UNIVERSITÉ DE NANTES

UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

ANNÉE 2014 **N° 019**

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITÉS

Soutenu devant le jury interrégional

Le 25 avril 2014

Par JOUANNEAUX-van WESSEM Clotilde

Conformément aux dispositions du Décret n° 2012-172 du 3 février 2012 tient lieu de :

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

RISQUES INFECTIEUX SOUS ANTI INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS

ANALYSE DESCRIPTIVE DES CAS NOTIFIES AU CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DE NANTES

Président :	**M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie-CHU Nantes**
Directeur de thèse :	**Mme Gwenaëlle VEYRAC, Médecin Praticien Hospitalier - Pharmacologie Clinique - CHU Nantes**
Membres du jury :	**Mme Laurence SPIESSER-ROBELET, Pharmacien Assistant Hospitalo-Universitaire - Pharmacie-CHU Angers**
	Mme Sylvie JACCARD, Pharmacien Praticien Hospitalier - Pharmacie à Usage Intérieure - CHU Nantes
	Mme Nathalie ASSERAY, Médecin Praticien Hospitalier - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales - CHU Nantes
	Mme Caroline JOYAU, Pharmacien Praticien Attaché - Pharmacologie Clinique - CHU Nantes

Remerciements

A Monsieur le Professeur Alain Pineau, qui me fait l'honneur de présider ce jury de thèse. Recevez ici l'expression de mon plus grand respect et de mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur Laurence Spiesser-Robelet, d'avoir accepté de participer à ce jury ainsi que pour ces conseils et son aide lors de mes premiers semestres d'internat.

A Madame le Docteur Gwenaëlle Allain-Veyrac, vous m'avez guidée pendant la réalisation et la rédaction de cette étude. Je vous remercie pour votre disponibilité, vos conseils avisés, votre patience pour les corrections de dernière minute. Soyez assurée de tout mon respect et de ma profonde gratitude.

A Madame le Docteur Nathalie Asseray, qui m'a énormément aidée dans la réalisation de cette thèse, votre regard critique m'a permis de progresser. Cette collaboration pharmacien/médecin a été précieuse!

A Madame le Docteur Caroline Joyau, pour son indéfectible soutien, sa disponibilité, son aide précieuse et ses conseils avisés, cette thèse est aussi la sienne.

A Madame le Docteur Sylvie Jaccard, qui a accepté de participer à ce jury.

A toute l'équipe du CRPV de Nantes :
Anne-Lise, un immense merci pour tes précieux conseils, tant professionnels que personnels, tu es une « grande » personne, n'en doute jamais!

Julien, un grand merci pour tes remarques, tes conseils, ton enthousiasme et tes blagues (…) ne change surtout pas le Daffy duck qui est en toi !

Co-cube, tu as déjà été remerciée plus haut, mais encore une fois MERCI !

Ghislaine, merci pour ta patience, ton aide et ta gentillesse !

A tous mes co-internes croisés durant cet internat, notamment Ingrid, Myriam et Lucile, ces semestres passés avec vous ont été formidables.

A mes parents et ma famille,
Votre soutien et votre confiance tout au long de ces années de faculté puis d'internat ont été un véritable moteur, je ne vous remercierai jamais assez.

A Marie-Céline et Aude, mes « drôles de dames », tant de choses déjà partagées, et tant d'autres qui nous attendent !

A Bobette, pour ta présence constante dans les moments difficiles, tu as été ma soupape de décompression ! Nous avons déjà réalisé tellement de jolies choses, et ce n'est que le début !

A François mon époux, pour son soutien, ses conseils et son amour sans cesse renouvelé.
A Alban notre fils, notre plus beau présent.

Table des matières

Remerciements **2**

Liste des figures **8**

Liste des tableaux **9**

Liste des graphiques **10**

Liste des abréviations **11**

I. INTRODUCTION **13**

II. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFLAMMATION **14**

A. Définition *14*

B. Les causes de l'inflammation *14*

1. L'inflammation due à des agressions physiques et chimiques 14
2. L'inflammation due à des agents transmissibles 14
3. L'inflammation due à la nécrose tissulaire 14

C. Déroulement de la réaction inflammatoire *15*

1. Réactions vasculo-exsudatives 15
2. Réactions cellulaires 16
3. Détersion 17
4. Réparation 17

D. Les acteurs de l'inflammation *18*

1. Cellules effectrices de l'inflammation 18
2. Les médiateurs chimiques de l'inflammation 20
3. Les médiateurs circulants de l'inflammation 27

E. Conclusion *29*

III. PHARMACOLOGIE DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS **30**

A. Mécanisme d'action et propriétés thérapeutiques *30*

1. Mécanisme d'action 30
2. Propriétés thérapeutiques 31

B. Classification *32*
1. Classification chimique 32
2. Sélectivité sur les différents types de cyclo-oxygénases 34

C. Indications des anti-inflammatoires non stéroïdiens *36*
1. La phénylbutazone (liste I) 36
2. Les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens de la liste I 36
3. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens de la liste II 37
4. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens hors liste 37

D. Effets secondaires *37*
1. Effets indésirables digestifs 38
2. Réactions cutanéo-muqueuses 38
3. Complications hématologiques 39
4. Complications rénales 39
5. Complications cardio-vasculaires 39
6. Complications gynéco-obstétricales 41

E. Contre-indications *41*
1. Contre-indications communes à tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens 41
2. Contre-indications spécifiques à certains anti-inflammatoires non stéroïdiens 41

F. Interactions médicamenteuses *42*

G. Conclusion *43*

IV. INFECTIONS BACTERIENNES 44

A. Interaction hôte/pathogène *44*
1. Les différents modes de relations hôtes/bactéries 44
2. Pouvoir pathogène des bactéries 45

B. Gravité des infections : bactériémie, états septiques et score de gravité. *49*
1. Définition de la bactériémie 49
2. Définitions des différents états septiques 49
3. Epidémiologie des syndromes septiques graves 52
4. Score de gravité 52

C. Définitions des infections bactériennes diagnostiquées dans les notifications *53*

1. Infections musculo-squelettiques et systémiques 53
2. Infections de la peau et du tissu sous cutané 54
3. Infections cardiaques 54
4. Infections du système nerveux 55
5. Infections du rein et des voies urinaires 55
6. Infections respiratoires thoraciques et médiastinales 55
7. Infections vasculaires 56

V. SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE 58

A. Définition et champs d'application 58
1. Définition 58
2. Champs d'application 59

B. Histoire de la Pharmacovigilance 59

C. Organisation et fonctionnement du système de Pharmacovigilance 60

D. Traitements des cas de Pharmacovigilance 63
1. Imputabilité Intrinsèque : 63
2. Imputabilité Extrinsèque 64

VI. ANALYSE DES NOTIFICATIONS DECLAREES AU CRPV DE NANTES ASSOCIANT INFECTIONS BACTERIENNES ET PRISE D'AINS 65

A. Introduction 65

B. Matériels et Méthodes 70
1. Schéma général de l'étude 70
2. Données analysées 70
3. Analyse des données 72

C. Résultats 72
1. Les données patients 73
2. L'anti-inflammatoire non stéroïdien 73
3. Localisation de l'infection 76
4. Durée d'hospitalisation 79
5. Identification du germe 80
6. Gravité 81
7. Evolution 83

VII. DISCUSSION 86

A. Interprétation des résultats 86

1. Population de l'étude 86
2. Médicament 87
3. Localisation des infections 90
4. Gravité des infections 92

B. Hypothèses mécanistiques 98

1. Diminution des fonctions leucocytaires 98
2. Augmentation de la synthèse de cytokines 100
3. Masquage des signes cliniques et retard de prise en charge 101

C. Limites de l'étude 102

VIII. CONCLUSION 104

Bibliographie 106

Annexes 117

Liste des figures

Figure 1 : Diapédèse leucocytaire, exemple des polynucléaires neutrophiles (PNN) ..16
Figure 2 : Mécanismes de la détersion 17
Figure 3 : Synthèse des leucotriènes et des prostanoïdes à partir des phospholipides membranaires 21
Figure 4 : Actions respectives des cyclo-oxygénases 1 et 2 22
Figure 5 : Système des kinines 27
Figure 6 : Système du complément 28
Figure 7 : Système de la coagulation/fibrinolyse 29
Figure 8 : Sélectivité des AINS pour les COX 34
Figure 9 : Effets des AINS sur la production de la PGI2 et du TXA2 40
Figure 10 : Physiopathologie de l'état infectieux 51
Figure 11 : Répartition des CRPV sur le territoire national 62

Liste des tableaux

Tableau 1 : Effets des prostanoïdes sur les muscles lisses 24
Tableau 2 : Classification des AINS selon leurs structures chimiques 33
Tableau 3 : Interactions médicamenteuses des AINS 42
Tableau 4 : Définition du SRIS et des différents états septiques 51
Tableau 5 : Répartition des effets en terme LLT classés par SOC 77
Tableau 6 : Score IGS2 et risque de mortalité associé 83
Tableau 7 : Synthèse des données par molécule 84

Liste des graphiques

Graphique 1 : Proportion d'automédication et de prescription (n, %) 74
Graphique 2 : Motifs de prise des AINS (n, %) 75
Graphique 3 : Bactéries identifiées (n,%) 80
Graphique 4 : Mode d'extension de l'infection par patient et par nombre d'effet. 81
Graphique 5 : Répartition des différents états septiques (n, %) 82

Liste des abréviations

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé
ARA2 : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine 2
ASA : Acide AcétylSalicylique
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
BPCO : Broncho Pneumopathie Obstructive Chronique
CAM : Complexe d'Attaque Membranaire
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
COX : Cyclo-OXygénase
CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance
CSP : Code de la Santé Publique
DHBN : Dermo-Hypodermite Bactérienne Nécrosante
DHBNN : Dermo-Hypodermite Bactérienne Non Nécrosante
DNID : Diabète Non InsulinoDépendant
E.coli : *Escherichia coli*
EMA : European Medicine Agency
GN : Gram Négatif
GP : Gram Positif
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IFN : Interféron
IGS 2 : Indice de Gravité Simplifié 2
IL : Interleukine
LLT : Low Level Term
LPS : Lipopolysaccharide
MCO : Medecin Chirurgie Obstétrique
MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities
NK : Natural Killer
NO : Monoxyde d'Azote
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OTC : Over The Counter
PDF : Produit de Dégradation de la Fibrine
PG : Prostaglandine

PGI2 : Prostacycline

PNN : PolyNucléaire Neutrophile

SBHA : Streptocoque Béta Hémolytique du groupe A

SRIS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique

SSG : Syndrome Septique Grave

SSR : Soins de Suite et de Réadaptation

TGF-β : Tumor Growth Factor bêta

TLR : Toll Like Receptor

TNF-α : Tumor Necrosis Factor alpha

TxA2 : Thromboxane A2

I. INTRODUCTION

L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comme antalgiques et antipyrétiques est très répandue dans la pratique courante, à la fois dans le cadre de prescriptions médicales mais également en automédication, du fait notamment de la facilité d'accès en vente libre de cette classe thérapeutique.

Les AINS présentent un certain nombre d'effets indésirables connus et documentés (troubles digestifs, réaction cutanée, insuffisance rénale…).
En revanche, hormis dans le cadre de la varicelle, la responsabilité des AINS dans la survenue d'infections graves semble moins décrite, moins connue et soumise à des divergences d'opinions.
En effet, la mise en garde particulière de ne pas utiliser les AINS dans le traitement de la fièvre ou de la douleur de la varicelle chez les enfants fait suite à une série d'études et de cas rapportés d'enfants ayant pris des AINS et qui ont présenté des surinfections bactériennes sévères des lésions cutanées. (1)

Cependant, dans d'autres pathologies infectieuses, les différentes études réalisées ont montré parfois que la prise d'AINS pourrait constituer un facteur de risque d'aggravation de la pathologie (2,3). A l'inverse, d'autres études n'ont pas démontré statistiquement une association entre prise d'AINS et survenue d'infections bactériennes. (4–6)

Parmi toutes les notifications d'effets indésirables reçues et traitées par le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nantes, des cas d'infections bactériennes associées à une prise d'AINS sont rapportées.

Après avoir présenté un rappel sur la physiopathologie de l'inflammation, sur la pharmacologie des AINS, sur les infections bactériennes ainsi que sur le système de Pharmacovigilance, nous analyserons les cas d'infections suite à la prise d'AINS déclarés par le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes entre 2011 et 2013 afin d'en dégager des caractéristiques.

II. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFLAMMATION

A. Définition

L'inflammation ou réaction inflammatoire se définit comme un processus biologique de défense de l'organisme contre un agent agresseur.
Sur le plan clinique, l'inflammation se caractérise par quatre symptômes décrits par Celsius et Galien : *rubor* (rougeur), *tumor* (tuméfaction), *calor* (chaleur) et *dolor* (douleur). (7)

Ce mécanisme est généralement bénéfique à l'organisme car il permet l'élimination de l'agent agresseur et la réparation des lésions tissulaires. Cependant, selon la durée, la localisation ou en présence d'anomalie du système de régulation impliqué dans le processus inflammatoire, cette réaction peut devenir néfaste. (8)

B. Les causes de l'inflammation

1. L'inflammation due à des agressions physiques et chimiques

L'inflammation peut être causée par des agressions physiques (traumatisme, chaud, froid, radiations ionisantes) mais également par des agressions chimiques, occasionnées par des composés acides, basiques, ou par des toxines bactériennes. (9)

2. L'inflammation due à des agents transmissibles

Suite à la présence dans l'organisme d'agents pathogènes tels que bactéries, virus, parasites, prions ou champignons, une infection se développe et entraîne une réaction inflammatoire. (9)

3. L'inflammation due à la nécrose tissulaire

La nécrose tissulaire est secondaire à de nombreuses causes, par exemple un infarctus cérébral. (9)

C. Déroulement de la réaction inflammatoire

L'inflammation est un processus dynamique, une véritable cascade comprenant plusieurs étapes successives : la réaction vasculo-exsudative, la réaction cellulaire, la détersion, la phase terminale de réparation et cicatrisation. Ces étapes sont régies par des médiateurs de l'inflammation et par les nerfs vasomoteurs.

1. Réactions vasculo-exsudatives

a) Congestion active

C'est une vasodilatation des artérioles et des capillaires de la zone inflammée, provoquée par les médiateurs chimiques. (8)
Cette vasodilatation provoque localement une augmentation de l'apport sanguin ainsi qu'un ralentissement du débit sanguin (conséquence d'une viscosité accrue du sang) ayant pour conséquence une stase secondaire. (9)

b) Œdème inflammatoire

Parallèlement à la congestion, la quantité d'eau présente dans le milieu extracellulaire augmente : c'est l'œdème inflammatoire.
Il a une double origine : augmentation de la pression capillaire liée à la vasodilatation et augmentation de la perméabilité vasculaire. (9)
Les rôles et conséquences de l'œdème sont multiples (8):

- Apport local de médiateurs chimiques et de moyens de défense (facteurs de coagulation, immunoglobulines…),
- Dilution des toxines accumulées dans la lésion,
- Limitation du foyer inflammatoire par une barrière de fibrine, évitant ainsi la possible diffusion de micro-organismes infectieux,
- Ralentissement du courant circulatoire par hémoconcentration, ce qui favorise le phénomène de diapédèse leucocytaire.

c) Diapédèse leucocytaire

Elle correspond à la migration des leucocytes et leur accumulation au niveau du foyer lésionnel.

Dès le début des phénomènes vasculaires, les polynucléaires et les monocytes quittent la partie centrale du courant circulatoire et s'approchent des parois (« margination ») auxquelles ils adhèrent (« adhérence ») grâce à la mise en jeu de molécules d'adhésion présentes sur les leucocytes (intégrines) et sur l'endothélium (sélectine).

Les cellules marginées et adhérentes émettent alors des pseudopodes qui s'insinuent entre les jonctions intercellulaires des cellules endothéliales, puis traversent la membrane grâce à une dépolymérisation transitoire provoquée par leurs enzymes (figure 1 (8)). Les leucocytes rejoignent ensuite le foyer inflammatoire en suivant les gradients chimiques (chimiotactisme) de diverses molécules (facteur du complément comme C3a et C5a, leucotriènes, produits bactériens).(8)(9)

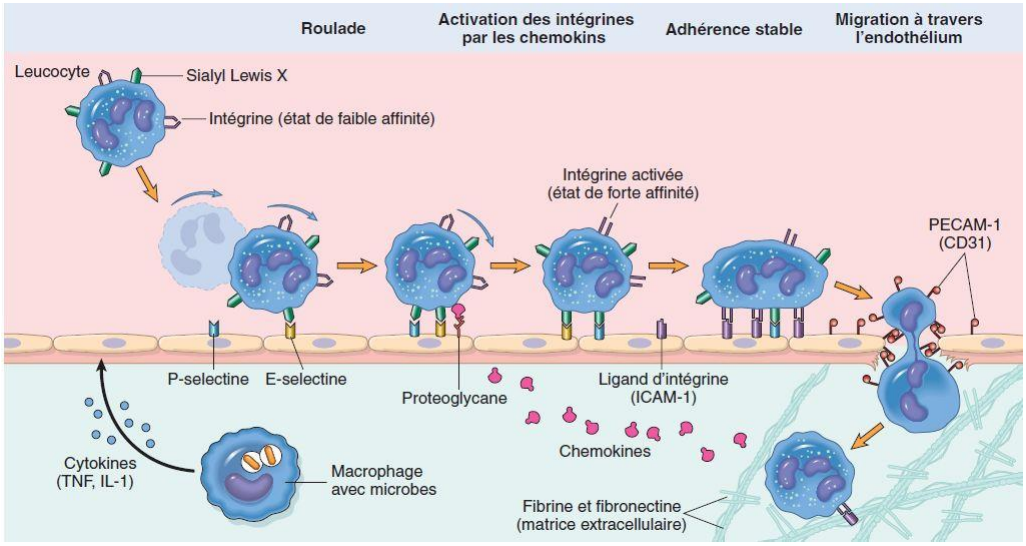


Figure 1 : Diapédèse leucocytaire, exemple des polynucléaires neutrophiles (PNN)

2. Réactions cellulaires

Cette phase se caractérise par la formation du granulome inflammatoire ou tissu de granulation inflammatoire.

Ce granulome contient de nombreuses cellules issues du sang ou du tissu conjonctif local dont la composition varie en fonction du temps. (9)

Les phagocytes vont assurer la détersion et les lymphocytes B et ou T vont sécréter de multiples médiateurs intervenant dans le recrutement cellulaire, la phagocytose, la défense immunitaire…(8)

3. Détersion

La détersion, indispensable à la réparation tissulaire, constitue le stade ultime de l'inflammation. Il s'agit de l'élimination des éléments étrangers ou nécrosés qui sont présents dans le foyer inflammatoire.(9)
La détersion prépare obligatoirement la phase terminale de réparation-cicatrisation. Si la détersion est incomplète, l'inflammation aigüe va évoluer en inflammation chronique. (8)
Elle s'effectue selon 2 mécanismes illustrés dans la figure 2 (9) : détersion interne par phagocytose ou pinocytose et externe par liquéfaction du matériel nécrosé (pus…) (8)

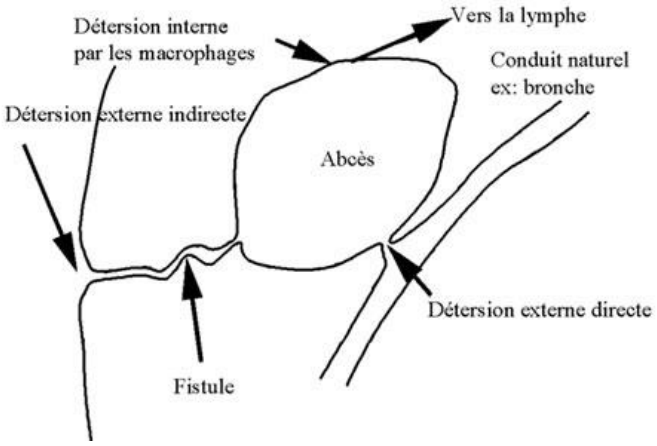


Figure 2 : Mécanismes de la détersion

4. Réparation

La réparation tissulaire prend 2 formes : la cicatrisation et la régénération. (9)

a) La cicatrisation

La cicatrisation aboutit à un tissu conjonctif néoformé qui remplace le tissu détruit, « bourgeon charnu » constitué de leucocytes, fibroblastes, myofibroblastes et néo-vaisseaux sanguins. Puis la cicatrice est composée d'un tissu conjonctif fibreux.(8)

b) La régénération

Lorsque la destruction d'un tissu épithélial est partielle, il peut parfois « régénérer » et retrouver sa fonction. (9)

D. Les acteurs de l'inflammation

La réaction inflammatoire survient à la suite d'un stimulus sur les cellules immunocompétentes qui vont ensuite orchestrer l'inflammation via des médiateurs.

1. Cellules effectrices de l'inflammation

a) Les cellules phagocytaires

Ces cellules appartiennent à l'immunité naturelle ou innée de l'hôte.
Elles comprennent principalement les PNN et les cellules du système monocyte-macrophage. (10)
Les PNN sont les leucocytes les plus nombreux dans le sang et assurent la défense antibactérienne. En cas d'infection, leur production est augmentée (notamment grâce à l'action des cytokines).
A leur surface, outre les molécules d'adhérence, ils expriment également différents types de récepteurs (dont le Toll Like Receptors, [TLR]) qui vont notamment reconnaître les agents pathogènes, déclenchant des réactions menant à leur destruction. (10)
La phagocytose est un processus au cours duquel le phagocyte étend sa membrane plasmique autour du mico-organisme reconnu et l'internalise. Cette structure ainsi constituée (appelée phagosome) fusionne avec des lysosomes qui contiennent des radicaux libres et des anions superoxydes, substances toxiques pour les micro-

organismes. Du monoxyde d'azote (NO) est également formé et possède une activité microbicide.

Les monocytes et les macrophages (monocytes tissulaires) assurent également la phagocytose et sont une source majeure de production de cytokines anti-inflammatoires et pro-inflammatoires. (10)

b) Les mastocytes et les polynucléaires basophiles

Ils contiennent des granules de stockage pour des médiateurs chimiques, en particulier l'histamine, la sérotonine et l'héparine, libérés au cours de l'inflammation. (9)

c) Les fibroblastes

Ces cellules produisent le collagène ; elles jouent un rôle important dans la cicatrisation. (9)

d) Les lymphocytes

Les lymphocytes B constituent les cellules de l'immunité humorale de par leur capacité à sécréter les anticorps. (10)

Les lymphocytes T sont les cellules de l'immunité cellulaire. Certains sont dits « helpers » (CD4) car ils aident les lymphocytes B à produire des anticorps et les cellules phagocytaires à détruire les micro-organismes ingérés. Ces actions sont permises par leur capacité à sécréter des cytokines (interleukine [IL], *tumor necrosis factor* [TNF], interféron [INF]). (10)
D'autres lymphocytes sont dits cytotoxiques (CD8) car ils détruisent (par lyse) les cellules qui hébergent des micro-organismes intracellulaires.

Ces deux populations de lymphocytes appartiennent à l'immunité adaptative ou spécifique qui se développe plus lentement et met en œuvre une défense tardive et plus efficace contre les infections.

Les lymphocytes NK (Natural Killer) sont des médiateurs de l'immunité innée, ils ont une action cytotoxique et activent les macrophages en sécrétant l'INF-γ. (10)

2. Les médiateurs chimiques de l'inflammation

Ce sont des substances solubles sécrétées par le système immunitaire.
Ces médiateurs sont chargés de recruter les cellules effectrices sur le site de l'agression (chimiokines, prostaglandines, leucotriènes),de les arrêter (par les molécules d'adhérence), de les activer (cytokines pro-inflammatoires : IL, TNF), ou de les inactiver (cytokines anti-inflammatoires : IL-4, IL-10, IL-3…), et de faire produire des anticorps par les lymphocytes B (IL-4, IL-5, IL-10)(8)

Ces médiateurs chimiques ainsi que leur mécanisme de synthèse ou d'action constituent des cibles pharmacologiques de différents médicaments (AINS, anti-TNFα, inhibiteurs des récepteurs solubles de l'interleukine…)

a) Amines vasoactives

Il s'agit de l'histamine et de la sérotonine. Ces médiateurs sont formés avant l'inflammation et stockés sous la forme de granules cytoplasmiques dans les mastocytes, les polynucléaires basophiles et les plaquettes. Ils sont parmi les premiers médiateurs libérés lors du déclenchement de l'inflammation, dans la phase initiale vasculo-exsudative. Ces amines vasoactives induisent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire permettant la congestion active et l'œdème inflammatoire. (3)

b) Prostanoïdes et leucotriènes

Les prostanoïdes sont des eicosanoïdes, synthétisés à partir de l'acide arachidonique (lui-même issu des phospholipides membranaires) grâce à la cyclo-oxygénase (COX). (Figure 2 (11))
Les prostaglandines (PG), prostacyclines (PGI2) et thromboxane A2 (TxA2) en font partie.
Les leucotriènes sont des produits synthétisés également à partir de l'acide arachidonique mais par la voie de la lipoxygénase.

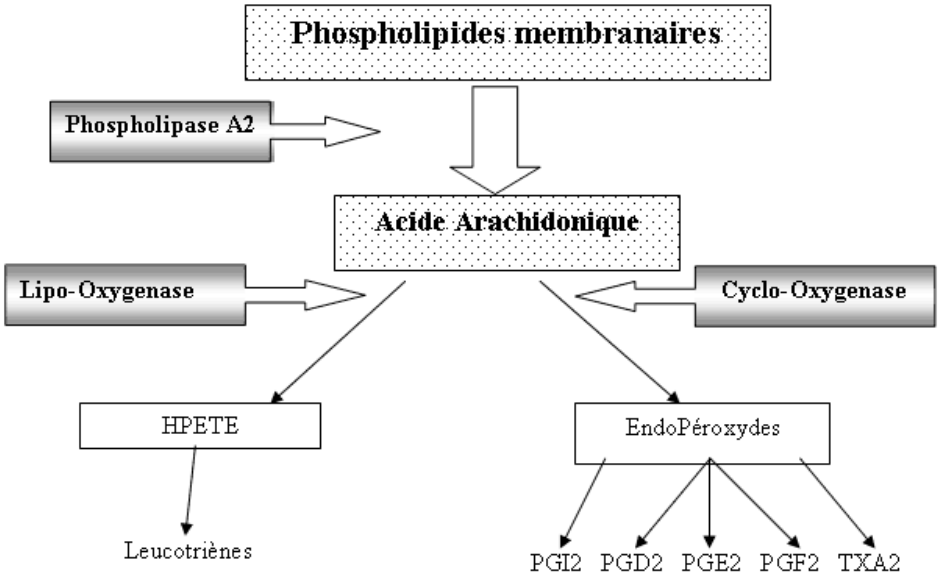


Figure 3 : Synthèse des leucotriènes et des prostanoïdes à partir des phospholipides membranaires

Les PG exercent une action purement locale. Mais leur distribution quasi ubiquitaire dans l'organisme leur permet d'intervenir dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques. Elles sont numérotées de A à J mais seules les PG des séries D, E,F et I ont un rôle prépondérant dans l'inflammation.

Leur synthèse se fait par l'intermédiaire d'une enzyme, la COX dont il existe deux iso-enzymes (leurs actions respectives dans l'inflammation sont représentées dans la figure 3)

- COX-1, dite constitutive. Elle catalyse la production de PG impliquées dans la cytoprotection de la muqueuse gastrique et la préservation de la fonction rénale, ainsi que la production de Tx A2 (prostaglandine vaso-constrictrice et pro-agrégante) par les plaquettes (12),

- COX-2, dite inductible. Sa synthèse est donc induite par des phénomènes inflammatoires et conduit à la libération de PG ayant un rôle pathologique (fièvre, douleur, vasodilatation, inflammation, prolifération cellulaire, etc…), mais aussi un rôle bénéfique dans divers processus (cicatrisation, fonction rénale, ovulation, etc.) et gouvernent la synthèse de PGI2, prostaglandine vasodilatatrice et anti-agrégante, par les cellules endothéliales. (12)

Les COX sont les cibles pharmacologiques des AINS qui bloquent ainsi la synthèse des PG.

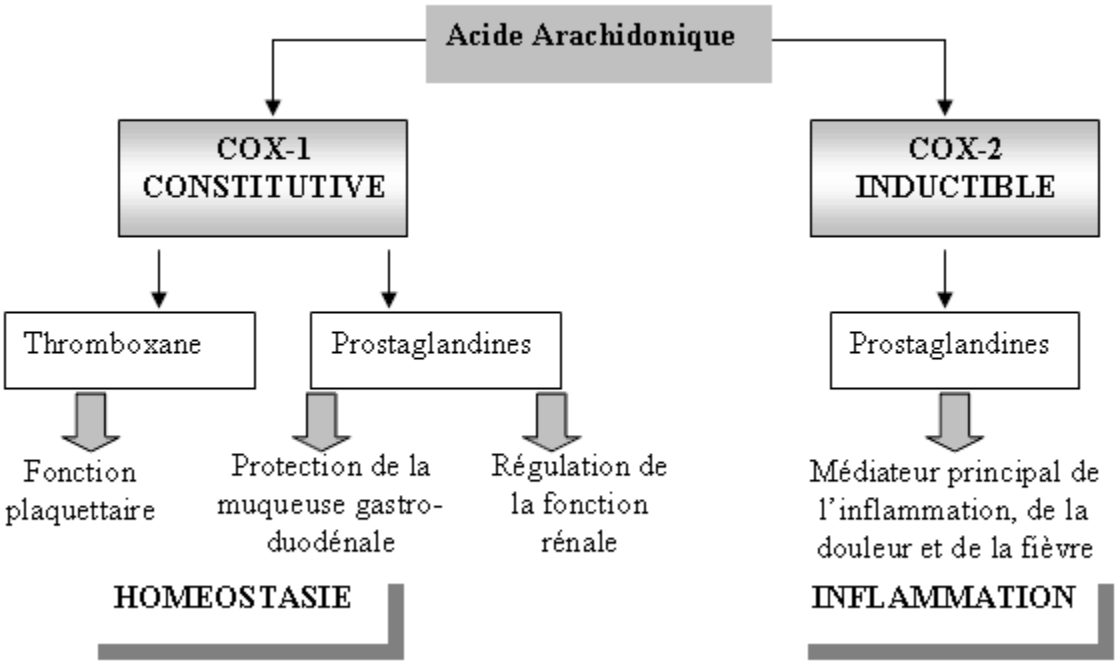


Figure 4 : Actions respectives des cyclo-oxygénases 1 et 2

(1) Effets cardiovasculaires des prostanoïdes et des leucotriènes

L'effet cardiovasculaire d'une PG dépend d'au moins trois éléments : sa nature, la dose utilisée et le lit circulatoire considéré.

La PGD2 est vasodilatatrice à faible dose dans tous les lits vasculaires, y compris les lits mésentérique, coronaire et rénal. A dose plus forte, elle devient vasoconstrictrice. Quant au lit circulatoire pulmonaire, il constitue une exception puisque la PGD2 y est toujours vasoconstrictrice. (12)(13)

La PGF2α induit des augmentations de la pression artérielle dans de nombreux modèles expérimentaux. Chez l'Homme, elle est veinoconstrictrice et augmente la pression artérielle pulmonaire. En revanche, elle augmente peu la pression artérielle systémique.

Les PG des séries E et F sont vasodilatatrices, tachycardisantes et inotropes positives. (13)

L'injection intraveineuse de PGI2 induit une hypotension majeure qui est environ 5 fois plus importante que celle induite par la PGE2. Cette hypotension est accompagnée d'une tachycardie réflexe. (13)

Le TxA2 est un puissant vasoconstricteur dans tous les lits circulatoires. (13)

Les leucotriènes induisent notamment une diminution de la pression artérielle dont la cause principale est une réduction du volume sanguin par exsudation plasmatique. De plus, ils sont capables d'entraîner une action inotrope négative, par un mécanisme indirect d'ischémie myocardique (dû à un effet vasoconstricteur des leucotriènes sur les artères coronaires). (13)

(2)Effets hématologiques des prostanoïdes

La PGI2 et le TXA2 sont les principaux prostanoïdes ayant des effets hématologiques.

La PGl2 est produite par les cellules de l'endothélium vasculaire et contribue à l'effet antithrombotique de l'endothélium intact par inhibition de l'agrégation plaquettaire. Cette production serait dépendante de la COX-2.

Le TXA2 est le principal produit dérivé de la voie de l'acide arachidonique dans les plaquettes. Il induit de manière très puissante leur agrégation. Dès lors, l'inhibition de sa production constitue une manière efficace d'inhiber l'agrégation plaquettaire. (13)

(3)Effets sur les muscles lisses non vasculaires

Les effets musculaires lisse des principaux prostanoïdes sont résumés dans le tableau 1. (13)

Tableau 1 : Effets des prostanoïdes sur les muscles lisses

Prostanoïdes	Bronche	Utérus	
		NON Gravide	Gravide
PGFs	-	+	+
PGD2	-	0	0
PGE1	-	-	0
PGE2	-	-	+
PGF2α	+	0	+
PGI2	-	-	-
TXA2	+	+	+
- : relaxation ; + : contraction ; 0 : pas d'effet à retenir			

(4)Effets sur l'appareil digestif

Sur le transit intestinal, les effets des prostanoïdes sont complexes. Les PG sont à l'origine d'une réduction globale du transit intestinal et peuvent donc provoquer des douleurs abdominales à type de crampes associées à des nausées et des vomissements.

Sur les sécrétions digestives, les PGE et la PGI2 inhibent la sécrétion d'acide gastrique en agissant à la fois sur le volume et l'acidité. Au contraire, elles augmentent la production de mucus tout au long du tractus digestif. On considère donc que ces actions sont à l'origine d'un effet protecteur de la muqueuse gastro-intestinale. (13)

(5)Rein et voies urinaires

Les PG modifient l'excrétion hydro-sodée en modifiant le flux sanguin rénal mais aussi par des actions directement tubulaires. Ainsi, la PGI2 et la PGE2 majorent le flux sanguin rénal et augmentent la diurèse, la natriurèse et la kaliurèse. Ces effets sont de nature à limiter les effets antidiurétiques de l'hormone anti-diurétique. (13)

c) Molécules d'adhérence

Les cellules du foyer inflammatoire sont concentrées à l'endroit précis de l'organisme où l'agression a eu lieu. Ce ciblage est le résultat d'interactions complexes de molécules d'adhérence et de leurs ligands cellulaires. En effet, chaque cellule de l'organisme est capable de s'associer à une autre structure par le biais de protéines membranaires particulières appelées molécules d'adhérences. Ces molécules sont capables de fixer des structures spécifiques ou ligands. Un ligand peut être une molécule d'adhérence portée par une cellule adjacente, ou bien un composant de la matrice extracellulaire (collagène, élastine….).
Les vaisseaux du foyer inflammatoire expriment des molécules d'adhérence pour retenir les cellules sanguines qui portent le ligand correspondant. (9)

d) Cytokines

Ce sont des peptides ou des protéines produites notamment par les lymphocytes (principalement T) et par les monocytes-macrophages. Elles jouent le rôle de médiateurs dans les réactions inflammatoires et immunitaire.
Elles ont une action principalement autocrine ou paracrine par l'intermédiaire d'une fixation à des récepteurs de haute affinité et permettent l'amplification, l'orientation et la régulation des réponses immunitaires.

Certaines cytokines sont pro-inflammatoires (IL-1, TNF-α, IL-6, IL-12, chimiokines), d'autres au contraire sont anti-inflammatoires (IL4, IL10, IL13, le Tumor Growth Factor-bêta [TGF-β] et l'IFN-α).(9)

(1) Cytokines pro-inflammatoires

- L'IL-1 et le TNF-α : ils induisent les effets systémiques de la phase aigüe de l'inflammation (fièvre, sommeil, perte d'appétit), stimulent la production de PNN et la synthèse hépatique de protéines de l'inflammation.
  Le TNF-α augmente l'adhérence des cellules endothéliales, active les phagocytes et contribue à la cytotoxicité des cellules NK. Il a un effet anti-tumoral et anti-infectieux (8)(7)(15)

- L'IL-6 : produite par les macrophages, les mastocytes et les fibroblastes, elle stimule le recrutement des monocytes et la synthèse hépatique des protéines de la phase aigüe de l'inflammation (8)(14)(15)

- L'IL-12 : produite par les macrophages, en favorisant la production d'IFN-γ par les cellules NK, elle augmente la cytotoxicité de ces dernières (8)(14)(15)

- Les chimiokines : produites par les macrophages, les mastocytes et les cellules endothéliales, les chimiokines provoquent l'attraction des polynucléaires, des monocytes et des cellules T effectrices. (14)(15)

(2)Cytokines anti-inflammatoires

- L'IL-10 : produite par les macrophages et les lymphocytes T, elle diminue notamment la production de TNF-α et d'IL-12 (14)(15)

- Le TGF-β: produite par les macrophages et les lymphocytes T, il exerce un effet anti-inflammatoire sur les cellules endothéliales, les cellules polymorphonucléaires et sur les lymphocytes. (14)(15)

e) Monoxyde d'azote

Le monoxyde d'azote (NO) est un gaz soluble produit par les macrophages, les cellules endothéliales et certains neurones cérébraux, et possède une action paracrine. C'est un puissant vasodilatateur, il diminue l'agrégation plaquettaire, régule le recrutement leucocytaire et participe à une action anti-microbienne (les radicaux libres de NO étant cytotoxiques).(9)

3. Les médiateurs circulants de l'inflammation

a) Le système des kinines

Les kinines proviennent du kininogène activé par la kallikréine, elle-même issue du clivage de la prékallikréine circulante. Le facteur de coagulation XII (Hageman) activé est l'une des molécules qui clive la prékallikréine (figure 5).
Les kinines sont de puissants vasodilatateurs mais leur durée d'action est très brève, du fait d'une demi-vie courte et limitée à la phase initiale vasculo-exsudative. Elles augmentent la perméabilité vasculaire, l'adhérence des polynucléaires aux cellules endothéliales. La bradykinine est la plus importante des kinines et est un médiateur de la douleur. (8)(9)

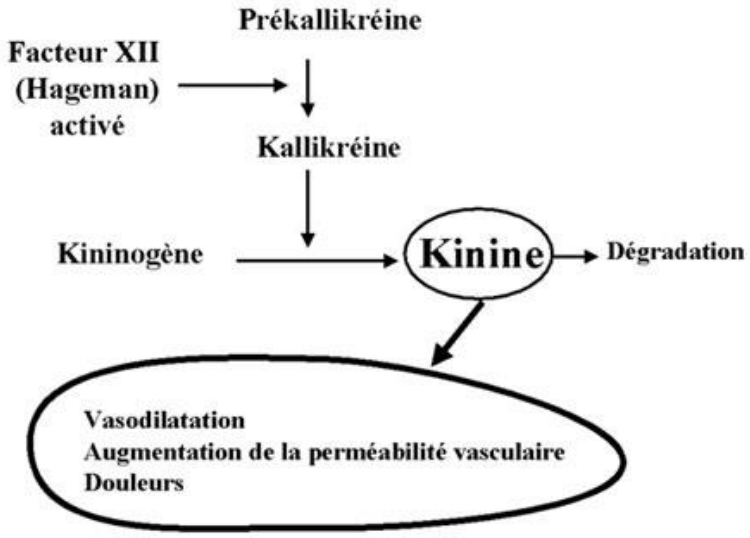


Figure 5 : Système des kinines

b) Le système du complément

Il s'agit d'un ensemble de 9 protéines plasmatiques (C1 à C9) s'activant selon une réaction en 2 cascades déclenchées soit par la fixation d'un complexe Antigène-Anticorps sur la fraction C1, c'est la voie dite «classique», soit par des substances variées (endotoxines, lyse cellulaire, enzymes lysosomiales libérées par les polynucléaires), c'est la voie dite «alterne». Voies classique et alterne ont l'une et l'autre la propriété d'activer le fragment C3 et aboutissent à la formation du complexe C5b9, «complexe d'attaque membranaire (CAM)» capable de lyser les agents microbiens (figure 6).

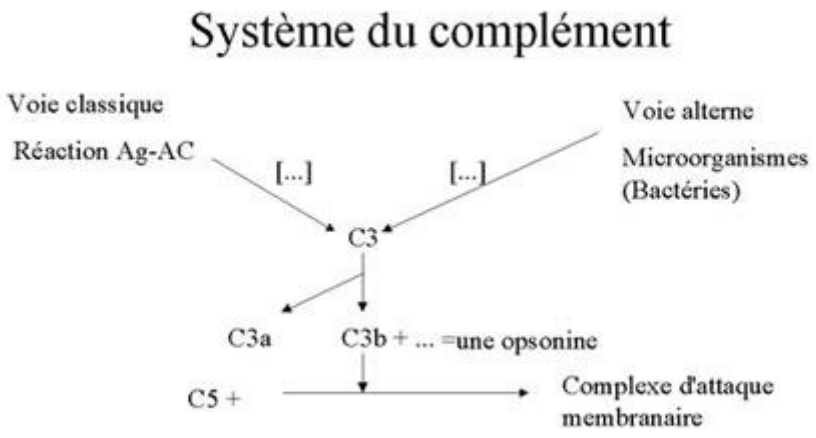


Figure 6 : Système du complément

Certaines fractions du complément (essentiellement C3 et C5) jouent un rôle dans la perméabilité vasculaire et le chimiotactisme.
C3a et C5a (aussi appelées anaphylatoxines) stimulent la libération d'histamine par les mastocytes.
C5a est chimiotactique pour les polynucléaires et les monocytes et active dans ces cellules la voie de la lipo-oxygénase du métabolisme de l'acide arachidonique (aboutissant à la libération de médiateurs lipidiques). Il stimule également l'adhésion des PNN à l'endothélium.
La fraction C3B+ peut se fixer à la paroi des bactéries (osponisation), favorisant ainsi la liaison de ces micro-organismes opsonisés aux phagocytes par le biais de leurs récepteurs du complément.
C3 et C5 peuvent être directement activés par des protéines présentes dans l'exsudat : plasmine et enzymes lysosomiaux des PNN, ce qui contribue à un auto-entretien de leur migration. Des inhibiteurs contrôlant le mécanisme d'assemblage des protéines du complément sont présents dans la membrane des cellules de l'hôte, le distinguant des agents microbiens et protégeant ses cellules contre une lyse inadéquate. (8)(9)

c) Le système coagulation / fibrinolyse

Le système de la coagulation, illustré dans la figure 7 (9), aboutit au thrombus. Au cours de la coagulation, une cascade de protéolyse aboutit à la production de fibrine à partir du fibrinogène. La fibrine est un composé important de l'exsudat

inflammatoire ; elle limite le foyer inflammatoire et constitue une matrice sur laquelle les cellules inflammatoires peuvent se déplacer. La coagulation est en équilibre avec la fibrinolyse : la plasmine dégrade la fibrine en produisant des fragments, appelés produits de dégradation de la fibrine (PDF), abondants lors de la « coagulation intravasculaire disséminée », au cours de laquelle une coagulation se produit de façon incontrôlée dans les capillaires de l'organisme, par exemple sous l'action de toxines bactériennes.

C'est l'activation du facteur XII par des fragments tissulaires altérés qui constitue le mode de déclenchement habituel de la coagulation au cours de l'inflammation. (9)

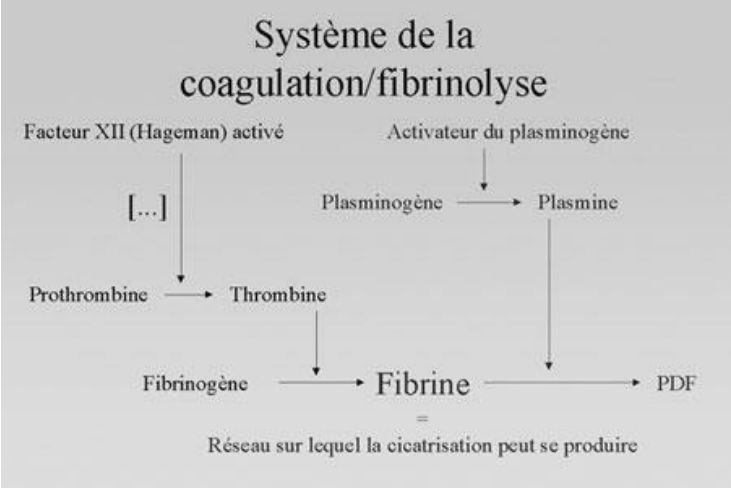


Figure 7 : Système de la coagulation/fibrinolyse

E. Conclusion

La finalité du processus inflammatoire est triple : détruire l'agent agresseur, détruire les tissus lésés et réparer la destruction tissulaire. (16)

Si cette réaction inflammatoire est inhibée, alors la phase de « reconstruction » et de cicatrisation est altérée et ne peut avoir lieu. (16)

Supprimer la réaction inflammatoire ne constitue donc pas forcément un acte thérapeutique bénéfique. (16)

Cependant, une inflammation devenant chronique présente des effets délétères. L'objectif thérapeutique est d'atteindre un équilibre entre ces deux problématiques.

III. PHARMACOLOGIE DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS

A. Mécanisme d'action et propriétés thérapeutiques

1. Mécanisme d'action

a) Inhibition des cyclo-oxygénases

Les AINS sont tous des inhibiteurs des COX, entraînant une diminution de la synthèse des PG et du TxA2 (13).
C'est le rôle multiple des PG qui explique d'une part les indications variées des AINS mais également la variété de leurs effets indésirables. (13)

b) Type d'inhibition pharmacodynamique

Les AINS présentent des degrés d'inhibition pharmacodynamique différents conduisant ainsi à distinguer 3 familles de produits (13) :

- Les inhibiteurs compétitifs réversibles se fixent sur le site catalytique de l'enzyme en empêchant ainsi la liaison de son substrat naturel (l'acide arachidonique). La majorité des AINS entrent dans cette catégorie.

- Les inhibiteurs irréversibles tels que l'acide acétylsalicylique (ASA), l'indométacine, le flurbiprofène ou l'acide méfénamique produisent une inhibition enzymatique définitive. Une nouvelle synthèse protéique est nécessaire pour que réapparaisse l'activité enzymatique.

- Les inhibiteurs compétitifs réversibles dont l'action est liée à la capture des radicaux libres. En effet, la COX est couplée à une peroxydase pour former un complexe enzymatique : la prostaglandine endopéroxyde synthétase. Ce complexe forme la PGH2, plaque tournante de la synthèse des PG, du TxA2 et de la PGI2. Cette réaction nécessite la présence de radicaux libres. Si ces derniers sont fixés par des capteurs de radicaux libres (AINS dérivés

phénoliques), la réaction enzymatique est bloquée. La synthèse des PG n'est donc plus possible.

2. Propriétés thérapeutiques

Les AINS possèdent des propriétés antipyrétiques, antalgiques, anti-inflammatoires et anti-agrégantes. (2,5)

a) Action antipyrétique

Les AINS diminuent la fièvre, quelle que soit son origine (infectieuse, inflammatoire ou néoplasique) en contrariant la synthèse des PGE2, induite par l'action de l'IL-1 sur le centre hypothalamique de la thermorégulation.

b) Action antalgique

Les AINS sont des antalgiques périphériques. Ils agissent sur toutes les douleurs par excès de nociception où les PG interviennent en sensibilisant les nocicepteurs aux médiateurs algogènes libérés par les lésions tissulaires.

c) Action anti-inflammatoire

Les AINS agissent surtout sur la composante précoce, vasculaire de l'inflammation, responsable de la tétrade classique "douleur, rougeur, chaleur, tumeur".
L'action anti-inflammatoire requiert généralement des posologies d'AINS plus élevées que celles nécessaires dans les autres variétés de douleurs ou lors d'accès fébril.

d) Action antiagrégante

Elle est le fait de tous les AINS mais surtout de l'ASA dont l'action sur la COX est irréversible.
L'effet antiagrégant de l'ASA ne requiert que de faibles doses (< 300 mg/j) et persiste environ une semaine après l'arrêt du traitement (durée de vie des plaquettes).

B. Classification

Selon les auteurs, les AINS sont classés selon :

- leur structure chimique
- leur sélectivité sur les différents types de COX.

1. Classification chimique

Cette classification (tableau 2) a pour avantage d'éviter la prescription ultérieure d'un dérivé de la même famille en cas d'allergie vraie à l'un d'entre eux. (17)

Tableau 2 : Classification des AINS selon leurs structures chimiques

Famille chimique	DCI	Exemple de Spécialités
SALICYLES	acide acétylsalicylique acétylsalicylate de lysine	ASPIRINE UPSA® ASPEGIC®
ALKANONE	nabumétone	NABUCOX®
ARYLACETATE	diclofénac	VOLTARENE®
ARYLPROPIONIQUES	acide tiaprofénique fénoprofène flurbiprofène alminoprofène ibuprofène kétoprofène naproxène	SURGAM® NALGESIC® ANTADYS® MINALFENE® NUROFEN® PROFENID® NAPROSYNE®
FENAMATES	acide méfénamique acide niflumique	PONSTYL® NIFLURIL®
INDOLES	étodolac indométacine sulindac	LODINE® INDOCID® ARTHROCINE®
OXICAMS	meloxicam piroxicam ténoxicam	MOBIC® FELDENE® TILCOTIL®
AUTRE AINS	nimesulide	NEXEN®
PYRAZOLES	phénylbutazone	BUTAZOLIDINE®
Inhibiteurs de la COX-2	célécoxib étoricoxib parécoxib	CELEBREX® ARCOXIA® DYNASTAT®

2. Sélectivité sur les différents types de cyclo-oxygénases

En dépit d'un mode d'action commun, le profil d'effets indésirables des AINS peut être différent. Cette hétérogénéité pourrait s'expliquer par des différences d'affinité pour les deux principales isoformes de COX : la COX-1 et la COX-2. (12)

Cette sélectivité d'inhibition des iso-enzymes de la COX a conduit certains auteurs à répertorier les AINS selon une autre classification illustrée dans la figure 8. (12)(18) (17).
Cette figure classe les AINS en fonction de leur sélectivité vis-à-vis de la COX-2 *versus* COX-1

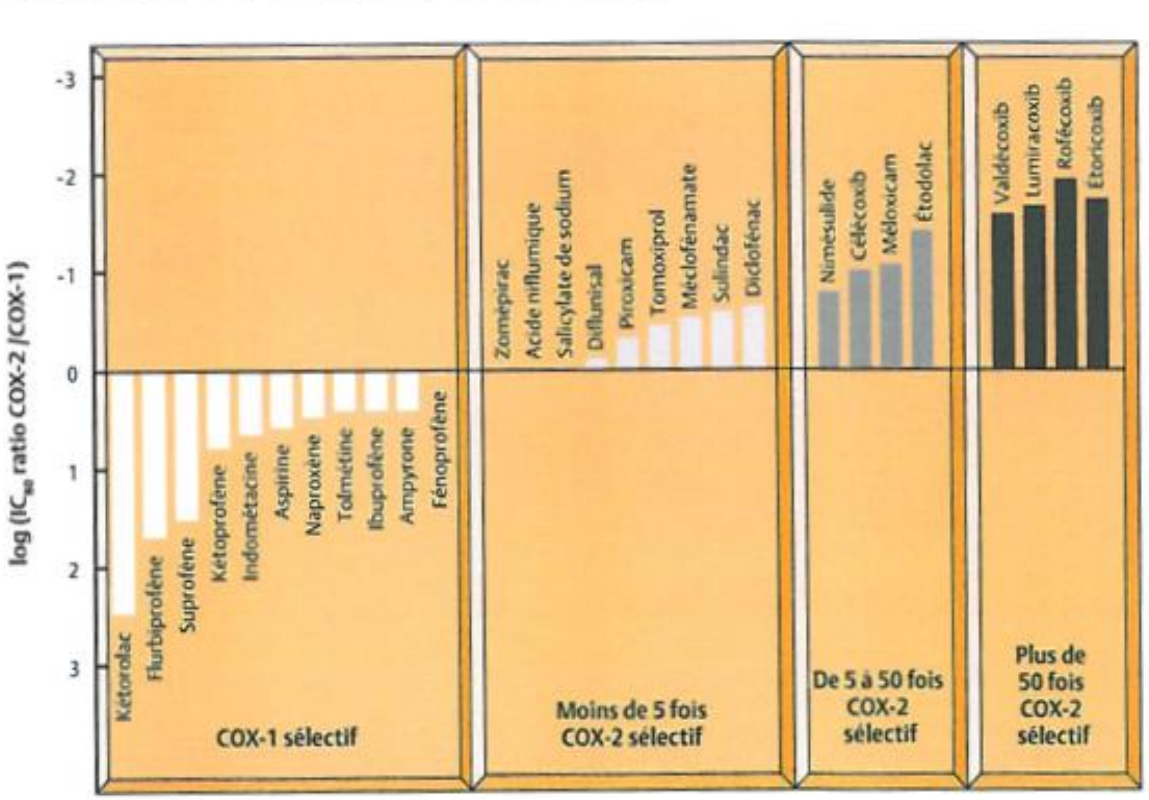


Figure 8 : Sélectivité des AINS pour les COX

- Inhibiteurs sélectifs de COX-1 : représenté par l'ASA à faible dose (300 mg/j), employé comme anti-agrégant à visée anti-thrombotique ;(12)

- Inhibiteurs non spécifiques qui inhibent COX-2 et COX-1 : représenté majoritairement par l'ibuprofène aux doses thérapeutiques. Ils partagent 4 propriétés : activité antipyrétique, antalgique, anti-inflammatoire et inhibition des fonctions plaquettaires ; (12)(18)

- Inhibiteurs préférentiels de la COX-2 : représentés par le meloxicam et le nimésulide. Cette propriété anti-COX-2 est cependant perdue lorsque ces produits sont utilisés à fortes doses ;(18)

- Inhibiteurs sélectifs de COX-2, représentés par les coxibs, qui se démarquent des précédents par leur moindre risque ulcérogène et l'absence d'effet anti-agrégant plaquettaire. (12)

C'est sur l'hypothèse d'une inhibition sélective de la COX-2 que se sont développés et ont été commercialisés les inhibiteurs dits « sélectifs de la COX 2 ou « coxibs ».

Les deux représentants initiaux de cette classe étaient le rofécoxib VIOXX® et le célécoxib CELEBREX®. Le rofécoxib a été retiré du marché en septembre 2004 suite à la mise en évidence d'une augmentation du risque d'accidents cardiovasculaires chez les malades à risque.

Le profil de sécurité d'emploi des AINS dépend donc du rapport d'affinité pour ces 2 isoformes. Une action préférentielle sur la COX-2 augmente le risque de complication cardio-vasculaire et une action préférentielle sur la COX-1 augmente le risque de complication au niveau du tube digestif. (17)

C. Indications des anti-inflammatoires non stéroïdiens

Malgré un mécanisme d'action commun, les AINS n'ont pas tous les mêmes indications thérapeutiques. Quatre groupes sont ainsi constitués.

1. La phénylbutazone (liste I)

Elle est réservée aux accès microcristallins et aux poussées aiguës des rhumatismes articulaires, pour une durée inférieure à 7 jours et aux spondylarthropathies inflammatoires, après échec d'autres AINS réputés moins nocifs. (12)
La phénylbutazone est un AINS mal toléré pouvant induire, en plus des effets indésirables classiques, des effets hématologiques (granulopénie, thrombopénie, anémie) et une toxicité hépatique. (18)

2. Les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens de la liste I

Ce groupe comporte les dérivés indoliques (indométacine et sulindac), le diclofénac suppositoire, diclofénac associé au misoprostol, nabumétone, les dérivés oxicams (piroxicam, ténoxicam et méloxicam) et le nimésulide. (12)
Ils étendent leurs indications à la quasi-totalité de la pathologie inflammatoire, dégénérative et post-traumatique de l'appareil locomoteur et sont destinés à l'ensemble des affections rhumatologiques douloureuses ou invalidantes (rhumatismes inflammatoires aigus ou chronique, arthrose, tendinite, bursite, radiculalgies aiguës).(18)
Les coxibs (celecoxib et parecoxib) intègrent cette classe et sont indiqués dans les poussées aigües d'arthrose et dans la polyarthrite rhumatoïde.

En 2009, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé a émis un avis pour restreindre l'utilisation du piroxicam. Lorsqu'un AINS est indiqué, le piroxicam ne doit être choisi qu'en seconde intention en raison de son risque d'effets indésirables gastro-intestinaux et cutanés graves.
Il n'a d'intérêt clinique qu'en tant qu'AINS de seconde intention dans la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, l'arthrose symptomatique de la hanche et du genou. (19)

De même, en 2012, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) en accord avec l'Agence européenne du médicament (EMA), a réévaluée le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de nimésulide (NEXEN® et génériques). Des effets hépatiques graves survenus avec cette molécule ont conduit à restreindre l'indication uniquement en seconde intention dans le traitement de la douleur aiguë des dysménorrhées primaires. (20)
Malgré cette restriction, tous les médicaments à base de nimésulide ont cessé d'être commercialisés en France fin 2013. (21)

3. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens de la liste II

Il s'agit de certains dérivés arylpropioniques (naproxène, acide tiaprofénique, kétoprofène, alminoprofène, flurbiprofène, ibuprofène,), le diclofénac, ainsi que les fénamates (acide niflumique, morniflumate).
Ils sont indiqués notamment dans les affections douloureuses ou inflammatoires d'ordre traumatologique (entorse). Ils peuvent revendiquer des indications en ORL et stomatologie (sinusite, otite, douleur dentaire), en gynécologie (dysménorrhée primitive, ménorragie fonctionnelle), en urologie (colique néphrétique) et dans les états fébriles. (12) (18)

4. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens hors liste

L'ASA (tous dosages), l'ibuprofène 200 mg et 400 mg et le TOPREC® (kétoprofène 25 mg) méritent une place à part : ils sont délivrés sans ordonnance, et dévolus au « traitement symptomatique des affections douloureuses et/ou fébriles ». Ce sont généralement des produits d'automédication appelés encore médicaments « Over The Counter » (OTC). (12) (18)

D. Effets secondaires

Tous les AINS exposent virtuellement aux mêmes complications. Mais l'incidence d'un effet indésirable donné dépend de la nature de l'AINS et souvent de sa posologie ainsi que du terrain du malade et des médicaments associés. Les facteurs physiopathologiques et pharmacologiques favorisant la survenue des accidents graves constituent les principales contre-indications et précautions d'emploi des AINS. (22)

1. Effets indésirables digestifs

Ils sont les plus fréquents (15 à 25 %). (22)
Bien que des lésions puissent être induites par contact de l'AINS au niveau de la muqueuse gastroduodénale, c'est l'inhibition de la COX intestinale par l'AINS qui est majoritairement responsable de la toxicité.
Trois types d'effets sont distingués :

- Les manifestations fonctionnelles (dyspepsie, gastralgies, nausées) : fréquentes et rapidement résolutives à l'arrêt du produit. (12)
- Les ulcères gastroduodénaux découverts lors d'examens endoscopiques : plus fréquents avec les AINS classiques qu'avec les coxibs, mais asymptomatiques dans la moitié des cas. (12)
- L'ulcère symptomatique, simple ou compliqué (hémorragie digestive, perforation), de survenue parfois précoce. Les principales circonstances prédisposantes sont une posologie élevée d'AINS, l'âge, un ulcère évolutif ou ancien, la prise concomitante d'un anticoagulant, d'un corticoïde ou d'un autre AINS (y compris de l'ASA à dose anti-agrégante). (12)

2. Réactions cutanéo-muqueuses

Elles sont variées et non spécifiques, un même AINS pouvant donner des manifestations très diverses.
Cette grande variété clinique suggère des mécanismes différents : immuno-allergique, toxique, pharmacologique ou idiosyncrasique dont le syndrome de Widal (asthme, polypose naso-sinusienne) est la forme la plus caractéristique. (12)

- Manifestations mineures : urticaire, prurit, purpura, éruption maculo-papuleuse et morbilliforme peuvent se voir avec tous les AINS. Ces troubles bénins et régressifs à l'arrêt du traitement s'observent surtout avec l'indométacine, les fénamates et les propioniques.
- Manifestations majeures : des dermatoses bulleuses graves mais exceptionnelles (syndromes de Lyell, de Stevens-Johnson, érythème polymorphe) peuvent survenir en particulier avec la phénylbutazone et les oxicams. (22)

3. Complications hématologiques

Les troubles de l'hémostase sont surtout le fait de l'ASA, même à faible dose.
Les accidents cytotoxiques s'observent majoritairement avec les pyrazolés. Il peut s'agir d'effets secondaires bénins, dépistés par des contrôles hématologiques (anémie, leucopénie, thrombopénie) ou d'accidents graves, rares, mais souvent imprévisibles avec une évolution parfois mortelle (anémie hémolytique, agranulocytose, aplasie médullaire mortelle dans 50 % des cas). (22)

4. Complications rénales

Les plus communes sont précoces, dose-dépendantes et consécutives à l'inhibition des COX rénales :

- Rétention hydro-sodée.

Elle est due à une diminution du débit de filtration glomérulaire consécutive à une hypoperfusion rénale.
Cette hypoperfusion est secondaire à la vasoconstriction préglomérulaire qui est le résultat de l'action inhibitrice des AINS au niveau des PG rénales.
Cette rétention hydro-sodée se traduit par des œdèmes des membres inférieurs, une augmentation de la pression artérielle ou la décompensation d'une cardiopathie congestive (12). Une hyperkaliémie peut également être observée.

- Insuffisance rénale aiguë.

Elle est inaugurée par une oligurie réversible à l'arrêt de l'AINS. Sa survenue est favorisée par une hypoperfusion rénale préalable (néphropathie, déshydratation, diurétiques, etc.). La prise d'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'antagonistes de l'angiotensine II (ARA 2) associée à la prise d'AINS aggrave cette insuffisance rénale en provoquant une vasodilatation en post glomérulaire. (12).

5. Complications cardio-vasculaires

Des effets thrombotiques, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral (AVC) ont été rapportés avec les inhibiteurs de la COX-2. Ce risque a été confirmé par de nombreuses études.(17)
Un déséquilibre dans la production du TxA2 et de la PGI2 seraient à l'origine des effets pro thrombotiques des inhibiteurs sélectifs de la COX-2.

En effet, les plaquettes sanguines activées produisent du TxA2, via la COX-1, qui agit comme un pro thrombotique et un vasoconstricteur, favorisant l'hémostase et la thrombose. (17)
L'endothélium et les cellules lisses proches produisent, via la COX-2, de la PGI2 qui a une action anti-thrombotique et vasodilatatrice et qui module donc l'interaction entre les plaquettes activées et la paroi vasculaire (figure 9). (17)

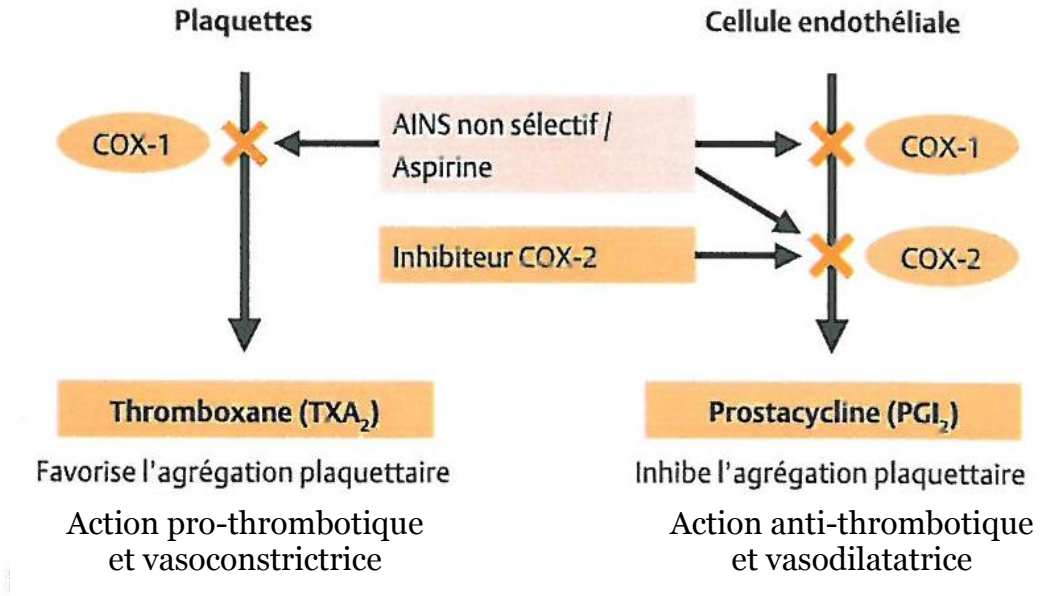


Figure 9 : Effets des AINS sur la production de la PGI2 et du TXA2

L'inhibition sélective de la COX-2 par les coxibs fait pencher la balance en faveur de la thrombogénèse et de la vasoconstriction. Ce qui n'est pas le cas avec les AINS non sélectifs. (17)

En août 2013, suite à une revue européenne du profil de sécurité cardiovasculaire des médicaments contenant du diclofénac, l'ANSM et l'EMA ont élargi les contre-indications de ces médicaments.
En effet, une revue européenne de leur profil de sécurité cardiovasculaire a mis en évidence une augmentation du risque d'évènements thrombotiques artériels associé à un traitement par diclofénac comparable à celle observée lors d'un traitement par les coxibs (23).

6. Complications gynéco-obstétricales

En inhibant la COX-2 au niveau du muscle utérin, les AINS exercent une activité tocolytique et exposent le fœtus à une fermeture prématurée du canal artériel et à une insuffisance rénale à partir du sixième mois de grossesse. (12)

E. Contre-indications

1. Contre-indications communes à tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens

- Ulcère gastroduodénal évolutif
- Antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (au moins 2 épisodes objectivés)
- Insuffisance hépatocellulaire sévère
- Antécédents de saignements ou de perforations digestives survenus sous AINS
- Insuffisance cardiaque sévère
- Insuffisance rénale sévère
- Chez la femme enceinte à partir de 24 semaines d'aménorrhée (24).

2. Contre-indications spécifiques à certains anti-inflammatoires non stéroïdiens

En raison de leur profil de risque particulier, les coxibs et, depuis août 2013, le diclofénac sont contre-indiqués en cas de :

- Cardiopathie ischémique avérée
- Artériopathie périphérique
- Antécédent d'AVC (dont accident ischémique transitoire). (23)

L'étoricoxib est également contre-indiqué en cas d'hypertension artérielle non contrôlée. (23)

Tous les coxibs sont contre-indiqués pendant toute la grossesse. (23)

F. Interactions médicamenteuses

Lors d'une prescription d'un AINS ou lors d'une automédication, la vigilance est de mise quant aux risques d'interactions médicamenteuses précisées dans le tableau 3 (23).

Tableau 3 : Interactions médicamenteuses des AINS

AINS	Ne pas associer deux AINS, y compris l'ASA à dose anti-inflammatoire. Association **déconseillée.**
Anticoagulant oral	Majoration du risque hémorragique par interaction pharmacodynamique et pharmacocinétique : o association **contre-indiquée** avec le piroxicam et ASA à dose anti-inflammatoire. o association **déconseillée** avec les autres AINS. Quand cette association est indispensable, elle nécessite une surveillance clinique étroite, voire biologique (INR, temps de saignement).
Antiagrégant plaquettaire (y compris aspirine à dose antiagrégante)	Majoration du risque d'hémorragie digestive nécessitant une **précaution d'emploi.** Les patients sous ASA à dose antiagrégante plaquettaire doivent être avertis des risques de l'automédication avec l'aspirine ou un autre AINS.
Antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture dela sérotonine (ISRS)	Majoration du risque d'hémorragie digestive nécessitant une **précaution d'emploi**.
IEC, diurétique, ARA 2	Risque d'insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque d'insuffisance rénale fonctionnelle (sujet âgé et/ou déshydraté). Cette association est **déconseillée** et nécessite une surveillance de la fonction rénale.
Corticothérapie	Majoration du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale nécessitant une **précaution d'emploi.**
Médicaments susceptibles de favoriser une hyperkaliémie (IEC, héparines, ciclosporine, tacrolimus et triméthoprime en particulier diurétiques hyperkaliémiants, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium).	

G. Conclusion

Les AINS représentent une classe thérapeutique de choix pour les patients notamment dans le cadre de l'automédication, pour traiter une douleur. Or il s'agit d'une classe thérapeutique dotée de nombreux effets indésirables dont la prescription ou le conseil doit se faire selon les recommandations médicales opposables et doit tenir compte des antécédents et des symptômes présentés par le patient.

IV. INFECTIONS BACTERIENNES

Une infection est le résultat de l'agression d'un organisme par un micro-organisme pathogène. Il en résulte une réaction inflammatoire liée à la présence de l'agent pathogène ou à l'invasion des tissus. (25)

A. Interaction hôte/pathogène

1. Les différents modes de relations hôtes/bactéries

a) Les saprophytes

Les bactéries saprophytes sont des bactéries de l'environnement (eau, végétaux, sol) capables d'utiliser les matières organiques en décomposition. (26)

Elles peuvent être retrouvées au niveau de la peau ou des muqueuses sans pathogénicité.(25)

b) Les commensales

Les bactéries commensales sont des bactéries qui vivent en contact étroit avec l'homme sans pathogénicité en y assurant une fonction métabolique (par exemple rôle dans la digestion).(25)
La flore commensale correspond à l'ensemble de ces espèces commensales. Il en existe plusieurs types : intestinale, vaginale, cutanée. (26)

c) Les pathogènes

Plusieurs types de bactéries pathogènes existent.
Les pathogènes stricts ou obligatoires sont des bactéries dont la présence dans l'organisme signe obligatoirement une infection. C'est le cas notamment de *Mycobacterium tuberculosis*, responsable de la tuberculose. (26)

Les bactéries occasionnelles sont des bactéries de portage transitoire ou de la flore commensale, qui occasionnellement provoquent une infection, le plus souvent en raison d'un facteur favorisant. C'est, par exemple, le cas des infections causées par *Staphylococcus aureus* (commensale de la peau) après une effraction cutanée.
Ces bactéries sont présentes normalement chez un individu sain en dehors de tout processus infectieux, on parle d'individu porteur sain. (26)

Les bactéries opportunistes sont pathogènes uniquement chez des individus dont les défenses immunitaires sont altérées. C'est le cas des pneumopathies à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients intubés en réanimation. Ces bactéries opportunistes peuvent être des saprophytes ou des commensales. (26)

2. Pouvoir pathogène des bactéries

Le pouvoir pathogène d'une bactérie dépend de nombreux facteurs.

a) Etablir un contact étroit avec l'hôte : l'adhésion

La peau intacte est une barrière imperméable pour quasiment tous les micro-organismes. Une effraction même minime constitue très souvent la porte d'entrée du micro-organsime (staphylocoques, streptocoques…).
Les muqueuses en revanche représentent la porte d'entrée de nombreuses infections. Pour y pénétrer, les bactéries ont des adhésines (structures particulières) qui vont reconnaître spécifiquement des récepteurs à la surface des cellules des muqueuses de l'hôte et s'y accrocher.(25)
Les adhésines peuvent être portées par des *fimbriae* ou *pil*i (structure fine) ou être présentes simplement dans la membrane externe de la bactérie.(25)

b) Invasion et prolifération

L'adhésion est suivie d'une invasion par pénétration dans les cellules de l'hôte par un processus d'endocytose. Ce processus est complexe et diffère d'une bactérie à une autre selon le déterminisme génétique. (25)

Les bactéries vont ensuite se multiplier et proliférer (ce qui constitue le principal mécanisme du pouvoir pathogène) notamment grâce à la captation du fer par différents mécanismes (réduction du fer ferreux, production de sidérophores…).
Les bactéries à multiplication extracellulaire obligatoire (staphylocoques, streptocoques, pneumocoques, entérobactéries…) sont rapidement détruites par les mécanismes de bactéricidie intracellulaire au sein des cellules phagocytaires. Ces bactéries sont dites pyogènes car elles provoquent la formation de pus par destruction des leucocytes. (25)
Le pus contient également des débris cellulaires (liquéfaction des tissus mortifiés par les enzymes protéolytiques), ainsi que les bactéries responsables, viables ou non. (25)
L'accumulation du pus dans une cavité néoformée (dans un tissu ou un organe) constitue la formation d'un abcès.
Cet abcès n'est pas accessible par les antibiotiques, ce qui entraîne une durée d'infection plus longue en cas de suppuration. L'évacuation de cet abcès peut se faire spontanément (fistulisation) mais nécessite généralement un drainage chirurgical. (26)

c) Facteurs de virulence

(1) Elément de la paroi bactérienne

Les bactéries possèdent une paroi de nature polymérique qui leur confère une structure rigide. Cette paroi est constituée d'une substance de base, spécifique des bactéries, c'est la muréine, appelée encore peptidoglycane. (26)

La paroi des bactéries Gram positif (GP) possède de nombreuses couches de peptidoglycane. En général il n'y a pas ou peu de protéines dans la paroi des bactéries GP, à l'exception de la protéine A de *Staphylococcus aureus* (ou staphylocoque doré). (26)

Chez les bactéries Gram négatif (GN), la paroi est plus fine, il n'y a qu'une seule ou au plus deux couches de peptidoglycane qui ne représente que 5 à 20 % des constituants de la paroi bactérienne. Ces bactéries possèdent en outre une membrane externe qui

contient un lipopolysaccharide (LPS) formé du polysaccharide et du lipide A. Il constitue l'endotoxine des bactéries GN. (26)
Le lipopolysaccharide (LPS) et le peptidoglycane sont capables d'activer le complément par la voie alterne ce qui libère, entre autre, les fractions C3a et C5a (effet chimiotactique) et C3b (effet opsonisant par les récepteurs des phagocytes pour le C3b) qui jouent un rôle important dans la défense non spécifique contre l'infection. (25)
De plus, le LPS est reconnu par les récepteurs TLR présents sur les cellules de l'immunité innée de l'hôte. La liaison spécifique du LPS au TLR4 va enclencher une réponse inflammatoire.(25)

(2)Enzymes

Les bactéries peuvent également sécréter des enzymes (collagénases, protéases …) capables d'altérer les tissus ou des éléments de défense antibactériens et de favoriser la dissémination des germes. Cette sécrétion d'enzymes est principalement retrouvée chez les bactéries dites pyogènes, notamment le stapylocoque doré et le streptocoque bêta hémolytique du groupe A (SBHA) : *Streptococcus pyogenes*. (25)
D'autres enzymes (pénicillinases, céphalosporinases…) peuvent inactiver les agents anti-infectieux. (25)

(3)Toxines protéiques

Certaines bactéries vont sécréter des toxines qui vont agir à distance de la bactérie et altérer les fonctions des cellules de l'hôte, par exemple la toxine hémolysine des streptocoques qui provoquent une lyse des hématies. (25)
Les toxines peuvent être responsables à elles-seules de la pathogénicité de la bactérie (tétanos, diphtérie). Elles peuvent être produites par la bactérie dans l'organisme mais également à l'extérieur de l'hôte (en particulier dans les aliments), la bactérie n'étant alors pas retrouvée dans l'organisme. Les agents anti-infectieux n'ont aucune action sur les toxines produites.(25) (26)

(4)Les toxines de types superantigènes

Ce sont des toxines qui vont activer les lymphocytes T de manière anarchique, aboutissant à une importante synthèse de cytokine pro-inflammatoire, provoquant une réaction inflammatoire intense pouvant conduire à un choc septique. C'est le cas notamment des toxines synthétisées par le staphylocoque doré ou par le SBHA. (25)

d) Echappement à la réponse immunitaire de l'hôte

Les bactéries peuvent mettre en œuvre différents mécanismes leur permettant d'échapper au système de défense de l'hôte.

(1) Echappement à la phagocytose

- Existence d'une capsule polysaccharidique qui protège la bactérie de la phagocytose
- Destruction des cellules phagocytaires
- Inhibition de la phase d'attachement
- Survie et multiplication dans les macrophages. (26)

(2)Résistance au complément

- Destruction de composants du complément
- Surfaces inhibitrices de l'activation par la voie alterne
- Absence d'insertion du CAM. (26)

(3)Résistance aux mécanismes dépendants des Anticorps

- Masquage d'antigènes de surface
- Grande variabilité antigénique des structures exposées aux anticorps
- Destruction des anticorps par des enzymes spécifiques (26)

B. Gravité des infections : bactériémie, états septiques et score de gravité.

Une infection bactérienne non ou mal traitée peut se compliquer d'états dramatiques longtemps appelés septicémies. Ce terme traduit l'invasion massive de l'organisme par les agents pathogènes avec le risque que les défenses de l'organisme soient débordées. Il est néanmoins imprécis car il ne rend pas compte des différentes phases de l'évolution de l'infection. Ce terme n'est donc plus à utiliser. (27)

1. Définition de la bactériémie

Une bactériémie se traduit par la présence de bactéries viables dans le sang. Elle est prouvée devant une hémoculture positive à un germe bactérien. (27)
Une bactériémie peut favoriser la dissémination hématogène d'une infection.

2. Définitions des différents états septiques

La classification des états septiques est basée sur l'intensité de la réponse de l'organisme à l'infection. Elle distingue les sepsis « non compliqués » des sepsis sévères ou graves (aussi appelés syndromes septiques graves, SSG) et des chocs septiques. Ces trois syndromes sont considérés comme les phases d'aggravation successives de l'infection et du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) à celle-ci. Le pronostic diffère nettement entre les trois syndromes, la mortalité (à 28 jours) passant respectivement de 10-15 % à 20-30 % et 40-50 %. (27)

a) Syndrome de réponse inflammatoire systémique

Ce syndrome est la réponse normale de l'organisme secondaire à une agression sévère qu'elle soit septique ou non. Effectivement une réponse similaire, voire identique, peut apparaître en l'absence d'infection (pancréatite, polytraumatisme, choc hémorragique, hypoxémique sévère…).(21)

b) Sepsis

C'est la réponse inflammatoire systémique à une infection. Les critères diagnostiques sont les mêmes que ceux du SRIS, qui est dans ce cas, la conséquence d'une infection documentée ou fortement suspectée. (22)

c) Sepsis sévère

Il s'agit d'un sepsis associé à une dysfonction d'organes (hypoxémie, oligurie, coagulopathie type coagulation intravasculaire disséminée, acidose métabolique), une hypoperfusion (acidose lactique, oligurie, encéphalopathie aiguë) ou une hypotension. (21)

d) Choc septique

Le choc septique est une évolution possible du SSG quand le traitement de première intention ne répond pas et qu'un état de choc réfractaire se développe. En pratique, il s'agit d'une hypotension qui ne se corrige pas malgré un remplissage vasculaire adapté, accompagné ou non de signes d'hypoperfusion. (21)

La physiopathologie du choc septique est complexe. Au cours des états infectieux graves, il y a une activation des nombreux systèmes cellulaires (macrophages, leucocytes, plaquettes, cellules endothéliales…) et humoraux (complément, coagulation, protéases). (28)
Cette activation cellulaire par les produits bactériens, en particulier l'endotoxine des GN, entraîne la libération de cytokines pro-inflammatoires, notamment le TNFα et l'IL-1, mais également des médiateurs anti-inflammatoires (récepteurs solubles du TNF-α, IL-4, IL-10,IL-13…) qui tendent à réguler le processus. Il existe donc une « balance inflammatoire » entre le versant pro-inflammatoire et le versant anti-inflammatoire. (25)
Un déséquilibre de cette balance (figure 10) (26) entraîne une production accrue de cytokines pro-inflammatoires qui vont provoquer une réponse inflammatoire exagérée (vasodilatation intense…) pouvant conduire au choc septique.

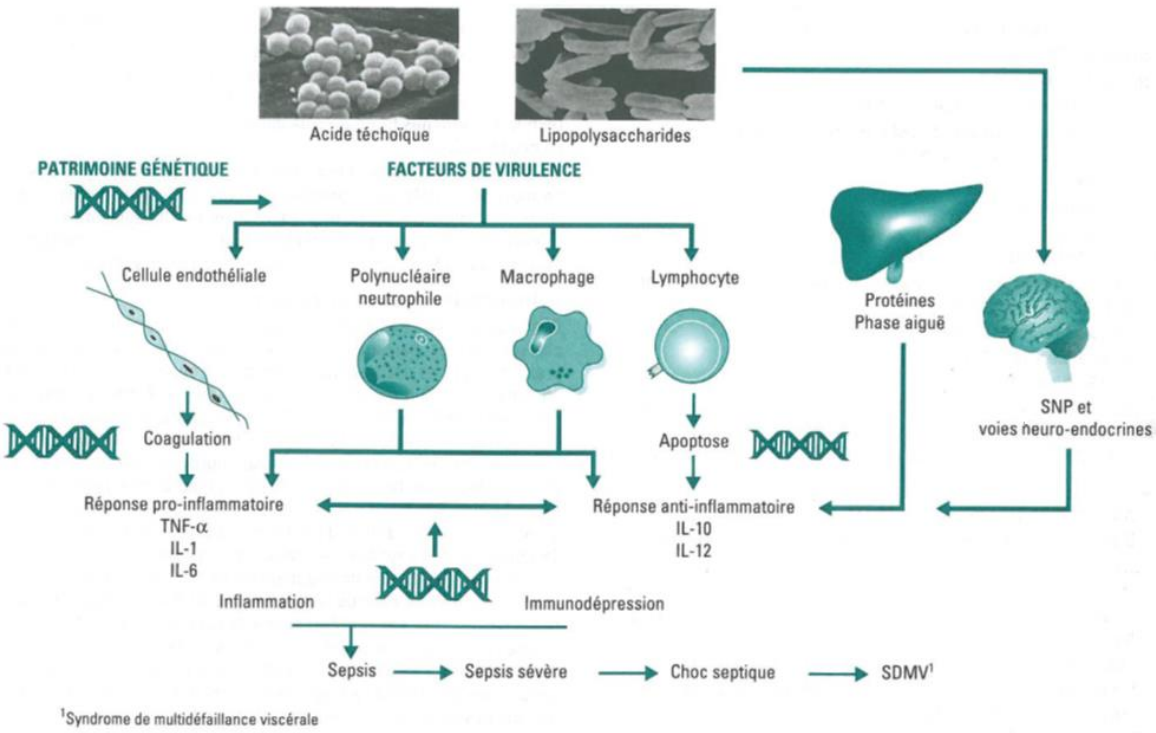


Figure 10 : Physiopathologie de l'état infectieux

Cette classification des différents états septiques, retrouvée dans le tableau 4 (22), a pour objectif de permettre l'identification précoce des états septiques, en particulier des états septiques graves, incitant à prendre rapidement les mesures thérapeutiques appropriées.(27)

Tableau 4 : Définition du SRIS et des différents états septiques

Variables	Définitions
Réponse inflammatoire systémique (au moins deux des critères suivants)	Température > 38,3 ou < 36°C
	Pouls > 90 c/min, > *2 DS pour l'age*
	Fréquence respiratoire > 20 c/min, > *2 DS pour l'age*
	Glycémie > 7,7 mmol/L
	Leucocytes > 12 000/mm^3 ou < 4000/mm^3 ou > 10 % de formes immatures
	Altération des fonctions supérieures
	Temps de recoloration capillaire > 2 sec, > *5 sec*
	Lactatémie > 2 mmol/L
Sepsis	Réponse inflammatoire systémique + infection présumée ou identifiée
Sepsis grave	Sepsis + lactates > 4 mmol/L ou hypotension artérielle avant remplissage ou dysfonction d'organe (une seule suffit) :
	• Respiratoire : PaO_2/FIO_2 < 300, *FiO2 > 0,5 pour SpO2 > 92 %*
	• Rénale : créatininémie > 176 µmol/l, > *2 × normale ou oligurie*
	• Coagulation : INR > 1,5, > 2
	• Hépatique : INR > 4, Bilirubine > 78 µmol/l
	<hsp sp='1.0'>transaminases > 2*normale
	• Thrombocytopénie : < 10^5/mm^3, *8 × 10^4/mm^3*
	• Fonctions supérieures :GCS < 13, < *11*
Choc septique	Sepsis grave + hypotension artérielle malgré le remplissage vasculaire : 20–40 ml/kg, > *40 ml/kg*

3. Epidémiologie des syndromes septiques graves

L'enquête EPISEPSIS menée dans 205 services de réanimation français a permis de montrer qu'environ 15% des malades hospitalisés en réanimation présentaient un SSG, le plus souvent dès l'admission (70% des cas). Les infections en cause étaient très majoritairement d'origine respiratoire (50%) et intra-abdominale (25%), plus rarement urinaire (5%) ou d'autres origines. L'infection était microbiologiquement documentée dans moins de 70% des cas. (29)

Bien qu'une tendance à l'amélioration du pronostic ait été observée dans la dernière décennie, la mortalité reste très élevée, de l'ordre de 30% à 28 jours et de 40% globalement (29). La durée de séjour des malades en réanimation s'élève en médiane à 10-15 jours, mais pour les malades qui survivent, la durée de séjour à l'hôpital s'étend souvent au-delà d'un mois (médiane 25 j) ; 12 % ont une durée de séjour hospitalière supérieure à 2 mois. (29)
On estime qu'environ 75000 cas de SSG (ou choc) seraient hospitalisés dans les services de réanimation chaque année en France.

4. Score de gravité

Les scores de gravité permettent de prédire la mortalité hospitalière chez les patients de réanimation et d'orienter la prise en charge de manière optimale. Le score couramment utilisé est l'Indice de Gravité Simplifié II (IGS 2). Ce score doit être systématiquement établi pour tout patient de réanimation. (30)
Le score IGS 2 a été construit et validé sur une base de données nord-américaine et européenne. Il va de 0 à 163 points, la mortalité prédite étant de 100% à 163 points. (30)

Il comporte 15 paramètres : l'âge, le score de Glasgow, la température, la diurèse, la réserve alcaline, l'azotémie, le taux de bilirubine, la pression artérielle systolique, le rythme cardiaque, la pression partielle en oxygène, les leucocytes, la kaliémie, la natrémie, l'existence de maladie chronique (virus de l'immunodéficience humaine, hémopathies malignes, cancer métastatique) et le type d'admission (urgence chirurgicale, chirurgie programmé, médicale).
Le détail du calcul du score est retrouvé en Annexe 1. (25)

C. Définitions des infections bactériennes diagnostiquées dans les notifications

Les infections notifiées au Centre régional de Pharmacovigilance de Nantes sont nombreuses et concernent plusieurs localisations anatomiques.
Une définition de termes employés permet une meilleure compréhension.

1. Infections musculo-squelettiques et systémiques

- Arthrite septique : infection d'une articulation. Le germe le plus fréquemment retrouvé dans les arthrites hématogènes est le staphylocoque doré, puis les streptocoques et enfin les entérobactéries. (25)

- Bursite rétro-olécrânienne : inflammation de la bourse séreuse (coussinet synovial facilitant le glissement entre le muscle et l'articulation) située en arrière de l'olécrâne. Le staphylocoque doré est le germe le plus fréquemment retrouvé, le SBHA venant en 2nde position. (31)

- Fasciite nécrosante : dermo-hypodermite bactérienne aigüe nécrosante (DHBN). Elle provoque une nécrose de l'hypoderme, de l'aponévrose superficielle sous-jacente. Le germe le plus fréquemment incriminé est le SBHA. C'est une infection gravissime dont l'évolution fulgurante est mortelle dans 16 à 30% des cas et responsable de séquelles trophiques importantes chez les survivants. La chirurgie par excision complète et précoce des zones de nécrose constitue le traitement fondamental. Un traitement antibiotique est également primordial. Le diabète représente un facteur de risque fréquent de survenue de DHBN. (25)

- Ostéite : infection de l'os. Les germes en cause sont variés, mais on retrouve surtout le staphylocoque doré (63 %) et les streptocoques (14 %). (33)

- Pyomyosite : infection primitive bactérienne du muscle squelettique habituellement provoquée par le staphylocoque doré. Les hommes sont davantage

touchés que les femmes (ratio 3/1). Le traitement associe une antibiothérapie de 3-4 semaines et fréquemment un drainage chirurgical.(34)

- Sacro-iliite : arthrite de l'articulation sacro-iliaque. La bactérie la plus fréquemment retrouvée est le staphylocoque doré, mais on peut également retrouver le streptocoque et les bacilles GN (*Escherichia coli [E.coli]* et bacille pyocyanique). (35)

- Spondylodiscite et Spondylite : une spondylodiscite est une atteinte inflammatoire isolée d'une vertèbre et du disque intervertébral tandis que la spondylite est une atteinte inflammatoire isolée d'une vertèbre. La spondylodiscite infectieuse est une pathologie peu fréquente, dont l'incidence est estimée par an en France à 2 cas pour 100 000 habitants. (36)
  La bactérie la plus fréquemment retrouvée est le staphylocoque doré, mais on peut également retrouver le SBHA et les bacilles gram négatif (*E.coli* et bacille pyocyanique).
  La guérison est longue et nécessite 2 à 3 mois de bi-antibiothérapie (voie parentérale puis orale). Le port d'un corset est fréquemment prescrit pour calmer les douleurs et éviter un tassement vertébral. Enfin la chirurgie peut parfois être nécessaire (compression médullaire, abcès volumineux…). (25)

2. Infections de la peau et du tissu sous cutané

- Erysipèle et cellulite : ce sont des dermo-hypodermites bactériennes aigües non nécrosantes (DHBNN). Le germe le plus fréquemment retrouvé est le SBHA. En l'absence de traitement approprié l'évolution peut se faire vers une DHBN. Dans notre étude, le terme érysipèle renvoie à une DHBNN touchant les membres inférieurs ou supérieurs, tandis que le terme de cellulite concerne une DHBNN affectant la face ou les cervicales. (25)

3. Infections cardiaques

- Endocardite : infection rare (2000 cas/an en France) de l'endocarde valvulaire secondaire à la greffe et la prolifération d'un agent infectieux au décours d'une bactériémie (les 4 valves cardiaques : mitrale, tricuspide, pulmonaire et aortique

peuvent être atteintes). La mortalité globale est d'environ 20%. Les bactéries les plus fréquemment impliquées sont le streptocoque non D, le streptocoque D et le staphylocoque doré.

Le traitement antibiotique varie selon le germe en cause, la durée est de plusieurs semaines. Une chirurgie cardiaque de remplacement valvulaire peut être nécessaire. (25)

4. Infections du système nerveux

- Epidurite : Inflammation du tissu épidural situé autour de la moelle épinière entre la dure- mère et le canal rachidien. (37)

- Méningite : inflammation des enveloppes du système nerveux central. Les germes bactériens les plus fréquents chez l'adulte sont le méningocoque et le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*). Les méningites sont des urgences thérapeutiques grevées d'un taux de mortalité et de séquelles neurologiques et/ou auditives non négligeable. La mise en route d'un traitement antibiotique précoce est primordiale. (38,39)

5. Infections du rein et des voies urinaires

- Pyélonéphrite : infection du haut appareil urinaire. Elle peut être simple chez la femme, mais sa survenue chez l'homme la classe automatiquement en infection urinaire compliquée. *E. coli* est la bactérie majoritairement retrouvée (70-95%), puis *Staphylococcus saprophyticus* (5-20%). Le traitement antibiotique dure de 1 à 3 semaines. (25)

6. Infections respiratoires thoraciques et médiastinales

- Pharyngo-amygdalite : inflammation du pharynx et des amygdales. Le germe le plus fréquemment retrouvé est le SBHA. (25)

- Pneumopathie : ce terme regroupe différentes pathologies pulmonaires dont fait partie la pneumonie (25). La survenue d'une pneumonie résulte de la conjonction d'une agression pulmonaire et d'une altération des mécanismes de défense. La

voie aérienne constitue la voie prépondérante de pénétration du germe tandis que la voie hématogène au cours d'une bactériémie est plus rare. Ce sont des infections potentiellement graves (5ème ou 6ème cause de décès dans les pays industrialisés (18)). Le tabac constitue le facteur de risque le plus fréquemment retrouvé. Le germe majoritairement en cause est le pneumocoque. Le staphylocoque doré se retrouve surtout chez les personnes âgées de plus 75 ans dépendantes, institutionnalisées ou non et/ou atteintes d'infections chroniques débilitantes. (25)

Une pneumonie peut se compliquer d'un abcès, d'une pleurésie, d'une bactériémie ou encore d'une insuffisance respiratoire notamment chez les personnes à risque : >65 ans, maladie rénale ou hépatique, broncho-pneumopathie obstructive chronique (BPCO), immunodépression…Et nécessiter une prise en charge hospitalière. (25)

- Pleurésie : présence dans l'espace pleural d'une quantité anormale de liquide à caractère inflammatoire avec une pullulation microbienne. Dans 50% des cas, une pleurésie complique une pneumopathie ou un abcès pulmonaire. Le germe majoritairement en cause est le pneumocoque. Le traitement associe des antibiotiques (3 à 6 semaines) à un drainage pleural en cas d'épanchement et parfois des séances de kinésithérapies respiratoires. (25)

- Sinusite : inflammation d'un ou de plusieurs (maxillaire, frontal, sphénoïdal ou ethmoïdal) des sinus. La sinusite bactérienne est rare. Les germes les plus courants sont *Haemophilus influenza*e et le pneumocoque. L'évolution peut être défavorable et entraîner une cellulite périorbitaire, un abcès cérébral, une thrombose du sinus caverneux ou une méningite. (25)

7. Infections vasculaires

- Thrombophlébite septique : formation d'un thrombus d'origine septique dans une veine du réseau superficiel. Elle permet à l'infection de se développer. Elle complique souvent une infection locale (sinusites, otites, abcès dentaires, méningites) ou systémique. Elle peut survenir au niveau de la veine jugulaire interne, du sinus caverneux mais également au niveau des veines cérébrales. La

survenue de thrombophlébite septique est une caractéristique importante de la physiopathologie du staphylocoque doré. (25)

V. SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

A. Définition et champs d'application

1. Définition

La pharmacovigilance est définie par l'ANSM comme « la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré». (40)
Elle repose avant tout sur le signalement des effets indésirables susceptibles d'être dus aux médicaments, par les professionnels de santé, les patients et associations agréées de patients et les industriels, avec l'appui du réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). (40)

Selon la définition du Code de la Santé Publique (CSP), on entend par effet indésirable toutes les réactions nocives et non voulues liées à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, que ce soit dans le cadre d'une utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), (y compris le mésusage, l'abus, le surdosage et l'exposition professionnelle) ou résultant des erreurs médicamenteuses. (41)

Ce dispositif s'applique également lors d'effet indésirable résultant d'une utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement, d'une interaction médicamenteuse, d'une perte d'efficacité ou d'un défaut de qualité. (40)
Les effets déclarés peuvent être considérés comme graves ou non graves.
Un effet indésirable grave est un effet indésirable mortel ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. (40)

2. Champs d'application

La pharmacovigilance s'exerce sur les médicaments et produits à usage humain mentionnés à l'article L.2121-1.
Il s'agit des spécialités pharmaceutiques ayant fait l'objet d'une AMM y compris les médicaments traditionnels à base de plantes, les médicaments homéopathiques, les allergènes préparés spécialement pour un seul individu et les médicaments dérivés du sang. Les préparations magistrales, hospitalières ou officinales et les Produits Officinaux Divisés rentrent également dans le champ de la pharmacovigilance, ainsi que les médicaments sous Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative, médicaments de thérapie innovante, générateur, trousse et précurseur. (40)
La pharmacovigilance des médicaments utilisés dans le cadre des essais cliniques est quant à elle soumise à un autre dispositif décrit dans des textes réglementaires nationaux et européens distincts (40).

La pharmacovigilance englobe l'enregistrement et l'évaluation des effets indésirables, la mise en place d'enquêtes ou d'études pour analyser les risques liés aux médicaments, la participation à la mise en place et au suivi des plans de gestion des risques ainsi qu'à la politique de santé publique de lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse. (40)

Elle s'attache à évaluer le profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies, mais également à prendre des mesures correctives en cas de risque identifié (précautions ou restrictions d'emploi, contre-indications, suspension d'AMM, voire retrait du produit). Elle a enfin pour mission de communiquer et diffuser vers les professionnels de santé et le public toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament. (40)

B. Histoire de la Pharmacovigilance

A l'échelle internationale, les premiers organismes officiels chargés de la pharmacovigilance ont été créés à la fin des années 60 suite au désastre du thalidomide, qui, alors utilisé comme anti-nauséeux, a été à l'origine d'environ 5 000 à 10 000 naissances d'enfants souffrant de phocomélie. En 1972, dans un rapport sur la pharmacovigilance internationale, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

préconise la création de centres de pharmacovigilance dans les pays qui en sont dépourvus, afin de s'employer à développer et améliorer les systèmes de déclaration à l'échelon national. En France, ces recommandations conduisent en 1973 à la mise en place par les Conseils de l'Ordre des Médecins et des Pharmaciens, ainsi que le Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique, d'une première structure officielle, le Centre National de Pharmacovigilance (42). Cette démarche est immédiatement suivie par la création de 6 centres hospitaliers pilotes, sous l'égide de la Direction Générale de la Santé. La pharmacovigilance fonctionne de façon expérimentale jusqu'en décembre 1976, date à laquelle un arrêté du Ministère de la Santé officialise les structures de pharmacovigilance. Le cadre juridique de la pharmacovigilance reste cependant mal déterminé, car uniquement défini par des arrêtés. Une étape décisive est franchie grâce à la loi du 7 juillet 1980 qui modifie l'article 605 du CSP, prévoyant que « les règles applicables à la pharmacovigilance sont fixées par décret en Conseil d'Etat ». Cette loi est la première à faire apparaître le terme pharmacovigilance, et ces nouvelles dispositions permettront de bâtir le système français. (42)

C. Organisation et fonctionnement du système de Pharmacovigilance

La pharmacovigilance s'appuie sur une base réglementaire nationale et européenne : lois, décrets, directives. Les acteurs du système de pharmacovigilance sont soumis aux bonnes pratiques de pharmacovigilance, publiées par arrêté ; elles définissent la manière dont les autorités de santé, les professionnels de santé et les entreprises du médicament doivent remplir leurs obligations en matière de pharmacovigilance.
Le système de pharmacovigilance français comprend l'ANSM (échelon national), les CRPV (échelon régional), ainsi que les professionnels de santé, les entreprises du médicament, mais aussi les patients et associations de patients. (40)

Selon l'article R. 5121-161 du décret 2012-1244 du 8 novembre 2012, les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens ont l'obligation de déclarer immédiatement *« tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150 »*, dont ils ont connaissance, au CRPV.
Depuis janvier 2014, cet article a été renforcée par un décret stipulant que «*Le fait pour les médecins, les chirurgiens-dentistes, les sages-femmes ou les pharmaciens*

de méconnaître les obligations de signalement immédiat d'un effet indésirable grave suspecté d'être dû à un médicament ou un produit au sens du 2° de l'article R. 5121-152 dont ils ont eu connaissance est puni de l'amende prévue pour les contraventions de cinquième classe (1500 à 3000 euros). » (43).

Par ailleurs, les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, dont ils ont connaissance, au CRPV. (41)

Le système national de pharmacovigilance s'appuie sur un réseau de 31 CRPV répartis sur l'ensemble du territoire (illustré dans la figure 11), afin de favoriser les échanges de proximité avec les professionnels de santé. Ces centres sont notamment chargés :

- de recueillir les déclarations d'effets indésirables qui leur sont adressées par les professionnels de santé et les patients, d'analyser ces déclarations et de les transmettre à l'ANSM,
- d'informer les professionnels de santé sur les médicaments en répondant à leurs questions sur leur bon usage et sur les risques liés à leur utilisation,
- de réaliser des enquêtes de pharmacovigilance afin d'assurer leur mission d'expertise à travers des enquêtes nationales, des articles…,
- de contribuer au développement des connaissances sur la nature et le mécanisme des effets indésirables,
- de contribuer au développement de la pharmacovigilance et à l'optimisation du recueil des effets indésirables, notamment par la recherche et l'amélioration de méthodes de détection des signaux de pharmacovigilance. (40)

Les CRPV sont implantés au sein du Service de Pharmacologie Clinique de CHU, ce qui favorise les échanges sur le terrain avec les praticiens. Dans les établissements de santé, la pharmacovigilance s'inscrit dans une démarche globale d'amélioration de la qualité des soins et de sécurisation du circuit du médicament. Ainsi, l'arrêté du 06 avril 2011, relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse dans les établissements de santé, précise notamment que « toute personne impliquée directement ou indirectement dans la prise en charge médicamenteuse est tenue de

déclarer les événements indésirables (réactions nocives et non recherchées survenant chez l'Homme utilisant ou exposé à un produit de santé), erreurs médicamenteuses ou dysfonctionnements liés à la prise en charge médicamenteuse » (44) (42).

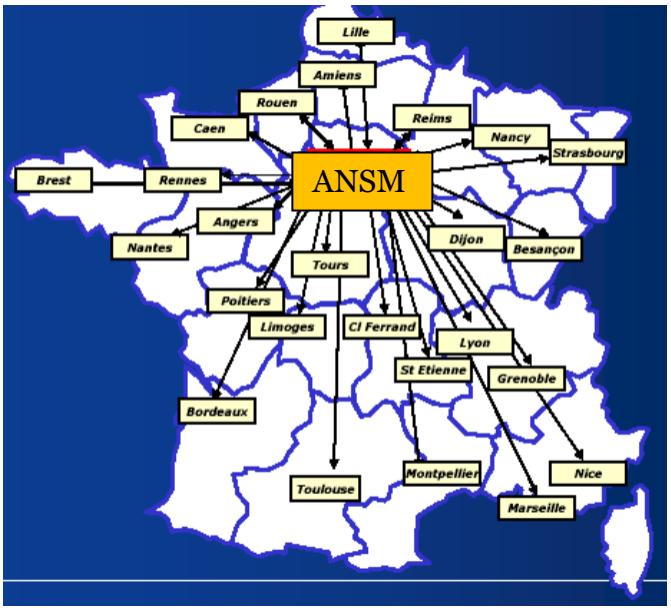


Figure 11 : Répartition des CRPV sur le territoire national

Le système français de pharmacovigilance s'intègre au sein d'une organisation européenne de pharmacovigilance. La création, le 1er janvier 1995, de l'EMA a permis d'organiser et de structurer un système de pharmacovigilance communautaire (40). Le département de pharmacovigilance échange avec des institutions internationales telles que l'OMS qui dispose d'un centre collaborateur de référence en pharmacovigilance (Uppsala Monitoring Center) ou avec d'autres autorités de santé aux USA (Food And Drug Administration), au Japon (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) (40).

Ce système européen permet une identification et une communication rapide et efficace sur les problèmes de pharmacovigilance, une coopération dans l'évaluation des risques liés à l'utilisation des médicaments, la prise de mesures pour répondre à un problème de pharmacovigilance, et une information commune sur les médicaments. Il existe une base de données européenne de Pharmacovigilance, EudraVigilance, dont l'objectif est de développer les outils permettant le traitement et la transmission électronique d'observations individuelles de pharmacovigilance, d'améliorer la communication et de faciliter la collaboration en pharmacovigilance entre les autorités compétentes (40).

D. Traitements des cas de Pharmacovigilance

Un cas valide de pharmacovigilance est défini par la présence des 4 éléments : un notificateur, un patient (sexe ou âge ou tranche d'âge ou initiales), un médicament et un effet indésirable. (45)
Chaque notification fait l'objet d'une analyse clinique et pharmacologique par les membres du CRPV qui lui attribuent un score d'imputabilité. Ce score est établi en appliquant la méthode française d'imputabilité qui permet d'apprécier le lien de causalité entre chaque médicament suspect et l'effet observé. Cette méthode est officielle et obligatoire pour les cas issus de la notification spontanée (46) ; utilisée par tous les CRPV, elle permet une standardisation de la démarche d'imputation. Elle repose sur des critères de chronologie et de sémiologie, qui déterminent l'imputabilité intrinsèque, et sur un critère bibliographique, ou imputabilité extrinsèque. La méthode initiale, élaborée par Begaud *et al.* en 1985 (47), a fait l'objet de révisions récentes ; c'est sa version réactualisée (46) qui est utilisée actuellement.

1. Imputabilité Intrinsèque :

Elle est déterminée à partir des données obtenues par l'observation du patient. Elle évalue la relation de cause à effet entre chaque médicament suspecté et l'effet constaté selon une combinaison de critères chronologiques et sémiologiques. (46)

- Chronologie :

Le score chronologique est déterminé en fonction du délai entre la prise du médicament et la survenue de l'effet, de l'évolution des symptômes à l'arrêt du traitement et du résultat de son éventuel ré administration. Il est noté C (de C0 : délai incompatible à C3 : délai suggestif). (46)

- Sémiologie :

L'imputabilité sémiologique s'attache d'abord à déterminer si l'effet observé est, ou non, évocateur des propriétés pharmacologiques des médicaments suspectés. Dans l'évaluation de la sémiologie, il faut également prendre en compte la présence de facteurs favorisants validés du couple effet-médicament, la recherche d'une étiologie non médicamenteuse, l'existence d'une interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique et les éventuels résultats d'examens

spécifiques établissant de façon fiable le lien entre la prise du médicament et l'effet présenté (par exemples les tests allergologiques).
Le score sémiologique est noté S (de S1 : sémiologie « douteuse » à S3 : sémiologie « vraisemblable »). (46)

Le score d'imputabilité intrinsèque, noté I (de I0 à I6), correspond à la combinaison des scores chronologiques et sémiologiques. (46)

2. Imputabilité Extrinsèque

L'imputabilité extrinsèque repose sur un critère bibliographique. Elle souligne le caractère attendu ou non de l'effet indésirable médicamenteux. Sa détermination nécessite une recherche dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des médicaments suspects, dans les ouvrages de référence, dans la littérature scientifique et les bases de données, pour savoir si l'effet observé est déjà décrit.
Le score bibliographique est noté B (de B1 : effet non publié à B4 : effet mentionné dans le RCP du médicament). (46)

Le score final d'imputabilité obtenu est un score en C…S…B…, compris entre C1S1B1 et C3S3B4, qui correspond à l'imputabilité la plus forte.

Une fois analysés et anonymisés, tous les cas déclarés aux CRPV sont transmis à l'ANSM par l'intermédiaire d'une base de données électronique, la Base Nationale de Pharmacovigilance. Celle-ci permet, via le logiciel ARISg®, de faire remonter les informations aux autorités nationales et européennes de surveillance du médicament.
Les CRPV peuvent également y consulter les cas qui y sont recensés depuis 1985. Chaque signalement entré dans la base se voit attribuer un numéro national qui permet son identification en cas de discussion entre centres, avec l'ANSM ou le laboratoire.
Les effets indésirables sont codés selon les termes de la classification MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Ce dictionnaire de terminologie médicale permet la communication d'informations uniformisées à l'échelle internationale ; il est organisé en cinq niveaux : du système organe classe, (SOC) le plus large, au « terme de bas niveau » (ou low level term, LLT), le plus précis.

VI. ANALYSE DES NOTIFICATIONS DECLAREES AU CRPV DE NANTES ASSOCIANT INFECTIONS BACTERIENNES ET PRISE D'AINS

A. Introduction

Les AINS appartiennent à une classe thérapeutique très utilisée dans le monde, que ce soit dans le contexte de la prescription médicale ou de l'automédication qui peut se définir comme l'auto-administration par un individu d'un médicament non prescrit, ou non recommandé, par un médecin. mais également comme le fait, pour une personne, de choisir et d'utiliser un médicament pour une affection ou un symptôme qu'elle a elle-même identifié. (23)(48) (49)

Alors que le marché national de l'automédication est en recul en 2013 pour la 1ère fois depuis 5 ans, la consommation des AINS reste importante.
En effet, au niveau national, en 2011 et 2012, l'ibuprofène représente la 3ème substance la plus vendue en ville (automédication et prescription confondues), l'ASA (comme anti-thrombotique) est en 5ème place, et le diclofénac se positionne à la 12ème place (contre une 14ème place en 2011) (50)(51).

En moyenne un français consomme 48 boîtes de médicaments par an (toutes classes médicamenteuses confondues). (50)

Les AINS constituent donc une classe thérapeutique très consommée et donc plus à risque de générer des effets indésirables et des interactions médicamenteuses par mésusage.

En 2002, l'ANSM a recommandé de ne plus utiliser l'ASA sans avis médical chez les enfants, notamment dans le cadre de la varicelle, car la survenue d'une pathologie rare mais grave, le syndrome de Reye, a été associée à ce médicament. Le paracétamol en 1ère intention ainsi que les autres AINS utilisables chez l'enfant (ibuprofène, kétoprofène, acide niflumique, acide tiaprofénique, acide méfénamique) en 2nde intention pouvaient être utilisés comme antipyrétiques chez les enfants atteints de varicelle. (52)

En 2004, suite à la notification de 3 cas de choc septique chez des enfants traités par AINS pour fièvre/douleur, une enquête de pharmacovigilance a été déclenchée pour tous les AINS indiqués chez l'enfant en vue d'évaluer le risque de complications infectieuses graves. Cette enquête a permis de retrouver, chez des enfants atteints de varicelle et traités par AINS (hors ASA), des cas parfois graves de complications infectieuses des lésions cutanées (abcès cutané, cellulite, fasciite nécrosante, nécrose cutanée, pyodermite, pyodermite gangréneuse).
Suite à cette enquête, l'instauration d'un traitement par AINS pour la prise en charge de la fièvre et/ou de la douleur est à éviter chez l'enfant atteint de varicelle. (1)
Cependant ces complications peuvent également survenir dans la varicelle en l'absence de traitement par AINS.

Plusieurs études publiées dans la littérature ont recherché un lien entre la prise d'AINS au cours d'un syndrome infectieux et l'évolution de ce dernier. Les résultats retrouvés sont discordants.

Ainsi, une étude cas-témoin publiée en 1996 ne retrouve pas de différence significative entre la prise d'AINS et la survenue d'une infection invasive par le SBHA au cours de la varicelle. (53)
Une étude rétrospective de cohorte menée entre 1990 et 1994 aux USA n'a pas non plus mis en évidence d'augmentation du risque de complication infectieuse des tissus mous associés à l'ibuprofène chez les enfants atteints de varicelle. (54)
Cependant, dans cette étude, le diagnostic de la pathologie était rétrospectif sur dossier, la fenêtre d'exposition aux AINS était large (180 jours), les différents types d'infections des tissus mous étaient mélangés et la puissance de l'étude était insuffisante. (55)
En 2007, Legras *et al* publient une étude cas-témoin sur un potentiel lien entre l'exposition à un AINS et l'augmentation de la gravité des infections bactériennes. Cette étude n'a pas montré d'exposition plus importante aux AINS chez les patients ayant développés un sepsis sévère ou un choc septique comparé aux patients ayant développé une infection moins grave. (4)
Une autre étude menée par Memis *et al* en 2004 a évalué l'effet de l'administration du lornoxicam (AINS de la famille des Oxicams) sur l'évolution des patients

présentant un sepsis sévère. Aucune différence n'a été mise en évidence entre le groupe traité et le groupe témoin. (5)

Certaines études ont même montré un rôle bénéfique des AINS au cours d'infections (56). C'est le cas notamment d'une étude rétrospective menée en Australie entre 2000 et 2009. Pour tous les patients admis pour un SRIS ou un sepsis, la prise d'acide acétylsalicylique dans les 24h a été recherchée. Chez ces patients la prise d'ASA à faible dose n'était pas associée à un risque de mortalité plus élevé que chez les non utilisateurs. De plus, chez les patients atteints de sepsis, le taux de mortalité était plus élevé dans le groupe non utilisateurs. L'aspirine à faible dose améliorerait ainsi la survie au cours d'une infection. (57)
De même, une analyse de plus de 800 dossiers de patients septiques hospitalisés en unité de soins continus a montré que ceux qui avaient reçu de l'ASA présentaient un risque de décès plus faible que les autres. (58)

Arons *et al* ont, quant à eux, mené une étude prospective dans 7 unités de soins continus au Canada. Les patients présentant les critères de sepsis sévère ou ceux chez qui étaient fortement suspecté une infection sévère ont reçu soit des faibles doses d'ibuprofène soit un placebo. Indépendamment du traitement reçu, la mortalité étaient plus importante chez les patients en sepsis sévère hypothermique que chez les patients en sepsis sévère fébrile. Cependant chez les patients en hypothermie ayant reçu l'ibuprofène, la mortalité était plus faible et le nombre de jours sans défaillance d'organe plus élevé que chez ceux ayant reçu le placebo.
L'ibuprofène aurait ainsi un rôle bénéfique au cours du sepsis sévère chez les patients en hypothermie. (6)
De même, l'administration d'ibuprofène chez des patients présentant un sepsis n'a pas influencé l'évolution de l'infection, ni en l'aggravant, ni en l'améliorant. (59)
Cette publication fut critiquée par Zimmerli *et al* qui reprochait aux auteurs de n'avoir cité que des études réalisées chez l'Animal ou chez l'Homme et dont l'utilisation d'AINS était favorable. (60)

Enfin, plusieurs études portant sur l'utilisation des AINS au cours du choc septique sur l'Animal ont été réalisées. Notamment Celik *et al* qui ont étudié l'effet de l'ibuprofène administré chez le Lapin avant ou après inoculation d'une endotoxine

induisant un choc septique. Dans cette étude, l'ibuprofène augmentait significativement la survie. (61)
Dans le choc septique chez le Chien, l'utilisation d'ibuprofène protégerait contre l'hypotension, l'acidose et la dépression de l'index cardiaque. (62)(63)

A l'inverse, Lesko *et al* ont mené une étude prospective cas/témoin entre 1996 et 1998 chez plus de 220 jeunes de moins de 19 ans. Les cas correspondaient à des enfants hospitalisés pour une varicelle compliquée d'une infection invasive ou nécrotique par le streptocoque du groupe A. Les témoins étaient des enfants ayant eu une varicelle non compliquée et résidant dans la même communauté que les cas recensés.
Dans cette étude, la prise d'AINS n'augmentait pas le risque de survenue d'infection nécrosante par le SBHA. Cependant, une différence significative a été retrouvée entre la prise d'ibuprofène et la survenue d'une infection invasive par le SBHA (OR=3,9; IC 95:1,3-12). Ainsi les auteurs concluent que la prise d'AINS associée ou non à la prise de paracétamol chez les enfants atteints de varicelle représente un haut risque de développer une infection invasive par le SBHA. Cependant le faible nombre de sujet inclus ainsi que l'hétérogénéité des pathologies cutanées infectieuses constituent des biais limitant la portée de cette étude. (64)

De même, en 1999, Zerr *et al* publient une étude cas-témoin concernant l'utilisation de l'ibuprofène dans la varicelle et la survenue de fasciite nécrosante. Les cas correspondaient à des patients ayant développé une fasciite nécrosante au cours de la varicelle, et les témoins correspondaient à des patients ayant développé une infection invasive non nécrosante au cours de la varicelle.
Les cas étaient plus nombreux à avoir pris de l'ibuprofène que les témoins (OR=11,5 ; IC 95 : 1,4-9,6). De plus, au sein du groupe des cas, ceux qui avaient pris de l'ibuprofène étaient plus susceptibles de développer une complication (insuffisance rénale, choc septique) que les autres (OR=16; IC 95: 1,0-82,5).
De plus, le délai d'hospitalisation était plus long chez les enfants ayant eu une complication que chez les autres (1,5 jours versus 0,6 jours), pouvant faire suspecter un retard au diagnostic. (65)

D'autres études cas-témoins ont également montré un lien entre l'utilisation d'AINS et le risque élevé d'atteinte sévère de la peau et des tissus mous dans le cadre d'une infection comme la varicelle. (66,67)

Dans une étude rétrospective de 150 patients atteints de cellulite cervico-faciale, 64 patients (43 %) ont reçu des AINS pendant en moyenne 4,3 jours avant leur prise en charge. Aucun facteur favorisant ni terrain particulier n'a été retrouvé, hormis un traitement initial inadapté ainsi qu'une automédication par AINS. (68)
De même, le centre hospitalier de Dijon a effectué une analyse rétrospective des cas de cellulite cervicale entre 2004 et 2009. Sur 17 patients répondant aux critères d'inclusion, 8 avaient pris des AINS et/ou des corticoïdes et 15 avaient pris des antibiotiques avant leur hospitalisation. La prise d'AINS et/ou de corticoïdes constituerait un facteur favorisant la survenue de ce type d'infection.(3)
Plusieurs autres études ont également montré ces résultats. (69–71)

Chez les patients atteints de diverticules coliques, la prise d'AINS ou d'AIS était associée à risque plus élevé de complications septiques de la pathologie (péritonite, perforation) (OR=4,85; IC 95 : 1,81-96,5). (72)

François *et al* publient en 2009 les résultats d'une étude rétrospective menée chez des enfants ayant présenté des pneumonies communautaires afin d'identifier les facteurs de risque des complications suppuratives. L'utilisation d'ibuprofène a été le seul facteur de risque associé à la survenue de ces complications. (2)

De même, l'étude de Voiriot *et al* publiée en 2011 conclut que la prise d'AINS à un stade précoce de pneumonie communautaire chez l'adulte est associée à la survenue de complications pleuro-pulmonaires (abcès pleuraux et pulmonaires) plus fréquentes que chez les patients non exposés aux AINS. (73)

Plus récemment, le rappel des règles de bon usage des AINS publié en août 2013 par l'ANSM indique qu'une attention doit être portée à toute manifestation infectieuse car les AINS sont susceptibles de masquer les premiers signes d'une infection et ainsi d'aggraver le pronostic de certaines infections (dentaire, varicelle, pneumopathie…). (74)

L'implication des AINS dans la survenue des infections bactériennes est donc controversée.

L'objectif de cette étude est d'analyser les caractéristiques des infections survenues au cours d'un traitement par AINS notifiées au CRPV de Nantes

B. Matériels et Méthodes

1. Schéma général de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive dont la population étudiée comprend l'ensemble des patients hospitalisés au CHU de Nantes pour lesquels une notification spontanée d'effet indésirable au CRPV de Nantes impliquant une infection associée à la prise d'un AINS a été réalisée sur la période du 01/01/2011 au 31/12/2013.

2. Données analysées

Les dossiers médicaux des patients ont été étudiés. Ces dossiers regroupent toutes les informations (examens, bilans biologiques, comptes-rendus d'hospitalisation) recueillies au cours des hospitalisations du patient.

a) Données concernant les patients

Pour chacun des patients le recueil des données concernait les données anthropométriques (âge, sexe) et les principales comorbidités préexistantes.

b) Données concernant l'anti-inflammatoire non stéroïdien

Le nom de la molécule, l'association ou non d'un corticoïde, la consommation par automédication ou suite à une prescription médicale, le motif de prise, et la consommation d'un antibiotique avant l'hospitalisation ainsi que l'existence de signes infectieux (fièvre, frissons) précédant la prise de l'AINS ont été recherchés.

c) Données concernant l'infection

Chaque infection a été définie en terme LLT et a été classée selon le système SOC de la classification MedDRA.
Le SOC principal a été choisi pour la classification des effets, et lorsque celui-ci correspondait au SOC «infection et infestation», il a été décidé d'utiliser le SOC secondaire permettant ainsi de préciser la localisation de l'effet.

L'existence d'une bactériémie a été recherchée ainsi que l'identification du germe (morphologie et genre).

La durée d'hospitalisation pour chaque patient a été calculée, le 1er jour correspondant au jour d'entrée dans un établissement de santé (centre hospitalier, clinique…) et le dernier jour à la date de sortie du patient. La durée d'hospitalisation a été calculée en tenant compte des activités de soins : Médecine-Chirurgie-Obstétrique (MCO) et Soins de Suite et Réadaptation (SSR).

d) Données concernant la gravité

En partant de la définition d'un effet grave en pharmacovigilance, la notion de gravité a été catégorisée notamment selon les soins nécessaires entrepris (chirurgie) et la mise en jeu du pronostic vital.

Ainsi, la gravité a été cotée en gravité autre (GA) quand l'infection nécessitait une chirurgie et en mise en jeu du pronostic vital (GM) quand le patient était hospitalisé aux soins intensifs ou en réanimation médicale. Les autres cas ont été cotés en hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation (GH).
Pour les cas cotés en GM, le score IGS2 a été recueilli permettant de connaître le risque de mortalité.
Le nombre de localisation de l'infection (ou effet) par patient a été recherchée.
La présence d'un abcès situé dans le même site anatomique que l'infection a été considérée comme étant une suppuration de l'infection.

Deux modes d'extension ont été définis : contiguïté quand l'infection secondaire est situé dans un site anatomique différent mais en contact avec celui de l'infection primaire et extension hématogène lorsque l'infection secondaire s'est développée à distance de l'infection primaire, traduisant une dissémination par voie sanguine.

Les patients ont été classés selon leurs états septiques définis précédemment : sepsis, sepsis sévère ou choc septique. Les patients ne répondant pas aux critères définis ont été considérés comme ayant une infection simple.

e) Données concernant l'évolution

Les informations concernant l'évolution de la symptomatologie du patient ont été recueillies en consultant les dossiers médicaux, en contactant les déclarants ou le médecin traitant du patient.
Le suivi a été effectué jusqu'à ce que l'on considère que l'état de santé du patient ne changerait plus, en s'appuyant sur les résultats d'imagerie de contrôle, compte rendu de visite de suivi …

L'évolution de l'épisode infectieux a été définie en séquelle lorsque le patient garde une lésion irréversible, une incapacité ou une invalidité permanente suite à l'épisode infectieux. Les autres cas ont été cotés en évolution favorable ou évolution inconnue.

3. Analyse des données

Pour les variables quantitatives (âge, score IGS2), la moyenne, la médiane et les extrêmes ont été calculées.
Pour les variables qualitatives, la fréquence a été calculée.
Les données ont été collectées et enregistrées par une saisie simple dans un fichier type tableur Excel® Microsoft version 2010.

C. Résultats

Le relevé des cas a permis d'identifier 42 notifications associées à 84 effets. Les notifications ont été réalisées par le service de maladies infectieuses et tropicales ou par les services de pneumologie. Les cas sont retrouvés en annexe 2.

1. Les données patients

a) Sexe et âge

Parmi les 42 patients, 26 (62%) était des hommes et 16 (38%) des femmes.
L'âge moyen était de 40 ans (médiane 38 ans, étendue 16 à 72 ans).

b) Antécédents

Six patients (14%) ne présentaient aucun antécédent et pour un patient les antécédents n'étaient pas connus.

Pour les 35 autres patients (86%), les antécédents rapportés étaient les suivants :

- Tabagisme (n=9) : 3 sevrés et 6 actifs
- Antécédents infectieux (n=14) : cellulite (1), sinusite(1) pneumopathie (2), ostéite (2), hépatite A (1), hépatite C chronique (1), bronchite à répétition (1), infection ORL sans précision (1), infection urinaire à répétition (1), angine (1), érysipèle (1), mononucléose (1).
- Hypertension artérielle n=5
- Dyslipidémie n=4
- Diabète non insulino-dépendant (DNID) n=3
- Obésité n=3
- Coliques néphrétiques n=3
- BPCO n=3
- Toxicomanie par voie intraveineuse non sevrée n=1

2. L'anti-inflammatoire non stéroïdien

Trente-huit patients ont été traités par un seul AINS, quatre en ont pris 2 différents.
Quarante-cinq ont été pris par voie orale et un par voie cutanée.

Trois patients ont pris conjointement un corticoïde (méthylprednisolone orale ou injectable et prednisolone orale).

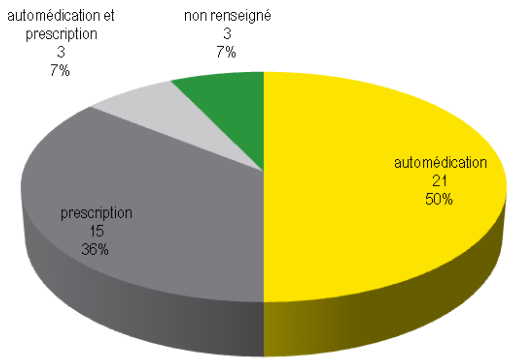
a) DCI

Sur les 46 AINS consommés par les 42 patients, l'ibuprofène était majoritaire (n=27, 59%,), puis le kétoprofène (n=10, 22%,), le diclofénac (n=8 dont 1 par voie cutané, 17%,) et le naproxène (n=1, 2%,).

L'ibuprofène a été associé au kétoprofène, au diclofénac et au naproxène.
Le kétoprofène a été associé au diclofénac.

b) Automédication et prescription

L'automédication a concerné la moitié des patients (n=21), tandis que 36% (n=15) d'entre eux ont pris l'AINS suite à une prescription médicale (graphique 1).
Pour 3 patients, les deux situations ont été retrouvées : deux patients se sont automédiqués par un AINS puis ont consulté un médecin qui a prescrit le même AINS. Un patient a pris un AINS en automédication et un AINS prescrit par un médecin.
Pour 3 patients l'information n'a pas été retrouvée.



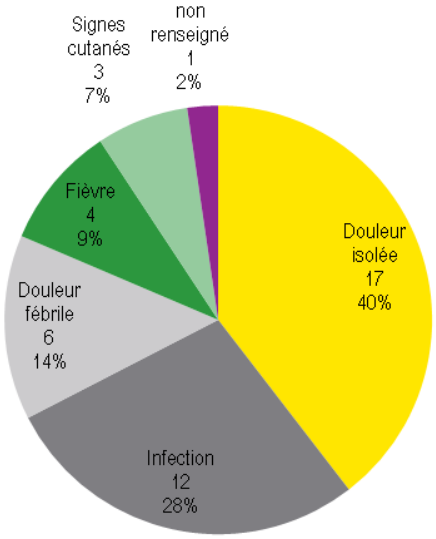
Graphique 1 : Proportion d'automédication et de prescription (n, %)

c) Motifs de prises et signes infectieux

(1) Motifs de prise

Les AINS ont été pris pour soulager une douleur, fébrile ou non, une fièvre isolée, des signes cutanés ainsi que pour améliorer la symptomatologie au cours d'infections.

L'information manque pour 1 patient. Le détail des motifs de prise est retrouvé dans le graphique 2.



Graphique 2 : Motifs de prise des AINS (n, %)

Douleur isolée: céphalées (n=1), cruralgie (n=2), névralgie (n=1), thoracique (n=4), dorsale (n=1), lombaire (n=1), mollet (n=1), épaule (n=1), cervicale (n=1), torticolis (n=1), tendinite (n=2), coude (n=1).
Douleur fébrile: brûlures urinaires (n=1), dorsale (n=1), cervicale (n=1), flanc droit (n=1), céphalées (n=1), épaule (n=1).
Infections: angine (n=2), syndrome grippal (n=7), rhinite (n=1), infection ORL (n=1), infection urinaire (n=1).
Fièvre: isolée (n=1), associée à une toux sèche (n=1) et à une dyspnée (n=2).
Signes cutanés : œdème inflammatoire (n=2), placard inflammatoire (n=1)

Un seul patient consommait des AINS de manière chronique. Pour les autres patients, l'AINS était pris de manière ponctuelle.

(2)Signes infectieux

Vingt-neuf patients (69%) présentaient déjà des signes infectieux avant la prise d'AINS.
Huit (19%) n'en avaient pas. L'information manque pour 5 patients.

Douze patients ont reçu un traitement antibiotique curatif probabiliste de manière concomitante à la prise d'AINS. L'AUGMENTIN® (amoxicilline et acide clavulanique) et l'amoxicilline ont été pris respectivement par 3 et 4 patients.
Le RULID® (roxithromycine), la PYOSTACINE® (pristinamycine) et le BIRODOGYL® (spiramycine et métronidazole) ont chacun été pris par un patient.
Un patient a été tr aité par PYOSTACINE® (pristinamycine), FUCIDINE® (acide fusidique) et AUGMENTIN® (amoxicilline et acide clavulanique).
L'antibiothérapie n'est pas connue pour un patient.

3. Localisation de l'infection

Au total 84 effets ont été comptabilisés : 1 seul effet a été retrouvé chez 16 patients, 2 effets ont été retrouvés chez 16 patients, 3 effets ont été retrouvés chez 5 patients, 4 effets chez 4 patient et enfin 1 patient a présenté 5 effets.
La répartition des effets classés par SOC se retrouve tableau 5.

Tableau 5 : Répartition des effets en terme LLT classés par SOC

	Nombre d'effets (n=84)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	**32 (38%)**
Pneumopathie	15
Pleurésie	7
Abcès pulmonaire	5
Sinusite	3
Pharyngo-amygdalite	1
Abcès pleural*	1
Affections musculo-squelettiques et systémiques	**24 (28,6%)**
Spondylodiscite	5
Spondylite	2
Abcès prévertébral*	2
Abcès musculaire	2
Sacro-iliite	2
Arthrite	2
Pyomyosite	2
Abcès vertébral	1
Abcès paravertébral*	1
Abcès sacro-iliaque*	1
Fasciite nécrosante	1
Bursite rétro-oléocrânienne	1
Ostéite	1
Ostéomyélite chronique	1
Affections du système nerveux	**7 (8,3%)**
Epidurite	3
Abcès épidural	2
Abcès sous-dural*	1
Méningite	1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	**8 (9,5%)**
Erysipèle	3
Cellulite	2
Abcès cervical	2
Abcès axillaire	1

Affections du rein et des voies urinaires	**5 (5,9%)**
Pyélonéphrite	3
Abcès rénal	2
Affections vasculaires	**6 (7,1%)**
Thrombophlébite de la veine jugulaire	2
Thrombophlébite cérébrale	2
Thrombophlébite du sinus caverneux	1
Thrombose veineuse profonde	1
Affections cardiaques	**2 (2,4%)**
Endocardite	2

* le terme employé ne correspond pas au langage LLT car aucun terme similaire n'a été retrouvé dans la classification MedDRA.

- SOC Affections respiratoires thoraciques et médiastinales

Cinq patients ont présenté conjointement une pneumopathie et une pleurésie (pleuropneumonie), 3 patients ont présenté une pneumopathie associée à un abcès pulmonaire. Une pleurésie était associée à un abcès pleural.
Pour 3 patients ayant développé une pneumopathie, une hygiène bucco-dentaire précaire a été découverte au cours de l'épisode infectieux. Un 4ème patient avait reçu des soins dentaires sans antibiotique 3 semaines avant son épisode de pleuropneumonie.

- SOC Affections musculo squelettiques et systémiques

Parmi les 5 cas de spondylodiscites, 1 était associé à un abcès pré vertébral.
Une spondylite était associée à un abcès pré vertébral et une autre à un abcès vertébral.
Un des abcès musculaires concernait le muscle piriforme et était associé à une sacro-iliite.
L'abcès sacro-iliaque était associé à une sacro-iliite.
Les 2 cas de pyomyosites étaient chacun associés à une arthrite.

Un patient a présenté conjointement un abcès musculaire (pectoral), un abcès axillaire et un abcès cervical, conduisant à une thrombose veineuse profonde du membre supérieur droit.

- SOC Affections du système nerveux

Les 2 cas d'abcès épidural étaient associés à une spondylodiscite. Le cas d'abcès sous dural était associé à une épidurite.

- SOC Affections du rein et des voies urinaires

Parmi les 3 cas de pyélonéphrites, 2 étaient associés à un abcès rénal et la 3ème était bilatérale.

- SOC Affections vasculaires

Les 2 cas de thrombophlébites jugulaires concernaient la veine interne, les thrombophlébites cérébrales concernaient le sinus longitudinal supérieur et le sinus transverse. Le cas de thrombophlébite jugulaire interne ainsi que les 2 thrombophlébites cérébrales sont survenus chez le même patient.

- SOC Affections cardiaques

Un cas d'endocardite concernait les valves tricuspide et aortique, l'autre concernait uniquement la valve aortique native.

4. Durée d'hospitalisation

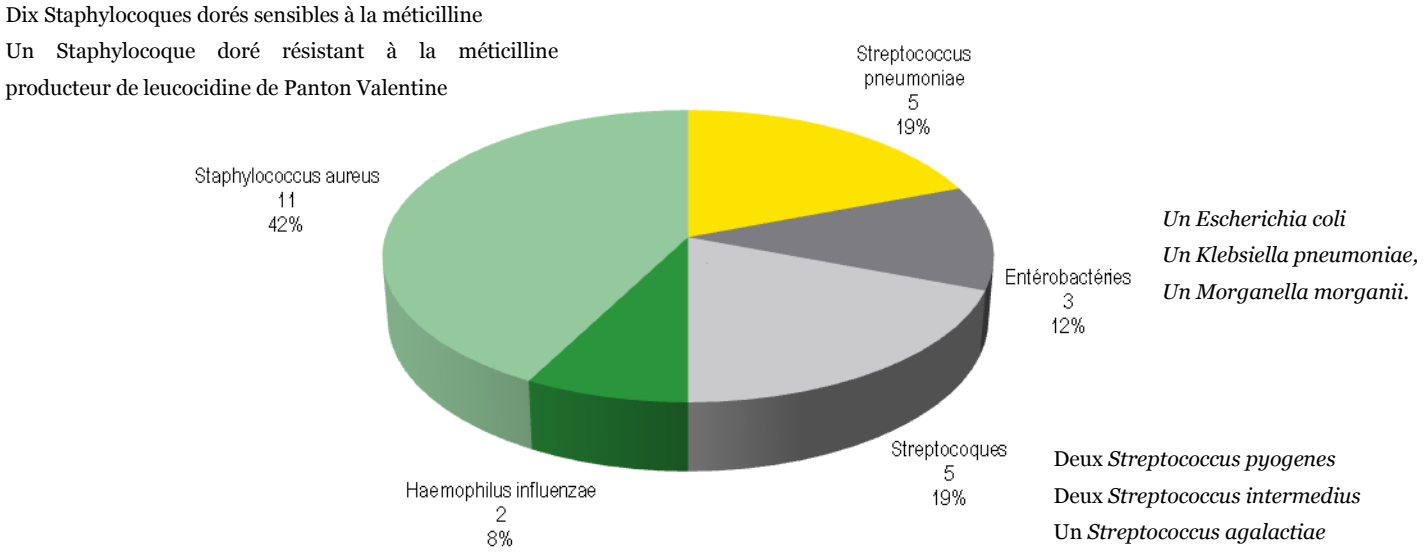
Quarante-trois durées d'hospitalisation ont été récoltées pour 41 patients, toute activité de soins confondue. Un patient ayant été hospitalisé à 2 reprises et un autre hospitalisé en MCO puis en SSR.
Pour un patient l'information n'a pas été retrouvée.
La durée moyenne d'hospitalisation en MCO concernait 41 patients et est estimée à 15,7 jours (médiane 15 jours, étendue 4-38 jours).
La durée d'hospitalisation du patient en SSR était de 34 jours.

Pour les dossiers cotés en GM, la durée moyenne d'hospitalisation des patients était de 14,2 jours.

5. Identification du germe

Un germe bactérien a été mis en évidence chez 24 patients.
Vingt-six bactéries ont été identifiées chez 23 patients (54,8 %).
Pour le 24ème patient, un germe a bien été retrouvé, un cocci GP en diplocoque, mais non identifié.
Pour 18 patients (42,8 %), aucune bactérie n'a été mise en évidence.
Le virus de la Grippe A a été identifié chez un patient qui présentait une surinfection bactérienne.

La bactérie la plus fréquente était le Staphylocoque doré, retrouvé chez 11 patients (42%) puis le pneumocoque identifié chez 5 patients (19%). (Graphique 3)



Graphique 3 : Bactéries identifiées (n,%)

Une bactériémie a été mise en évidence chez 16 patients (38,1 %).
Parmi les 26 patients (61,9 %) qui n'ont pas présenté de bactériémie un germe a été isolé au niveau d'une autre localisation (liquide pleural, liquide articulaire, urine ou os) pour 8 patients (19 %).

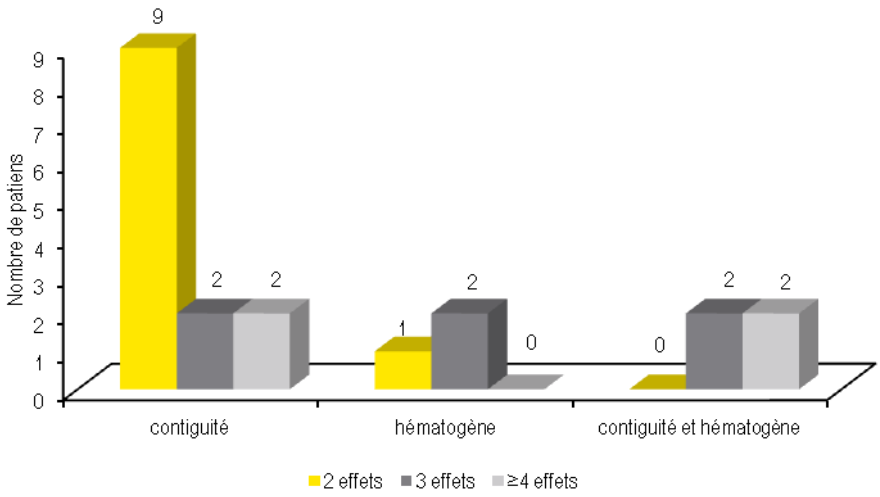
Parmi les patients ayant une bactériémie négative et aucun germe isolé d'une autre localisation 8 d'entre eux (19 %) avaient reçu un antibiotique avant leur hospitalisation.

6. Gravité

a) Suppuration et dissémination de l'infection

Pour 10 patients (23,8%), l'infection s'est compliquée d'une suppuration.

Pour 20 patients (48%), l'infection s'est disséminée soit par contiguïté (13 patients), soit par voie hématogène (3 patients), soit par les deux (4 patients) (graphique 4).



Graphique 4 : Mode d'extension de l'infection par patient et par nombre d'effet.

b) Cotation de la gravité

Au vu de la définition d'un effet grave en pharmacovigilance, les 42 cas recueillis ont tous été considérés comme graves.

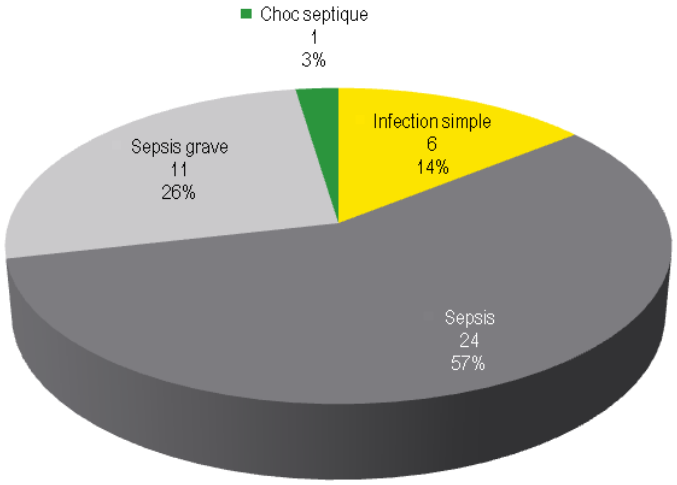
- 8 cas (18,6 %) ont été cotés en GA. Les patients ont tous bénéficié d'une chirurgie à cause de l'infection (remplacement valvulaire (n=1), drainage d'abcès (n=3), débridement de plaie (n=1), amputation (n=2) …)
- 10 cas (23,2 %) ont été cotés en GM : 4 patients ont été hospitalisés aux soins intensifs de pneumologie, 1 aux soins intensifs de cardiologie et 4 autres en réanimation médicale polyvalente.

- Les 25 autres cas (58,2 %) ont été cotés en GH.

Pour un cas, deux types de gravité ont été attribuées, GA et GM, car il répondait aux critères des 2 états.

c) Etats septiques

Plus de la moitié des patients présentaient un sepsis (n=24), un quart (n=11) étaient en sepsis sévère, seul 1 patient (3%) a présenté un choc septique.
Six patients (14 %) ont présenté une simple infection sans signe de SRIS. (Graphique 5)



Graphique 5 : Répartition des différents états septiques (n, %)

d) Score IGS2

Dix patients ont été hospitalisés en service de réanimation ou de soins intensifs conduisant au calcul du score IGS2. Ce score est connu pour 9 d'entre eux et non renseigné pour le dernier.
La moyennes des scores IGS2 était de 27,2 (médiane 24, étendue 13-52).
La moyenne du risque de mortalité prédite associée à cette moyenne était de 8% (médiane 6% ; étendue 2 à 51%) (Tableau 6).

Tableau 6 : Score IGS2 et risque de mortalité associé

Cas	Effet	Score IGS2 /163	Risque de mortalité associé (%)
7	Pyélonéphrite abcès rénal	34	15
12	Méningite endocardite	52	51
14	Pyélonéphrite bilatérale	30	11
16	Pneumopathie	24	6
24	Pneumopathie	13	2
25	Pneumopathie	35	17
29	Erysipèle	24	6
40	Thrombophlébite jugulaire interne, Pneumopathie, Abcès pulmonaire, Pharyngo-amygdalite	17	3
42	Pleurésie pneumonie	16	2

7. Evolution

Suite à l'épisode infectieux, 6 patients (14,2 %) ont gardé des séquelles : prothèse de valve aortique (n=1), greffe de peau (n=1), excision d'os nécrotique (n=1), insuffisance tricuspidienne massive (fraction d'éjection ventriculaire gauche 55%) (n=1), amputation trans métatarisenne du pied gauche (n=1) et diminution de la taille d'un rein (n=1).

Pour 34 patients (81 %), l'évolution de l'épisode infectieux a été favorable.
Un patient (2,4 %) a été ré-hospitalisé 15 jours après sa sortie pour récidive d'abcès nécessitant une reprise chirurgicale d'évacuation. L'évolution a été favorable par la suite.
Pour une patiente (2,4 %), l'évolution n'est pas connue car elle n'est pas revenue en consultation de suivi et ni le déclarant ni le médecin traitant n'ont revu la patiente.

Tableau 7 : Synthèse des données par molécule

Molécules prises en monothérapie*	Ibuprofène		Kétoprofène		Diclofénac	
	n	%	n	%	n	%
Nombre de patients	24	57	8	19	6	4
Mode d'obtention de l'AINS						
Automédication	19	79,2	2	25	2	33,3
Prescription	4	16,7	6	75	4	66,7
Non renseigné	1	4,2	/		/	
Localisation des infections (par SOC)						
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	24	51	2	10,5	2	20
Affections musculo-squelettiques et systémiques	6	12,8	11	57,9	3	30
Affections du système nerveux	2	4,3	3	15,8	2	20
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	4	8,6	2	10,5	2	20
Affections du rein et des voies urinaires	5	10,6	/		/	
Affections vasculaires	5	10,6	1	5,3	/	
Affections cardiaques	1	2,1	/		/	
Bactéries identifiées						
Staphylocoque doré	2	15,4	5	71,4	2	50
Pneumocoque	4	30,7	1	14,3	/	
Entérobactéries	2	15,4	/		1	25

Haemophilus influenzae	2	15,4	/		/	
Streptococcus intermedius	2	15,4	/		/	
Streptococcus agalactiae	/		/		1	25
SBHA	1	7,7	1	14,3	/	
Dissémination de l'infection						
Contigüité	5	20,8	6	75	2	33,3
Hématogène	1	4,2	/		/	
Contigüité et hématogène	3	12,5	1	12,5	/	
Suppuration	8	33,3	1	12,5	/	
Gravité						
GM	8	33,3	/		1	16,7
GA	/		5	62,5	1	16,7
GM et GA	1	4,2	/		/	
Séquelles	2	8,3	2	25	1	16,7

* Les cas apparus sous associations d'AINS n'ont pas été intégrées dans ce tableau récapitulatif afin de tenter de dresser un profil « type » d'infection et de gravité par molécule et sont détaillées ci-dessous :
- Association diclofénac (en automédication) et ibuprofène (sur prescription) : abcès pulmonaire, spondylodiscite et endocardite avec staphylocoque doré identifié entraînant une séquelle.
- Association diclofénac et kétoprofène (sur prescription) : pleurésie et spondylite suppurée avec staphylocoque doré identifié entrainant une chirurgie.
- Association kétoprofène et ibuprofène : sinusite sphénoïdale, sans bactérie identifiée, entrainant une hospitalisation.
- Association ibuprofène et naproxène: cellulite cervicale, sans bactérie identifiée, entrainant une hospitalisation.

VII. DISCUSSION

A. Interprétation des résultats

1. Population de l'étude

Cette étude a permis de mettre en évidence une population jeune dont certains patients ne présentent aucun facteur de risque ni antécédents.
Les publications retrouvées dans la littérature à ce sujet ne traitant que d'une pathologie ou d'un seul syndrome, il est difficile de savoir si notre population est superposable à celle retrouvée dans la littérature.

Cependant, pour 13 patients (31 %) un facteur de risque de l'infection déclarée a été retrouvé.
En effet, le tabac constitue un facteur de risque de survenue de pneumopathie (25) et les patients tabagiques dans notre étude ont tous présenté au moins une infection au niveau respiratoire et thoracique : pleurésie simple ou suppurée, pneumopathie simple ou suppurée et pleuropneumonie.
De même, l'existence d'une BPCO constitue un élément favorisant la complication d'une infection pulmonaire (25), ce qui a été le cas chez un patient de 58 ans qui a présenté un sepsis sévère avec mise en jeu du pronostic vital sur une pneumopathie.
Le cas de fasciite nécrosante est survenu chez une patiente diabétique or le diabète constitue un facteur de risque de survenue de DHBN. (25)
Enfin un cas de sinusite s'est produit chez une jeune femme présentant des infections ORL à répétition, un cas de pneumopathie concerne un patient ayant déjà eu une pneumopathie et présentant des bronchites à répétition.

La prise concomitante de corticoïdes a été retrouvée chez 3 patients. La survenue de l'infection bactérienne pourrait également être imputable à cette classe médicamenteuse car les corticoïdes, par leur mécanisme immunosuppresseur, peuvent favoriser la survenue de diverses complications infectieuses dues notamment à des bactéries, des levures et des parasites. De mêmes, les signes évolutifs d'une infection peuvent être masqués par la corticothérapie. (75,76)

Cependant, nous n'avons pas les informations sur les durées de traitements ni sur les doses reçues.

2. Médicament

L'ibuprofène a été l'AINS majoritairement consommé par les patients ayant eu recours à l'automédication tandis que le kétoprofène a été la molécule la plus utilisée dans le cadre de la prescription médicale.
Cette répartition peut s'expliquer par le fait que l'ibuprofène est un produit OTC alors que le kétoprofène par voie orale ne possède qu'une seule spécialité en libre accès (TOPREC®) et que le diclofénac par voie orale n'est accessible que sur prescription.

Cependant, chez les patients ayant eu recours à l'automédication, 1 patient a pris du diclofénac et 2 ont pris du kétoprofène. Le mode d'obtention de ces AINS n'est pas connu, mais ce mésusage dans le cadre de l'automédication a conduit ces 3 patients à développer respectivement une bursite rétro-olécrânienne, une sacro-iliite avec suppuration et une arthrite du genou avec pyomyosite nécessitant une chirurgie.
L'automédication est une pratique courante et encouragée mais la méconnaissance du médicament pour certains patients rend cette pratique dangereuse.

L'Organisation Mondiale de la Santé avance que l'automédication constitue un problème menant à une utilisation incorrecte des thérapeutiques. (77)

Une étude observationnelle prospective de 8 semaines a été réalisée dans les services d'urgences de 11 CHU afin de déterminer la fréquence et la sévérité des effets indésirables médicamenteux résultant de l'automédication.
Sur 3000 patients admis dans les services d'urgence, 296 présentaient un effet indésirable médicamenteux, dont 52 suite à une automédication. L'automédication concernait aussi bien des médicaments OTC que des médicaments prescrits mais détourné de leur usage (reste de médicament prescrit pour une ancienne pathologie, médicament fourni par l'entourage ou encore correctement prescrits mais pour lesquels le patient modifiait la dose ou la durée de prise…).

La fréquence de survenue d'effets indésirables médicamenteux suite à une automédication était plus élevée avec les médicaments soumis à prescription qu'avec les produits OTC.
Les effets indésirables médicamenteux résultant de la prise de médicaments OTC concernaient 1% des patients ayant pris ce type de médicaments.
L'automédication est donc fréquente et sa potentielle toxicité ne doit pas être négligée. (78)

Pour limiter le mésusage, de nombreuses recommandations existent concernant l'utilisation des AINS au cours de diverses pathologies.

Concernant la prise en charge de l'érysipèle, la conférence de consensus de 2000 ainsi qu'un rapport d'experts conclut que la prudence est de rigueur compte tenu des cas rapportés de fasciite nécrosante et de l'absence de preuve de leur efficacité dans cette pathologie. Ainsi les AINS par voie orale ou par voie cutanée, ainsi que les corticoïdes sont à proscrire au cours du traitement des érysipèles. Chez un malade traité au long cours par AINS ou par corticothérapie générale, il n'y a pas lieu de modifier ce traitement de fond lorsqu'il est indispensable. Ces traitements représentent cependant un facteur de comorbidité qui doit conduire à l'hospitalisation d'emblée. (79,80)

Dans le traitement de la rhinopharyngite non compliquée, les AINS et les corticoïdes ne sont pas indiqués. Dans le cadre de la sinusite aiguë l'utilité des AINS à dose anti-inflammatoire n'est pas démontrée. Pour le traitement symptomatique des angines aiguës à SBGA, ni les AINS à dose anti-inflammatoire, ni les corticoïdes par voie générale ne sont recommandés en l'absence de données permettant d'établir leur intérêt dans le traitement des angines alors que leurs risques sont notables.(81)

Dans les infections urinaires chez l'homme, la conférence de consensus de 2008 rappelle qu'il n'existe pas d'études permettant de recommander l'utilisation d'AINS. (82)

Dans le cas de la prise en charge de la grippe, hors cas de pandémie, l'utilisation d'AINS ou de corticoïdes par voie générale n'est pas recommandée.(83)

Malgré ces recommandations, plusieurs patients de notre étude présentant des signes cliniques en lien avec les pathologies concernées par les recommandations ont pris un AINS. Ce mésusage concerne aussi bien les patients ayant eu recours à l'automédication que les patients ayant eu une prescription médicale.

En effet, dans le cadre de l'automédication, deux patients ayant pris de l'ibuprofène pour un syndrome grippal ont présenté une pneumopathie pour l'un et une pneumopathie associée à une pleurésie pour l'autre.
La patiente ayant pris le diclofénac en forme topique pour douleur au niveau de sa jambe a développé un érysipèle à l'endroit de l'application. Une autre patiente ayant pris de l'ibuprofène pour un placard inflammatoire du pied droit a également présenté un érysipèle.
Un patient ayant pris de l'ibuprofène pour une sinusite associée à des céphalées et à une fièvre a présenté par la suite une pansinusite avec thrombophlébite jugulaire et thrombophlébite cérébrale.
Enfin, deux patients ont consommé de l'ibuprofène afin de soulager des brûlures urinaires pour l'un et une douleur du flanc droit pour l'autre. Ils ont tous les 2 développés une pyélonéphrite compliquée d'un choc septique pour l'un et d'une suppuration pour l'autre.
Dans le cadre de la prescription médicale, les 2 patients ayant consulté pour le motif de syndrome grippal ont pris de l'ibuprofène pour l'un et du kétoprofène pour l'autre et ont par la suite développé respectivement une pneumopathie et une pleuropneumonie.
La patiente ayant présenté un œdème érythémateux et douloureux de l'avant-bras a reçu une prescription de kétoprofène et a développé une fasciite nécrosante de l'avant-bras.
A l'inverse, la prescription d'ibuprofène pour les 2 motifs d'angine est conforme à la recommandation : le prescripteur a effectué un test de dépistage rapide permettant d'éliminer le SBHA comme agent potentiel. Cependant, elles ont toutes les 2 développé une pneumopathie dont l'une documentée au pneumocoque signifiant ainsi que malgré un test de dépistage rapide négatif, l'angine peut être bactérienne.

La méconnaissance de ces recommandations, aussi bien par les patients que par les professionnels de santé (pharmacien, médecin…) peut expliquer le mésusage de l'utilisation des AINS.

Le conseil officinal lors de la dispensation d'AINS hors liste est primordial afin d'éviter des complications.
De même, les médecins doivent se tenir informé des évolutions des recommandations et respecter le bon usage des médicaments, même si ceux-ci sont accessibles sans ordonnance.

3. Localisation des infections

Dans notre étude, les affections respiratoires, thoraciques et médiastinales sont de loin les plus fréquentes avec une majorité de pneumopathies et de pleurésies.
Elles sont suivies par les infections musculo-squelettiques et systémiques avec majoritairement des spondylodiscites et des spondylites.

Contrairement aux cas d'infections bactériennes associées aux AINS décrits dans la littérature où la majorité concerne la fasciite nécrosante, il est intéressant de souligner que dans notre étude nous ne retrouvons qu'un seul cas de fasciite nécrosante. (3,84–98)

Les publications concernant les infections pulmonaires et respiratoires sont peu nombreuses (2,73,99) ainsi que celles concernant les infections du rachis (100,101).

Une recherche dans la Base Nationale de Pharmacovigilance a été réalisée et a porté sur les infections pulmonaires (pneumonie, pneumopathie, pleurésie), les infections du rachis (spondylodiscite et spondylites), et les fasciites nécrosantes où un AINS (ibuprofène, kétoprofène et diclofénac) a été identifié comme étant un médicament suspect.

Cette recherche a permis de vérifier que les déclarations concernant les fasciites nécrosantes sont nombreuses, reflétant bien l'abondance de publications retrouvées dans la littérature.
En revanche, seuls 12 cas de spondylodiscites ou de spondylites associées à un AINS ont été identifiés. Parmi ces 12 cas, 7 sont issus de notre analyse. Nous pouvons donc supposer que le peu de publications sur le sujet est en accord avec le faible nombre de cas notifiés.

Le nombre de notifications associant infections pulmonaires (pneumonie, pneumopathie, pleurésie) et AINS est important et avoisine les 150 cas. Cette observation contraste avec le peu de publications retrouvées dans la littérature. Cependant nous ne savons pas si les cas issus des études françaises publiées par Voiriot *et al* (73), François *et al* (2) et Legras *et al* (4) sont inclus dans ces notifications.

En considérant les effets classés par SOC et les AINS pris en monothérapie, l'ibuprofène a été davantage associé aux infections respiratoires, thoraciques et médiastinales, que le diclofénac et le kétoprofène.
Les infections musculo-squelettiques et systémiques se sont majoritairement observées avec le kétoprofène, puis avec le diclofénac et enfin avec l'ibuprofène.

Cette répartition pourrait s'expliquer par les indications des molécules qui auraient influencées leur choix de prise et non par le profil pharmacologique de l'AINS.

Ainsi, l'ibuprofène est notamment indiqué dans le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs lors des états grippaux. Parmi les patients ayant pris l'ibuprofène, 6 présentaient, comme motif de prise, soit un syndrome grippal, soit une dyspnée fébrile, soit une toux sèche fébrile. Ces signes cliniques ont peut être orienté le choix de la molécule. Ces 6 patients ont tous présentés une infection des voies respiratoires, thoraciques et médiastinales.

Quant au kétoprofène (en traitement de courte durée), il est indiqué notamment dans certaines inflammations du pourtour des articulations (tendinite, bursite, épaule douloureuse aiguë), dans les douleurs lombaires aiguës, les douleurs aiguës liées à l'irritation d'un nerf, telles que les sciatiques ou encore dans les douleurs et œdèmes liés à un traumatisme. (102)
Les signes cliniques présentés par 5 patients ayant pris du kétoprofène sont similaires aux indications citées et pourraient avoir orienté le choix de l'AINS. Ces 5 patients ont tous développés une infection musculo-squelettique.

Le seul cas de fasciite nécrosante déclaré dans notre étude est survenu avec le kétoprofène. Ce point diffère des observations retrouvées dans la littérature où de nombreux cas rapportés de la survenue de fasciite nécrosante font suite à la prise ou

l'injection de diclofénac (89,93,94,96,98,103). Nous n'avons pas retrouvé de cas impliquant le kétoprofène.

4. Gravité des infections

Il est intéressant de noter que 40% des cas ont conduit à un geste chirurgical et/ou un passage dans un service de réanimation ou de soins intensif traduisant la sévérité de ces infections.

En considérant qu'une gravité cotée en GA ou GM traduit une infection plus sévère que celle dont la gravité est GH, les patients ayant pris du kétoprofène ont présenté plus d'infections sévères par rapport à ceux qui ont pris de l'ibuprofène et du diclofénac.

La survenue de séquelles suite à l'infection concerne davantage les patients ayant pris le kétoprofène que l'ibuprofène ou le diclofénac.
Le kétoprofène étant l'AINS majoritairement consommé dans le cadre de la prescription médicale, ces résultats peuvent éventuellement se justifier par le fait que les patients ayant consulté un médecin présentaient une altération de l'état général plus importante que ceux ayant eu recours à l'automédication, faisant suspecter une pathologie initiale plus sévère et donc plus à risque de complications.

Ces observations diffèrent de celles d'une étude très récente, menée par Hamilton *et al* (104), sur l'impact de l'utilisation d'AINS non sélectifs (ibuprofène, indométacine, kétorolac) ou sélectifs de COX-1 ou de COX-2, avec ou sans antibiotiques, chez des souris atteintes d'infection invasive au SBHA.
Il en ressort que les AINS non sélectifs accéléraient la progression de l'infection, augmentaient la mortalité et réduisaient l'efficacité des antibiotiques, ce qui a contribué à aggraver l'évolution de la pathologie. L'anti-COX-1 donné seul ne modifiait pas l'évolution de la pathologie, cependant l'adjonction d'un antibiotique (clindamycine ou pénicilline) augmentait le taux de survie (cependant la différence était non significative). En revanche, l'administration précoce d'anti-COX 2 n'apportait pas de bénéfice sur l'évolution de la maladie et l'issue de l'infection. Ce dernier point diffère d'une autre étude qui au contraire a observé que l'inhibition de

la COX-2 améliorait considérablement l'évolution de l'infection invasive au SBHA chez des Souris infectées. (105). Le bénéfice de l'association anti-COX-1 et antibiotique est également retrouvé dans une autre étude menée chez la Souris.(106)

Cette étude, bien que conduite chez la Souris, correspond au scénario du déroulement de l'infection dans nos cas : les Souris ont d'abord été infectées, puis elles ont reçu l'AINS, puis pour certaines l'antibiotique.
Cependant, dans notre analyse, le kétoprofène qui est préférentiellement inhibiteur de COX 1 a été associé à davantage de dissémination de l'infection avec une sévérité plus importante engendrant plus de séquelles. L'ibuprofène, qui présente un profil d'inhibition non séléctif, a été retrouvé surtout dans les infections ayant davantage suppurées. Quant au diclofénac, qui est davantage inhibiteur de COX 2, il n'a pas été associé à un seul cas de suppuration.

Pour les cas dont la gravité a été cotée en GM, les principaux sites de l'infection étaient respiratoire (70 %), puis urinaire (20 %). Un état de sepsis sévère était retrouvé chez 90 % des patients (n=9), et 10% étaient en choc septique (n=1). La moyenne du score IGS 2 était 27,2. Un germe, principalement le pneumocoque, a été retrouvé chez 30 % des patients.
Le profil de ces patients est cohérent avec celui mis en évidence par l'enquête EPISEPSIS, même si des différences existent. En effet, cette enquête menée dans 205 services de réanimation a montré que les patients hospitalisés en réanimation pour SSG présentent majoritairement une infection d'origine respiratoire (50 %) mais plus rarement urinaire (5 %). En outre, l'infection est documentée chez moins de 70 % des cas, ce qui est plus élevé que dans notre analyse.
Enfin, la durée médiane d'hospitalisation de nos cas cotés en GM était de 14 jours, ce qui est inférieur à la médiane de 25 jours observée dans l'étude EPISEPSIS.(29)

Le profil de nos cas cotés en GM présente également des similitude avec ceux de l'étude menée par Legras *et al* dans 8 services de réanimation afin d'évaluer l'impact de la prise d'AINS dans la gravité des infections bactériennes. En effet, dans cette étude cas-témoins, les cas étaient issus de service de réanimation, ils étaient en état de sepsis sévère ou de choc septique. Les principaux sites d'infection étaient également pulmonaires, puis urinaires et cutanés.

En revanche, le score IGS 2 dans cette étude était plus élevé (moyenne 49), la proportion de choc septique était de 78 % et la mortalité était de 23,7 %.
Cette étude concluait à l'absence d'association entre prise d'AINS et survenue de sepsis sévère ou choc septique. En revanche, parmi la population des cas, le délai entre le début des symptômes et la prise en charge adéquate était significativement plus long. Dans notre étude nous n'avons pas mesuré de délai (cette donnée n'étant pas renseignée dans la majorité des cas). (4)

La dissémination de l'infection ainsi que son extension par contigüité est majoritairement observée chez les patients ayant pris du kétoprofène que chez les patients ayant consommé les autres AINS.
Parmi les 8 patients ayant pris le kétoprofène seul, le SOC affection musculo-squelettiques a été impliqué dans l'extension par contiguïté pour 6 d'entre eux. Nous pouvons émettre l'hypothèse que les infections concernant le muscle squelettique sont plus à risque de disséminer par contiguïté.

La suppuration de l'infection a concerné près d'un quart des patients, dont 40 % (n=4) avec une localisation pulmonaire ou pleurale, 30 % (n=3) au niveau du rachis et 20 % (n=2) au niveau rénal.
Parmi les 15 patients (35,7 %) ayant eu une pneumopathie, plus de la moitié ont présenté une pleurésie ou un abcès pulmonaire.
La survenue de ces 2 complications se retrouve essentiellement chez les sujets à risque : personne âgée de plus de 65 ans, BPCO, immunodépression…(25)
Ce qui n'est pas le cas de nos patients, en effet, ils sont tous âgés de 19 à 50 ans et aucun ne présente un facteur de risque de complication des pneumopathies. Il est donc surprenant d'observer autant de complications chez ces patients.
La survenue d'abcès pulmonaire ou de pleurésie compliquant une pneumopathie et associée à la prise d'AINS est retrouvée dans la littérature. Plusieurs études retrouvent des similitudes avec nos cas.
Ainsi, le service de pédiatrie d'un hôpital de l'Utah a étudié les cas de pneumonies compliquées d'abcès pulmonaire dues au pneumocoque, survenues entre 1993 et 2007. Parmi les facteurs de risques significatifs de développer un abcès pulmonaire on retrouve la prise d'ibuprofène avant l'hospitalisation. (99)

Une autre étude rétrospective menée par François *et al* dans 2 hôpitaux français a étudié tous les cas de pneumonies communautaires acquises chez les enfants ayant nécessité une hospitalisation entre 1995 et 2003. La survenue d'une complication pulmonaire est survenue chez 11,5 % (n=90) des 767 patients inclus. Les pleurésies purulentes constituaient la majorité des complications (92 % n=83, dont 15,6 %, n=13, associées à un abcès du poumon). Les abcès pulmonaires isolés représentaient 8 % (n=7). Le pneumocoque était le germe le plus retrouvé.
L'ibuprofène était l'AINS majoritairement retrouvé comme thérapeutique prise avant l'admission. En analyse multivariée, l'ibuprofène était le seul facteur de risque indépendant associé à la survenue de complications des pneumonies (OR=2,57 ; IC 95 : 1,51–4,35). (2)

Plus récemment, une étude prospective a été menée de 2002 à 2006 à l'hôpital de Tenon à Paris. Tous les patients hospitalisés pour une pneumonie communautaire acquise ont été inclus (n=90). La moyenne d'âge était de 52 ans et 67 % (n=60) étaient des hommes. Parmi ces 90 patients, 32 (36 %) ont consommé des AINS avant leur admission. Par comparaison avec les patients n'ayant pas pris d'AINS, ces patients étaient plus jeunes, avaient peu de comorbidités, mais une sévérité de la pathologie similaire et un délai plus long entre l'apparition des symptômes et la consultation. Par ailleurs, ils ont significativement présenté plus de complications pulmonaires comme la pleurésie (35,7 % *versus* 7 %), l'abcès pulmonaire (25 % *versus* 5 %) ou une bactériémie notamment chez ceux n'ayant pas eu d'antibiothérapie concomitante (69 % *versus* 27 %). Le germe majoritaire retrouvé était le pneumocoque. En analyse multivariée, l'exposition aux AINS dans le cas des pneumonies était indépendamment associée à la survenue de complications (OR=8,1 IC 95 : 2,3–28). (73)
L'AINS consommé par nos 3 cas d'abcès pulmonaire et 3 de nos 5 cas de pleuropneumonie était de l'ibuprofène, ce qui se retrouve bien dans les 2 premières études (pour la dernière étude citée, le nom des molécules d'AINS n'était pas renseigné).
Le germe retrouvé chez 2 patients ayant une pleuropneumonie était le pneumocoque (pas de germe identifié pour les autres cas), ce qui correspond encore aux études.
La survenue d'une pleurésie est également plus importante par rapport à la survenue d'un abcès, même si cette différence est plus modeste que dans l'étude de François *et*

al. Cependant, la population concernée par les 2 études plus anciennes n'est pas dans la même tranche d'âge que nos cas.

Dans notre étude, nous avons remarqué que 4 patients présentant une hygiène bucco-dentaire précaire ou ayant reçu des soins dentaires sans antibiothérapie précédant la prise d'AINS ont développé une pneumopathie.
Concernant cette probable porte d'entrée dentaire favorisant la survenue de pneumopathie, une seule publication fait état de ce possible lien. Cette étude prospective cas-témoin a consisté à examiner l'état bucco-dentaire des patients hospitalisés pour une pneumopathie communautaire (cas) ou pour une autre pathologie (témoin). Dans cette étude, l'existence d'une parodontite chronique modérée et sévère augmente le risque de pneumopathie communautaire (OR=4,4 ; IC 95 : 1,4-13,8). (107)

Pour les complications infectieuses au niveau rénal, les 3 cas de pyélonéphrite de notre étude se sont produits chez 2 hommes et 1 femmes, l'âge moyen est de 45,6 ans (étendue 38-52 ans) et l'ibuprofène est l'AINS pris en automédication pour les 3 patients. Ces 3 cas se sont compliqués d'un choc septique pour l'un, d'un abcès rénal avec sepsis sévère pour l'autre et d'un abcès rénal isolé pour le dernier.
Une analyse rétrospective des cas de pyélonéphrites aiguës en 2006 et 2007 a été réalisée par le CHU de Limoges. Cette analyse a mis en évidence que l'utilisation d'AINS au cours d'infection urinaire favorisait la survenue de complications (choc septique, sepsis sèvre et abcès rénal).
Cependant l'étude de Limoges a exclu les hommes, l'âge moyen était de 53 ans, l'AINS était pris à visée antipyrétique, obtenu majoritairement sur prescription médicale et le kétoprofène était la molécule la plus fréquemment retrouvée. (108)

A notre connaissance, il n'existe pas d'études concernant une suppuration d'infection au niveau du rachis associée à la prise d'AINS.

Parmi les bactéries identifiées dans les infections, le staphylocoque doré est retrouvé majoritairement chez les patients ayant pris du kétoprofène, ce qui coïncide avec la localisation préférentielle des infections survenues avec cette molécule.
En effet, la majorité des infections où le staphylocoque doré a été identifié sont des pathologies où cette bactérie est fréquente (25) (tous les cas de spondylodiscite et de spondylite, les 2 cas de sacro-iliite, le cas d'ostéite et le cas de bursite).
Le pneumocoque en revanche n'est pas retrouvé chez les patients ayant pris le diclofénac et a été identifié majoritairement chez les patients ayant pris l'ibuprofène. Là encore ce résultat coïncide avec la localisation majoritaire des infections survenues avec cet AINS.

Dans la grande majorité des infections, les pathogènes retrouvés correspondent à l'épidémiologie de l'infection concernée (pneumocoque et méningite ou endocardite, entérobactéries et pyélonéphrites…). (25)

En revanche, dans un cas de pleurésie, un cas de pneumopathie et un cas d'abcès pulmonaire, le germe retrouvé est le staphylocoque doré. Ce germe est classiquement retrouvé chez les personnes de plus de 75 ans avec des comorbidités (25), ce qui ne correspond pas au profil des patients de notre étude.
Le SBHA est également retrouvé dans un cas de pneumopathie, ce qui n'est pas fréquent. Cependant, cette pneumopathie était associée à une arthrite et une pyomyosite. Le SBHA est un germe retrouvé dans les arthrites infectieuses (25).
En outre ce patient a présenté une bactériémie. Nous pourrions supposer que l'infection initiale serait l'arthrite et qu'elle se serait étendue au niveau pulmonaire.

Il est important de souligner que dans les différentes infections de DHBN et DHBNN aucun germe bactérien n'a été mis en évidence. Ce point est très différent de la littérature où le SBHA est fréquemment retrouvé. (87,90)

Une bactériémie a été mise en évidence chez 16 patients (38 %) et a contribué à la diffusion hématogène de l'infection pour près de la moitié d'entre eux, y compris chez 3 patients (18,7 %) qui avaient reçu une antibiothérapie préalable.
Douze patients de notre étude (28,5 %) ont reçu un antibiotique conjointement à la prise de l'AINS. L'amoxicilline, associée ou non à l'acide clavulanique était le plus prescrit. Il constitue un antibiotique à large spectre efficace sur de nombreuses

bactéries. (25) Malgré cette thérapeutique anti-infectieuse, 5 patients (41,7 %) ont développé des infections qui ont nécessité une chirurgie ou un passage en réanimation. L'antibiothérapie ne semble donc pas protéger ces patients de la survenue de l'infection, ni de la gravité de l'infection. Cette observation rejoint celle d'une étude qui a analysé l'exposition préalable aux AINS et aux antibiotiques chez 34 patients hospitalisés pour phlegmon péri-amygdalien. Parmi ces 34 patients, 12 (35 %) ont reçu conjointement un antibiotique avec l'AINS avant leur admission et cette antibiothérapie n'a pas prévenue la survenue d'un phlegmon péri-amygdalien. (109)
Une autre étude menée chez la Souris avance même que l'association d'AINS non sélectifs aux antibiotiques diminue leur efficacité. (104).
Pour les 8 patients qui ont reçu un antibiotique et pour lesquels aucun germe n'a été mis en évidence que ce soit dans le sang ou d'une autre localisation, nous pouvons suspecter que l'antibiothérapie a «décapité» l'infection.

La durée moyenne d'hospitalisation des 42 patients de notre étude en MCO est de 15,7 jours, ce qui représente 3 fois la moyenne nationale (5,1 jours en 2001 (110)). Cette durée très longue traduit la complexité des atteintes et leur gravité, nécessitant des explorations multiples, des soins adaptés et prolongés.
Concernant la durée d'hospitalisation en SSR, l'unique séjour ne diffère pas de la moyenne nationale : 34 jours pour notre patient contre 33 jours en 2011 (110).

B. Hypothèses mécanistiques

Plusieurs hypothèses sont avancées pour tenter d'expliquer le mécanisme conduisant les AINS à favoriser la survenue d'infections bactériennes.
Ainsi, les AINS pourraient contribuer à aggraver ou provoquer une infection en inhibant la fonction des leucocytes mais également en augmentant la production de cytokines et/ou en atténuant les manifestations de l'inflammation (fièvre, douleur…), induisant un retard du diagnostic.

1. Diminution des fonctions leucocytaires

L'hypothèse d'une participation des AINS dans la diminution des fonctions des leucocytes a été avancée par plusieurs auteurs. (111)

Une étude a évalué, *in vitro*, l'adhérence des PNN après administration de 300 mg de fénoprofène, 300 mg d'ibuprofène et 200 mg de sulindac. L'adhérence était significativement diminuée 4 heures après la prise d'ibuprofène et de fénoprofène, complétement supprimée après 24 heures et revenait à la normal 48 heures après la prise. Le sulindac inhiberait partiellement l'adhérence 48 heures après l'ingestion du produit.(112)
D'autres études réalisées *in vitro* ont mis en évidence le même phénomène. (113)

Le chimiotactisme des PNN a été évalué *in vitro* et *in vivo* après administration de nabumétone ou d'indométacine. *In vitro*, les AINS ne produisaient aucune modification sur le chimiotactisme des PNN.
En revanche *in vivo*, après une prise de plusieurs jours par des volontaires sains, la nabumétone et l'indométacine diminuaient significativement le chimiotactisme. (114)

Une inhibition des fonctions leucocytaires (agrégation des PNN, génération de superoxyde et libération d'enzymes) par l'ibuprofène, le piroxicam et l'indométacine a été mise en évidence *in vitro* puis *in vivo*. (115)
Une étude semblable a montré également que, *in vitro* et *in vivo*, l'aspirine et le piroxicam inhiberaient l'agrégation et la dégranulation ainsi que la formation d'anions superoxydes par les PNN, tandis que l'ibuprofène inhiberait seulement l'agrégation et la dégranulation. L'indométacine interviendrait uniquement au niveau de l'agrégation. (116)

Ces études anciennes (dates de publications situées entre 1984 et 1990) ont réalisées *in vitro* ou *in vivo* hors contexte infectieux.

Afin d'évaluer l'effet de l'ASA sur les mécanismes antibactériens pulmonaires, Esposito *et al* ont réalisé une étude en 1984. Des Souris ont été infectées par inoculation intra-trachéale de *Streptococcus pneumoniae* et traitées par ASA soit pendant 72h avant l'inoculation, soit juste après. La survie chez ces 2 groupes était significativement plus mauvaise que dans le groupe non traité. L'analyse du lavage broncho-alvéolaire des Souris ayant reçu l'ASA a montré une atténuation du recrutement des PNN et des macrophages, entraînant un défaut d'élimination du pathogène. (117)

Une publication récente décrit une nouvelle activité des neutrophiles : les pièges extracellulaires (Neutrophil Extracellular Trap ou NET).
Les NET sont composés d'ADN sous forme de chromatine. Ces structures forment un « filet » constituant une barrière physique à la propagation des pathogènes extracellulaires. Ils peuvent lier une multitude de pathogènes, dont les bactéries GP et GN, les champignons et même des protozoaires. Ils augmentent le pouvoir bactéricide et anti-inflammatoire des neutrophiles, leur conférant un rôle important dans le contrôle local de l'infection. In vitro et *in vivo* (modèle de péritonite chez la souris), l'utilisation d'ASA a montré une diminution de la formation des NET et a favorisé la dissémination bactérienne dans la circulation sanguine. Le facteur de transcription NF-κB serait impliqué dans le mécanisme de régulation des NET.(118)

Au total, en plus de leur action anti-inflammatoire par inhibition des COX, les AINS auraient une action anti-inflammatoire en agissant directement sur les cellules de l'inflammation.
Ils provoqueraient notamment une diminution de l'adhérence des PNN ainsi que la perturbation de leur chimiotactisme, ce qui entrave le phénomène de la diapédèse leucocytaire, entraînant un recrutement moindre des cellules leucocytaires au niveau du foyer inflammatoire. Ces actions diminueraient l'intensité de la réaction inflammatoire, ce qui favoriserait le développement de l'infection. De même, une inhibition de la fonction des PNN permettrait la multiplication bactérienne ainsi que l'extension de l'infection.

2. Augmentation de la synthèse de cytokines

Une autre hypothèse évoque l'altération de la réponse inflammatoire par les AINS par action sur les cytokines.
En effet, une étude réalisée chez la Souris a mis en évidence que l'administration d'ibuprofène provoquait une augmentation de la production des cytokines (IL1, IL-6 et TNF α). Après 3 jours de traitement par ibuprofène pour certaines d'entre elles, elles recevaient toutes un germe bactérien (*Vibrio vulnificus*) de manière à développer un choc septique. La survie était significativement diminuée dans le groupe ibuprofène. L'auteur émet l'hypothèse que l'administration d'AINS avant

l'infection augmenterait la pathogénicité par un mécanisme d'up régulation de la production des cytokines. (119)

Cette hypothèse est reprise dans une étude menée cette fois chez l'Homme : les analyses de volontaires sains ayant reçu une injection de l'endotoxine LPS suggéraient que le prétraitement par ibuprofène augmentait la production de TNF-α, IL-1 et IL-6, ce qui a conduit à des taux sanguins élevés de ces cytokines, probablement en empêchant l'inhibition de leur synthèse par les PG. (120)

Cette modulation de production des cytokines par les prostaglandines est étudiée dans plusieurs publications qui concluent toutes que les prostaglandines réguleraient la synthèse de cytokines (IL-6, IL-1, IL-8, TNF-α). (121–123)

Une étude récente de Weng *et al* a évalué l'impact de la prise d'ibuprofène chez des souris atteintes d'une infection des tissus mous au SBHA.
Toutes les Souris du groupe témoin (sans ibuprofène) ont survécu, alors que dans le groupe ibuprofène la mortalité était de 72,5 %. Dans ce groupe, l'analyse des tissus infectés montraient également plus d'infiltration macrophagique et de lésions tissulaires (complète dissolution du derme et du fascia) ainsi qu'un taux de bactéries plus élevé. De plus, les taux de TNF-α et d'IL-6 étaient significativement plus élevés chez les Souris ayant reçu l'AINS. Les auteurs concluent que l'utilisation d'ibuprofène en cas d'infection invasive au SBHA pourrait favoriser le développement d'infection sévère des tissus mous et augmenter le taux de mortalité ou la gravité associée. (124)

Le TNF-α est une cytokine identifiée comme étant l'un des médiateurs majeurs de l'inflammation dans certains cas de chocs septiques et de défaillance d'organe. Une augmentation de sa concentration induite par les AINS pourrait conduire à déséquilibrer la réponse inflammatoire et aggraver une infection, allant jusqu'au choc septique.

3. Masquage des signes cliniques et retard de prise en charge

La douleur et la fièvre sont deux composantes de la réaction inflammatoire diminuées par la prise d'AINS.

Aussi, la prise d'AINS peut améliorer à court terme la symptomatologie inflammatoire tout en masquant les signes cliniques d'extension de l'infection et entraîner un retard de diagnostic puis de prise en charge, conduisant à une aggravation de l'infection.
Cette hypothèse est évoquée par le rappel des règles de bon usage des AINS publié par l'ANSM en août 2013. (24)
Ce postulat est repris dans la conclusion de nombreuses études. (92) (4) (126)(127) (72).

Nous ne disposons d'aucune mesure ou dosages parmi nos cas permettant d'affirmer les 2 premières hypothèses. De plus, l'hypothèse de l'augmentation de la production des cytokines est associée, dans les études, à la survenue du choc septique, ce qui ne correspond qu'à un seul cas dans notre analyse.

En revanche, au vu des 29 patients (69 %) de notre étude qui présentaient des signes infectieux préalables à la prise du médicament, la 3éme hypothèse est plausible, même si elle n'exclut pas les deux autres. En effet, une dissémination hématogène de l'infection est survenue chez 7 patients (16,7 %). Nous pouvons supposer que l'hypothèse mécanistique d'inhibition de la formation des NET par les AINS permettrait d'expliquer cette proportion.

Ainsi, une infection initialement mineure et normalement jugulée par l'inflammation pourrait s'aggraver nettement en présence d'AINS.

C. Limites de l'étude

Notre étude est basée sur la notification spontanée de cas de pharmacovigilance qui pâtit d'une sous notification notable.
En outre, notre étude n'a concerné que les cas déclarés par le CHU de Nantes, ce qui permet d'expliquer que tous les cas de cette étude possèdent un critère de gravité et a pu exclure d'autres cas déclarés par des notificateurs extérieurs au CHU.
Au sein du CHU, seuls 2 services d'hospitalisation ont déclaré ces notifications : le service de maladies infectieuses et tropicales et le service de pneumologie. Dans ces 2 services, les différents professionnels de santé étaient sensibilisés sur ce sujet,

contrairement à d'autres services, ce qui peut expliquer que sur 3 ans de recueil des données seuls 42 cas ont été recensés.
Cette taille d'échantillon était donc trop faible pour permettre de réaliser une analyse statistique qui ne pourrait être valorisée par manque de puissance.

Les données concernant le patient, notamment les antécédents, le motif de prise, l'automédication ou la prescription médicale ainsi que l'antibiothérapie associée ont été recueillis oralement à l'entrée du patient puis retranscrite par le soignant dans le dossier. Ces informations peuvent donc souffrir d'un biais de mémorisation, manquées de précision et les résultats être ainsi faussés.
De plus, la notification spontanée a généralement été réalisée rapidement après l'hospitalisation du patient. Cependant, entre l'entrée du patient et la fin du séjour, le diagnostic initial ainsi que la gravité peut avoir évoluée.
Les notifications ayant été traitées dès réception, beaucoup de cas n'étaient pas complets et ont nécessité des modifications importantes pouvant entrainer un biais dans le recueil et l'appréciation des données.

Mais pour certains cas, la notion de prise d'AINS n'a été retrouvée que tardivement au cours de l'hospitalisation. Il est donc probable que certains cas n'aient pas été identifiés.

VIII. CONCLUSION

Les AINS sont des molécules largement consommées, notamment en automédication. Cette pratique ne dispense d'un avis ou conseil médical ou pharmaceutique et ne doit pas banaliser l'usage de ces médicaments non dénués d'effets indésirables.
Des règles de bon usage ont été publiées par l'ANSM en août 2013 avec notamment une mention indiquant de rester attentif à toute manifestation infectieuse du fait que les AINS sont susceptibles de masquer les premiers signes d'une infection et ainsi d'aggraver le pronostic de certaines infections.

L'analyse des cas d'infections suite à la prise d'AINS déclarés par le CHU de Nantes permet de mettre en évidence une population jeune dont certains présentaient des facteurs de risque de survenue de l'infection développée. Cependant, pour certains patients, aucun facteur de risque ou antécédent n'a pu être mis en évidence.
Tous les cas étant déclarés par le CHU de Nantes, ils possèdent tous un critère de gravité mais 40% de ces cas ont conduit à un geste chirurgical et/ou un passage en service de réanimation ou de soins intensifs. En outre, la durée d'hospitalisation constatée dans notre étude est bien supérieure à la moyenne nationale. Ces deux éléments traduisent la sévérité de ces infections ainsi que la complexité de leur prise en charge. Il est également intéressant de noter que de nombreuses infections sont accompagnées de bactériémie et/ou de suppuration. Cette dernière complication a été généralement retrouvée dans les cas où l'ibuprofène a été pris.
Dans cette étude, il existe une large part d'automédication et l'AINS le plus en cause est l'ibuprofène celui-ci étant disponible sans prescription médicale.
Les infections développées sont pour la majorité des affections respiratoires, thoraciques et médiastinales pour la plupart associées à l'ibuprofène et des affections musculo-squelettiques et systémiques faisant suite essentiellement à la prise de kétoprofène.
Les infections les plus sévères se sont localisées majoritairement au niveau musculo-squelettique.
La prise d'une antibiothérapie probabiliste n'a pas semblé prévenir la gravité des infections.

A noter que ces effets sont peu rapportés dans la littérature qui décrit majoritairement des cas de fasciite nécrosante peu représentés dans cette étude. Il est intéressant de noter que les infections développées étaient en rapport avec l'indication pour lequel l'AINS était prescrit. Les germes retrouvés étaient ceux habituellement responsables de l'infection avec, dans notre étude, une majorité de staphylocoque.

Trois mécanismes sont évoqués permettant d'expliquer le rôle des AINS dans la survenue d'infections bactériennes. Tout d'abord la diminution des fonctions leucocytaires qui permettrait à l'infection de se développer et de disséminer, puis une augmentation de la synthèse des cytokines pro-inflammatoires (TNF-α) qui favoriserait l'aggravation d'un sepsis vers un choc septique et enfin le masquage des signes cliniques de l'infection par les propriétés pharmacologiques des AINS, ce qui entrainerait un retard de prise en charge permettant à l'infection de proliférer.

Cette étude ne permet pas de prouver que les AINS ont un rôle dans la survenue des infections bactérienne. Cependant, notre travail constate que de nombreux cas existent et pourrait servir de préambule à une étude de plus grande envergure, multicentrique, qui permettrait de mieux cerner le risque infectieux secondaire à la prise d'AINS.

Bibliographie

1. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dans le traitement de la fièvre et/ou de la douleur, n'est pas recommandée chez l'enfant atteint de varicelle [Internet]. [cité 3 févr 2014]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/L-utilisation-d-anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-dans-le-traitement-de-la-fievre-et-ou-de-la-douleur-n-est-pas-recommandee-chez-l-enfant-atteint-de-varicelle

2. 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 Oslo Nor 1992. 2010;99(6):861‑866.

3. Thiebaut S, Duvillard C, Romanet P, Folia M. Prise en charge des cellulites cervicales avec ou sans extension médiastinale: à propos de 17 cas. Rev Laryngol Otol Rhinol. 2010;131(3):187‑192.

4. Legras A, Giraudeau B, Jonville-Bera A-P, Camus C, François B, Runge I, et al. A multicentre case-control study of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as a risk factor for severe sepsis and septic shock. Crit Care Lond Engl. 2009;13(2):R43.

5. Memiş D, Karamanlioğlu B, Turan A, Koyuncu O, Pamukçu Z. Effects of lornoxicam on the physiology of severe sepsis. Crit Care Lond Engl. 2004;8(6):R474‑482.

6. Arons MM, Wheeler AP, Bernard GR, Christman BW, Russell JA, Schein R, et al. Effects of ibuprofen on the physiology and survival of hypothermic sepsis. Ibuprofen in Sepsis Study Group. Crit Care Med. avr 1999;27(4):699‑707.

7. Dreux C. Current aspects of the inflammation phenomenon and mechanism of action of anti-inflammatory agents. Sem Hôp Organe Fondé Par Assoc Enseign Méd Hôp Paris. 12 déc 1983;59(46):3173‑3176.

8. Collège Français des Pathologistes (CoPath). La réaction inflammatoire. Les inflammations [Internet]. 2012 [cité 17 déc 2013]. Disponible sur: http://umvf.univ-nantes.fr/anatomie-pathologique/

9. Charles Duyckaerts, Pierre Fouret, Jean-Jacques Hauw. Anatomie pathologique - Chapitre 3-Inflammation [Internet]. 2003 [cité 17 déc 2013]. Disponible sur: http://www.chups.jussieu.fr/polys/anapath/Cours/

10. Abbas AK, Lichtman AH, Baker DL, Baker A. Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier-Masson, DL 2008; 2008. 283 p.

11. Université Paul Sabatier, Faculté de médecine de Toulouse. Réaction inflammatoire: aspects biologiques et cliniques. Conduite à tenir [Internet]. [cité

17 déc 2013]. Disponible sur: http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module8.htm

12. Collège des enseignants Cours de Médecine en Ligne. Prescription et surveillance des anti inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens [Internet]. [cité 17 déc 2013]. Disponible sur: http://www.fascicules.fr/data/consulter/rhumato-polycopie-prescription-des-anti-inflammatoires.pdf

13. Monassier L. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens [Internet]. Faculté de Médecine de Strasbourg. 2005 [cité 17 déc 2013]. Disponible sur: http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/pharmaco/pdf/DCEM1_Pharmacologie_chapitre_22_Les_anti_inflammatoires_non_steroidiens_septembre_2005.pdf

14. DeFranco AL, Robertson M, Locksley RM. Immunité: la réponse immunitaire dans les maladies infectieuses et inflammatoires. De Boeck Supérieur; 2009. 402 p.

15. Mouthon L, Généreau T, Guillevin L. Immunologie, immunopathologie. Paris, France: Med-line éd.; 2002. 265 p.

16. Muster D. Médicaments de l'inflammation [Internet]. 2005 [cité 17 déc 2013]. Disponible sur: http://www.em-consulte.com/en/article/30318#N104A7

17. Beaulieu P, Lambert C, éditeurs. Précis de pharmacologie: du fondamental à la clinique. Montréal, Canada: Les presses de l'université de Montréal; 2010. 877 p.

18. Abdellah El Maghraoui. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Modalités de prescription. [Internet]. 2009 [cité 17 déc 2013]. Disponible sur: http://www.rhumato.info/cours-revues2/87-anti-inflammatoires-non-steroidiens/71-les-anti-inflammatoire-non-steroidiens-modalites-de-prescription

19. HAS : Haute Autorité de Santé. PROXALYOC-RHUMATOLOGIE – RESTRICTION D'INDICATION [Internet]. [cité 17 déc 2013]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_798084/en/proxalyoc

20. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Nimésulide : restriction des indications thérapeutiques suite à une réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque - Lettre aux professionnels de santé [Internet]. [cité 7 janv 2014]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr

21. Prescrire - Tous les articles en Une: Archive Anti-inflammatoires : la commercialisation du nimésulide (Nexen° ou autre) a enfin cessé en France", 1er février 2014 [Internet]. [cité 29 mars 2014]. Disponible sur: http://www.prescrire.org/Fr/3/31/49147/0/2014/ArchiveNewsDetails.aspx?page=1

22. Hans-Peter Wirth, , Rainer Hürlimann, , Thomas Flückiger. Les AINS et les inhibiteurs de la COX-2: principaux effets indésirables. Forum Med Suisse. 2006;6:284‑290.

23. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Diclofénac par voie systémique - nouvelles contre-indications et mises en garde après une revue européenne de son profil de sécurité cardiovasculaire - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 17 déc 2013]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr

24. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [Internet]. [cité 17 déc 2013]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr

25. Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. E.PILLY Maladies infectieuses et tropicales. Paris, France: Vivactis Plus; 2009. 580 p.

26. Fauchère J-L, Avril J-L. Bactériologie générale et médicale. Paris, France: Ellipses; 2002. 365 p.

27. Groupe transversal sepsis. Prise en charge initiale des états septiques graves de l ' adulte et de l ' enfant [Internet]. [cité 14 janv 2014]. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/2007-sepsis.pdf

28. Joulin O, Petillot.P, Peres.D. Physiopathologie du choc septique [Internet]. Medecine d'urgence. 2006 [cité 17 mars 2014]. Disponible sur: http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/mu06/html/mu06_01/urg06_01.htm

29. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B, EPISEPSIS Study Group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. Intensive Care Med. 2004;30(4):580‑588.

30. SRLF : Société de Réanimation de Langue Française. Les différents scores existants [Internet]. [cité 14 janv 2014]. Disponible sur: http://www.srlf.org/mediatheque/management/scores/index.phtml

31. J-C Gerster. Bursopathies des membres inferieurs [Internet]. 2004 [cité 25 févr 2014]. Disponible sur: http://revue.medhyg.ch/article.php3?sid=23657

32. Pourriat J-L, Martin C. Principes de réanimation chirurgicale. Wolters Kluwer France; 2005. 1460 p.

33. Levot.J. Infections osseuses et articulaire mycoses et parasitoses [Internet]. 1995 [cité 25 févr 2014]. Disponible sur: http://www.med.univ-rennes1.fr/cerf/edicerf/OSTEO-ARTICULAIRE/05OSTEO.html

34. Poujois A, Mazevet D, Perrigot M. Pyomyosite chez une patiente non immunodéprimée : complication inhabituelle d'une rhabdomyolyse. Ann Réadapt Médecine Phys. 2003;46(5):251‑254.

35. Brulhart.L, Malterre.L, D.van Linthoudt. la Sacro-iliite infectieuse [Internet]. 2002 [cité 25 févr 2014]. Disponible sur: http://revue.medhyg.ch/article.php3?sid=22007

36. Grammatico L, Baron S, Rusch E, Lepage B, Surer N, Desenclos JC, et al. Epidemiology of vertebral osteomyelitis (VO) in France: analysis of hospital-discharge data 2002-2003. Epidemiol Infect. mai 2008;136(5):653‑660.

37. Encyclopédie Larousse en ligne - épidurite [Internet]. [cité 19 mars 2014]. Disponible sur: http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/épidurite/12858

38. A.Sotto. Méningites [Internet]. 2006 [cité 25 févr 2014]. Disponible sur: http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/mu06/html/mu06_06/urg06_06.htm

39. Parent Isabelle. Epidémiologie des méningites aiguës en France [Internet]. [cité 25 févr 2014]. Disponible sur: http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=8208

40. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Organisation de la pharmacovigilance nationale [Internet]. [cité 27 janv 2014]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr

41. Décret n° 2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance. 2012-1244 nov 8, 2012.

42. Blayac J. Regard historique sur la mise en place de la première vigilance française : la pharmacovigilance [Internet]. 2010 [cité 27 janv 2014]. Disponible sur: http://www.ac-sciences-lettres-montpellier.fr/academie_edition/fichiers_conf/BLAYAC-2010.pdf

43. Décret n° 2014-73 du 30 janvier 2014 relatif à l'harmonisation des sanctions pénales et financières applicables aux produits de santé et aux modalités de mise en œuvre des sanctions financières. 2014-73 janv 30, 2014.

44. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé.

45. Arrêté du 10 juin 2011 pris pour l'application des articles R. 5121-154, R. 5121-167 et R. 5121-179 du code de la santé publique et relatif aux modalités de signalement des effets indésirables par les patients et les associations agréées de patients.

46. Cercle de Réflexion sur l'Imputabilité (CRI), Arimone Y, Bidault I, Dutertre J-P, Gérardin M, Guy C, et al. Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. Thérapie. 2011;66(6):517‑525.

47. Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments: actualisation de la méthode utilisée en France. Thérapie. 1985;40(2):111‑118.

48. National Library of Medicine. MeSH Browser Record [Internet]. [cité 18 mars 2014]. Disponible sur: http://www.nlm.nih.gov/cgi/mesh/2014/MB_cgi

49. OMS : Organisation Mondiale de la Santé. Médicaments: usage rationnel [Internet]. OMS. [cité 18 mars 2014]. Disponible sur: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs338/fr/

50. ANSM : Analyse des ventes de médicaments en France 2012 - 796352eff0e9119cca0ea5bbd898353a.pdf [Internet]. [cité 17 févr 2014]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/796352eff0e9119cca0ea5bbd898353a.pdf

51. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Analyse des ventes de médicaments en France en 2011 [Internet]. [cité 17 févr 2014]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0e689f733291d5ddbb09f0cccf93e438.pdf

52. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Syndrome de Reye et Aspirine [Internet]. [cité 7 avr 2014]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Syndrome-de-Reye-et-Aspirine/(language)/fre-FR

53. Peterson CL, Vugia DJ, Meyers HB, Chao SM, Vogt J, Lanson J, et al. Risk factors for invasive group A streptococcal infections in children with varicella: a case-control study. Pediatr Infect Dis J. 1996;15(2):151‑156.

54. Choo PW, Donahue JG, Platt R. Ibuprofen and skin and soft tissue superinfections in children with varicella. Ann Epidemiol. 1997;7(7):440‑445.

55. Autret-Leca E, Bensouda-Grimaldi L, Goldwirt L, Jonville-Béra A-P. Controversies of postoperative nonsteroidal anti-inflammatory drug use. Arch Pédiatrie Organe Off Sociéte Fr Pédiatrie. 2007;14(8):955‑957.

56. Eisen DP. Manifold beneficial effects of acetyl salicylic acid and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on sepsis. Intensive Care Med. 2012;38(8):1249‑1257.

57. Eisen DP, Reid D, McBryde ES. Acetyl salicylic acid usage and mortality in critically ill patients with the systemic inflammatory response syndrome and sepsis. Crit Care Med. 2012;40(6):1761‑1767.

58. Otto GP, Sossdorf M, Boettel J, Kabisch B, Breuel H, Winning J, et al. Effects of low-dose acetylsalicylic acid and atherosclerotic vascular diseases on the outcome in patients with severe sepsis or septic shock. Platelets. 2013;24(6):480‑485.

59. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, Schein R, Summer WR, Steinberg KP, et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. N Engl J Med. 27 mars 1997;336(13):912‑918.

60. Zimmerli W, Widmer AF. Ibuprofen in patients with sepsis. N Engl J Med. 1997;337(10):710.

61. Celik I, Akbulut A, Kilic SS, Rahman A, Vural P, Canbaz M, et al. Effects of ibuprofen on the physiology and outcome of rabbit endotoxic shock. BMC Infect Dis. 2002;2:26.

62. Jacobs ER, Soulsby ME, Bone RC, Wilson FJ Jr, Hiller FC. Ibuprofen in canine endotoxin shock. J Clin Invest. 1982;70(3):536‑541.

63. Coran AG, Drongowski RA, Paik JJ, Remick DG. Ibuprofen intervention in canine septic shock: reduction of pathophysiology without decreased cytokines. J Surg Res. 1992;53(3):272‑279.

64. Lesko SM, O'Brien KL, Schwartz B, Vezina R, Mitchell AA. Invasive group A streptococcal infection and nonsteroidal antiinflammatory drug use among children with primary varicella. Pediatrics. 2001;107(5):1108‑1115.

65. Zerr DM, Alexander ER, Duchin JS, Koutsky LA, Rubens CE. A case-control study of necrotizing fasciitis during primary varicella. Pediatrics. 1999;103(4 Pt 1):783‑790.

66. Mikaeloff Y, Kezouh A, Suissa S. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of severe skin and soft tissue complications in patients with varicella or zoster disease. Br J Clin Pharmacol. 2008;65(2):203‑209.

67. Dubos F, Hue V, Grandbastien B, Catteau B, Martinot A. Bacterial skin infections in children hospitalized with varicella: a possible negative impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs? Acta Derm Venereol. 2008;88(1):26‑30.

68. Tran Ba Huy P, Blancal J-P, Verillaud B, Mebazaa A, Herman P. Les cellulites cervico-faciales. Une grave urgence ORL. Bull Académie Natl Médecine. 2011;195(3):661‑676.

69. Sharkawy A, Low DE, Saginur R, Gregson D, Schwartz B, Jessamine P, et al. Severe group a streptococcal soft-tissue infections in Ontario: 1992-1996. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2002;34(4):454‑460.

70. Lamagni TL, Neal S, Keshishian C, Alhaddad N, George R, Duckworth G, et al. Severe Streptococcus pyogenes infections, United Kingdom, 2003-2004. Emerg Infect Dis. 2008;14(2):202‑209.

71. Factor SH, Levine OS, Harrison LH, Farley MM, McGeer A, Skoff T, et al. Risk factors for pediatric invasive group A streptococcal disease. Emerg Infect Dis. 2005;11(7):1062‑1066.

72. Corder A. Steroids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and serious septic complications of diverticular disease. Br Med J Clin Res Ed. 1987;295(6608):1238.

73. Voiriot G, Dury S, Parrot A, Mayaud C, Fartoukh M. Nonsteroidal antiinflammatory drugs may affect the presentation and course of community-acquired pneumonia. Chest. 2011;139(2):387‑394.

74. Rappel des règles de bon usage des AINS - 53960970b52f1b0c30da77518e8c86d7.pdf [Internet]. [cité 7 janv 2014]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/53960970b52f1b0c30da77518e8c86d7.pdf

75. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - PREDNISOLONE ARROW 20 mg, comprimé effervescent sécable [Internet]. [cité 28 mars 2014]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61335351&typedoc=R

76. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - METHYLPREDNISOLONE MYLAN 20 mg, poudre pour solution injectable (IM-IV) [Internet]. [cité 28 mars 2014]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64834509&typedoc=R

77. OMS : Organisation Mondiale de la Santé. Guidelines for the Regulatory Assessment of Medicinal Products for Use in Self-Medication [Internet]. [cité 18 mars 2014]. Disponible sur: http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js2218e/

78. Asseray N, Ballereau F, Trombert-Paviot B, Bouget J, Foucher N, Renaud B, et al. Frequency and Severity of Adverse Drug Reactions Due to Self-Medication: A Cross-Sectional Multicentre Survey in Emergency Departments. Drug Saf. 2013;36:1159‑1168.

79. Jaussaud R, Kaeppler E, Strady C, Beguinot I, Waldner A, Rémy G. [Should NSAID/corticoids be considered when treating erysipelas?]. Ann Dermatol Vénéréologie. mars 2001;128(3 Pt 2):348‑351.

80. Bureau des consensus de la SPLIF. Érysipèle et fasciite nécrosante : prise en charge [Internet]. 2000 [cité 11 mars 2014]. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/erysipele-long-00.pdf

81. Bureau des consensus de la SPLIF. Recommandation de bonne pratique-ANTIBIOTHERAPIE PAR VOIE GENERALE EN PRATIQUE COURANTE DANS LES INFECTIONS RESPIRATOIRES HAUTES DE L'ADULTE ET L'ENFANT [Internet]. [cité 23 mars 2014]. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2011-infections-respir-hautes-recommandations.pdf

82. AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de Santé. Recommandations de Bonne Pratique/antibiothérapie /infections urinaire sadultes - afssaps-inf-urinaires-adulte-recos.pdf [Internet]. [cité 23 mars 2014]. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/afssaps-inf-urinaires-adulte-recos.pdf

83. Bureau des consensus de la SPILF. Prise en charge de la grippe en dehors d'une situation de pandémie 2005. Texte court. Médecine Mal Infect. nov 2005;35:S237‑S244.

84. Ben M'Rad M, Brun-Buisson C. A case of necrotizing fasciitis due to Streptococcus pneumoniae following topical administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 sept 2002;35(6):775‑776.

85. Chaplain A, Gouello JP, Dubin J. [Acute cervical necrotizing fasciitis of pharyngeal origin: possible role of steroidal and non-steroidal anti-inflammatory agents. Apropos of 5 cases]. Rev Laryngol - Otol - Rhinol. 1996;117(5):377‑380.

86. Garcés C, Gómez C, Florez ID, Muñoz JD. [An unusual presentation of Fournier's gangrene. Is there a relationship with NSAID use? Pediatric case report]. Rev Chil Infectol Órgano Of Soc Chil Infectol. août 2010;27(4):341‑344.

87. Menard R, Pierre A, Pierrard G, Burdin G, Hulet C, Vielpeau C. Dermohypodermites et fasciites nécrosantes des membres inférieurs : A propos de 7 cas consécutifs survenus de mai à novembre 2002. Annales orthopédiques de l'Ouest [Internet]. Société d'orthopédie et de traumatologie de l'Ouest; [cité 28 mars 2014]. p. 167‑171. Disponible sur: http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=16037601

88. Robin A, Méry G, George J-L, Maalouf T, Angioi K. [Facial necrotizing fasciitis after mild trauma of the eyelid: role of nonsteroidal anti-inflammatory treatment]. J Fr Ophtalmol. 2010;33(8):568‑572.

89. Orlando A, Marrone C, Nicoli N, Tamburello G, Rizzo A, Pagliaro L, et al. Fatal necrotising fasciitis associated with intramuscular injection of nonsteroidal anti-inflammatory drugs after uncomplicated endoscopic polypectomy. J Infect. mars 2007;54(3):e145‑148.

90. Baevsky RH, Ishida JT, Lieberman SA. Group A beta-hemolytic streptococcal glossal necrotizing myositis--case report and review. MedGenMed Medscape Gen Med. 2005;7(2):8.

91. Louis M-L, Launay F, Guillaume J-M, Sabiani F, Chaumoître K, Retornaz K, et al. [Necrotizing cellulitis complicating varicella in two children given nonsteroidal anti-inflammatory drugs]. Rev Chir Orthopédique Réparatrice Appar Mot. 2006;92(5):504‑507.

92. Forbes N, Rankin AP. Necrotizing fasciitis and non steroidal anti-inflammatory drugs: a case series and review of the literature. N Z Med J. 2001;114(1124):3‑6.

93. Frick S, Cerny A. Necrotizing fasciitis due to Streptococcus pneumoniae after intramuscular injection of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: report of 2 cases and review. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2001;33(5):740‑744.

94. Okan G, Yaylaci S, Ince U, Zorer S. Necrotizing fasciitis following intramuscular diclofenac injection. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. 2008;22(12):1521‑1522.

95. Kahn LH, Styrt BA. Necrotizing soft tissue infections reported with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Ann Pharmacother. sept 1997;31(9):1034‑1039.

96. Uri O, Arad E. Skin necrosis after self-administered intramuscular diclofenac. J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS. 2010;63(1):e4‑5.

97. Myśliński W, Mosiewicz J, Kazubek M, Przyszlak-Szabała M, Krupski W, Pegiel-Sićko E, et al. The influence of nonsteroidal anti-inflammatory drugs abuse and

chronic stress on the development of necrotizing fasciitis--case report. Ann Univ Mariae Curie-Skłodowska Sect Med. 2002;57(2):459‑462.

98. Pillans PI, O'Connor N. Tissue necrosis and necrotizing fasciitis after intramuscular administration of diclofenac. Ann Pharmacother. 1995;29(3):264‑266.

99. Byington CL, Spencer LY, Johnson TA, Pavia AT, Allen D, Mason EO, et al. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 févr 2002;34(4):434‑440.

100. M.Courtial, S.Beshah, C de Taddco. Spondylodiscite infectieuse à Proteus mirabilis dans les suites d'une infection urinaire. Cah Année Gérontologique. 1 sept 2013;5(1-2):190‑199.

101. J. Ehrmann, D. Loeuille, H. Dintinger. Les complications infectieuses ostéo-articulaires de la mésothérapie [Internet]. [cité 29 mars 2014]. Disponible sur: http://www.rhumatologie.asso.fr/Data/ModuleProgramme/PageSite/2007-2/Resume/2493.asp

102. Base de données publique des médicaments. Fiche info - BI PROFENID LP 100 mg, comprimé sécable à libération prolongée [Internet]. [cité 2 avr 2014]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61165486

103. Nisbet M, Ansell G, Lang S, Taylor S, Dzendrowskyj P, Holland D. Necrotizing fasciitis: review of 82 cases in South Auckland. Intern Med J. juill 2011;41(7):543‑548.

104. Hamilton SM, Bayer CR, Stevens DL, Bryant AE. Effects of Selective and Nonselective Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs on Antibiotic Efficacy of Experimental Group A Streptococcal Myonecrosis. J Infect Dis. 2 déc 2013;

105. Goldmann O, Hertzén E, Hecht A, Schmidt H, Lehne S, Norrby-Teglund A, et al. Inducible cyclooxygenase released prostaglandin E2 modulates the severity of infection caused by Streptococcus pyogenes. J Immunol Baltim Md 1950. 15 août 2010;185(4):2372‑2381.

106. Stables MJ, Newson J, Ayoub SS, Brown J, Hyams CJ, Gilroy DW. Priming innate immune responses to infection by cyclooxygenase inhibition kills antibiotic-susceptible and -resistant bacteria. Blood. 21 oct 2010;116(16):2950‑2959.

107. De Melo Neto JP, Melo MSAE, dos Santos-Pereira SA, Martinez EF, Okajima LS, Saba-Chujfi E. Periodontal infections and community-acquired pneumonia: a case-control study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. janv 2013;32(1):27‑32.

108. Ducroix-Roubertou S, Pinet P, Genet C, Rogez JP, Denes E, Weinbreck P. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens compliquent les pyélonéphrites aiguës. Médecine Mal Infect. juin 2008;38:S114‑S115.

109. Pinaud V, Ballereau F, Corvec S, Ferron C, Bordure P, Caillon J, et al. [Prior use of anti-inflammatory and antibiotic drugs in patients hospitalized for peritonsillar abscess]. Médecine Mal Infect. déc 2009;39(12):886‑890.

110. IRDES : Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé. Données de cadrage : L'hôpital : nombre de lits, journées et durée moyenne de séjour [Internet]. www.irdes.fr. [cité 11 mars 2014]. Disponible sur: http://www.irdes.fr/enseignement/chiffres-et-graphiques/donnees-de-cadrage/hopital/nombre-de-lits-journees-et-durees-moyennes-de-sejour.html

111. Stevens DL. Could nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) enhance the progression of bacterial infections to toxic shock syndrome? Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. oct 1995;21(4):977‑980.

112. Venezio FR, DiVincenzo C, Pearlman F, Phair JP. Effects of the newer nonsteroidal anti-inflammatory agents, ibuprofen, fenoprofen, and sulindac, on neutrophil adherence. J Infect Dis. oct 1985;152(4):690‑694.

113. Perianin A, Roch-Arveiller M, Giroud JP, Hakim J. 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. Biochem Pharmacol. 15 juill 1984;33(14):2239‑2243.

114. Ip M, Lomas DA, Shaw J, Burnett D, Stockley RA. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on neutrophil chemotaxis--an in vitro and in vivo study. Br J Rheumatol. oct 1990;29(5):363‑367.

115. Abramson S, Edelson H, Kaplan H, Given W, Weissmann G. The inactivation of the polymorphonuclear leukocyte by non-steroidal anti-inflammatory drugs. Inflammation. juin 1984;8 Suppl:S103‑108.

116. Kaplan HB, Edelson HS, Korchak HM, Given WP, Abramson S, Weissmann G. Effects of non-steroidal anti-inflammatory agents on human neutrophil functions in vitro and in vivo. Biochem Pharmacol. 1 févr 1984;33(3):371‑378.

117. Esposito AL. Aspirin impairs antibacterial mechanisms in experimental pneumococcal pneumonia. Am Rev Respir Dis. nov 1984;130(5):857‑862.

118. Lapponi MJ, Carestia A, Landoni VI, Rivadeneyra L, Etulain J, Negrotto S, et al. Regulation of neutrophil extracellular trap formation by anti-inflammatory drugs. J Pharmacol Exp Ther. juin 2013;345(3):430‑437.

119. Lee Y-J, Chuang Y-C. Ibuprofen augments pro-inflammatory cytokine release in a mouse model of Vibrio vulnificus infection. Microbiol Immunol. sept 2010;54(9):542‑550.

120. Spinas GA, Bloesch D, Keller U, Zimmerli W, Cammisuli S. Pretreatment with ibuprofen augments circulating tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and elastase during acute endotoxinemia. J Infect Dis. janv 1991;163(1):89‑95.

121. Kunkel SL, Chensue SW, Phan SH. Prostaglandins as endogenous mediators of interleukin 1 production. J Immunol Baltim Md 1950. janv 1986;136(1):186‑192.

122. Knudsen PJ, Dinarello CA, Strom TB. Prostaglandins posttranscriptionally inhibit monocyte expression of interleukin 1 activity by increasing intracellular cyclic adenosine monophosphate. J Immunol Baltim Md 1950. 15 nov 1986;137(10):3189‑3194.

123. Martich GD, Danner RL, Ceska M, Suffredini AF. Detection of interleukin 8 and tumor necrosis factor in normal humans after intravenous endotoxin: the effect of antiinflammatory agents. J Exp Med. 1 avr 1991;173(4):1021‑1024.

124. Weng T-C, Chen C-C, Toh H-S, Tang H-J. Ibuprofen worsens Streptococcus pyogenes soft tissue infections in mice. J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi. déc 2011;44(6):418‑423.

125. Eter EG, Khazzaka A, Mneimneh W, Karam-Sarkis D, Haddad A, Sarkis R. Does diclofenac increase the risk of cervical necrotizing fasciitis in a rat model? Int J Exp Pathol. févr 2009;90(1):58‑65.

126. Aronoff DM, Mulla ZD. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and group A streptococcal infection. Emerg Infect Dis. août 2006;12(8):1291.

127. Guibal F, Muffat-Joly M, Terris B, Garry L, Morel P, Carbon C. Effects of diclofenac on experimental streptococcal necrotizing fasciitis (NF) in rabbit. Arch Dermatol Res. nov 1998;290(11):628‑633.

Annexes

Annexe 1 : Calcul du score IGS 2

Variable	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	18
Âge (années)												< 40						40-59				60-69	70-74	75-79	> 80
Fréquence cardiaque (batt/min)				< 40							40-69	70-119				120-159		≥ 160							
Pression artérielle systolique (mmHg)		< 70						70-99				100-199		≥ 200											
Température centrale												< 39 °C			≥ 39 °C										
PaO_2/FiO_2 (mmHg) seulement si ventilé ou CPAP				< 100	100-199		≥ 200																		
Débit urinaire (l/24 h)				< 0,500					0,500-0,999			≥ 1 000													
Urée sanguine (mmol/l) (g/l)												< 10,0 < 0,60					10,0-29,9 0,60-1,9				≥ 30 ≥ 1,80				
Globules blancs (10^3/ml)			< 1,0									1,0-19,9			≥ 20,0										
Potassium (mEq/l)										< 3,0		3,0-4,9			≥ 5,0										
Sodium (mEq/l)								< 125				125-144	≥ 145												
HCO_3 (mEq/l)							< 15			15-19		≥ 20													
Bilirubine (µMol/l) (mg/l)												< 68,4 < 40,0				68,4-102,04 40,0-59,9				≥ 102,5 ≥ 60,0					
Score de Glasgow (points)	< 6	6-8					9-10	11-13				14-15													
Maladies chroniques																				Can. Mét.[1]	Hém. Mal.[2]			Sida	
Type d'admission												P[3]						M[4]		C[5]					

[1] Cancers métastasés ; [2] Hémopathies malignes ; [3] Programmé ; [4] Médical ; [5] Chirurgical
Total IGS = total des points de chaque variable, mesuré après 24 heures de séjour en réanimation. Le risque de mortalité augmente avec le total (ex. : si score ≥ 50, mortalité ≥ 50 %)

Annexe 2 : Cas notifiés au CRPV de Nantes

Patient	Sexe Age	Facteur de risque	AINS	Automédication	Motif de prise	Antibiotique	Infections (LLT)	Bactériémie	Germe identifié	Gravité	Evolution
1	F 45		Ibuprofene	Début par automédication puis prescription par médecin	Dorsalgie Fièvre		Spondylodiscite Abcès pré vertébraux	Oui	Stapylocoque doré sensible à la méticilline	GH	Favorable
2	H 72	BPCO	Diclofenac	Oui	Douleur coude gauche	Augmentin®	Bursite rétro-oléocrânienne	Non	Stapylocoque doré sensible à la méticilline	GH	Favorable
3	F 30		Ibuprofene	Oui	Syndrome grippal		Pyomyosite Arthrite Pneumopathie	Oui	S.pyogenes	GH	Favorable
4	H 29		Ibuprofene	Oui	Douleur cervicale Fièvre	amoxicilline	Spondylite Pneumopathie Epidurite Abcès pré vertébral	Oui	Stapylocoque doré résistant à la méticilline producteur de leucocidine de Panton valentine	GH	Favorable
5	H 48	DNID	Ketoprofene	Non	Cruralgie		Sacroiliite Abcès sacro iliaque Epidurite Abcès paravertébraux	Oui	Stapylocoque doré sensible à la méticilline	GA	Favorable
6	H 34	Sinusites dans l'adolescence	Ibuprofene	Oui	Rhinite		Pleurésie pneumonie	Non		GH	Favorable
7	F 52		Ibuprofene	Oui	douleur du flanc droit et fièvre		pyélonéphrite Abcès rénal	Oui	E.coli	GM	Favorable
8	H 64		Ketoprofene	Non	Tendinite		Abcès cervicaux musculaire et axillaires Thrombose veineuse profonde	Oui	Stapylocoque doré sensible à la méticilline	GA	Favorable
9	F 65		Diclofenac	Non	Douleur dorsale		Spondylodiscite Epidurite Abcès sous dural	Oui	Stapylocoque doré sensible à la méticilline	GH	Favorable

10	H 62	BPCO	Diclofenac	Non	Douleurs chroniques		Aggravation ostéomyélite	Non	S.agalactiae Morganella morganii	GA	séquelle
11	F 39		Diclofenac Ibuprofène	Non Oui	infection urinaire basse Fièvre	Augmentin®	Endocardite (double valve) Spondylodiscite Abcès pulmonaire	Oui	Stapylocoque doré sensible à la méticilline	GH	séquelle
12	H 43	Pneumopathie Erysipèle	Ibuprofene	Oui	Syndrome grippal	Pyostacine®	Méningite infectieuse Endocardite (aortique)	Oui	S.pneumoniae	GM	séquelle
13	H 46	Hépatite A	Ibuprofene	Non	Névralgie d'arnold		Cellulite faciale et cervicale	Non		GH	Favorable
14	H 28	Aucun	Ibuprofene		Syndrome grippal et brulures urinaires	amoxicilline	Pyélonéphrite bilatérale	Non		GM	Favorable
15	H 28		Ibuprofène Kétoprofène	Non renseigné	Céphalées		Sinusite sphénoïdale	Non		GH	Favorable
16	H 68	Tabagisme sevré prise concomitante de methylprednisolone	Ibuprofene	Non renseigné	Syndrome grippal		Pneumopathie	Non		GM	Favorable
17	H 63	DNID	Ketoprofene		Lombocruralgie		Spondylodiscite Abcès épidural Ostéite	Oui	Stapylocoque doré sensible à la méticilline	GA	séquelle
18	H 56	Tabagisme sevré	Diclofenac Ketoprofene	Non Non	Douleur latérale gauche au niveau du rachis thoracique		Abcès vertébral Spondylite Pleurésie	Oui	Stapylocoque doré sensible à la méticilline	GA	Favorable
19	F 33		Diclofenac gel	Oui	Non renseigné		Erysipèle	Non		GH	Favorable
20	H 47	Hépatite C chronique Pneumopathie gauche (2009) Bronchites à répétition (3/an) Tabagisme	Ibuprofene	Oui	Douleur lombaire droite		Pyélonéphrite Abcès renal	Non	K.pneumoniae	GH	séquelle
21	F 33		Diclofenac	Non	Tendinite	amoxicilline	Pneumopathie	Non		GH	Favorable

22	H 33	Tabagisme sevré	Ibuprofene	Non	Douleur thoracique gauche	Rulid®	Pleurésie pneumonie	Non		GH	Favorable
23	F 56	Tabagisme	Ibuprofene	Oui	Dyspnée fébrile		Pneumopathie	Non		GM	Favorable
24	F 16		Ibuprofene	Non	angine (TDR négatif)		Pneumopathie	Oui	S.pneumoniae	GM	Favorable
25	H 58	BPCO prise concomitante de prednisolone	Ibuprofene	Oui	Fièvre Toux sèche	oui mais non connu	Pneumopathie	Non		GM	Favorable
26	H 26	Aucun	Ibuprofene	Oui	Céphalées fronto pariétales Fièvre		Pansinusite, Thrombophlébite jugulaire Thrombophlébite cérébrale (2), Abcès pulmonaire	Oui	S.intermedius	GH	Favorable
27	F 28	Infections ORL à répétition Infections urinaires à répétition	Ibuprofene	Oui	Infection ORL		Pansinusite Thrombophlébite du sinus caverneux	Oui		GH	Favorable
28	F 17	Aucun	Ketoprofene	Début par automédication puis prescription par médecin	Douleur au mollet		Sacro iliite Abcès musculaire piriforme	Oui	Stapylocoque doré sensible à la méticilline	GH	Favorable
29	H 37		Ibuprofene	Oui	Syndrome grippal		Erysipèle	Non		GA GM	Favorable
30	H 31		Ibuprofene	Oui	Syndrome grippal		Pleurésie pneumonie	Non	S.pneumoniae	GH	Favorable
21	F 19		Ibuprofene	Oui	Angine TDR négatif		Pneumopathie Abcés pulmonaire	Non		GH	Favorable
32	F 31	Tabagisme	Ketoprofene	Non	Syndrome grippal		Pleurésie pneumonie	Oui	S.pneumoniae	GH	patiente perdue de vue
33	H 36	Aucun	Ibuprofene Naproxene	Non renseigné	Torticolis		Cellulite cervicale	Non		GH	Favorable
34	F 51	DNID	Ketoprofene	Non	oedeme erythémteux et douloureux (avant bras droit)	Augmentin®	Fasciite nécrosante	Non		GA	Séquelle

35	H 46	Tabagisme	Ibuprofene	Oui	Douleur thoracique		Pneumopathie Abcès pulmonaire	Non		GH	Favorable
36	H 40		Ketoprofene	Non	Douleur de l'épaule droite irradiant au cou fièvre		Spondylodiscite Abcès épidural	Non		GH	Favorable
37	F 17	Aucun	Ibuprofene	Oui	Cervicalgie	Birodogyl®	Abcès latéro-cervicale	Non		GH	Favorable
38	H 40	Tabagsime	Ibuprofene	Oui	Fièvre		Pleurésie purulente	Non	S.intermedius S.pneumoniae Haemophilus influenzae	GH	Favorable
39	F 36	Aucun	Ibuprofene	Oui	Placard inflammatoire	Pyostacine® Fucidine® Augmentin®	Erysipèle	Non		GH	Favorable
40	H 22	Tabagisme	Ibuprofene	Non	Fièvre Dyspnée	amoxicilline	Thrombophlébite septique jugulaire interne, p Pneumopathie Abces pulmonaire, pharyngo-amygdalite	Non		GM	Favorable
41	H 21		Ketoprofene	Oui	Œdème inflammatoire du genou Fièvre		Arthrite septique Pyomyosite	Non		GA	Favorable
42	H 50	prise concomitante de prednisolone	Diclofenac	Non	Douleur thoracique		Pleurésie pneumonie	Non	S.pyogenes	GM	Favorable

UNIVERSITÉ DE NANTES **Année de la soutenance 2014**

Nom - Prénom : JOUANNEAUX-van WESSEM Clotilde

Titre de la thèse :
RISQUES INFECTIEUX SOUS ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS
ANALYSE DESCRIPTIVE DES CAS NOTIFIES AU CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DE NANTES

Résumé de la thèse :
Les AINS sont largement consommés et certains comme l'ibuprofène sont disponibles sans ordonnance. Ils présentent un certain nombre d'effets indésirables connus et documentés (troubles digestifs, réaction cutanée…). En revanche, hormis dans le cadre de la varicelle, la responsabilité des AINS dans la survenue d'infections graves semble moins décrite, moins connue et soumise à des divergences d'opinions. Nous avons réalisé une analyse descriptive des notifications d'infections bactériennes associées à un AINS signalées par le CHU au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nantes entre 2011 et 2013. Quarante-deux cas ont été identifiés, l'âge médian des patients était de 38 ans. Les AINS les plus courants étaient l'ibuprofène et le kétoprofène. L'automédication a concerné la moitié des cas. Les infections les plus fréquemment retrouvées ont été les infections pulmonaires et les infections musculo-squelettiques. Tous les cas étaient graves avec 40 % ayant nécessité une chirurgie et/ou un passage en réanimation ou soins intensifs. Ces infections graves sont marquées par le jeune âge de ces patients sans comorbidité pour certains d'entre eux, la fréquence de la bactériémie et des suppurations et par l'automédication. La durée moyenne d'hospitalisation était 3 fois supérieure à la moyenne nationale. Les AINS peuvent masquer les premiers signes d'infection et aggraver leur pronostic ou agiraient directement au niveau du système immunitaire. Les cas rapportés dans cette étude diffèrent de ceux décrits dans la littérature. Il serait judicieux d'élargir ce recueil à d'autres hôpitaux afin de mieux analyser, avec un effectif important, ce risque infectieux sous AINS.

MOTS CLÉS
AINS, Infection bactérienne, Pharmacovigilance, Gravité

JURY

Président :	M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie - CHU Nantes
Assesseurs :	Mme Gwenaëlle VEYRAC, Médecin Praticien Hospitalier - Pharmacologie Clinique - CHU Nantes
	Mme Laurence SPIESSER-ROBELET, Pharmacien Assistant Hospitalo-Universitaire – Pharmacie - CHU Angers
	Mme Sylvie JACCARD, Pharmacien Praticien Hospitalier - Pharmacie à Usage Intérieure - CHU Nantes
	Mme Nathalie ASSERAY, Médecin Praticien Hospitalier - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales - CHU Nantes
	Mme Caroline JOYAU, Pharmacien Praticien Attaché - Pharmacologie Clinique - CHU Nantes

---

Adresse de l'auteur : 16 rue la Motte Picquet 44100 Nantes