1er signes de la symptomatologie.
- Dans 11 cas, les prélèvements bactériologiques ont mis en évidence la présence d'un streptocoque (streptocoque bêta-hémolytique du groupe A (SBHA), *Streptococcus constellatus*).

OUI (2016)

Données bibliographiques depuis 2002

- AINS et Infection peau et tissus mous (IPTM)
 - Mickaeloff et al (2007) étude cas-témoins nichée dans 2 cohortes issues de la base de données britannique GPRD (General Practice Research Database); la prescription d'AINS au cours de la **varicelle** chez l'enfant augmentait le risque d'IPTM (**ORa : 4.9 [2.1-11.4]**), et que la prescription d'AINS au cours du **zona** chez l'adulte (3 à 30 j avant la date index) augmentait le risque d'IPTM **ORa : 1.6 [1.1-2.4]**.
 - L'étude de Dubos et al (2008) cohorte prospective multicentrique varicelle pédiatrique (FR). Elle a conclu que **seule la prise d'AINS** est associée de façon indépendante à la **survenue d'une IPTM (ORa : 4,8 [1.6-14.4])**.

OUI (2016)

- AINS et infections invasives à SBHA et sepsis :
 - Factor et al (2005), étude cas-témoins pédiatrique (USA) ayant montré que la **consommation d'AINS pré-admission** était associée à une augmentation du risque d'**IISA (infections invasives à streptocoques du groupe A)** chez l'enfant **OR : 10.64 (2.08-54.61]**
- Données animales :
 - Weng et al (2011) chez la souris infectée par SBHA et traitée par ibuprofène vs placebo. : **mortalité à J10 de 72.5% vs 0%**, une croissance du SBHA en culture x 100.
 - Hamilton et al (2014) chez la souris infectée par SBHA puis AINS. **Sous AINS non sélectifs, accélération de la progression de l'infection et du délai de mortalité, et réduction de l'efficacité des antibiotiques.**

AINS et risque infectieux

- Majoration du risque d'infection bactérienne grave (infections de peau et des tissus mous) en cas de varicelle ou zona ? Plausible (données épidémiologiques et expérimentales)
- Chez l'enfant et chez l'adulte
- Majoration également du risque de complications pleuropulmonaires en cas de pneumopathie communautaire

- Hypothèse : rôle favorisant des AINS
 - en masquant les signes d'une infection bactérienne débutante : retard au diagnostic, évolution vers une forme plus grave
 - en cas d'infection à SBHA, augmentation du risque de dissémination et diminution de l'effet de l'antibiothérapie

Modification RCP, contre-indication ?

AINS et risque infectieux



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)¹

Juillet 2013

Etre attentif à toute manifestation infectieuse

Les AINS sont susceptibles de masquer les premiers signes d'une infection et ainsi d'aggraver le pronostic de certaines infections. Des cas d'aggravation d'infections dentaires, de varicelle, de pneumopathies et d'infections ORL, chez des patients traités par AINS ont été rapportés.

Vaccination obligatoire

- **Objectif** : lutter contre la recrudescence de certaines maladies

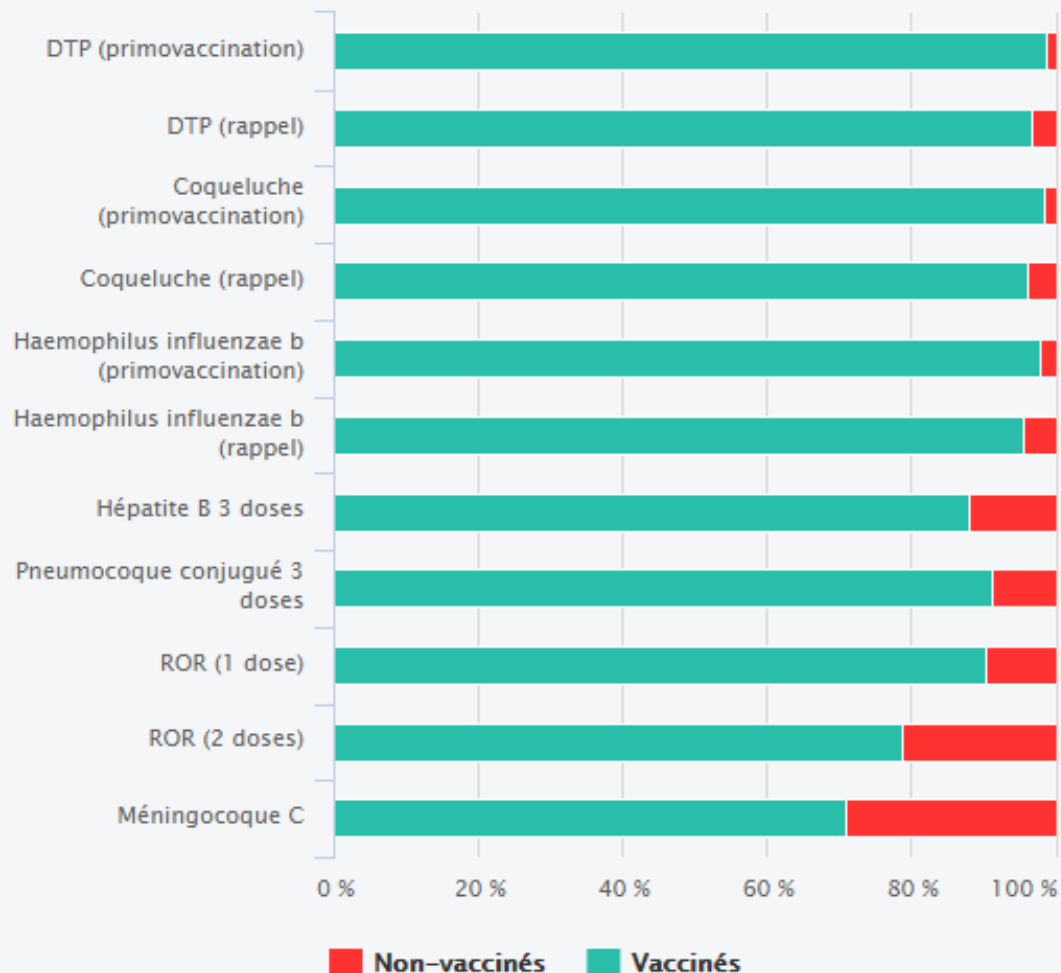
- **Méthode** :

A partir du 1^{er} janvier 2018, vaccination obligatoire des valences diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, rougeole, oreillons, rubéole, méningocoque C, pneumocoque et haemophilus influenzae B (à l'origine de pneumopathies et de méningites)

Quelle est la couverture vaccinale en France ?

Les enfants français déjà très majoritairement vaccinés

Couverture vaccinale des enfants de deux ans en 2015



SOURCE : SANTÉ PUBLIQUE FRANCE (DOSSIER SUR L'ÉLARGISSEMENT DE L'OBLIGATION VACCINALE À 11 MALADIES), À PARTIR DES CERTIFICATS DE SANTÉ DU 24ÈME MOIS (DREES-SANTÉ PUBLIQUE FRANCE) ET ÉCHANTILLON GÉNÉRALISTE DES BÉNÉFICIAIRES (EGB), MISE À JOUR AU 31/12/16

Seuil >95%
pour
éradiquer
une maladie

Cas clinique tétanos

Enfant de 4 ans :

- Le 9 septembre, blessé au genou gauche par une binette pleine de terre.
- CS médecin traitant le 10 septembre, qui prescrivait des traitements locaux, des AINS et de l'AUGMENTIN .
- Le 16 septembre, l'enfant présente un trismus et un opisthotonos évoquant un tétanos, transfert en réanimation pédiatrique.
- Durant son séjour en réanimation, il a présenté :
 - Une dysautonomie nécessitant un traitement par DOBUTAMINE, DIGOXINE, CARDENSIEL et LOPRIL.
 - Des accès toniques traités initialement par VALIUM puis HYPNOVEL et finalement, nécessité de curariser (durant 13 jours) et d'intuber (durant 20 jours).
 - Une pneumopathie d'inhalation puis une pneumopathie sur ventilation ainsi qu'une pyélonéphrite sur sonde urinaire
 - Nécessité de nutrition entérale secondairement au trismus (nécessité d'un complément parentéral pendant quelques jours).
 - Durant le séjour, apparaissait une anémie qui descendait jusqu'à 7,1 g/dl puis qui remontait à 7,9 g/dl, sur spoliation sanguine

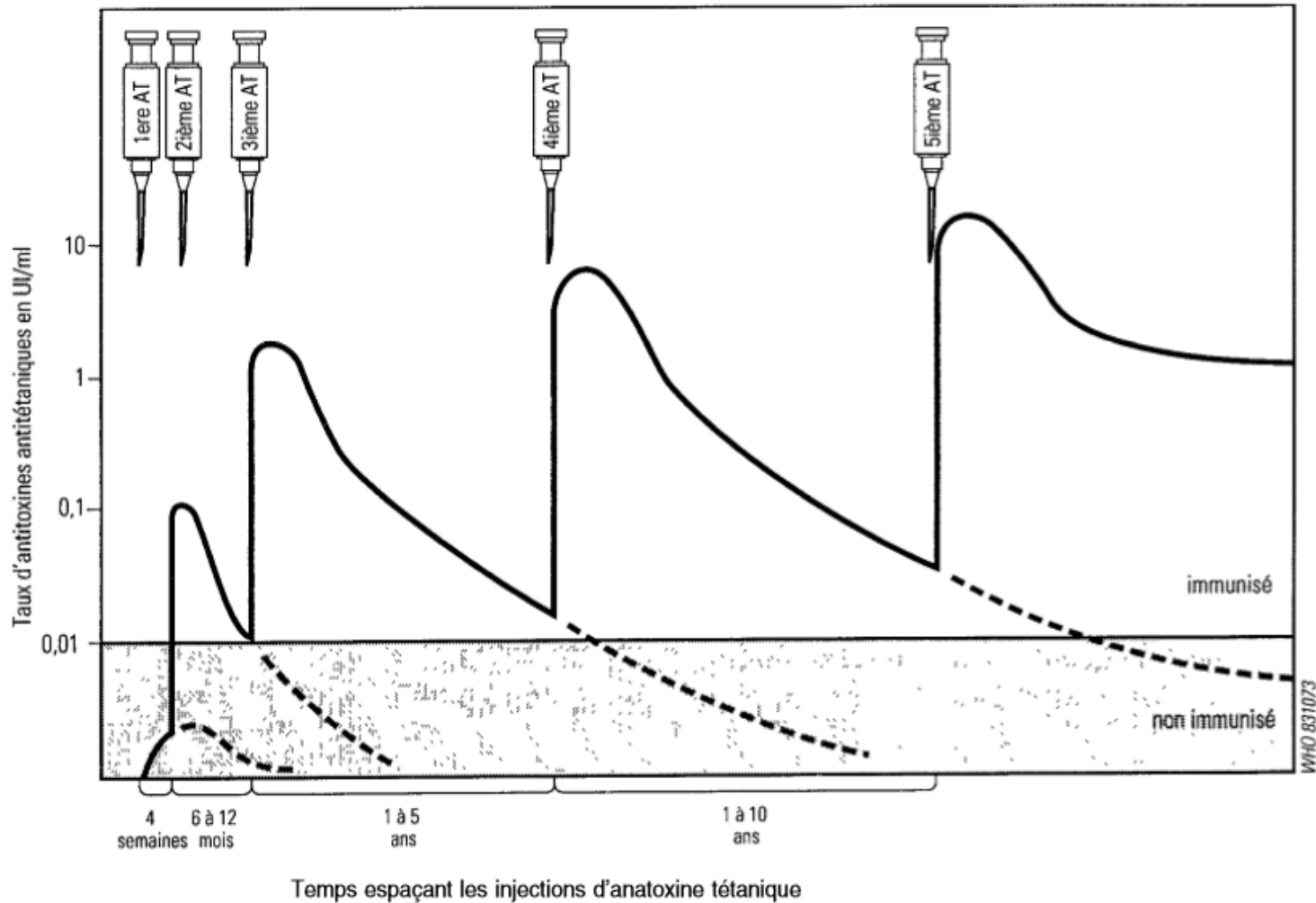
Schéma de vaccination 2017

Âge approprié	1 mois	2 mois	4 mois	5 mois	11 mois	12 mois	16-18 mois	6 ans	11-13 ans	14 ans	25 ans	45 ans	65 ans et +
BCG	■												
Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite		■	■		■			■	■		■	■	Tous les 10 ans
Coqueluche		■	■		■			■	■		■		
Haemophilus Influenzae de type b (HIB)		■	■		■								
Hépatite B		■	■		■	■	Rattrapage possible jusqu'à 15 ans						
Pneumocoque		■	■		■								
Méningocoque C				■		■	Rattrapage possible jusqu'à 24 ans						
Rougeole-Oreillons-Rubéole						■	■						

Après la troisième dose d'anatoxine, une très forte quantité d'antitoxines tétaniques est produite, avec des titres moyens variant de 1000 à 10000 UI/L (le seuil de protection retenu est de 10 UI/L) et le pourcentage de faibles répondeurs après cette 3ème injection est négligeable. L'immunité ainsi acquise est élevée mais a une durée limitée, de 1 à 3 ans (Figure 1). Après cette troisième dose, chaque injection supplémentaire, espacée d'au moins un an, augmente le taux d'antitoxine et prolonge la durée de l'immunité. L'immunité dure ainsi environ 8 ans après la quatrième injection.

Evolution de l'immunité antitétanique

Figure 2. Réponse anticorps à l'anatoxine tétanique (AT).



- Trois injections de la vaccination antitétanique (août, début octobre et fin octobre 2008)

Rougeole

- En mars 2017, OMS : épidémies qui compromettent l'élimination de la rougeole; 559 cas rapportés en janvier dans 14 pays, dont 474 dans seulement sept d'entre eux (Allemagne, France, Italie, Pologne, Roumanie, Suisse et Ukraine).
- En France, couverture vaccinale de la rougeole autour de 75 % depuis plusieurs années.
 - Plus de 24 000 cas de rougeole déclarés en France entre 2008 et 2016.
 - 1500 patients ont présenté une pneumopathie grave, 34 une complication neurologique et 10 sont morts.
 - en 2011, année d'épidémie, 15 000 cas ont été déclarés.

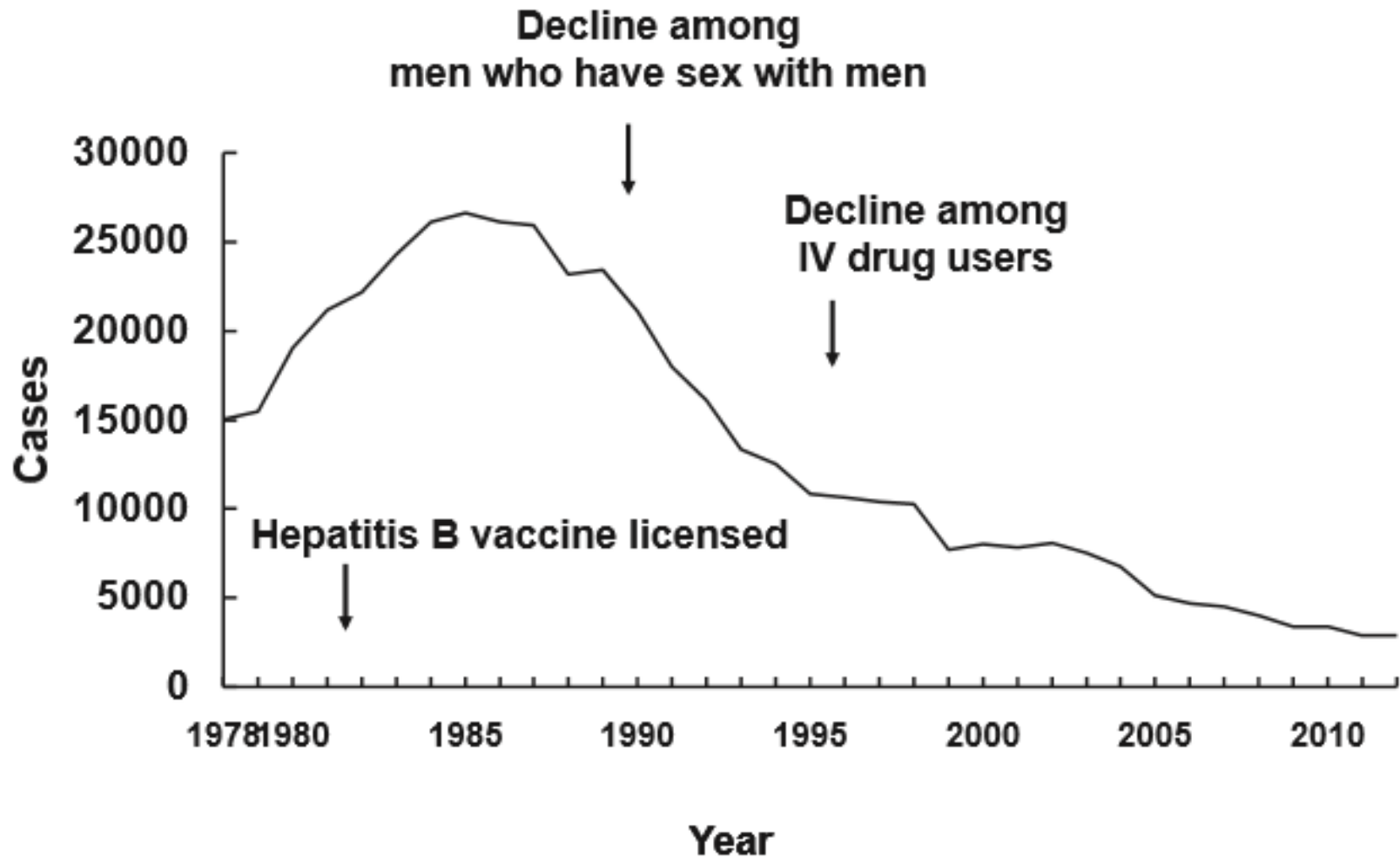
Hépatite B

Tableau 4 : Couverture vaccinale hépatite B trois doses chez l'enfant et l'adolescent en France

Année d'enquête	Couverture vaccinale hépatite B trois doses		
	GSM (6 ans)	CM2 (11 ans)	3 ^e (15 ans)
2001-2002		33,1%	
2002-2003	33,5%		
2003-2004			42,4%
2004-2005		38,9%	
2005-2006	37,8%		
2007-2008		45,8%	
2008-2009			43,1%
2012-2013	50,9%		

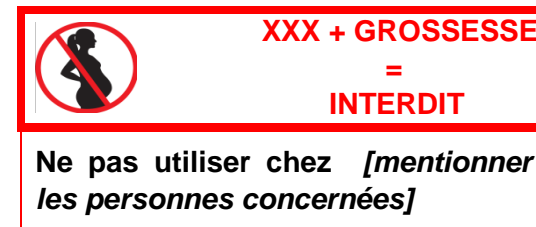
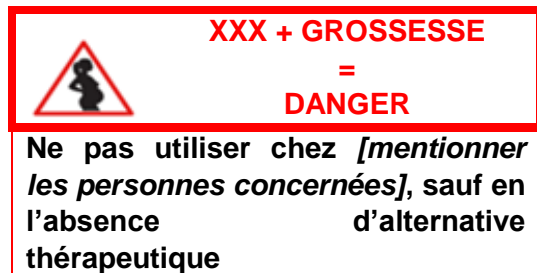
Source : Drees-DGESCO, enquêtes nationales de santé auprès des élèves scolarisés en grande section de maternelle (GSM), CM2 et classe de 3^e. Traitement InVS.

Hepatitis B—United States, 1978-2012



Pictogrammes grossesse

- Un pictogramme « femmes enceintes » sera progressivement apposé à partir du 17 octobre 2017 sur les boîtes de médicaments présentant des risques pour les femmes pendant leur grossesse.
- Il permettra une meilleure visibilité de l'information relative à ces risques, déjà signalée dans la notice du médicament.



Mme W., 35 ans

- Pas d'ATCD particuliers
- Enceinte, actuellement à 8 SA
- Présente une cystite aiguë



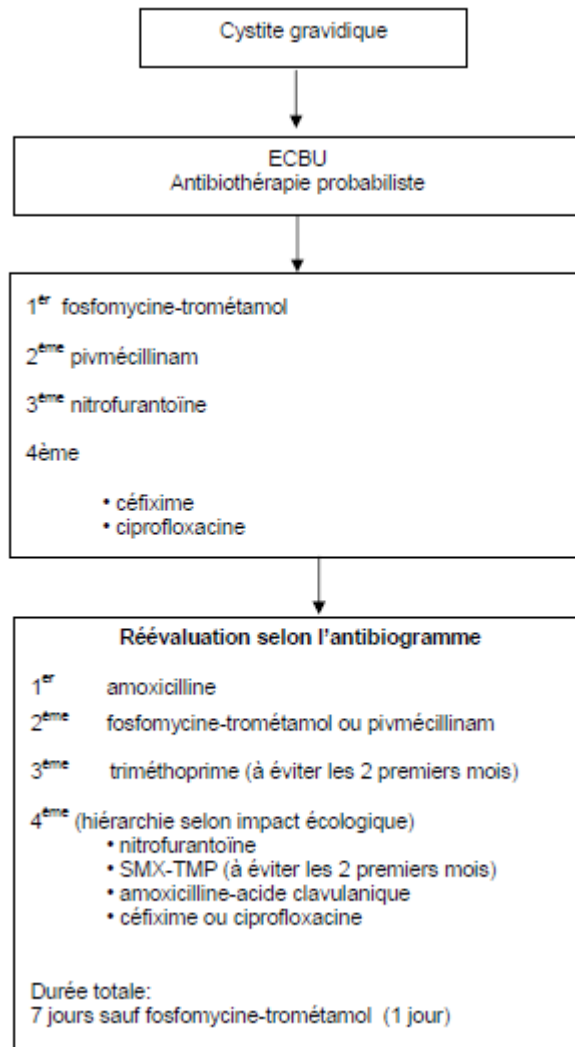
Mme W., 35 ans

Quel antibiotique est à privilégier en traitement probabiliste ?

1. Ciprofloxacine
2. Fosfomycine-trométamol
3. Sulfaméthoxazole-Triméthoprime



Les recommandations (SPILF, Décembre 2015)



Fosfomycine-trométamol et grossesse : quelles données ?

- 1^{er} trimestre : peu de données (une vingtaine de grossesses exposées)
- 2^o et 3^o T : environ 300 grossesses exposées

→ Pas d'effet malformatif, fœtotoxique ou néonatal

De façon générale, quels antibiotiques peut-on prescrire au cours de la grossesse ?



- Bêta-lactamines
- Macrolides (sauf clarithromycine)
- Antituberculeux

Au cas par cas



- Quinolones : altération des cartilages retrouvée chez l'animal
- Autres aminosides : atteintes rénales, auditives
- Clarithromycine : fentes palatines, anomalies CV chez l'animal
- Apparentés aux macrolides : données peu nombreuses



- Cyclines : CI T2-T3 (à éviter T1) risque de dyschromie dentaire
- Sulfamides : déconseillé T1 (risque de malformations CV et absence de fermeture du tube neural)
- Streptomycine (aminosides) : atteintes rénales, auditives

Et comme toujours, n'oubliez pas

- de rassurer
- d'accompagner
- d'informer



Et n'hésitez pas à nous contacter !