

Jeudi 28  
vendredi 29  
2019  
novembre

Campus Cag Gemini  
Les Fontaines -  
67 route de Chantilly  
Gouvieux  
60501 Chantilly Cedex  
France

7<sup>es</sup>  
JOURNÉES  
du GREPI



# Anti-inflammatoires non stéroïdiens et pneumopathies communautaires

Dr Damien BASILLE  
CHU Amiens-Picardie  
[basille.damien@chu-amiens.fr](mailto:basille.damien@chu-amiens.fr)

# Liens d'intérêt

- Pas de lien d'intérêt en rapport avec cette intervention

# Pneumopathies aiguës communautaires

- Pathologie fréquente
  - 400 000 à 600 000 cas / an en France
- Pathologie grave
  - Mortalité : < 5% - 40%
  - 230 000/an décès en Europe
    - 1<sup>ère</sup> cause de décès par infection
    - 5<sup>ème</sup> cause de décès

# Pneumopathies aiguës communautaires

- Pathologie grave - Morbidité +++ :
  - Hospitalisation :
    - 0,9 à 2,7 cas 1000 habitants ⇔ 13,6 jours
  - Réanimation :
    - 10 à 20% ⇔ 9,9 jours
  - Complications pleurales ou parenchymateuses
    - Pleurésies infectieuses
    - Abscesses pulmonaires



# AINS

- Famille hétérogène inhibant les cyclooxygénase (COX)
  - COX-1 : constitutive (rein, estomac, vaisseaux)
    - ⇒ Effets indésirables des AINS : toxicité gastrique, insuffisance rénale et risque cardiovasculaire
  - COX-2 : inductible en cas d'inflammation
    - ⇒ Effet anti-inflammatoire
    - ⇒ Effet analgésique
    - ⇒ Effet antipyrétique



# AINS et PAC

- Enquête prospective en médecine générale
  - Adultes de 15 à 65 ans
  - 3144 MG => 496 PAC

---

	Pneumonia
Subjects n	496
Coprescriptions	
Mucomodifiers	292 (59.5)
<u>Nonsteroidal anti-inflammatory drugs</u>	<u>225 (45.8)</u>
Steroidal anti-inflammatory drugs	93 (18.9)
Antitussives	122 (24.8)
Bronchodilators	21 (4.3)

---

D'après Raheison *et al.* ERJ.2002;19:314-319

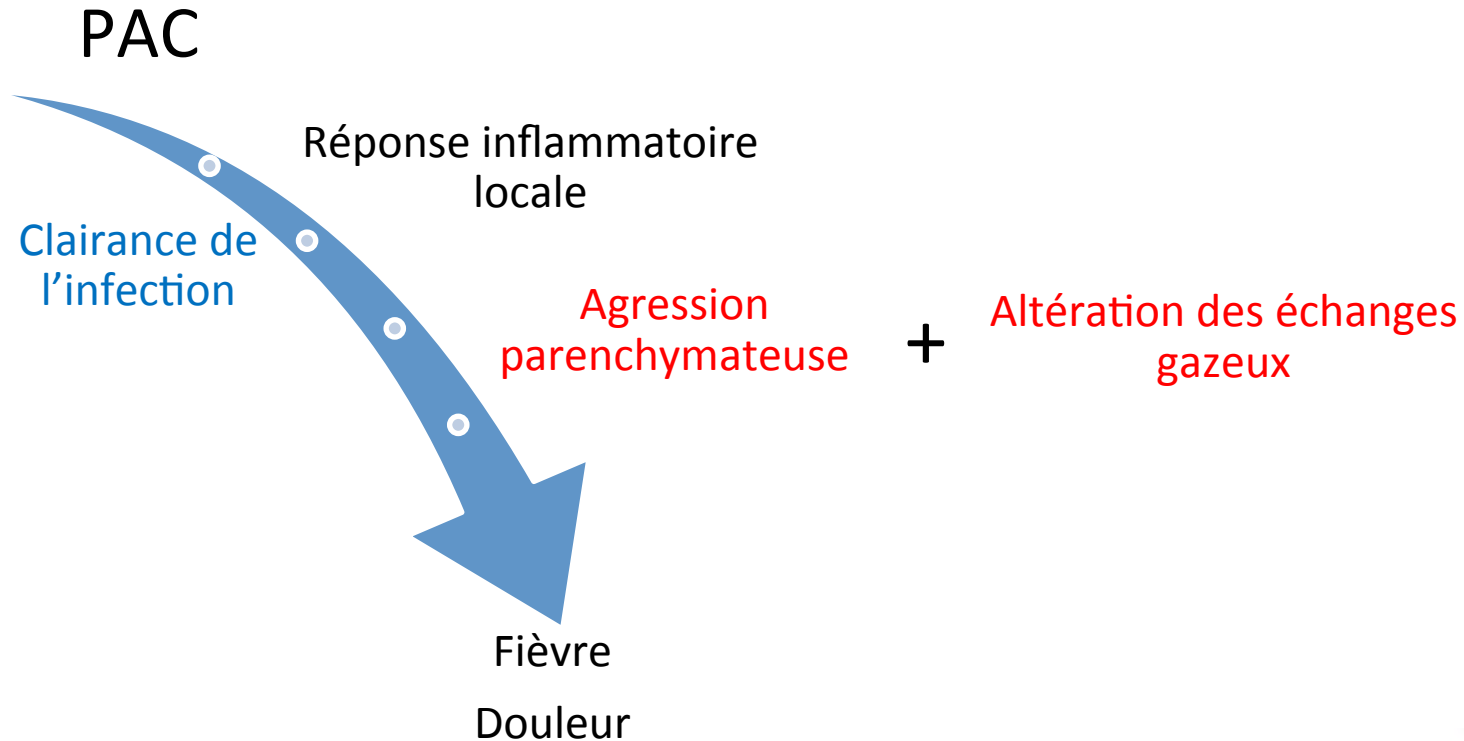
# AINS et PAC

- Etude prospective européenne en médecine générale
- 2530 Patients > 18 ans avec une infection respiratoire basse

<b>Pré-consultation</b>	Auto-médication	Aspirine	6,4
		AINS	7,7
<b>Post-consultation</b>	Auto-médication	Aspirine	0,2
		AINS	2,8
	Prescription	Aspirine	1,1
		AINS	4,2

D'après Hamoen *et al.* British Journal of General Practice.2014;64:e81-91

# Effets potentiellement bénéfique des AINS





# Effets potentiellement bénéfique des AINS

- AINS

⇒ diminution du recrutement des cellules inflammatoires sur le site de l'infection ⇔ diminution de l'agression parenchymateuse

⇒ Amélioration de la vascularisation pulmonaire ⇔ amélioration des échanges gazeux pulmonaires

# Effets potentiellement bénéfiques des AINS

- AINS

⇒ diminution du recrutement des cellules inflammatoires sur le site de l'infection ⇔ diminution de l'agression parenchymateuse

⇒ Effets variables sur la mortalité selon les études (animales)

⇒ Amélioration de la vascularisation pulmonaire ⇔ amélioration des échanges gazeux pulmonaires

⇒ résultats contradictoire

⇒ Pas de bénéfice dans un essai randomisé sur l'homme

# AINS et complications des PAC

- Augmentation globale de la fréquence des pleurésies infectieuses compliquées

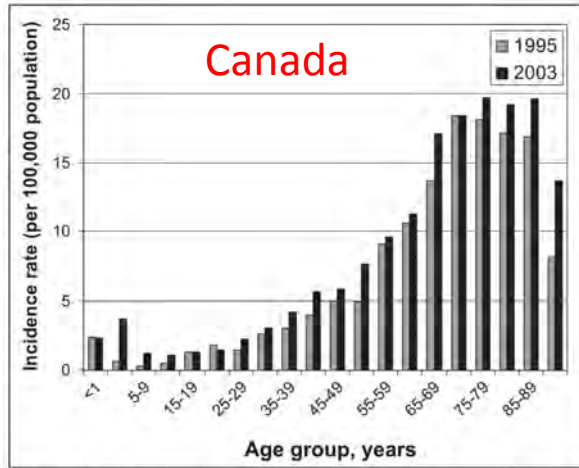


Figure 4) Comparison of age-specific incidence rates of medical empyema per 100,000 population in 1995 and 2003

Finley et al. Can Respir J 2008;15:85–89.

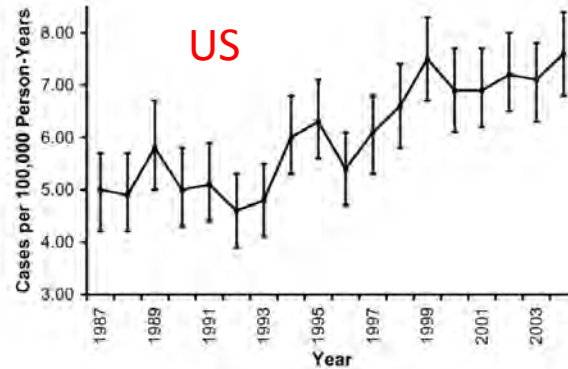
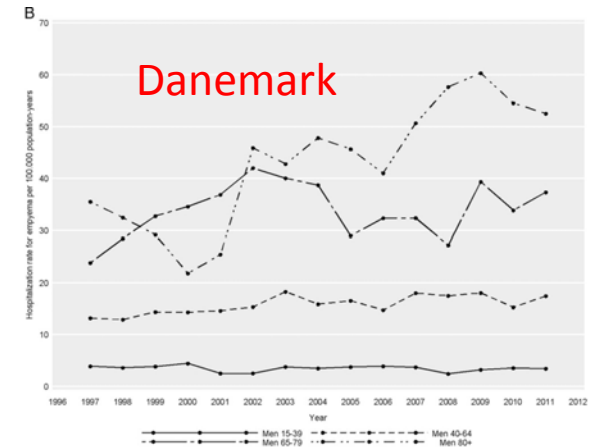


Figure 1. Age- and sex-adjusted incidence of pleural space infection in Washington State from 1987 through 2004.

Farjah et al. J Thorac Cardiovasc Surg 2007;133:346–351

Grijalva et al. Thorax 2011;66:663–668



Søgaard et al. Chest 2014;145:189–192.

# AINS et complications des PAC

- Pneumocoque : Hypothèse du remplacement sérotypique

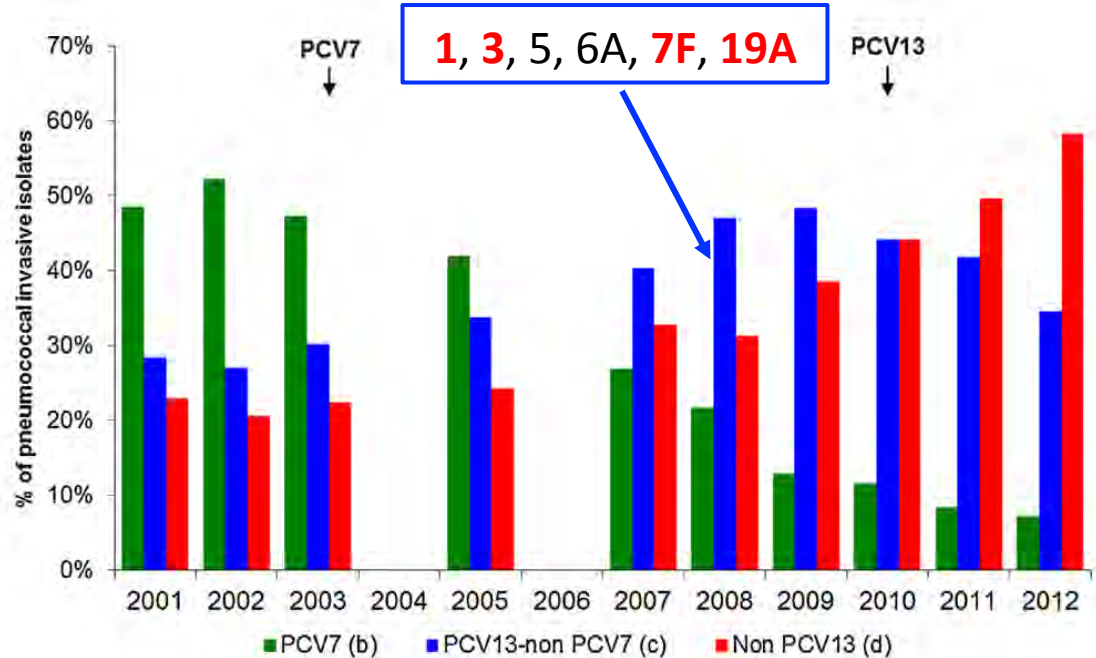
Modification des sérotypes responsables

1, 19A, 3, 14, 7F ⇔  
tropisme pleural

Chez l'adulte :

↗ après PCV-7 (2003)

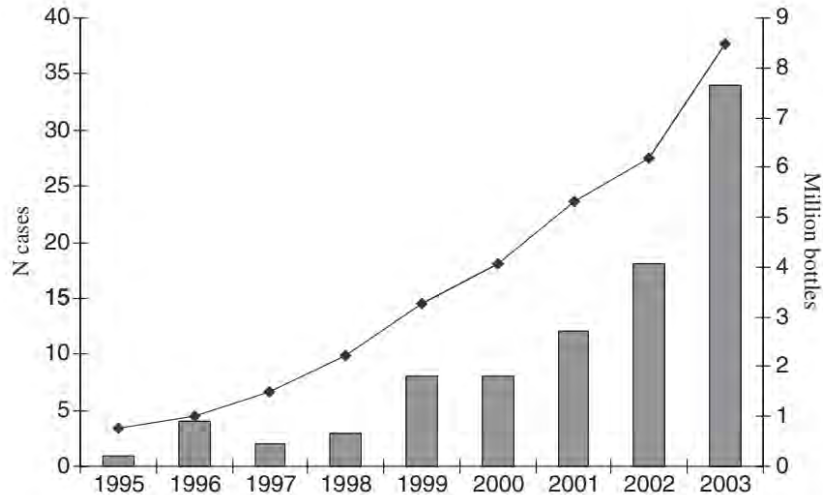
↘ après PCV-13 (2010)



Evolution de la distribution des sérotypes responsables d'IIP

Lepoutre et al. Vaccine 2015;33:359–366

# AINS et complications des PAC - enfants



**Figure 2** Progression in the annual number of cases of complicated pneumonia and paediatric-form ibuprofen sales from 1995 to 2003. number of complicated pneumonia. ibuprofen sales (million bottles).

- 767 enfants hospitalisés pour PAC
- Rétrospectif
- Risque de PAC compliquée
  - **OR = 2,57 [1,51 – 4,35]** pour l'ibuprofène
  - Seul facteur pronostic en analyse multivariée

D'après Francois *et al.* Acta Paediatr Oslo Nor 1992 2010;99:861–866.

# AINS et complications des PAC - Enfants

- 5 études en population pédiatrique
  - 1753 cas de PAC nécessitant une hospitalisation
  - Exposition récente aux AINS = facteur associé à la survenue d'une complication
    - pleurésie infectieuse compliquée
    - abcès parenchymateux
  - Pas d'analyse de la mortalité dans ces études

# AINS et complications des PAC - Enfants

	Population	Design	molécule	Effet
Francois 1995 - 2003	767 PAC	Rétrospectif	Ibuprofène	OR = 2,6 [1,5 – 4,4]
Byington 1993 – 1999	540 PAC	Rétrospectif	Ibuprofène	OR = 4,0 [2,5 – 5,6]
Elemraid 2009 – 2011	160 PAC	Prospectif	Ibuprofène	OR = 1,9 [0,8 – 3,2]
Le Bourgeois 2006 - 2009	83 IRB virale	Rétrospectif	AINS	OR = 2,8 [1,4 – 5,6]
Krenke 2012 - 2014	203 PAC	Prospectif	Ibuprofène	OR = 2,5 [1,3 – 4,9]

# AINS et complications des PAC - Enfants

- 4 études en population adulte
- $\approx$  60 000 cas de PAC nécessitant une hospitalisation
  - 2 en réanimation
  - Exposition récente aux AINS = facteur associé à la survenue d'une complication
    - pleurésie infectieuse compliquée
    - abcès parenchymateux
  - Pas de lien avec la mortalité



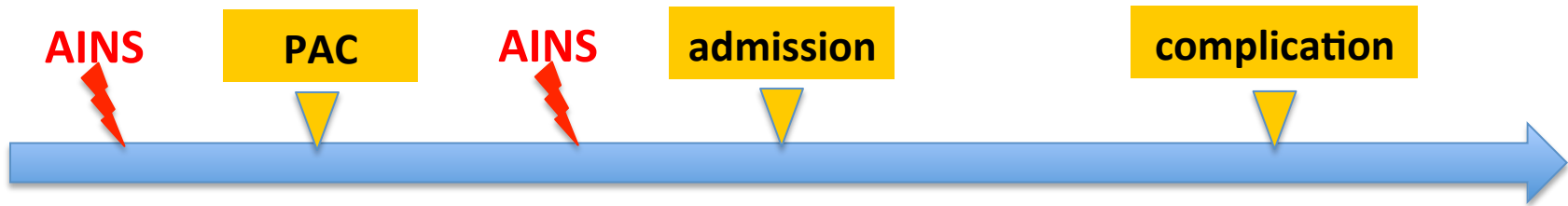
# AINS et complications des PAC - adultes

	Population	Design	molécule	Effet
Voiriot (2002 – 2006)	90 PAC *	Prospectif	AINS	OR = 8,1 [2,3 – 28]
Messika (1997 – 2009)	106 PAC *	Rétrospectif	AINS	OR = 5,8 [2,0 – 17,0]
Basille (2008 – 2013)	221 PAC	Prospectif	AINS	OR = 2,6 [1,02 – 6,6]
Basille (1997 – 2011)	59 250 PAC	Rétrospectif	AINS	OR = 1,81 [1,60 – 2,05]

\* Patients de réanimation

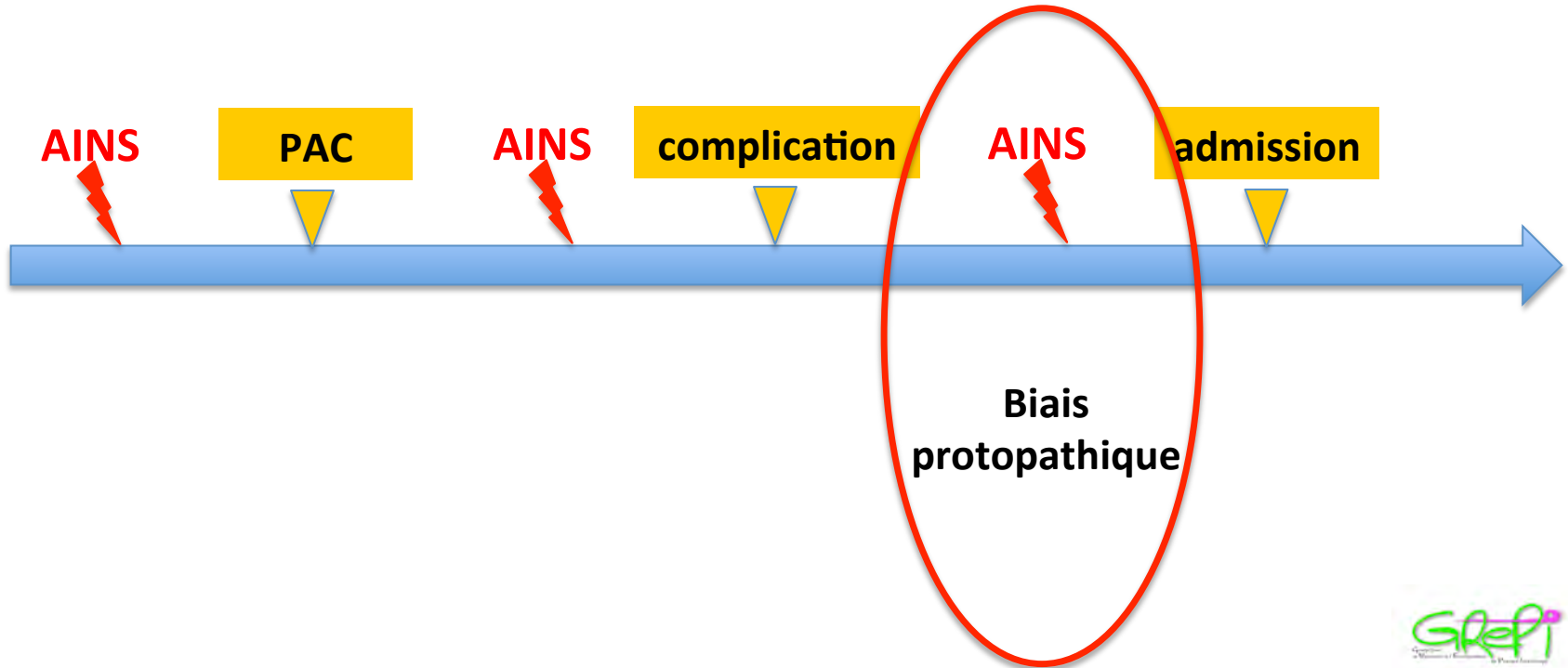
# AINS et complications des PAC

- Existe-t-il un biais?
  - Association  $\neq$  causalité



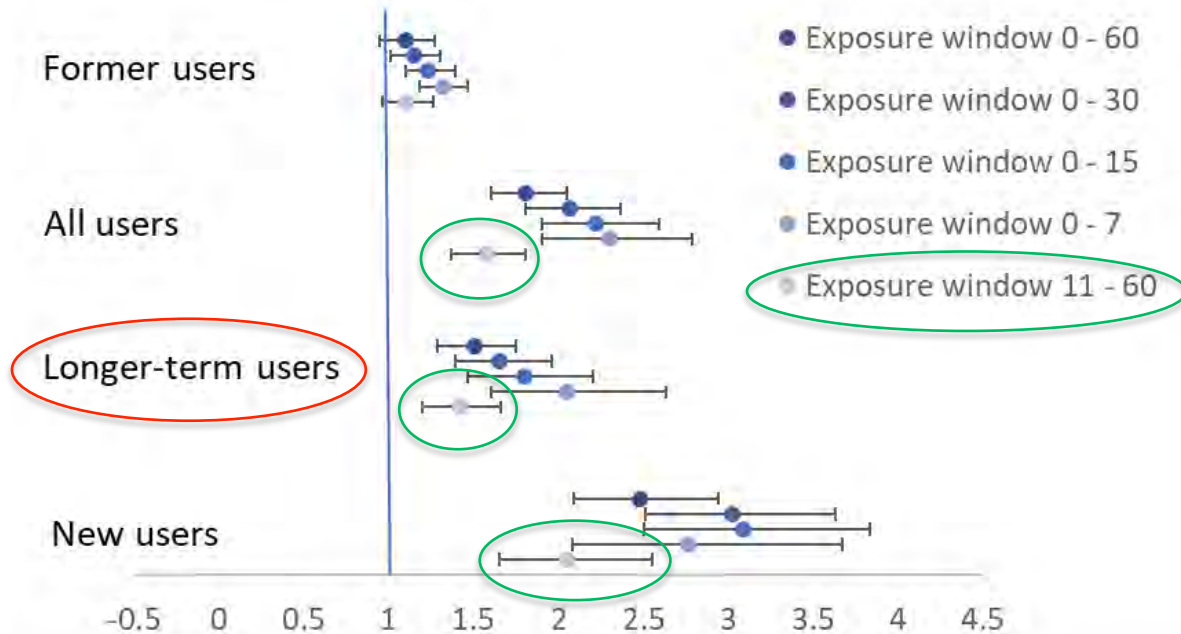
# AINS et complications des PAC

- Existe-t-il un biais?
  - Association  $\neq$  causalité



# AINS et complications des PAC

## Pleuropulmonary complications



- Etude de cohorte rétrospective
- À l'échelle d'une population
- 59 250 PAC

D'après Basille *et al.* AJRCCM 2018;198:128–131.

# AINS ET COMPLICATIONS DES PAC

Mécanisme physiopathologique sous-jacent?

# 1- Retard de prise en charge

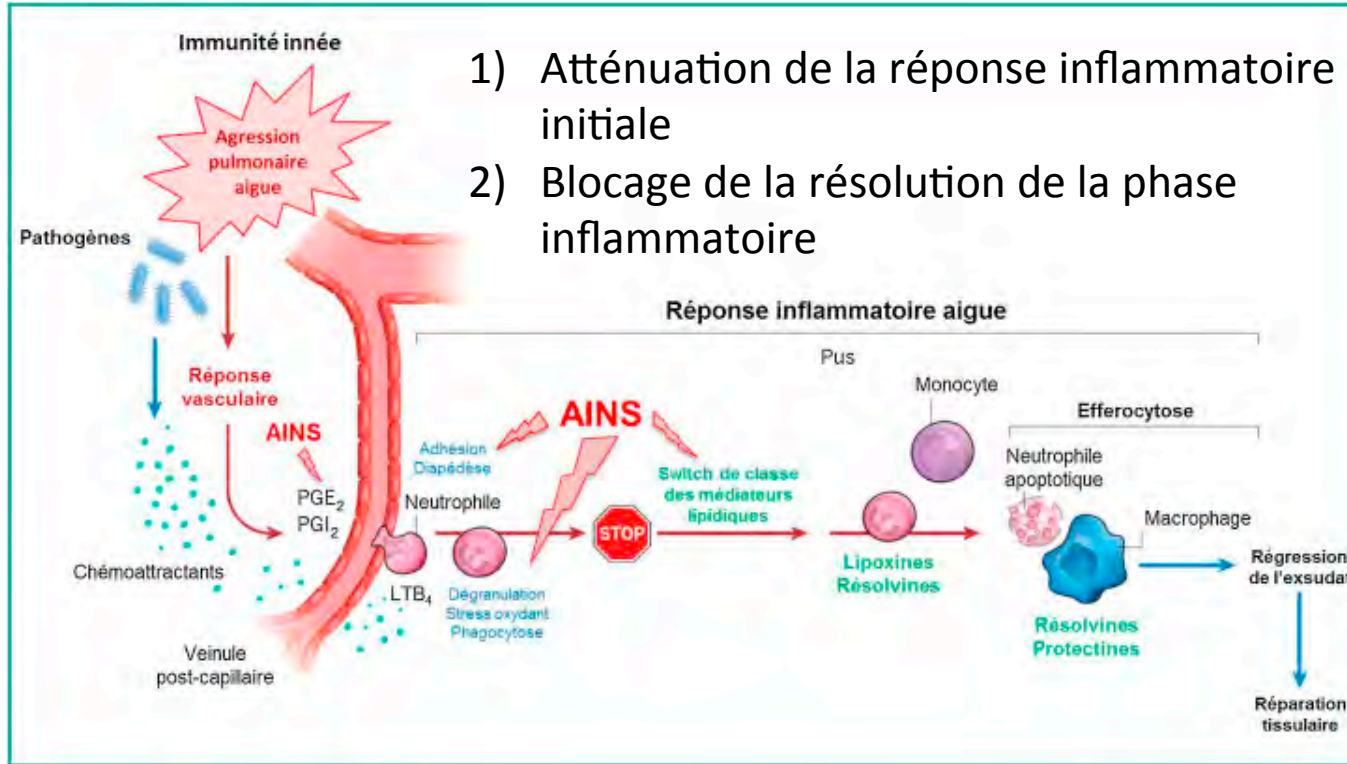
- Délai augmenté entre le débuts des symptômes et l'admission
  - + 1,2 jours                      Voiriot et al. Chest.2011; 139:387–394
  - + 2,4 jours                      Basille et al. Lung.2017;195:201-208
- Délai augmenté entre le début des symptômes et l'antibiothérapie
  - + 2,5 jours                      Messika et al. Journal of Critical Care.2014;29: 733–738
  - + 2,2 jours                      Basille et al. Lung.2017;195:201-208

## 2- Effet immunologique des AINS

- paracétamol ⇔ complications : pas de lien retrouvé  
Byington et al. CID.2002;34:434-40  
Basille et al. AJRCCM 2018;198:128–131

**=> Suggère un effet propre des AINS**

## 2- Effet immunologique des AINS



- 1) Atténuation de la réponse inflammatoire initiale
- 2) Blocage de la résolution de la phase inflammatoire

D'après Voiriot *et al.* RMR.2018;35:430-40



## 2- Effet immunologique des AINS

		All patients	Crude RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)
Pleuropulmonary complications (lung abscess and/or empyema)				
NSAID non-users		40,548	1 (referent)	1 (referent)
Older COX-2Is	Former users	2,944	1.34 [1.09 - 1.56]	1.36 [1.10 - 1.68]
	Current users	2,086	2.17 [1.78 - 2.65]	2.18 [1.78 - 2.66]
Non-selective NSAID	Former users	4,961	1.27 [1.07 - 1.51]	1.22 [1.03 - 1.45]
	Current users	3,545	2.21 [1.89 - 2.58]	2.11 [1.80 - 2.47]
Coxibs	Former users	831	1.06 [0.68 - 1.64]	1.30 [0.84 - 2.01]
	Current users	595	1.70 [1.13 - 2.55]	2.04 [1.37 - 3.04]
High-dose aspirin	Former users	2,693	0.67 [0.49 - 0.91]	0.88 [0.65 - 1.21]
	Current users	2,629	0.64 [0.46 - 0.88]	0.85 [0.61 - 1.18]

= Ibuprofène majoritairement



Données personnelles non publiées

# Quelle population?

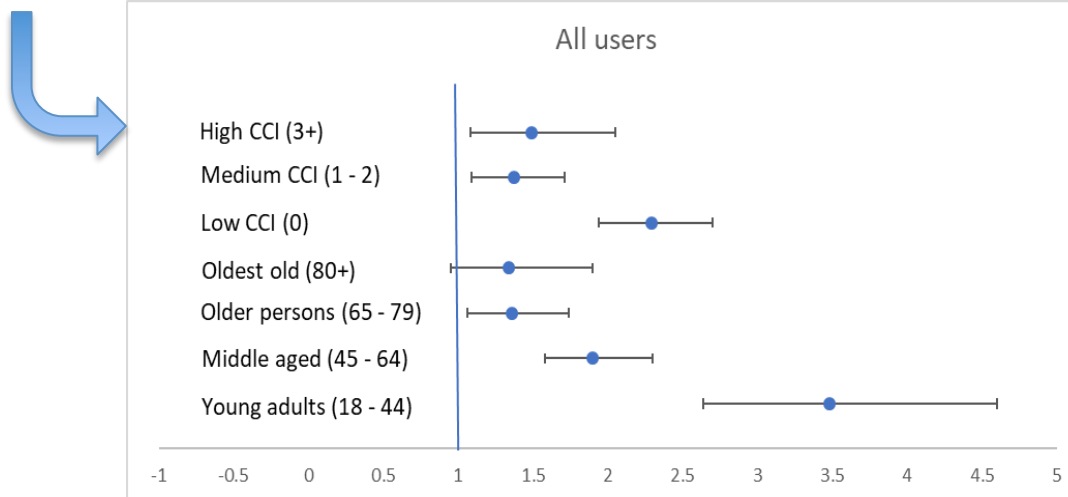
- Patients plus jeunes avec moins de comorbidités

Voiriot et al. Chest.2011; 139:387–394

Messika et al. Journal of Critical Care.2014;29: 733–738

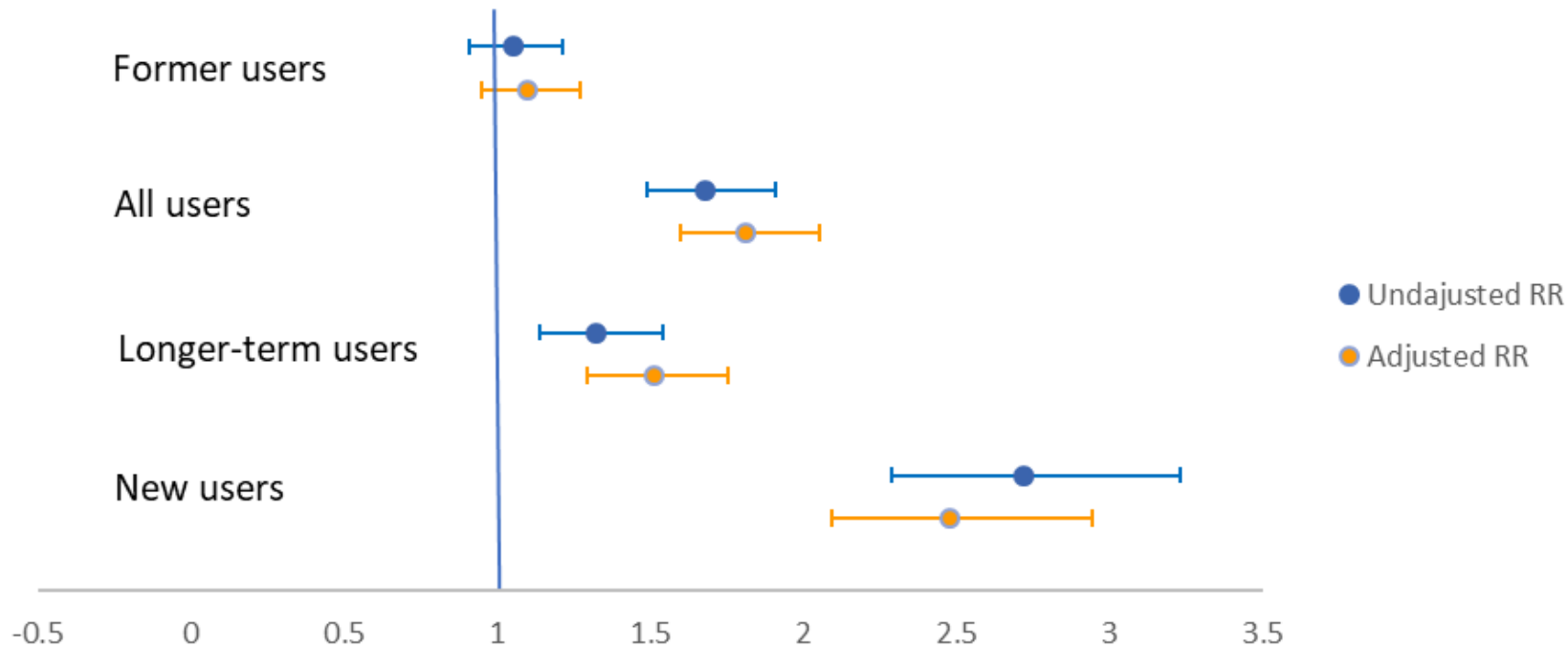
Basille et al. Lung.2017;195:201-208

Basille et al. AJRCCM 2018;198:128–131.



# Quelle population?

## Pleuropulmonary complications



D'après Basille *et al.* AJRCCM 2018;198:128–131.

# Conclusion

- Pas de bénéfice prouvé en dehors du traitement des symptômes
- Pas d'impact sur la mortalité
- **Probable facteur de risque de complication pleurale et/ou parenchymateuse**
  - Durée d'hospitalisation prolongée
  - Durée de traitement prolongée
  - En particulier :
    - population jeune et sans comorbidité / nouveaux utilisateurs

# MERCI DE VOTRE ATTENTION

