

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

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) forment une vaste famille de composés hétérogènes mais partageant des propriétés communes tant du point de vue de leurs actions thérapeutiques que de leurs effets indésirables. Certaines spécialités d'ibuprofène, de kétoprofène, de naproxène et de diclofénac ont une indication dans la fièvre et la douleur. L'ibuprofène, qui bénéficie d'une prescription médicale facultative, constitue la deuxième spécialité la plus vendue en ville en 2013 (données ANSM). La plus faible posologie utilisée dans ces indications ne doit pas faire oublier le risque accru d'effets indésirables en cas d'infection bactérienne. Le rôle favorisant d'une exposition aux AINS dans la survenue de complications infectieuses sévères lors d'infections bactériennes a fait l'objet de plusieurs rapports. Une enquête de pharmacovigilance réalisée en 2002 a conduit à fortement déconseiller l'usage des AINS chez les enfants atteints de varicelle en raison d'une augmentation du risque d'infections bactériennes cutanées et sous-cutanées sévères.¹⁻² L'objectif de ce travail est de faire une revue de la littérature des études publiées tentant de déterminer le risque de complications suppuratives liées à la prise d'AINS chez des patients atteints de pneumonie communautaire.

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'ibuprofène (OR : 4,0 [IC95 2,5-6,5]) avant l'admission étaient des facteurs de risque indépendant de survenue de pleurésie purulente. Dans un second travail, François P., *et al.* (2010)⁴ ont comparé les traitements reçus en préadmission d'enfants de moins de 15 ans admis pour une pneumopathie aiguë communautaire avec ou sans complication. Les auteurs ont retrouvé une corrélation entre la prévalence des complications suppuratives et les ventes annuelles d'AINS ($r = 0,94$; $p < 0,001$). La prise d'ibuprofène était le seul facteur de risque indépendant de survenue de pneumopathie suppurative (OR : 2,57 [IC95 1,51-4,35]). Enfin, dans une étude cas-témoins, Elemraid M.A., *et al.* (2014)⁵ ont déterminé les facteurs de risque de survenue d'une pleurésie purulente. Sur 160 patients de moins de 17 ans hospitalisés pour pneumopathie, 40 (25 %) enfants ont développé un empyème pleural. Bien que les enfants avec empyème aient plus fréquemment pris de l'ibuprofène, ce dernier n'était pas un facteur de risque indépendant de pleurésie purulente (OR : 1,94 [IC97,5 0,80-3,18]). Une des raisons pouvant expliquer ce résultat divergent par rapport aux études précédentes était la forte proportion de pneumopathie virale dans cette cohorte (31 %).

...mais aussi chez l'adulte

Plusieurs travaux similaires ont été menés chez l'adulte. Dans une étude prospective, Voiriot G., *et al.* (2011)⁶ ont comparé les caractéristiques des patients hospitalisés pour une

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 hospitalisés avaient reçu un AINS. Les patients exposés aux AINS présentaient plus souvent une complication pleuropulmonaire (OR : 5,75 [1,97-16,76]) et avaient plus souvent besoin d'une assistance ventilatoire non invasive (25 % vs 4,6 %, $p = 0,003$). La durée d'hospitalisation en unité de soins intensifs et la mortalité étaient similaires dans les deux groupes.

Quelles sont les limites de ces études ?

Parmi tous ces travaux, seule l'étude menée par Voiriot G., *et al.*⁵ a été réalisée de manière prospective. Le caractère rétrospectif des études détaillées expose à plusieurs biais. Le principal est celui de l'exhaustivité du recueil de prise des anti-inflammatoires réalisés a posteriori. Enfin, l'autre biais majeur est l'absence de la date exacte du début de la prise d'AINS par rapport aux premiers symptômes de l'infection ou de ses complications. Il s'agit du biais protopathique. Dans la plupart des études mentionnées, ce biais ne permet pas de conclure définitivement à l'imputabilité de l'ibuprofène dans les complications suppuratives. En revanche, François P., *et al.* (2010)⁴ démontrent que la prise de glucocorticoïdes, de doliprane ou d'aspirine, susceptibles d'être entachés du même biais, n'est pas associée à la survenue de complications suppuratives.

Au total que retenir ?

Qu'il s'agisse d'une population pédiatrique ou adulte, ces études établissent que la

prise d'AINS multiplie de 2 à 8 le risque de survenue de complications suppuratives pulmonaires. Les raisons expliquant ce résultat sont probablement liées à une atténuation de la sévérité des premiers signes de gravité engendrant un retard à la prise en charge efficace, et notamment à la mise en route de l'antibiothérapie. Le médecin et le pharmacien ont donc un rôle majeur à jouer dans l'éducation et la surveillance des patients. Le paracétamol doit être utilisé en première intention en cas de fièvre ; il convient de proscrire la prise d'AINS en cas d'infection respiratoire des voix basses. ■

1. Lesko SM, O'Brien KL, Schwartz B, *et al.* A invasive group A streptococcal infection and nonsteroidal antiinflammatory drug use among children with primary varicella. *Pediatrics* 2001; 107: 1108-15.
2. Zerr DM, Alexander ER, Duchin JS, *et al.* A case-control study of necrotizing fasciitis during primary varicella. *Pediatrics* 1999; 103: 83-90.
3. Byington CL, Spencer LY, Johnson TA, *et al.* An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological association. *Clin Inf Dis* 2002; 34: 434-40.
4. François P, Desrumaux A, Cans C, *et al.* Prevalence and risk factors of suppurative complications in children with pneumonia. *Acta Paediatrica* 2010; 99: 861-6.
5. Elemraid MA, Thomas MF, Blain AP, *et al.* Risk factors for the development of pleural empyema in children. *Pediatr Pulmonol* 2015; 50: 721-6.
6. Voiriot G, Dury S, Parrot A, *et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs may affect the presentation and course of community-acquired pneumonia. *Chest* 2011; 139 (2): 387-94.
7. Messika J, Sztrymf B, Bertrand F, *et al.* Risks of anti-inflammatory drugs in undiagnosed intensive care unit pneumococcal pneumonia: younger and more severely affected patients. *J Critical Care* 2014; 29: 733-8.

Tableau – Récapitulatif des différentes études

| | Méthodologie | Population | Critère inclusion | Critères exclusions | Nombre de patients inclus |
|------------------------------|--|----------------------|--|---|---------------------------|
| Byington L., <i>et al.</i> | Cohorte rétrospective multicentrique 1993-1999 | Pédiatrique < 19 ans | Pneumopathie aiguë communautaire bactérienne confirmée | Absence de confirmation diagnostique Pathologie pulmonaire sous-jacente | 540 |
| François P., <i>et al.</i> | Etude rétrospective multicentrique 1995-2003 | Pédiatrique < 15 ans | Pneumopathie aiguë communautaire bactérienne confirmée | Absence de confirmation diagnostique Pathologie pulmonaire sous-jacente | 767 |
| Elemraid M.A., <i>et al.</i> | Etude cas-témoin nichée dans cohorte prospective 2013-2014 | Pédiatrique < 17 ans | Hospitalisation pour pneumopathie | Aucun | 160 |
| Voiriot G., <i>et al.</i> | Etude prospective monocentrique 2002-2006 | Adulte | Pneumopathie aiguë communautaire suspectée | Pathologie pulmonaire sous-jacente Prise d'AINS ou corticoïdes oraux au long cours | 90 |
| Messika J., <i>et al.</i> | Etude rétrospective monocentrique 1997-2009 | Adulte | Pneumopathie aiguë communautaire bactérienne confirmée | Pneumopathie nosocomiale Prise d'AINS au long cours | 106 |

■ Le vapotage chez les adolescents nord-américains ne freine pas le passage au tabagisme ; et c'est peut-être même le contraire

NPV

Info Respiration se fait l'écho de l'actualité de la cigarette électronique depuis des années, et bien souvent nous avons rendu compte de publications plaidant pour son utilisation large en tant qu'outil de sevrage alors que les autorités de santé n'avaient pas franchi ce pas. Bien des auteurs soulignent que le vapotage est — en toutes hypothèses — moins dangereux que le tabac, lequel est responsable de 73 000 morts en France l'année dernière selon les chiffres publiés par le *Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH)* en octobre 2016. Mais ne passons pas sous silence les craintes de voir dans le vapotage un mode d'entrée dans le tabagisme. Sur ce point, une étude (*Research Letter*) récemment publiée dans le *JAMA* ne rassure pas.¹

Aux États-Unis plus d'un tiers des adolescents scolarisés d'une quinzaine d'années dans ce qui équivaut en France à la classe de seconde vapotent. Outre-Atlantique, les enquêtes suggèrent qu'à cet âge l'e-cigarette favoriserait le passage à la vraie cigarette, mais sans savoir s'il s'agit d'une expérimentation temporaire ou d'une entrée dans un tabagisme plus soutenu. Pour en savoir plus sur les conséquences du vapotage à cet âge, Adam Leventhal

(Université de Los Angeles) et collègues ont réalisé deux enquêtes à six mois d'intervalle auprès de 3 084 adolescents scolarisés. Ils ont comparé le niveau de vapotage lors de la première enquête et la fréquence et le niveau de tabagisme lors de la deuxième enquête six mois après.

Parmi ceux qui ne vapotaient pas du tout, seuls 0,9 % étaient devenus fumeurs occasionnels et 0,7 % fumeurs réguliers six mois après. Parmi ceux qui étaient d'anciens vapoteurs, 4,1 % étaient devenus fumeurs occasionnels et 3,3 % fumeurs réguliers. Parmi ceux qui vapotaient de façon occasionnelle, 9 % étaient devenus fumeurs occasionnels et 5,3 % fumeurs réguliers. Et parmi les vapoteurs réguliers, 11,6 % étaient devenus fumeurs occasionnels et 19,9 % fumeurs réguliers. Donc, selon ces données déclaratives, plus ces adolescents consomment l'e-cigarette, plus ils risquent de devenir fumeurs de cigarettes, et notamment fumeurs réguliers, six mois après. Les auteurs constatent qu'il y a également un lien entre le vapotage et le nombre de cigarettes fumées six mois après.

Au total, les adolescents qui utilisent une cigarette électronique de façon régulière ont un risque accru de consommer du tabac six mois après. Comme l'indiquent les auteurs, il faut continuer à surveiller ce phénomène avec des données portant sur un plus long terme. ■

1. Leventhal AM, Stone MD, Andrabi N, *et al.* Association of e-Cigarette vaping and progression to heavier patterns of cigarette smoking. *JAMA* 2016; 316 (18): 1918-20. doi: 10.1001/jama.2016.14649.