

## RAPPORT D'EXPERTISE

### INFECTIONS BACTERIENNES GRAVES A STREPTOCOQUE déclarées avec l'IBUPROFENE, le KETOPROFENE et le FENOPROFENE

Date d'ouverture de l'enquête	Aout 2002 puis Juin 2018
CRPV rapporteur	CRPV Tours – CRPV Marseille
Nom de l'expert rapporteur	Dr AP Jonville-Bera et Pr J Micallef
Autre(s) participant(s) du CRPV rapporteur- (nom et fonction dans le CRPV)	Dr T Soeiro, Praticien attaché, CRPV Marseille
CRPV Relecteur	CRPV d'Angers
Nom de l'expert relecteur	Dr D Bourneau-Martin
Nom des laboratoires	Ibuprofène : Arrow, B.Braun, Biogaran, Chemineau, Cristers, Ever Valinject, Evolpharm, GSK, Laboratoire des Réalisations Thérapeutiques ELERTE , Menarini, Opella, Pierre Fabre, Reckitt, Teva, UPSA, Uργο, Viatris, Zambon, Zentiva, Zydus Kétoprofène : Aguetant, Arrow, Benta, Biogaran, Cristers, EG, Etypharm, Medisol, Menarini, Sandoz, Sanofi, Sun, Teva, Viatris, Zentiva Fenoprofène : Sciencex
Date(s) de la ou des présentations précédente(s) en CTPV	25 mars 2003 17 mai 2016 26 mars 2019
Période couverte par le rapport	Du 01/01/2019 au 30/06/2023

## TABLE DES MATIERES

<b>Résumé</b> .....	4
<b>1. Historique</b> .....	7
<b>2. Cas marquants ayant motivé la mise à jour des données</b> .....	9
<b>3. Rappels sur les infections streptococciques</b> .....	10
<b>4. Données de pharmacovigilance</b> .....	12
<b>4.1. Méthodologie</b> .....	12
<b>4.1.1. Cas de Pharmacovigilance</b> .....	12
<b>4.1.2. Détection automatisée de signal</b> .....	13
<b>4.1.3. Données d'exposition</b> .....	13
<b>4.1.4. Données publiées</b> .....	13
<b>5. Résultats</b> .....	14
<b>5.1. Analyse des cas</b> .....	14
<b>5.1.1. Analyse des cas notifiés avec l'ibuprofène</b> .....	14
<b>5.1.2. Analyse des cas notifiés avec le kétoprofène</b> .....	18
<b>5.1.3. Analyse des cas notifiés avec le fénoprofène</b> .....	22
<b>5.1.4. Répartition annuelle des cas déclarés</b> .....	22
<b>5.2. Détection automatisée de signal</b> .....	22
<b>5.2.1. Base Française de Pharmacovigilance</b> .....	22
<b>5.2.2. Base Internationale de Pharmacovigilance</b> .....	25
<b>5.3. Avis des Sociétés Savantes en 2023</b> .....	25
<b>5.4. Données d'exposition</b> .....	28
<b>5.5. Données de la littérature sur le versant clinique</b> .....	29
<b>5.6. Données de la littérature sur le versant expérimental</b> .....	32
<b>6. Discussion</b> .....	38
<b>7. Conclusion</b> .....	42

## ABREVIATIONS

AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
aOR	Adjusted Odds Ratio
ATB	Antibiotique
ATCD	Antécédent
BNPV	Base Nationale de Pharmacovigilance
CHU	Centre hospitalier universitaire
CIVD	Coagulation intravasculaire disséminée
CPAM	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
CTPV	Comité Technique de Pharmacovigilance
DGS	Direction Générale de la Santé
DHBN	Dermohypodermite bactérienne nécrosante
DHBNN	Dermohypodermite bactérienne non nécrosante
EMA	European Medicines Agency
EPITT	European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool
FN	Fasciite nécrosante
GrIDIST	Groupe d'Infectiologie Cutanée et IST de la Société Française de Dermatologie
HAS	Haute Autorité de Santé
IBACoG	Infection Bactérienne Aigue Communautaire grave
IBACo	Infection Bactérienne Aigue Communautaire non grave
IC	Intervalle de confiance
IDWP	Infectious Diseases Working Party
IISA	Infection invasive à streptocoque A
IISGA	Infections invasives à streptocoques du groupe A
IPTM	Infection de la peau et des tissus mous
NEJM	New England Journal of Medicine
OR	Odds ratio
ORL	Otorhinolaryngologie
PDCO	Paediatric Committee
PTH	Prothèse totale de hanche
PV	Pharmacovigilance
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
SBHA	Streptocoque bêta-hémolytique du groupe A
SCT	Syndrome de choc toxique
SCTS	Syndrome de choc toxique streptococcique
SFAR	Société Française d'Anesthésie et réanimation
SFD	Société Française de Dermatologie
SFORL	Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou
SFP	Société Française de Pédiatrie
SGA	Streptocoque du groupe A
SGB	Streptocoque du groupe B
SNC	Système nerveux central
SPILF	Société Française de Pathologie Infectieuse de Langue Française
SPLF	Société de Pneumologie de Langue Française
SRLF	Société de Réanimation de Langue Française
RAA	Rhumatisme articulaire aigu

## Résumé

### Introduction

En 2019, le 3ème rapport de pharmacovigilance sur le risque majoré d'infection grave avec les AINS utilisés dans la fièvre et la douleur non rhumatologique avait conclu que les cas rapportés associés aux données pharmacoépidémiologiques étaient en faveur du rôle aggravant de l'ibuprofène (et probablement du kétoprofène) dans certaines infections bactériennes débutantes cutanées ou pulmonaires à *streptocoque pyogenes* ou à *pneumocoque*, ce qui avait conduit à un signal européen (EPITT 19415). Le PRAC a alors demandé (avril 2020) une mise à jour de l'information produit des spécialités à base d'ibuprofène et de kétoprofène précisant seulement qu'ils pouvaient masquer les signes d'infection et retarder la prise en charge pouvant entraîner l'aggravation d'une infection. L'ANSM a alors réalisé plusieurs actions et communications en 2019 (point d'information et retrait des spécialités à base d'ibuprofène de la liste des médicaments à médication officinale, suppression de la mise à disposition en accès direct en officine) et en 2020 (communication sur les modifications de l'information produit suite aux conclusions du PRAC). En avril 2023, 4 cas pédiatriques dont 3 décès d'infection grave à streptocoque A avec prise d'ibuprofène dans les 48h précédentes, ont conduit l'ANSM à faire une nouvelle communication et une mise à jour de l'enquête de pharmacovigilance a été décidée, en la ciblant sur le risque d'aggravation des infections streptococciques (streptocoques A et B, pneumocoque), germes pour lequel les arguments (physiopathologie et études animales) sont les plus contributifs.

L'objectif de ce nouveau rapport est de refaire le point sur le rôle favorisant de la prise d'ibuprofène, de kétoprofène ou de fénoparfène pour la fièvre ou la douleur dans l'aggravation des infections streptococciques par une analyse multisource et pluridisciplinaire des données disponibles en 2023.

### Matériel et méthodes

Tous les cas graves déclarés aux CRPV entre le 01/01/2019 et le 30/06/2023 où l'ibuprofène, le kétoprofène ou le fénoparfène étaient imputés suspects ont été analysés afin d'identifier les cas d'infection bactérienne et de les classer, en fonction du germe en cause, en infection streptococcique ou non. Seuls les cas d'infection invasive streptococcique ont été retenus et classés en cas « certain », « probable » ou « possible ». Ont été également pris en compte, les résultats de la détection automatisée de signal dans la BNPV, Eudravigilance et Vigilyze. Les données d'exposition ont été évaluées à partir d'Open Medic et les données de ventes fournies par l'ANSM. L'analyse de la littérature a pris en compte les études expérimentales in vitro et in vivo évaluant le rôle aggravant des AINS dans les infections bactériennes et les études pharmacoépidémiologiques (recherche systématique sur PubMed sur la période 2019-2023).

### Principaux résultats et discussion

Pour l'ibuprofène, 162 cas d'infection bactérienne ont été retenus (21% de la totalité des cas), dont 65 cas d'infection streptococcique qui étaient 63 fois invasives (58 certaines, 2 possibles et 3 probables) concernant 12 enfants (19%) (âge médian 4 ans) et 51 adultes (81%) (âge médian 44 ans). Parmi eux, 9 (14%) sont décédés (5 enfants et 4 jeunes adultes), pour 24 (38%) le pronostic vital a été engagé et 3 (5%) gardent des séquelles. Il s'agissait de 24 cas (38%) de sepsis sévère, choc septique, choc toxique ou défaillance multiviscérale, de 13 (20%) pleuro-pneumopathies ou pneumopathies, de 7 (11%) méningites ou méningoencéphalites, de 5 (8%) dermo-hypodermes nécrosantes et de 14 (21%) autres cas d'infection invasive. Les streptocoques les plus fréquemment en cause étaient : *pyogenes* (46%), *pneumoniae* (29%) et *intermedius* (11%). Les 24 cas de sepsis sévère, choc septique, choc toxique ou de défaillance multiviscérale sont survenus chez 6 enfants (25%) et 18 adultes (75%), dont 8 (33%) sont décédés (5 enfants et 3 adultes). Pour 3 patients, il s'agissait d'un tableau de choc/sepsis d'emblée sans foyer infectieux individualisé. Pour les 22 cas où le germe était identifié, il s'agissait d'un *streptococcus pyogenes* (73%), *pneumoniae* (14%) ou non spécifié (14%). L'indication était essentiellement un sd grippal (26%) ou une infection ORL (21%). L'ibuprofène a été pris en automédication par 23 (43%) patients, et prescrit chez 31 (57%) dont 7 fois (23%) associé à une antibiothérapie. La durée médiane de traitement était de 3 jours (ext : 1-15j). Un facteur de risque d'infection invasive à streptocoque était noté chez 12 (18%) patients.



Pour le kétoprofène, 54 cas d'infection bactérienne ont été retenus (8% de la totalité des cas), dont 17 cas d'infection streptococcique, qui étaient 16 fois invasives (14 certaines, 1 possible et 1 probable). Les 16 infections invasives concernaient 16 adultes (100%) (âge médian 46.5 ans). Parmi eux, 3 (18%) sont décédés, pour 3 (18%) le pronostic vital a été engagé et 1 (6%) garde des séquelles. Il s'agissait de 8 cas (50%) de sepsis sévère, choc septique, choc toxinique ou de défaillance multiviscérale, de 2 (12%) pleuro-pneumopathies ou pneumopathies, de 2 (12%) abcès cérébral ou empyème et de 4 (2%) autres cas d'infection invasive. Les streptocoques les plus fréquemment en cause étaient : *pyogenes* (40%), *intermedius* (20%) et *constellatus* (20%). Dans les 8 cas de sepsis sévère, choc septique, choc toxinique ou défaillance multiviscérale, il s'agissait le plus souvent d'un *streptococcus pyogenes* (75%) et 3 (37%) patients sont décédés. En dehors des traitements chronique ou intermittent (25%), l'indication était essentiellement une douleur post-traumatique (19%), pariétale ou articulaire (19%). Le kétoprofène a été pris en automédication par 3 (25%) patients, et prescrit chez 9 (75%). Dans la mesure où l'indication n'était jamais une pathologie fébrile, aucun des patients n'a eu d'antibiothérapie associée. La durée médiane de traitement était de 3 jours (ext : 1-7 j). Un facteur de risque d'infection invasive à streptocoque était noté chez 3 (19%) patients.

Aucun cas n'a été déclaré avec le fénoparfène commercialisé depuis peu.

L'analyse de la littérature a retrouvé des travaux expérimentaux *in vitro* et *in vivo* montrant qu'une lésion musculaire (traumatisme mineur non pénétrant, sans porte d'entrée) entraînait la production de vimentine (protéine du cytosquelette) qui agit comme médiateur de l'adhésion locale des streptocoques. (Bryant et al, 2006 ; Hamilton et al, 2008 ; Bryant et al, 2015). D'autres études dont des récentes sont également en faveur du rôle fonctionnel de la vimentine dans la diffusion des streptocoques (Pan Z et al, 2022 ; Manzer et al 2022 ; Meng Y et al, 2022 ; Icenogle et al, Chem. 2012 ; Beninati et al, 2019 ; Meng et al, 2023). Or lors de l'administration d'AINS, ce phénomène d'expression de la vimentine est amplifié (Hamilton et al, 2008 ; Hamilton et al, 2014 ; Bryant et al 2015) ce qui constitue un rôle direct des AINS, sur la prolifération des streptocoques via ce mécanisme. Dans l'étude de Hamilton réalisée sur des rats, tous les AINS non sélectifs (dont ibuprofène) accéléraient la mortalité et ont réduit l'efficacité des antibiotiques.

**Le premier constat de ce rapport est que les infections et complications d'infections bactériennes représentent une part très importante des effets indésirables graves déclarés avec l'ibuprofène.**

**Le second constat est, l'augmentation des cas d'infection grave à streptocoque sur une période de temps plus courte (4,5 ans)**

**Le troisième constat concerne la sévérité des cas avec 3 points à souligner :**

**i) un nombre plus élevé, compte tenu de la période plus courte (4,5 ans), de formes très sévères**

**ii) une surreprésentation très importante des formes sévères puisque 37% des cas d'infection invasive à streptocoques déclarés avec l'ibuprofène et 50% des cas déclarés avec le kétoprofène, sont des chocs septiques, sepsis sévères, chocs toxiques ou défaillances multiviscérales.**

**iii) une mortalité totale élevée (17 %), en particulier en pédiatrie où elle est de 41 % (5 sur 12)**

**Enfin il y a est une évolution du motif de prise de l'ibuprofène entre les 2 rapports avec une augmentation de la proportion de l'utilisation pour grippe ou un syndrome grippal (qui passe de 14% à 26%) et pour infection ORL/odynophagie (qui passe de 17% à 21%) d'autant que la littérature scientifique sur les associations entre virus et surinfections bactériennes est de plus en plus abondante (De Gier et al, 2019 ; Herrera et al, 2016 ; Okamoto et al 2003 ; Herrera et al, 2023 ; Paget et al, 2019 ; Sencio et al, 2020).**

## Conclusions

1-Les données de ce rapport actualisé sur les infections streptococciques aggravées par la prise ponctuelle d'AINS pour fièvre et/ou douleurs **sont particulièrement préoccupantes, par la sévérité des tableaux cliniques, par leur nombre et par le type de population touchée (pédiatrie et jeunes adultes sans facteur de risque), a fortiori** dans un contexte de diminution des ventes

2- Les données expérimentales particulièrement solides soulignent **le risque intrinsèque lié à un effet propre des AINS sur l'amplification de la diffusion des streptocoques.**

3- Les infections invasives à *streptocoque pyogenes* sont **un réel problème de santé publique**, et tout facteur de risque potentiel d'aggravation doit être pris en compte. **Une part de ces infections graves**

**est probablement évitable**, car dans ce rapport figurent 2 décès avec FDR (scarlatine et varicelle récente) et plusieurs cas graves de pleuropneumopathies où l'ibuprofène est associé à un antibiotique.

4- Dans un contexte de recrudescence réelle des infections invasives à streptocoques A dans les pays industrialisés et notamment en Europe (dont la France), **la délivrance et la prescription d'ibuprofène, de kétoprofène et de fénoprophène pour la fièvre et/ou douleur non rhumatologique est donc une pratique particulièrement à risque, même sur une courte durée, et même associés à un antibiotique.**

5- La grippe et le syndrome grippal regroupant presque 1/3 des indications dans les cas graves avec l'ibuprofène amène également à ne pas banaliser ce contexte d'utilisation et, bien au contraire, à sensibiliser les prescripteurs et les patients sur les risques de l'utilisation dans cette situation, ce d'autant que de nombreuses études portent sur des surinfections bactériennes post grippales par streptococque particulièrement sévères avec des mécanismes explicatifs solides.

Basé sur les cas graves récents, les données épidémiologiques, les études expérimentales et de pharmacoépidémiologie, ce rapport de pharmacovigilance sur les infections streptococciques graves rapportées avec l'utilisation des AINS\* indiqués dans la fièvre et/ou la douleur non rhumatologique (\*ibuprofène, kétoprofène, fénoprophène) confirme :

- qu'il persiste une automédication et une délivrance de ces AINS dans des indications à fort risque d'infection streptococcique (infections ORL, cutanées), leur modalité d'accès leur conférant, à tort, une image positive et sans risque
- que les professionnels de santé ne sont pas suffisamment sensibilisés aux effets spécifiques et directs des AINS sur les différents streptocoques (ce qui inclue le pneumocoque). Cette sensibilisation est d'autant importante que la prise en charge des angines bactériennes sera possible en officine.
- que la grippe et le syndrome grippal constituent une situation à risque supplémentaire de complications streptococciques graves en cas d'utilisation d'un AINS\*
- que lors de la prescription d'un antibiotique, l'association à un AINS\* pour prendre en charge la fièvre ou la douleur, est une pratique fréquente alors que, même pour une durée courte, elle majore le risque d'évolution vers une infection streptococcique plus grave
- qu'il ne s'agit pas tant d'un risque de masquage de l'infection par l'AINS\*, mais d'un risque lié à l'effet propre de ces AINS favorisant la dissémination des infections streptococciques

En termes d'analyse de risque et de suites à donner pour le suivi national de PV :

- Risque sévère et force du signal élevée, soit le plus haut sur les 2 valences (risque et force)
- La surveillance de ce risque par le CRPV de Tours et le CRPV de Marseille est toujours nécessaire

## 1. Historique

En 2002, la première enquête de pharmacovigilance sur le risque d'infection de la peau et des tissus mous associé aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés en pédiatrie lors d'une varicelle (réalisée par les CRPV d'Angers et Tours) avait conclu qu'en raison des nombreux facteurs de confusion, de la diversité des infections et de l'impossibilité de prendre en compte l'évolution naturelle de l'infection, il était impossible d'estimer le lien entre la prise d'un AINS et l'évolution sévère d'une infection bactérienne cutanée. En revanche, les études pharmacoépidémiologiques américaines disponibles à l'époque (alerte aux USA sur ce risque) avaient permis de conclure qu'en présence d'une surinfection cutanée de la varicelle, la prise d'ibuprofène pouvait favoriser la survenue d'une fasciite nécrosante. Le 25 mars 2003 la Commission nationale de pharmacovigilance avait conclu : *« Il semble donc raisonnable de fortement déconseiller les AINS au cours de varicelle chez l'enfant et d'ajouter à la rubrique 4.4, pour les AINS ayant une indication pédiatrique, « La varicelle peut, exceptionnellement, se compliquer d'infection cutanée et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces complications infectieuses ne peut être totalement écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation d'ibuprofène en cas de varicelle » et à la rubrique 4.8 « exceptionnellement, au cours de la varicelle, survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. »*. En juillet 2004, le RCP des 5 spécialités d'AINS indiqués chez l'enfant (< 15 ans) dans le traitement de la fièvre et/ou de la douleur (ibuprofène, kétoprofène, acide méfénamique, acide niflumique et acide tiaprofénique) a été implémenté et un communiqué de presse a été diffusé aux professionnels de santé indiquant que l'utilisation d'AINS dans le traitement de la fièvre et/ou de la douleur, n'était pas recommandée chez l'enfant atteint de varicelle.

En 2015, la présentation de nouveaux cas marquants relatifs à la survenue d'une infection bactérienne grave, quelquefois d'évolution fatale, chez un patient ayant pris un AINS pour une fièvre ou une douleur secondaires à une infection bactérienne débutante a conduit l'ANSM à demander un nouveau point. Ce nouveau point (présenté au CTPV du 17 mai 2016) a synthétisé 22 décès (16 adultes et 6 enfants) survenus au décours de la prise d'un AINS (21 ibuprofène et 1 kétoprofène) pour fièvre ou douleur constituant les 1er signes d'une infection. Pour 2 des 6 enfants le motif était une varicelle fébrile et dans 11 cas, il s'agissait d'une infection à *streptocoque bêta-hémolytique du groupe A* (SBHA). L'analyse des études épidémiologiques publiées avait conduit les experts à conclure que *« 3 faits nouveaux ont été mis en exergue depuis le rapport de 2002 : 1/ même si les infections cutanées restent les plus fréquentes, les infections pulmonaires et pleuropulmonaires sont très représentées tant chez l'enfant que chez l'adulte, 2/il existe chez l'adulte un nombre important de notifications d'infections graves, en particuliers cutanées, survenues au décours de la prise d'un AINS pour fièvre et/ou douleur non rhumatologique, cette complication n'est donc pas l'apanage de la varicelle chez l'enfant, 3/ depuis 2002, on dénombre 1 à 2 décès notifiés par an (enfants et adultes jeunes) chez des patients sans facteur de risque. Les études épidémiologiques réalisées depuis 2002 tendent à montrer que les AINS majorent le risque de survenue d'infection de la peau et des tissus mous (IPTM) bactérienne chez l'adulte en cas de zona, d'infection invasive à streptocoque A (IISA) chez l'enfant, et de complications suppuratives pleuropulmonaires en cas de pneumonie communautaire chez l'adulte et chez l'enfant. Elles confirment le risque chez l'enfant en cas de varicelle. Les études expérimentales corroborent les résultats des études épidémiologiques ayant évalué le risque d'IPTM ou d'IISA. »*

Les rapporteurs avaient proposé de : - contre indiquer les AINS indiqués dans la fièvre et/ou la douleur non rhumatologique chez l'enfant au cours de la varicelle ; - de modifier les RCP des AINS possédant une indication dans la fièvre et/ou la douleur non rhumatologique chez adulte et chez enfant (paragraphe 4.4 et 4.8) afin d'y intégrer le risque de complications bactériennes sévères en particulier cutanées, des tissus mous ou pulmonaires chez l'adulte et l'enfant ; - de diffuser une lettre aux prescripteurs et aux pharmaciens, les informant du risque de complication bactérienne sévère en particulier cutanée, des tissus mous ou pulmonaire chez l'adulte et l'enfant en cas de prise d'AINS lors d'une infection bactérienne débutante (qui pourrait spécifier que le risque de complication est majeur lorsqu'une infection streptocoque A (pathologie cutanée, angine, ...) ou à pneumocoque (pneumopathie, toux fébrile,...) est possible ou suspectée ; - d'informer les patients et les parents (car

ces médicaments sont en vente libre) ; - de transmettre ce rapport à la HAS (Haute Autorité de Santé) afin que les données soient prises en compte dans les recommandations 2016 pour la prise en charge de la douleur chez l'enfant ; - et d'éventuellement lister l'ibuprofène. Le Comité technique de pharmacovigilance (CTPV du 17 mai 2016) a voté à l'unanimité moins une voix la proposition de libellé du RCP proposée par les rapporteurs, ainsi que la lettre aux professionnels de santé. La suppression de la dose d'exonération de l'ibuprofène a été votée, 7 voix pour, 4 contre et 15 abstentions. L'ANSM a pris note des conclusions des rapporteurs et du CTPV, qui seront intégrées dans le cadre d'un plan d'action plus large sur le risque infectieux associé aux AINS. Ce plan d'action a débuté par une demande d'information aux autres États Membres européens et une consultation des sociétés savantes susceptibles de compléter les informations sur ce risque (automne 2016).

En février 2018, 2 cas marquants transmis par le CRPV de Marseille (MA20180420 et MA20180416) concernant 2 cas d'empyème cérébral chez des adolescents de 13 et 15 ans ayant pris de l'ibuprofène pour une otite moyenne aigue et une sinusite ont conduit à réactiver cette enquête (pour faire un 3<sup>ème</sup> rapport), l'objectif étant de construire un signal qui sera évalué dans le cadre européen, avant d'envisager les mesures nationales possibles, en lien avec l'ensemble des acteurs concernés.

Le 3<sup>ème</sup> rapport, présenté au CTPV de mars 2019, portait sur les cas graves d'infection déclarés aux CRPV jusqu'au 31/12/2018 avec l'ibuprofène ou le kétoprofène (excluant les immunodéprimés) (cf Annexes 1 et 2). L'analyse des 844 cas (639 ibuprofène et 205 kétoprofène) avait permis de retenir :

- **124 cas de pleuro-pneumopathies graves** (113 ibuprofène et 11 kétoprofène),
- **158 cas d'infections graves de la peau et des tissus mous** (131 ibuprofène et 27 kétoprofène),
- **44 cas de sepsis sévère** (38 ibuprofène et 6 kétoprofène),
- **35 cas de complications infectieuses graves à distance du site de l'infection ORL** (34 ibuprofène et 1 kétoprofène)
- **27 cas d'infection grave du SNC** (23 ibuprofène et 4 kétoprofène).

Avec l'ibuprofène et le kétoprofène, la détection de signal était positive pour plusieurs types d'infections en France, en Europe et dans la base internationale. Les données expérimentales concouraient à la genèse de 3 phénomènes impliquant les AINS : Une abolition des symptômes évocateurs de l'inflammation (fièvre, douleur, œdème) par les AINS ; Leurs effets immunomodulateurs qui favoriseraient l'extension de l'infection, en particulier à *S. Pyogenes* en dépit de l'administration d'une antibiothérapie adaptée ; un effet direct (en particulier de l'ibuprofène) qui favorise l'extension de l'infection à streptocoques notamment en altérant la régénération musculaire ce qui augmente l'expression de la vimentine, protéine agissant comme médiateur de l'adhésion des streptocoques, facilitant ainsi la prolifération bactérienne.

Les données expérimentales in vivo (dans des modèles animaux) montraient qu'en présence d'une infection à *Streptocoque Pyogenes*, l'administration d'ibuprofène augmentait la sévérité des infections nécrosantes, diminuait ou retardait l'efficacité de l'antibiothérapie associée et augmentait le taux de mortalité.

Six sociétés savantes interrogées se disaient concernées par cette problématique, 3 (SPFL, SFP et SFORL) y travaillaient et 2 estimaient qu'il s'agit d'un problème majeur de santé publique (Avis en annexe du rapport).

Les données de ce rapport d'enquête et les conclusions des CRPV ont été présentées lors du CTPV de mars 2019 et notre conclusion était : « **les cas rapportés conjugués aux données pharmacoépidémiologiques (études et détection automatisée du signal) sont en faveur du rôle aggravant de l'ibuprofène (et probablement du kétoprofène) pris pour la fièvre ou la douleur dans certaines infections bactériennes débutantes cutanées ou pulmonaires, si le germe en cause est un streptocoque pyogenes ou un pneumocoque, puisqu'il augmente le risque de complication bactérienne grave probablement en favorisant la croissance bactérienne et en diminuant l'efficacité de l'antibiothérapie. Les études expérimentales récentes permettent de réfuter l'hypothèse d'un biais protopathique et sont en faveur d'un lien** ».

A l'issue de la présentation de ces résultats et conclusions, un signal européen (EPITT 19415) a été transmis à l'EMA en avril 2019, portant sur le risque d'aggravation d'une infection dans le contexte de l'utilisation de produits à base d'ibuprofène ou de kétoprofène. Au terme de l'évaluation des données revues dans le cadre de cette procédure (incluant le rapport d'expertise des CRPV) et de l'avis du PDCO et IDWP, il a été conclu par le PRAC (avril 2020) que :

- la prise d'ibuprofène ou de kétoprofène (hors voie topique) peut entraîner, lors de certaines infections, un masquage des symptômes comme la fièvre ou la douleur, conduisant à un retard de prise en charge du patient avec pour conséquence un risque de complications de l'infection. Le PRAC a également conclu que ce risque a été observé pour des infections bactériennes dans un contexte de varicelle et de pneumonie ;
- une mise à jour de l'information produit (pour les spécialités hors usage topique à base d'ibuprofène et de kétoprofène) pour préciser que l'ibuprofène ou le kétoprofène pouvait masquer les signes d'infection et retarder la prise en charge pouvant entraîner l'aggravation d'une infection.

Au niveau national, plusieurs actions et communications ont été effectuées (cf Annexes p 51):

- Avril 2019 : point d'information pour communiquer les résultats et conclusions du rapport d'expertise des CRPV, informer du lancement d'un signal européen et rappeler les règles de bon usage des AINS notamment en cas de varicelle ;
- Décembre 2019 : retrait des spécialités à base d'ibuprofène de la liste des médicaments à médication officinale, suppression de la mise à disposition en accès direct en officine ;
- Mai 2020 : mise à jour du point d'information suite aux conclusions du PRAC concernant le signal EPITT : communication sur les modifications de l'information produit adoptées pour les produits à base d'ibuprofène et de kétoprofène ;
- Avril 2023 : communication et rappel du bon usage des AINS suite à plusieurs cas de complications infectieuses d'issue parfois fatale chez des adultes et des enfants dans un contexte de recrudescence des infections invasives à streptocoques A.

En avril 2023, plusieurs cas de complications graves d'infection dans un contexte de prise d'AINS (ibuprofène, aspirine) ont été rapportés par les CRPV de Cochin, Caen, Nantes et Marseille. Parmi ces cas, 4 cas pédiatriques dont 3 décès (cas marquants) d'infection grave à streptocoque A sont rapportés avec exposition à l'ibuprofène dans les 48h précédant l'aggravation. L'un d'entre eux rapporte une prescription d'ibuprofène dans un contexte de scarlatine, alors qu'il s'agit d'une infection streptococcique.

Dans ce contexte, une mise à jour de l'enquête de PV a été proposée, portant sur la revue des données en lien avec le risque d'aggravation d'infections streptococciques (streptocoques A et B, pneumocoque), germes pour lequel les arguments (physiopathologie et études animales) sont les plus contributifs, pour les AINS indiqués dans la fièvre et/ou les douleurs non en lien avec des pathologies rhumatologiques (ibuprofène, kétoprofène, fénoparfène).

L'objectif de ce nouveau rapport est donc de refaire le point sur le rôle favorisant de la prise d'ibuprofène, de kétoprofène ou de fénoparfène pour la fièvre ou la douleur dans l'aggravation des infections streptococciques par une analyse multisource et pluridisciplinaire des données disponibles en 2023.

## **2. Cas marquants ayant motivé la mise à jour des données**

Depuis janvier 2019 : 18 cas marquants (dont 3 clusters) provenant de 11 régions différentes concernant une infection bactérienne grave en lien avec un traitement par ibuprofène (10) ou kétoprofène (2) per os ont été transmis par les CRPV à l'ANSM. Il s'agit de 18 patients avec infection grave, dont 11 en lien avec un streptocoque. Parmi ces 18 cas d'infection grave, 7 ont été compliqués de décès (dont 5/7 en lien avec un streptocoque). Il s'agit de 12 adultes et 6 enfants.

- Décès secondaire à une pneumonie nécrosante staphylococcique chez un patient de 48 ans traité par ibuprofène pour un syndrome grippal
- Décès secondaire à SDRA sur pneumopathie grippale bilatérale compliquée d'un choc septique avec défaillance multiviscérale sur surinfection à staphylocoque auréus multirésistant chez une femme de 29 ans traitée par ibuprofène pour un syndrome grippal
- Sepsis à *Streptococcus pyogenes* chez un homme de 79 ans traité par ibuprofène pour rhinopharyngite
- Syndrome de Lemierre (septicémie à *Fusobacterium necrophorum*) avec thromboses multiples et embolies septiques chez une enfant de 5 ans traitée par ibuprofène pour un syndrome grippal
- Abscessus péri-amygdalien chez une enfant de 7 ans traitée par Ibuprofène pour odynophagie fébrile
- Décès sur sepsis sur endocardite et péricardite à *Streptococcus pyogenes* chez une enfant de 4 ans traitée par ibuprofène pour un syndrome grippal (varicelle 15 jours avant)
- Décès secondaire à un choc toxinique à *Streptococcus pyogenes* compliqué de CIVD et de choc cardiogénique sur grippe chez une enfant de 13 ans traitée par ibuprofène pour fièvre
- Empyème cérébral à *Streptococcus* sur sinusite maxillaire chez une femme de 17 ans traitée par ibuprofène pour céphalées post traumatiques
- Choc septique sur médiastinite avec cellulite cervicale chez une femme de 51 ans traitée par ibuprofène pour odynophagie fébrile
- Phlegmon périamygdalien chez un homme de 16 ans traité par kétoprofène pour une lésion tendineuse
- Décès secondaire à une défaillance multiviscérale sur abscessus pulmonaire bilatéral à *Streptococcus A* chez un homme de 60 ans exposé au kétoprofène pour une lombalgie
- Décès secondaire à une défaillance multiviscérale compliquant un sepsis à *Streptococcus pyogenes* chez un enfant de 3 ans traité par ibuprofène et amoxicilline pour une scarlatine
- Méningite à *Streptococcus pyogenes* et thrombophlébite cérébrale compliquant une mastoïdite chez un adolescent de 15 ans ayant pris de l'ibuprofène pour odynophagie et otalgie
- Pneumopathie hypoxémiant sévère compliquant une grippe chez un patient de 28 ans traité par ibuprofène et amoxicilline pour une toux fébrile
- Défaillance multiviscérale (hémodynamique, respiratoire, rénale, hématologique) et CIVD avec nécrose des extrémités compliquant un choc septique sur bactériémie à *Streptococcus pyogenes* chez une patiente de 34 ans traitée par ibuprofène pour odynophagie et otalgie fébrile.
- Coma sur méningite à *pneumocoque* chez un patient de 54 ans ayant pris de l'ibuprofène pour un syndrome grippal.
- Décès compliquant une méningo-encéphalite à *pneumocoque* foudroyante chez un patient de 47 ans ayant pris de l'ibuprofène pour otalgie.
- Pleuropneumopathie à *Streptococcus constellatus* et *Haemophilus parainfluenzae* chez un patient de 51 ans ayant pris Ibuprofène et kétoprofène pour douleur pariétale.

### 3. Rappels sur infections streptococciques

Le streptocoque  $\beta$ -hémolytique du groupe A (ou *Streptococcus pyogenes* - SP), est un pathogène strictement humain. Pour une même souche infectant plusieurs individus, les signes cliniques peuvent aller du simple portage pharyngé asymptomatique jusqu'à des infections aiguës sévères rapidement mortelles. La classification des streptocoques figure en annexe 1.

#### 3.1. Données cliniques

Les pathologies associées au streptocoque sont classiquement divisées en trois catégories :

**A- les infections bénignes** (ou non invasives) : angine, infections cutanéomuqueuses (impétigo, abcès cutanés bénins...), ....

**B- les pathologies post-streptococciques** : RAA et glomérulonéphrite aiguë.

**C- les infections invasives**, qui sont rares (3.1/100 000) mais particulièrement sévères résultant d'une extension du foyer infectieux par contiguïté (infections pleuro-pulmonaires), d'une bactériémie avec formation d'un foyer secondaire (infections ostéo-articulaires) ou de l'ensemencement d'une effraction cutanée (plaie ou lésion de varicelle) avec pénétration du germe dans les tissus sous-cutanés (dermohypodermite nécrosante). Les infections invasives (SCTS, dermo-hypodermites nécrosantes et FN) prédominent nettement chez l'adulte plutôt âgé et sont grevées d'un taux de mortalité élevé (10 à 40 %). L'enfant est moins exposé aux infections invasives sévères, sauf avant l'âge de 5 ans avec une prédominance d'atteintes ostéo-articulaires et pleuro-pulmonaires.

**C1-Infection invasive de la peau et des parties molles ou dermohypodermites bactériennes:**

- la **dermohypodermite bactérienne nécrosante (DHBN)** avec atteinte du derme et de l'hypoderme, qui est une urgence médico-chirurgicale nécessitant une prise en charge en réanimation. Le terme de «cellulite» est employé pour des pathologies très diverses et ne doit pas être utilisé car trop imprécis.

-la **fasciite nécrosante (FN)** avec atteinte de l'aponévrose superficielle et des fascias profonds intermusculaires. Elle est le plus souvent associée à une DHBN et quelques fois à une atteinte prédominante du muscle (myonécrose bactérienne ou myosite bactérienne). La porte d'entrée des DHBN-FN, retrouvée dans 60 à 80% des cas, est une effraction cutanée à type de plaie, traumatisme, ulcère, escarre, abcès, pied diabétique, piqûre d'insecte, injection, intervention chirurgicale, ... La localisation aux membres inférieurs est la plus fréquente mais toutes les localisations sont possibles. On distingue 2 localisations particulières:-la DHBN périnéale (gangrène de Fournier) et la DHBN cervico-faciale. Les DHBN cervico-faciales ont le plus souvent une origine dentaire (abcès, extractions dentaires), plus rarement une infection amygdalienne ou des glandes salivaires. Des facteurs de risque sont identifiés dans près de 80% des cas : âge, diabète, artérite, insuffisance veineuse, lymphœdème chronique, insuffisance rénale chronique, cirrhose hépatique, alcoolisme, immunodépression, cancer, obésité. L'incubation est courte, de 6 à 72 heures, peu symptomatique et le début est brutal marqué par des signes généraux: fièvre élevée, frissons et surtout des signes locaux: un placard inflammatoire érythémateux, œdémateux, douloureux et chaud. La DHBN se caractérise par une évolution rapidement défavorable avec une intensité croissante de la douleur, une extension en quelques heures des lésions cutanées, l'aggravation marquée de l'état général et apparition de signes de sepsis sévère. L'examen peut mettre en évidence des signes locaux évoquant une nécrose tissulaire (taches cyaniques, bulles séro-hématiques, ...) et une crépitation locale. La mortalité des DHBN-FN est comprise entre 20 et 40%. Le pronostic dépend de la précocité du diagnostic et de la prise en charge, de l'âge, de la gravité à l'admission et des comorbidités. Pour les DHBN cervico-faciale, l'atteinte médiastinale est un facteur pronostique péjoratif. Les séquelles fonctionnelles sont souvent importantes (amputations).

**C2-Infection invasive pleuropulmonaire.** Streptococcus pneumoniae est le premier agent responsable des formes graves de pneumopathies hospitalisées (un tiers à deux tiers d'entre elles). La pneumonie à pneumocoque revêt une particulière gravité chez la personne âgée, l'alcoolique ou en cas de déficit immunitaire (hypogammaglobulinémie, splénectomie et hyposplénie, cirrhose hépatique, transplantation, néoplasie en cours de traitement, infection par le VIH).

**C3-Infection invasive du SNC.** Il s'agit de méningite, de méningoencéphalite, d'abcès cérébral (collection suppurée développée au sein du parenchyme cérébral) ou d'empyème intracrânien (collection suppurée développée dans l'espace sous-dural ou dans l'espace extra-dural). Les empyèmes sont rares, toujours liés à une infection de voisinage des cavités aériennes (sinus, oreilles). L'abcès du cerveau est peu fréquent, secondaire à une pathologie infectieuse de l'oreille, une infection des sinus, de la face ou bucco-dentaire.

**C4-Le syndrome de choc toxique (SCT).** Il est dû à des exotoxines de Streptococcus pyogenes et associe un choc et une défaillance d'organe avec hyperthermie, éruption érythémateuse diffuse et nécrose cutanée, qui peut rapidement évoluer en choc sévère hors de toute ressource thérapeutique.

La mortalité du SCT streptococcique est élevée (20 à 60% malgré un traitement agressif) et la moitié ont également une fasciite nécrosante, quelques fois compliquée d'amputation. Les patients sont habituellement des enfants ou des adultes par ailleurs en bonne santé. Le syndrome peut évoluer rapidement en 48 h vers le choc et le décès. Les sites infectieux primitifs sont plus souvent la peau et les tissus mous.

### **3.2. Données épidémiologiques**

Dans les pays industrialisés et notamment en Europe, il existe une recrudescence des infections invasives à *SP*. En France, les données du réseau de laboratoires hospitaliers «EPIBAC» montrent une augmentation régulière des infections invasives à streptocoque du groupe A (IISGA) depuis près de 20 ans, passant de 1,2 cas/100 000 habitants en 2000 à 4,4 cas/100 000 habitants en 2019 (soit environ 2500 cas tous âges confondus). En 2020, l'incidence a diminué (2,4/100 000) et cette baisse s'est poursuivie en 2021 (1,5/100 000), diminution qui pourrait être mise en relation avec les mesures barrières mises en place en population générale lors de l'épidémie de COVID-19. Depuis septembre 2022, il est observé en France une augmentation des cas d'infections non invasives à Streptocoque du Groupe A comme les scarlatines, mais également des infections invasives IISGA, en particulier chez les enfants. Cette recrudescence des cas d'infection invasive à streptocoque de groupe A est un phénomène partagé à l'échelle européenne (le Royaume-Uni, l'Irlande, les Pays-Bas, la Suède... rapportent également une augmentation du nombre de cas). Cette augmentation est particulièrement visible chez les enfants de moins de 10 ans [rapport DGS 2022 et 2023].

Dans ce contexte, en décembre 2022 la DGS a alerté sur la recrudescence des infections à streptocoque A en France et a rappelé « qu'il est déconseillé d'utiliser des anti-inflammatoires non-stéroïdiens dans le traitement des infections à streptocoque A, les résultats de l'enquête de pharmacovigilance de Tours et Marseille, suggèrent en effet que ces infections, en particulier à Streptocoque, pourraient être aggravées par la prise de ces AINS » (cf Annexe p 57-58). Par ailleurs, face à la recrudescence d'infections à streptocoques A chez les enfants de moins de 10 ans, l'ANSM a communiqué sur son site en indiquant «Plusieurs cas de complications infectieuses d'issue parfois fatale chez des adultes et des enfants ayant pris un AINS, sur prescription ou en automédication, ont été rapportés en mars 2023 par des CRPV. Ces complications peuvent survenir y compris en cas de coprescription d'antibiotiques» (cf Annexe p 55-56). Cependant, sur cette même page, sont également mentionnés des conseils de bon usage des AINS en cas de fièvre et de douleur, ce qui est source de confusion pour le grand public et les professionnels de santé.

## **4. Données de pharmacovigilance**

### **4.1. Méthodologie**

#### **4.1.1. Cas de Pharmacovigilance**

L'ANSM a transmis aux CRPVs le 01/09/2023 l'extraction de la base nationale de pharmacovigilance portant sur tous les cas d'effet indésirable grave saisis par les CRPV entre le 01/01/2019 et le 30/06/2023 où l'ibuprofène, le kétoprofène ou le fénopropène (en tant que principe actif) étaient imputés suspects.

Les cas de surdosage, interaction, pharmacodépendance et grossesse ont été exclus et seuls les cas d'effet indésirable ont été retenus. Les cas ont ensuite été classés en fonction du type de pathologie codée (en PT et/ou LLT). A l'aide du narratif de chaque cas, les cas d'infection ont été identifiés et les cas d'infection à SARS-CoV2 ont été exclus. Dans un second temps, les cas ont été triés afin de ne retenir que les cas d'infection bactérienne. Les cas d'infection bactérienne ont été classés en fonction de l'identification du germe en cause en 3 classes : « infection streptococcique », « infection par un



autre germe » ou « infection pour laquelle le germe n'a pas été identifié ou ne figure pas dans les commentaires ».

Dans la mesure où l'objectif de ce nouveau rapport est de prendre en compte les cas d'aggravation d'infection streptococcique, seuls les cas d'infection invasive ont été retenus. Ainsi, les cas d'infection à streptocoque ont été classés en infection « invasive » ou « non invasive » et en cas « certain », « probable » ou « possible » à l'aide de la définition du Haut Conseil de Santé Publique (2005) utilisée pour les infections à *Streptococcus pyogenes* en l'élargissant aux autres infections streptococciques.

- a) **Cas certain** : Isolement bactériologique de *S. pyogenes* (ou autre streptocoque) à partir d'un liquide ou d'un site normalement stérile, à l'exception d'une phlyctène d'érysipèle simple, sans nécrose. Cette situation s'associe parfois à un état de choc avec défaillance multiviscérale et constitue le syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS)
- b) **Cas probable** : Isolement bactériologique de *S. pyogenes* (ou autre streptocoque), à partir d'un site habituellement non stérile (par ex : peau, voies respiratoires hautes, vagin) associé à une nécrose extensive des tissus mous OU Isolement bactériologique de *S. pyogenes* (ou autre streptocoque) d'un site ou d'un échantillon biologique habituellement non stérile (par ex : peau, voies respiratoires hautes, vagin) associé à un syndrome de choc évocateur de SCTS et sans autre cause retrouvée.
- c) **Cas possible** : Signes cliniques en faveur d'une infection invasive à *S. pyogenes* sévère (choc évocateur de SCTS, dermo-hypodermite nécrosante) sans isolement bactériologique et sans autre cause retrouvée.

L'ANSM a transmis le 12/09/2023 une extraction des cas marquants.

#### **4.1.2. Détection automatisée de signal**

L'ANSM a fourni aux CRPVs le 23/11/2023 les résultats de la détection automatisée de signal pour l'ibuprofène, le kétoprofène et le fénopropène dans la BNPV au 1<sup>er</sup> septembre 2023.

Une analyse de détection de signal a été réalisée dans Vigilyze le 27 novembre 2023, au niveau France et mondial avec les termes suivants : Ibuprofen (AI), Ketoprofen (AI) et Fenoprofen (AI).

#### **4.1.3. Données d'exposition**

Les données d'exposition de la population française à l'ibuprofène, au kétoprofène et au fénopropène ont été évaluées à partir d'Open Medic (données agrégées en open data de l'Assurance maladie). Nous avons sélectionné les codes ATC suivants : M01AE01 (ibuprofène), M01AE03 (kétoprofène) et M01AE04 (fénopropène).

Les données de ventes (SOURCE OCTAVE - en nombre de DDJ/1000 habitants/Jour), le nombre annuel de boîtes vendues en ville, le nombre annuel de boîtes à l'hôpital ont été fournies par l'ANSM le 4/12/2023.

#### **4.1.4. Données publiées**

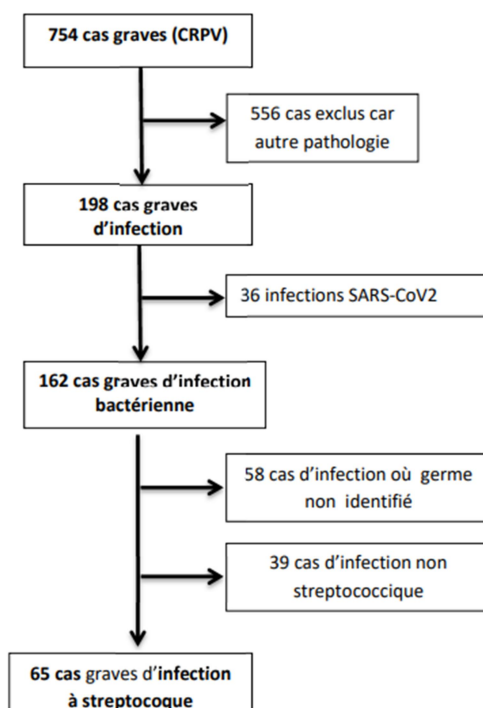
La recherche systématique sur PubMed sur la période 2019-2023 (dernière mise à jour le 27/11/2023) a été réalisée avec la requête suivante : ("Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Mesh] OR "Ibuprofen"[Mesh] OR "Ketoprofen"[Mesh] OR "Fenoprofen"[Mesh]) AND "Streptococcus"[Mesh]. Nous avons complété cette recherche systématique par une recherche pragmatique (Google Scholar, thèses, Appels à projets, communications en congrès).

## 5. Résultats

### 5.1. Analyse des cas

#### 5.1.1. Analyse des cas notifiés avec l'ibuprofène

L'extraction de la BNPV a permis de sélectionner **754 cas graves** déclarés aux CRPV pour lesquels l'ibuprofène était imputé suspect. Après analyse, **198 cas** concernent une infection ou une aggravation d'infection, dont 36 infections à SARS-CoV2 qui ont été exclues. Ainsi, **162 cas d'infection bactérienne** ont été retenus, ce qui représente 21% de l'ensemble des cas.



##### 5.1.1.1. Les infections bactériennes (n=162)

Parmi les 162 cas retenus d'infection bactérienne, figurent 58 cas d'infection pour lesquelles le germe n'a pas été identifié ou n'est pas cité dans les commentaires, 39 cas d'infection non streptococcique (un autre germe a été identifié), et **65 cas d'infection bactérienne à streptocoque**. Les principales caractéristiques des cas figurent sur le tableau I.

Infections bactériennes	Nb cas	Age med (min-max)	Adultes	Enfants	SR (H/F)	décès n (%)
<b>Germe non identifié</b>	58	41 (7-80)	54 (93%)	4 (7%)	0.8	1(2)
<b>Germe identifié</b>	<b>104</b>					
-inf streptococciques	65 (62%)	39 (1-79)	52 (80%)	13 (20%)	1.2	9 (14)
-inf non streptococciques	39 (38%)	39 (5-92)	38 (97%)	1 (3%)	1	3 (8)

Tableau I : principales caractéristiques des cas d'infection

##### 5.1.1.2. Les infections streptococciques (n=65)

Les 65 cas d'infection streptococcique étaient 63 fois invasives (97%) (2 phlegmons). Elles étaient 58 fois « certaines », 2 fois « possible » et 3 fois « probable ».

Le nombre de cas déclarés par an est représenté figure I.

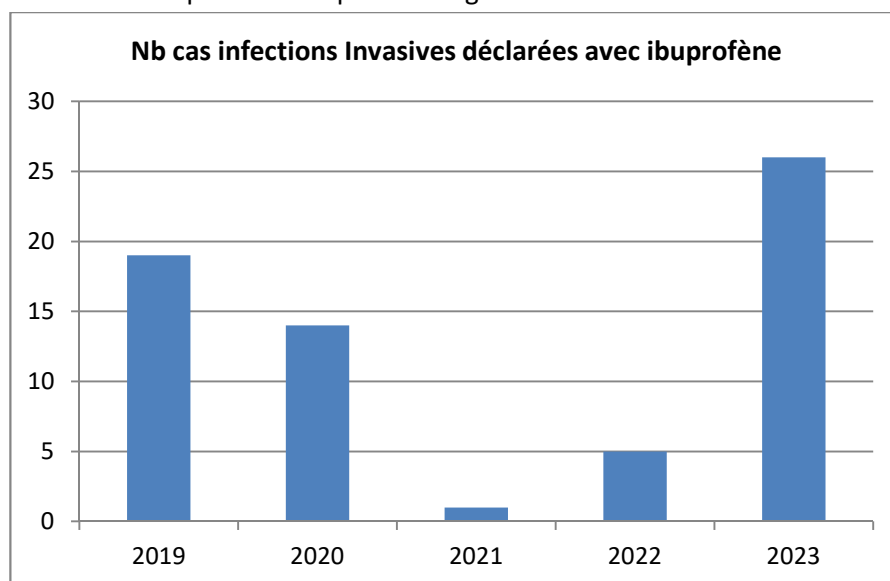


Figure I : Evolution du nb de cas d'infections invasives streptococciques déclarés avec ibuprofène

Les 63 infections invasives concernaient 12 enfants (19%) d'un âge médian de 4 ans (ext :1-13) et 51 adultes (81%), d'un âge médian de 44 ans (15-79). Parmi eux, 9 (14%) sont décédés en raison de la complication infectieuse, pour 24 (38%) le pronostic vital a été engagé et 3 (5%) gardent des séquelles (2 fois neurologiques et 1 fois cutanées).

Parmi les 63 cas d'infection invasive à streptocoque figurent 24 cas (38%) de sepsis sévère, choc septique, choc toxinique ou de défaillance multiviscérale et 39 autres cas (62%) d'infections invasives (tableau II).

Type d'infection invasive à streptocoque	Nb de cas
Choc septique, sepsis sévère, choc toxinique ou défaillance multiviscérale	24 (38%)
Pleuro-pneumopathie, pneumopathie	13 (20%)
Méningite, méningoencéphalite	7 (11%)
Dermo-hypodermite nécrosante	5 (8%)
Abcès cérébral, empyeme	4 (6%)
Médiastinite et dermo-hypodermite nécrosante	2 (3%)
Fasciite nécrosante	2 (3%)
Abcès cervico-thoracique	2 (3%)
Epidurite	1 (1.5%)
Endométrite	1 (1.5%)
Mastoïdite	1 (1.5%)
Endocardite	1 (1.5%)
	<b>63</b>

Tableau II : Répartition du type d'infection invasive à streptocoque

- Le streptocoque en cause était (n=54\*):

-streptococcus pyogenes :	25
-streptococcus pneumoniae	15
-Streptococcus intermedius	6
-Streptococcus constellatus	4
-Streptococcus mitis/oralis	2
-streptococcus milleri	1
-Streptococcus B (agalactiae)	1

*\*espèce non connue dans 7 cas, et 2 cas « possibles » donc sans isolement bactériologique*

- Les 24 cas (38%) de sepsis sévère, choc septique, choc toxinique ou de défaillance multiviscérale sont survenus chez 6 enfants (25%) et 18 adultes (75%). Parmi eux 8 (33%) sont décédés (5 enfants et 3 adultes). Pour 3 patients, il s'agissait d'un tableau de choc/sepsis d'emblée et le foyer de l'infection n'a pas été individualisé, pour les 21 autres, le type d'infection invasive précédant le choc/sepsis est représentée sur tableau III. Les 3 patients pour lesquels le foyer de l'infection n'a pas été individualisé avaient tous pris de l'ibuprofène pour un syndrome grippal, et tous ont fait d'emblée un tableau de choc septique dont 2 qualifiés de toxinique. Dans les 22 cas (92%) où le germe était identifié (2 chocs toxiques classés probables), il s'agissait d'un *streptococcus pyogenes* 16 fois (73%), un *Streptococcus pneumoniae* 3 fois (14%) et un streptocoque non spécifié 3 fois (14%).

<b>Foyer initial des infections invasives compliquées de sepsis sévère, choc toxinique ou défaillance MV</b>	<b>Nombre de cas</b>
Pleuro-pneumopathie, pneumopathie	8
Infection ORL, mastoïdite	7
Fasciite nécrosante, myosite	3
Dermo-hypodermite nécrosante	1
Médiastinite	1
Endocardite, endopéricardite	1
	<b>21</b>

Tableau III : localisation initiale des infections invasives compliquées de sepsis sévère, choc toxinique ou défaillance MV

**a. Indication ou motif de prise de l'AINS (connu 62 fois)**

- grippe (2) ou sd grippal (14)	16 (5/15 en automédication)
-infection ORL, odynophagie, otalgie fébrile, OMA	13 (6/13 en automédication)
-douleur abdominales, lombaires ou des membres	7
-douleur thoracique	4
-céphalées non fébriles	4
-toux fébrile	4
-lésion cutanée, érythème cutané, tuméfaction fébrile	3
-douleur dentaire	2
-céphalées fébriles	2
-douleur post traumatique cutanée ou osseuse	2
-abcès dentaire	1
-adénopathie	1
-douleur thoracique fébrile	1
-gastroentérite	1
-scarlatine	1

L'ibuprofène était pris en traitement chronique chez un seul patient (1.5%).

Dans les 62 autres cas, l'ibuprofène a été pris juste avant l'infection ou pour ses premiers signes (97%). Lorsque l'information est connue (n=54/62), il avait été prescrit chez 31 patient (57%) et pris en automédication chez 23 (43%). Lorsque l'ibuprofène avait été prescrit (n=31), il était associé à une antibiothérapie chez 7 patients (23%) (mais antibiotique non pris par un patient) (Tableau IV).

Lorsque la durée de traitement est connue (N=46), l'ibuprofène a été pris pendant une durée médiane de 3 jours (ext : 1-15j).

Type d'infection invasive à streptocoque	Nb de cas	Modalité de traitement par ibuprofène			
		Donnée connue (n cas)	Auto médication	Prescription	Prescrit avec ATB associé
Choc septique, sepsis sévère, choc toxinique ou défaillance multiviscérale	24 (38%)	19	7 (37%)	12 (63%)	1 (8%)
Pleuro-pneumopathie, pneumopathie	13 (20%)	10	3 (30%)	7 (70%)	3 (43%)
Méningite, méningoencéphalite	7 (11%)	6	3 (50%)	3 (50%)	0
Dermo-hypodermite nécrosante	5 (8%)	5	2 (40%)	3 (60%)	1 (33%)
Abcès cérébral, empyeme	4 (6%)	5	4 (80%)	1 (20%)	0
Médiastinite et dermo-hypodermite nécrosante	2 (3%)	2	1 (50%)	1 (50%)	1 (100%)
Fasciite nécrosante	2 (3%)	2	1 (50%)	1 (50%)	0
Abcès cervico-thoracique	2 (3%)	1	0	1 (100%)	1 (100%)
Epidurite	1 (1.5%)	1	1 (100%)	0	0
Endométrite	1 (1.5%)	1	0	1 (100%)	0
Mastoidite	1 (1.5%)	1	0	1 (100%)	0
Endocardite	1 (1.5%)	1	1 (100%)	0	0
	<b>63</b>	<b>54</b>	<b>23/54 (43%)</b>	<b>31/54 (57%)</b>	<b>7/31 (23%)</b>

Tableau IV : Circonstances de traitement par ibuprofène et association à une antibiothérapie en cas de prescription

#### b. Facteurs de risque :

Un facteur de risque d'infection invasive à streptocoque était noté chez 12 (18%) patients.

-immunodépression, VIH	4
-diabète (type II)	3
-corticothérapie orale	2
-varicelle	1
-scarlatine	1
-toxicomanie intraveineuse	1

#### c. Evolution (connue 63 fois)

L'évolution a été le décès 9 fois (14%), des séquelles 3 fois (neurologique 2 fois, cutanée 1 fois) (5%), une guérison en cours ou sans séquelle 43 fois (68%) et le patient n'était pas rétabli au jour des dernières nouvelles 8 fois (12%).

Les décès sont survenus chez 5 enfants et 4 jeunes adultes sans facteur de risque majeur faisant suite à :

-un choc toxique à streptococcus pyogenes chez une enfant de 2 ans sans facteur de risque, l'ibuprofène et le paracétamol ayant été prescrits pour tympa congestif et pharyngite fébrile (39.7°)

2 jours avant. Diagnostic étiologique post mortem avec pleurésie purulente et isolement de streptococcus pyogènes sur les prélèvements pulmonaires, les hémocultures, et le cœur.

-une défaillance multiviscérale et choc septique sur pleuropneumopathie à Streptococcus pyogenes compliqué de CIVD, chez un enfant de 3 ans sans facteur de risque (en dehors de l'indication), l'ibuprofène ayant été prescrit en association à l'amoxicilline pour un diagnostic de scarlatine.

-un arrêt cardio-respiratoire réfractaire compliquant une endo-péricardite à streptococcus pyogenes chez une enfant de 4 ans ayant eu une varicelle récente (15 jours avant), l'ibuprofène et le paracétamol ayant été prescrits pour un état grippal. Hospitalisation pour suspicion de pyelonephrite conduisant à la découverte d'une insuffisance aortique importante sur endocardite avec épanchement péricardique compliqué de tamponade. Prélèvements bactériologiques (Liquide péricardique, hémocultures) revenant tous positifs à Streptococcus A.

-une défaillance multi viscérale sur sepsis à streptococcus pyogenes chez une enfant de 12 ans qui a pris de l'ibuprofène pour fièvre (automédication ou prescription ?). Diagnostic étiologique post mortem avec découverte d'une agranulocytose et sur les prélèvements, d'une grippe A et d'un streptococcus pyogenes.

-un choc toxique sur grippe B surinfectée à Streptococcus pyogenes compliqué de CIVD et de choc cardiogénique avec ischémie des 4 membres et embols septiques chez une enfant de 13 ans avec retard psychomoteur. Ibuprofène et paracétamol prescrits pour fièvre.

-un choc septique avec complications multiples (nécroses des extrémités, nécrose d'une anse grêle amputation transtibiale bilatérale, nécrose préputiale et scrotale, hémorragie digestive,...) sur myocardite grippale avec surinfection à streptococcus pyogenes et haemophilus influenzae chez un homme de 33 ans sans facteur de risque. Syndrome grippal initialement traité par paracétamol et ibuprofène prescrits par le médecin traitant.

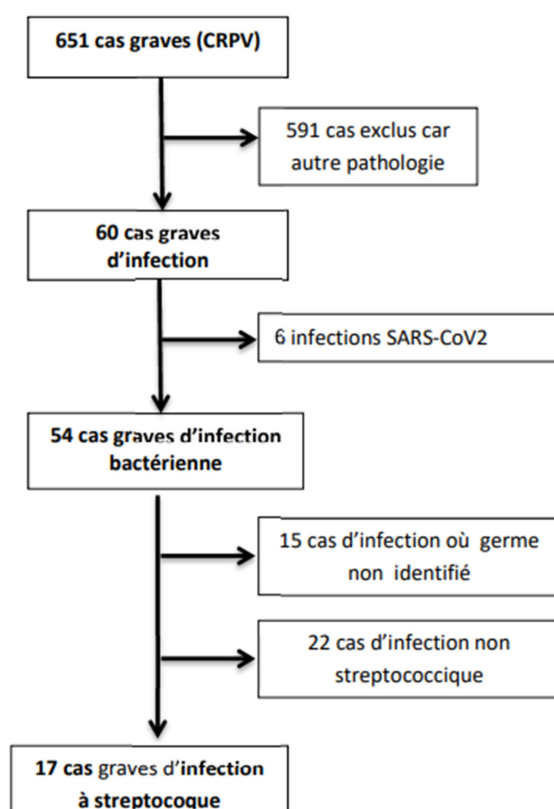
-un choc septique et syndrome de détresse respiratoire aiguë sur pneumonie franche lobaire aiguë à Streptococcus pyogenes compliquant une grippe A chez une femme de 39 ans ayant pour seule comorbidité une HTA. Grippe A initialement traitée par paracétamol et ibuprofène prescrits par le médecin traitant

-une méningo-encéphalite à pneumocoque foudroyante chez un homme de 47 ans sans facteur de risque ayant pris de l'ibuprofène en automédication pour une otalgie depuis 48h.

-un choc septique sur mastoidite à Streptococcus pyogenes avec thrombose veineuse profonde du sinus latéral droit étendu à la veine jugulaire interne, d'origine septique (hémocultures et prélèvement bactériologique ORL positifs) chez une femme de 48 ans sans facteur de risque. Ibuprofène et paracétamol pris en automédication pour otalgie.

### 5.1.2. Analyse des cas notifiés avec le kétoprofène

L'extraction de la BNPV a permis de sélectionner 651 cas graves déclarés aux CRPV pour lesquels le kétoprofène était imputé suspect. Parmi eux, 60 cas (9%) concernent une infection ou une aggravation d'infection, dont 6 infections à SARS-CoV2 qui ont été exclues. Ainsi 54 infections bactériennes ont été retenues, ce qui représente 8% de l'ensemble des cas.



### 2-1-1 Les infections bactériennes (n=54)

Parmi les 54 cas **retenus d'infection bactérienne**, figurent **15 cas d'infection** pour lesquelles le germe n'a pas été identifié ou n'est pas cité dans les commentaires, 22 cas d'infection non streptococcique (un autre germe a été identifié), et **17 cas d'infection bactérienne à streptocoque**.

Les principales caractéristiques des cas d'infections bactériennes figurent sur le tableau V.

Infections bactériennes	Nb cas	Age med (min-max)	Adultes	Enfants	SR (H/F)	décès n (%)
<b>Germe non identifié</b>	15	50 (16-78)	15 (100%)	0	0.9	0
<b>Germe identifié</b>	<b>39</b>					
- inf streptococciques	17 (44%)	47 (31-60)	17 (100%)	0	1.8	3 (18)
-inf non streptococciques	22 (56%)	41 (18-86)	22 (100%)	0	1.8	1 (7)

Tableau V : principales caractéristiques des cas d'infection bactérienne

#### 2-1-1-1 Les infections streptococciques (n=17)

Les 17 cas d'infection streptococcique étaient 16 fois une infection invasive et 1 fois une infection simple. La seule infection streptococcique non invasive était un abcès appendiculaire à *Streptococcus anginosus* chez un patient immunodéprimé (myélome) qui a pris du kétoprofène pour la douleur de la fosse iliaque droite.

Les 16 infections invasives étaient 14 fois « certaine », 1 fois « possible » et 1 fois « probable ».

Il s'agissait de 16 adultes (100%), d'un âge médian 46.5 ans (31-60), avec un sexe ratio de 1.7 (10H/6F). Parmi eux, 3 (18%) sont décédés en raison de la complication infectieuse, pour 3 (18%) le pronostic vital a été engagé et 1 (6%) garde des séquelles (osseuses).

Parmi les 16 cas d'infection invasive à streptocoque figurent 8 cas (50%) de sepsis sévère, choc septique, choc toxinique ou de défaillance multiviscérale et 8 autres cas (50%) d'infection invasive (tableau VI).

Type d'infection invasive à streptocoque	Nb de cas
Choc septique, sepsis sévère, choc toxinique ou défaillance multiviscérale	8 (50%)
Pleuro-pneumopathie, pneumopathie	2 (12%)
Abscès cérébral, empyème	2 (12%)
Médiastinite avec dermo-hypodermite	1 (6%)
Fasciite nécrosante	1 (6%)
Dermo-hypodermite nécrosante	1 (6%)
Arthrite	1 (6%)
	<b>16</b>

Tableau VI : Répartition du type d'infection invasive à streptocoque

- Le streptocoque en cause était (n=15\*):

-streptococcus pyogenes :	6
-streptococcus pneumoniae	2
-Streptococcus intermedius	3
-Streptococcus constellatus	3
-Streptococcus B (agalactiae)	1

\*1cas « possible » donc sans isolement bactériologique

- Les 8 cas (50%) de sepsis sévère, choc septique, choc toxinique ou de défaillance multiviscérale sont survenus chez 8 adultes (100%). Parmi eux 3 (37%) sont décédés. Pour ces 8 patients, le type d'infection invasive précédant le choc/sepsis est représentée sur tableau VII.

Foyer initial des infections invasives compliquées de sepsis sévère, choc toxinique ou défaillance MV	Nombre de cas
Dermo-hypodermite nécrosante	4
Pleuro-pneumopathie, pneumopathie	2
Endométrite	1
Arthrite	1
	<b>8</b>

Tableau VII : localisation initiale des infections invasives compliquées de sepsis sévère, choc toxinique ou défaillance MV

Chez ces 8 patients, il s'agissait d'un *streptococcus pyogenes* 6 fois (75%), un *Streptococcus constellatus* 1 fois (12.5%) et un streptocoque intermedius 1 fois (12.5%).

#### a. Indication ou motif de prise de l'AINS (connu 16 fois)

- traitement chronique ou intermittent (indication non connue)	4
-douleur post-traumatique	3



-douleur pariétale ou articulaire	3
-lombalgie	2
-douleur abdominale (FCS compliquée d'endométrite)	1
-douleur post opératoire	1
-céphalées	1
-douleur pharyngée avec odynophagie	1
(voie IV 1 seul)	

Le kétoprofène était pris en traitement chronique ou intermittent chez 4 patients (25%).

Dans les 12 autres cas le kétoprofène a été pris juste avant l'infection ou pour ses premiers signes (75%). Il avait été prescrit chez 9 patients (75%) et pris en automédication chez 3 (25%). Lorsqu'il s'agissait d'un traitement aigu (n=12) et que la durée de traitement est connue (N=9), le kétoprofène a été pris pendant une durée médiane de 3 jours (ext : 1-7 j).

Dans la mesure où l'indication n'était jamais une pathologie fébrile, aucun des patients n'a eu d'antibiothérapie associée à la prescription de kétoprofène (Tableau VIII).

Type d'infection invasive à streptocoque	Nb de cas	Modalités de traitement par kétoprofène			
		Donnée connue (n cas)	Auto médication	Prescription	Prescrit avec ATB associé
Choc septique, sepsis sévère, choc toxique ou défaillance multiviscérale	8 (50%)	6	3 (50%)	3(50%)	0
Pleuro-pneumopathie, pneumopathie	2 (12%)	2	0	2(100%)	0
Abcès cérébral, empyeme	2 (12%)	1	0	1(100%)	0
Médiastinite avec dermo-hypodermite	1 (6%)	1	0	1(100%)	0
Fasciite nécrosante	1 (6%)	1	0	1(100%)	0
Dermo-hypodermite nécrosante	1 (6%)	0	0	0	0
Arthrite	1 (6%)	1		1(100%)	0
	<b>16</b>	<b>12</b>	<b>3/12 (25%)</b>	<b>9/12 (75%)</b>	

Tableau VIII : Circonstances de traitement par kétoprofène et association à une antibiothérapie en cas de prescription

#### b. Facteurs de risque :

Un facteur de risque d'infection invasive à streptocoque était noté chez 3 (19%) patients.

-diabète (type II)	3
-varicelle	0
-lésions cutanées étendues dont brûlures	0
-toxicomanie intraveineuse	0
-corticothérapie orale	0

#### c. Evolution (connue 16 fois)

L'évolution a été le décès 3 fois (19%), des séquelles 1 fois (pose PTH sur arthrite de hanche) (6%), une guérison en cours ou sans séquelle 12 fois (75%).

Les décès sont survenus chez 3 adultes faisant suite à :

-un choc septique sur endométrite à streptocoque pyogenes A sur fausse couche spontanée chez une femme de 31 ans sans facteur de risque. Prescription de Profenid IV avec relai per os pour les douleurs abdominales et en post intervention (aspiration) pendant 4 jours. Mais réhospitalisation le

lendemain avec un tableau infectieux d'endométrite nécessitant une hystérectomie en raison de l'inefficacité de l'antibiothérapie, évolution vers un choc septique (décès à J4 de l'hospitalisation).

-une défaillance multiviscérale sur choc toxique à streptocoque pyogenes sur pleuro-pneumopathie chez un homme de 59 ans sans facteur de risque. Automédication par kétoprofène pour lombalgie alors qu'il a une bronchite puis hospitalisation les jours suivants pour pleuro-pneumopathie rapidement compliquée de défaillance multiviscérale (rénale, respiratoire, hépatique, hématologique associés à une érythrodermie bulleuse) sur infection documentée à Streptocoque pyogenes (décès à J4 de l'hospitalisation).

-un sepsis sur dermohypodermite de la cuisse à Streptocoque constellatus, E.coli et P.mirabilis chez une femme de 60 ans ayant un traitement chronique par Biprofenid et Diclofenac (indication non connue). Hospitalisation pour dermohypodermite de la cuisse qui se compliquera d'une fasciite nécrosante avec collections pelviennes, puis péritonite bactérienne compliquée d'un choc septique (décès à 7 sem de l'hospitalisation).

### 5.1.3. Analyse des cas notifiés avec le fénoparfène

L'extraction de la BNPV a permis de sélectionner 0 cas graves déclarés aux CRPV pour lesquels le fénoparfène était imputé suspect.

### 5.1.4. Répartition annuelle des cas déclarés

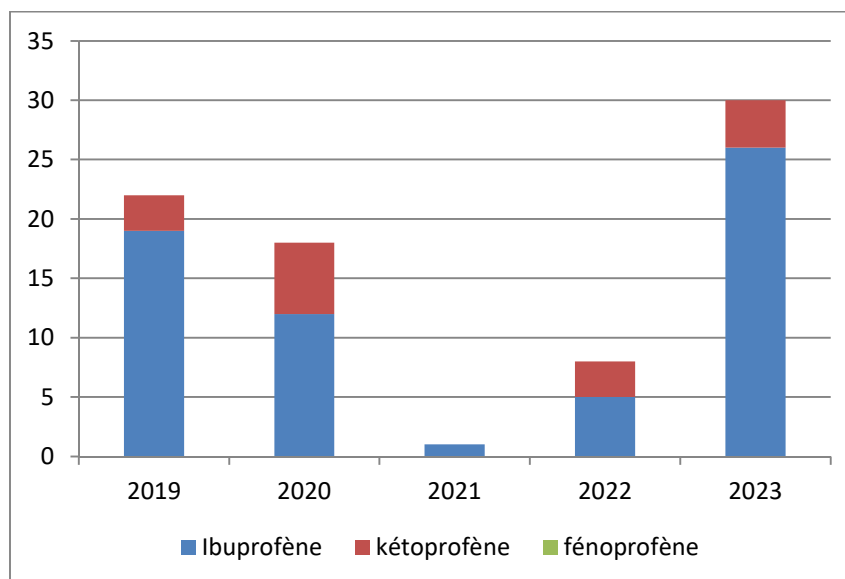


Figure II : Nombre annuel de cas d'infection invasive à streptocoque déclarés aux CRPV avec ibuprofène, kétoprofène et fénoparfène

## 5.2. Détection automatisée de signal

### 5.2.1. Base Française de Pharmacovigilance

#### 5.2.1.1. ibuprofène

Pour l'ibuprofène en principe actif et pour la période couvrant jusqu'à septembre 2023, la détection de signal dans la Base Française de Pharmacovigilance est positive pour plusieurs types d'infections bactériennes, en particulier pour plusieurs types d'infection invasives à streptocoque (en rouge). Par ailleurs l'EI « cellulite » est le 1<sup>er</sup> signal, « l'infection » le 3<sup>ème</sup> et la « pneumonie » le 8<sup>ème</sup>.

RANG	IDX	ATC5	ATC_NAME	PT_NAME	HLT_NAME	COUN
1	568	M01AE01	IBUPROFENE	Cellulite (infection)	Infections bactériennes NCA	157
3	697	M01AE01	IBUPROFENE	Infection	Infections NCA	151
8	1575	M01AE01	IBUPROFENE	Pneumonie	Infections des voies aériennes in	102
17	3146	M01AE01	IBUPROFENE	Abcès périamygdalien	Infections des voies aériennes su	27
18	3406	M01AE01	IBUPROFENE	Pleurésie	Infections et inflammations pleu	38
23	4921	M01AE01	IBUPROFENE	Abcès pharyngé	Infections des voies aériennes su	15
25	5883	M01AE01	IBUPROFENE	Fasciite nécrosante	Infections des muscles et des tiss	20
28	6794	M01AE01	IBUPROFENE	Abcès	Infections NCA	29
41	8647	M01AE01	IBUPROFENE	Empyème cérébral	Infections du système nerveux cé	9
43	8908	M01AE01	IBUPROFENE	Infection cutanée	Infections des structures de la pe	16
51	11246	M02AA13	IBUPROFENE	Infection	Infections NCA	10
52	11346	M01AE01	IBUPROFENE	Choc septique	État septique, bactériémie, virém	35
53	11376	M01AE01	IBUPROFENE	Infection à streptocoque	Infections streptococciques	7
56	11675	M01AE01	IBUPROFENE	Pneumonie à pneumocoque	Infections streptococciques	10
57	11837	M01AE01	IBUPROFENE	Abcès rénal	Infections des voies urinaires	7
59	12249	M01AE01	IBUPROFENE	Dermohypodermite	Infections des structures de la pe	17
61	12831	M01AE01	IBUPROFENE	Mastoidite	Infections de l'oreille	7
64	13143	M01AE01	IBUPROFENE	Syndrome de Lemierre	Infections à Fusobacterium	6
66	13292	M01AE01	IBUPROFENE	Érysipèle	Infections streptococciques	18
67	13351	M01AE01	IBUPROFENE	Empyème	Infections NCA	6
69	13501	M02AA13	IBUPROFENE	Cellulite (infection)	Infections bactériennes NCA	8
71	13980	M01AE01	IBUPROFENE	Épanchement pleural infectieux	Infections des voies aériennes in	6
73	14290	M01AE01	IBUPROFENE	Abcès dentaire	Infections dentaires et des tissus	10
75	14423	M01AE01	IBUPROFENE	Varicelle	Infections à herpesvirus	11
79	14741	M01AE01	IBUPROFENE	Sepsis à pneumocoque	Infections streptococciques	6
81	15121	M01AE01	IBUPROFENE	Méningite	Infections du système nerveux cé	12
82	15425	M01AE01	IBUPROFENE	Abcès du poumon	Infections des voies aériennes in	8
95	18056	M01AE01	IBUPROFENE	Bactériémie	État septique, bactériémie, virém	9
102	19257	M01AE01	IBUPROFENE	Médiastinite	Infections NCA	5
103	19281	M01AE01	IBUPROFENE	Sinusite	Infections des voies aériennes su	12
104	19390	M01AE01	IBUPROFENE	Angine	Infections des voies aériennes su	10
106	19719	M01AE01	IBUPROFENE	Sepsis streptococcique	Infections streptococciques	5
110	20164	M01AE01	IBUPROFENE	Surinfection	Infections NCA	7
112	20408	M01AE01	IBUPROFENE	Méningite pneumococcique	Infections streptococciques	6
116	21033	M01AE01	IBUPROFENE	Fasciite	Infections et inflammations musc	7
131	24172	M01AE01	IBUPROFENE	Infection des voies aériennes sup	Infections des voies aériennes su	6
133	24490	M01AE01	IBUPROFENE	Choc toxique streptococcique	Infections streptococciques	3
134	24491	M01AE01	IBUPROFENE	Abcès sous-dural	Infections du système nerveux cé	3
136	24624	M01AE01	IBUPROFENE	Abcès du cerveau	Infections du système nerveux cé	5
147	26433	M02AA13	IBUPROFENE	Abcès périamygdalien	Infections des voies aériennes su	3
149	27251	M02AA13	IBUPROFENE	Pleurésie	Infections et inflammations pleu	4
150	27252	M01AE01	IBUPROFENE	Infection de l'oreille	Infections de l'oreille	7
160	29034	M01AE01	IBUPROFENE	Arthrite bactérienne	Infections bactériennes NCA	7
168	30596	M01AE01	IBUPROFENE	Infection bactérienne	Infections bactériennes NCA	7
176	32822	M02AA13	IBUPROFENE	Pneumonie	Infections des voies aériennes in	5
192	34940	M01AE01	IBUPROFENE	Abcès staphylococcique	Infections staphylococciques	3
199	36273	M01AE01	IBUPROFENE	Purpura fulminans	Purpura et troubles apparentés	3
206	39001	M01AE01	IBUPROFENE	Abcès du médiastin	Infections des voies aériennes in	2
210	39089	M01AE01	IBUPROFENE	Endocardite	Infections cardiaques	6
211	39354	M01AE01	IBUPROFENE	Infection à streptocoque bêta-hém	Infections streptococciques	3
227	43182	M01AE01	IBUPROFENE	Infection de la moelle épinière	Infections du système nerveux cé	3
228	43784	M01AE01	IBUPROFENE	Cellulite (infection) périorbitaire	Infections bactériennes NCA	2
238	45876	M01AE01	IBUPROFENE	Cellulite (infection) du pharynx	Infections des voies aériennes su	2
246	47764	M01AE01	IBUPROFENE	Pharyngite streptococcique	Infections streptococciques	2
248	48099	M02AA13	IBUPROFENE	Érysipèle	Infections streptococciques	3
253	48573	C01EB16	IBUPROFENE	Péritonite	Infections abdominales et gastro	2
256	49379	M01AE01	IBUPROFENE	Sepsis bactérien	Infections bactériennes NCA	4
262	50588	M02AA13	IBUPROFENE	Choc septique	État septique, bactériémie, virém	4
264	51185	M01AE01	IBUPROFENE	Méningite streptococcique	Infections streptococciques	2
265	51186	M01AE01	IBUPROFENE	Méningoencéphalite bactérienne	Infections bactériennes NCA	2
271	52710	M01AE01	IBUPROFENE	Cellulite (infection) de l'orbite	Infections bactériennes NCA	2
272	52711	M01AE01	IBUPROFENE	Abcès du cou	Infections des muscles et des tiss	2
286	55385	M01AE01	IBUPROFENE	Abcès de l'os	Infections des os et des articulati	2
290	56943	M02AA13	IBUPROFENE	Fasciite nécrosante	Infections des muscles et des tiss	2
292	57266	M01AE01	IBUPROFENE	Bactériémie à staphylocoque	Infections staphylococciques	3
294	57994	M02AA13	IBUPROFENE	Sepsis	État septique, bactériémie, virém	3
306	61079	M01AE01	IBUPROFENE	Syndrome de défaillance multivisc	Signes et symptômes généraux N	8
312	62274	M01AE01	IBUPROFENE	Ostéite	Affections osseuses NCA	3
318	63164	M01AE01	IBUPROFENE	Pyélonéphrite aiguë	Infections des voies urinaires	3
321	63951	M01AE01	IBUPROFENE	Arthrite infectieuse	Infections des os et des articulati	2
332	66758	M01AE01	IBUPROFENE	Infection staphylococcique	Infections staphylococciques	3
343	68938	M01AE01	IBUPROFENE	Abcès du sein	Infections mammaires	2
347	69450	M01AE01	IBUPROFENE	Abcès du côlon	Infections abdominales et gastro	2
357	72057	M01AE01	IBUPROFENE	Sinusite aiguë	Infections des voies aériennes su	2
360	72515	M01AE01	IBUPROFENE	Gangrène de Fournier	Infections des muscles et des tiss	2
370	75196	M01AE01	IBUPROFENE	Abcès du psoas	Infections des muscles et des tiss	2
371	75356	M01AE01	IBUPROFENE	Discite intervertébrale	Infections des os et des articulati	3
373	76025	M01AE01	IBUPROFENE	Abcès anal	Infections abdominales et gastro	2
378	77188	M01AE01	IBUPROFENE	Méningite bactérienne	Infections bactériennes NCA	2
379	78186	M01AE01	IBUPROFENE	Sepsis staphylococcique	Infections staphylococciques	3

### 5.2.1.2. kétoprofène

Pour le **kétoprofène** en principe actif et pour la période couvrant jusqu'à septembre 2023, la détection de signal dans la Base Française de Pharmacovigilance est positive pour plusieurs types d'infections bactériennes, en particulier pour plusieurs types d'infection invasives à streptocoque (en rouge). Par ailleurs l'EI « fasciite nécrosante » est le 31<sup>ème</sup> signal, la « cellulite » le 36<sup>ème</sup> et le « choc septique » le 50<sup>ème</sup>.

RANG	IDX	ATC	ATC_NAME	PT_NAME	HLT_NAME	COUN
31	7088	M01AE03	KETOPROFENE	Fasciite nécrosante	Infections des muscles et des tissu	17
36	7519	M01AE03	KETOPROFENE	Cellulite (infection)	Infections bactériennes NCA	27
50	10360	M01AE03	KETOPROFENE	Choc septique	État septique, bactériémie, virémi	35
52	10953	M01AE03	KETOPROFENE	Infection	Infections NCA	24
59	12201	M01AE03	KETOPROFENE	Péritonite	Infections abdominales et gastro-i	18
82	17433	M01AE03	KETOPROFENE	Discite intervertébrale	Infections des os et des articulatio	9
89	19720	M01AE03	KETOPROFENE	Pyélonéphrite	Infections des voies urinaires	11
98	23292	M01AE03	KETOPROFENE	Sepsis	État septique, bactériémie, virémi	16
105	24248	M01AE03	KETOPROFENE	Bactériémie	État septique, bactériémie, virémi	7
106	24383	M01AE03	KETOPROFENE	Pneumonie	Infections des voies aériennes infe	18
108	24867	M01AE03	KETOPROFENE	Méningite	Infections du système nerveux cer	8
110	25369	M01AE03	KETOPROFENE	Médiastinite	Infections NCA	4
115	26861	M01AE03	KETOPROFENE	Abcès	Infections NCA	11
118	27600	M01AE03	KETOPROFENE	Diverticulite	Infections abdominales et gastro-i	6
120	28066	M01AE03	KETOPROFENE	Abcès du cou	Infections des muscles et des tissu	3
122	28097	M01AE03	KETOPROFENE	Dermohypodermite	Infections des structures de la pea	9
128	29329	M01AE03	KETOPROFENE	Pleurésie	Infections et inflammations pleura	8
131	29492	M01AE03	KETOPROFENE	Abcès de l'os	Infections des os et des articulatio	3
135	30771	M01AE03	KETOPROFENE	Abcès musculaire	Infections des muscles et des tissu	3
138	31716	M01AE03	KETOPROFENE	Pyélonéphrite aiguë	Infections des voies urinaires	5
155	40882	M01AE03	KETOPROFENE	Abcès paraspinal	Infections des os et des articulatio	2
160	41872	M01AE03	KETOPROFENE	Infection de la moelle épinière	Infections du système nerveux cer	3
173	46530	M01AE03	KETOPROFENE	Méningite bactérienne	Infections bactériennes NCA	3
183	47680	M01AE03	KETOPROFENE	Abcès du cerveau	Infections du système nerveux cer	3
196	49390	M02AA10	KETOPROFENE	Infection cutanée	Infections des structures de la pea	3
197	49548	M01AE03	KETOPROFENE	Abcès sous-cutané	Infections des structures de la pea	4
203	51478	M01AE03	KETOPROFENE	Fasciite nécrosante streptococcique	Infections streptococciques	2
204	51508	M01AE03	KETOPROFENE	Abcès de membre	Infections NCA	3
213	55280	M01AE03	KETOPROFENE	Abcès extradural	Infections du système nerveux cer	2
221	58719	M01AE03	KETOPROFENE	Arthrite bactérienne	Infections bactériennes NCA	4
227	60173	M01AE03	KETOPROFENE	Infection à streptocoque	Infections streptococciques	2
238	62522	M01AE03	KETOPROFENE	Abcès rénal	Infections des voies urinaires	2
241	63954	M01AE03	KETOPROFENE	Sepsis à pneumocoque	Infections streptococciques	2
242	64087	M02AA10	KETOPROFENE	Impétigo	Infections des structures de la pea	2
246	65423	M01AE03	KETOPROFENE	Abcès dentaire	Infections dentaires et des tissus r	3
248	65822	M01AE03	KETOPROFENE	Infection à streptocoque bêta-hém	Infections streptococciques	2
250	66078	M01AE03	KETOPROFENE	Érysipèle	Infections streptococciques	6
268	70970	M01AE03	KETOPROFENE	Gangrène de Fournier	Infections des muscles et des tissu	2
275	74591	M01AE03	KETOPROFENE	Sepsis staphylococcique	Infections staphylococciques	3
278	75369	M02AA10	KETOPROFENE	Discite intervertébrale	Infections des os et des articulatio	2
305	85588	M01AE03	KETOPROFENE	Abcès du poumon	Infections des voies aériennes infe	2
323	92544	M01AE03	KETOPROFENE	Angine	Infections des voies aériennes sup	3

### 5.2.1.3. fénoprofène

Pour le **fénoprofène** en principe actif et pour la période couvrant jusqu'à septembre 2023, la détection de signal dans la Base Française de Pharmacovigilance est négative pour tous les termes portant sur une infection.

## 5.2.2. Base Internationale de Pharmacovigilance

La détection automatisée de signal retrouve un IC significatif pour différentes infections avec l'ibuprofène et le kétoprofène, au niveau français et au niveau mondial.

Active ingredient - S/I	Reaction (PT)	France 1 358 117 cases					Global 36 951 542 cases				
		N <sub>observed</sub>	IC <sub>025</sub>	IC	N <sub>serious</sub>	N <sub>fatal</sub>	N <sub>observed</sub>	IC <sub>025</sub>	IC	N <sub>serious</sub>	N <sub>fatal</sub>
Ibuprofen	Cellulitis	161	5,1	5,3	158	5	240	-0,8	-0,6	227	8
Ibuprofen	Necrotising fasciitis	23	3,6	4,2	23	3	52	1,6	2	48	8
Ibuprofen	Brain empyema	9	2,9	4	9	0	9	2,7	3,8	9	0
Ibuprofen	Infection	158	3,8	4	155	10	326	-1,3	-1,2	277	32
Ibuprofen	Pharyngeal abscess	9	2,9	3,9	9	0	10	1,3	2,3	10	0
Ketoprofen	Necrotising fasciitis	19	3,1	3,8	19	8	20	2,1	2,8	20	9
Ibuprofen	Renal abscess	8	2,6	3,8	8	0	8	0,2	1,4	8	0
Ibuprofen	Lemierre syndrome	7	2,5	3,7	7	1	8	2,2	3,3	8	1
Ibuprofen	Parapharyngeal space infection	6	2,2	3,6	6	0	8	2,2	3,4	8	0
Ibuprofen	Mastoiditis	7	2,2	3,5	5	1	9	-0,2	0,9	7	1
Ibuprofen	Pneumonia streptococcal	6	2,1	3,4	6	1	14	0,4	1,3	14	1
Ibuprofen	Lung abscess	9	2,3	3,4	9	0	10	-0,6	0,4	10	0
Ibuprofen	Infectious pleural effusion	6	2	3,4	6	0	7	-1	0,2	7	0
Ibuprofen	Empyema	6	2	3,4	6	1	8	-1,1	0	8	1
Ibuprofen	Pneumococcal sepsis	6	1,9	3,3	6	0	7	-0,6	0,7	7	0
Ibuprofen	Streptococcal infection	7	2	3,3	7	1	31	-0,1	0,5	28	4
Ibuprofen	Pneumonia pneumococcal	10	2,3	3,3	10	0	12	-1,8	-0,9	12	1
Ibuprofen	Skin infection	18	2,4	3,2	17	0	37	-1	-0,5	36	0
Ibuprofen	Streptococcal sepsis	5	1,4	3	5	3	7	-0,7	0,6	7	3
Ibuprofen	Brain abscess	6	1,5	2,9	6	2	7	-1,3	0	7	2
Ibuprofen	Abscess	29	2,3	2,9	29	0	58	-1,3	-0,9	48	2
Ibuprofen	Superinfection	9	1,7	2,8	9	0	11	-0,4	0,6	11	0
Ibuprofen	Bacteraemia	10	1,6	2,7	10	0	23	-1,5	-0,8	23	1
Ketoprofen	Cellulitis	30	2,1	2,7	27	2	35	-1,5	-1	28	3
Ketoprofen	Bacteraemia	8	1	2,2	8	0	8	-1,2	0	8	0
Ibuprofen	Sepsis	36	1,6	2,1	36	8	272	-1	-0,8	216	102

## 5.3. Avis des Sociétés Savantes en 2023

La question posée par l'ANSM était « L'ANSM, en lien avec les CRPV, est en train d'actualiser son évaluation du signal d'infections bactériennes associées à la prise d'AINS. A cet égard, dans l'optique de partager à nouveau cette problématique au niveau européen, nous nous rapprochons à nouveau de votre société savante afin de connaître votre positionnement, voire celui de sociétés savantes internationales le cas échéant, concernant l'utilisation des AINS dans l'indication douleur aiguë et fièvre et non pas dans l'indication douleur chronique. »

### 5.3.1. Société Française de Dermatologie (SFD) :

Suite à votre mail sur « Risques d'Infections Cutanées Graves » après prise d'anti-inflammatoire non stéroïdien, je vous confirme la position du GrIDIST (Groupe d'Infectiologie Cutanée et IST de la Société Française de Dermatologie (SFD) de 2016). Cette position est résumée dans l'article joint, paru dans le Lancet Infectious Disease en 2023 (*Lancet Infect Dis* 2023; 23: e81–94). « Role of NSAIDs : Several

*studies reported an association between NSAIDs and necrotising soft-tissue infections, particularly group A streptococcus necrotising soft-tissue infections. In experimentally injured muscle, exposure to NSAIDs after blunt trauma enhanced binding of group A streptococcus and impaired the immune responses in a model of group A streptococcus myonecrosis. A casecontrol study identified a strong association between use of NSAIDs and necrotising soft-tissue infections in children with varicella. However, observational studies might lack power or be biased as NSAIDs are taken because of disease severity. One randomised controlled trial (RCT) comparing ibuprofen with placebo in patients with cellulitis did not find an excess risk of necrotising soft-tissue infection, although the study was probably underpowered to detect an effect. Nevertheless, these data warrant caution in the use of NSAIDs in the setting of skin infections, as these drugs could at least mask signs and symptoms of necrotising soft-tissue infections, thereby delaying diagnosis and management with associated prognostic consequences. In April 2019, the French National Agency for the Safety of Medicines and Health Products published a warning on the use of NSAIDs in patients with infectious diseases, including necrotising soft-tissue infections while, in the UK, the National Institute for Health and Care Excellence published advice cautioning against the use of NSAIDs in children with varicella.”*

Je souhaiterais cependant insister sur les précisions suivantes :

**- Concernant les infections bactériennes graves de la peau et tissus mous il ne s'agit pas uniquement du risque de masquage de l'infection mais un risque intrinsèque, en tout cas parfaitement démontré sur le modèle animal - La circulation sanguine du streptocoque serait facilitée par les AINS (cf modèle animal) et après traumatisme mineur faisant surexprimer la vimentine à la surface des cellules musculaires, cette circulation par exemple à point de départ pharyngé pourrait en être facilitée (JEADV 2021, 35, e164–e242).**

### **5.3.2. Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) et la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) :**

La sécurité d'utilisation des AINS dans l'indication « Douleur aigue et fièvre » pose question. En réponse à la saisine de l'ANSM du 11/08/2023, nous proposons une revue synthétique des données scientifiques publiées. **Cet argumentaire décourage sans ambiguïté l'utilisation de cette classe thérapeutique comme traitement symptomatique au cours des états pathologiques fébriles et/ou douloureux susceptibles d'être de cause bactérienne.**

#### **a) Les AINS perturbent les deux phases de la réponse immuno-inflammatoire au cours de l'infection aigue bactérienne.**

→ Phase d'expansion : Via l'inhibition des cyclooxygénases (COX, COX-1 constitutive, COX-2 inducible), les AINS altèrent les fonctions intrinsèques des neutrophiles (adhérence, dégranulation, production de radicaux libres de l'oxygène) et limitent leur recrutement au site de l'inflammation [1]. In vivo, l'administration d'AINS dans des modèles animaux d'infection bactérienne pulmonaire et de la peau et des parties molles a été montrée associée à une clairance microbienne altérée [2, 3]. De plus, les AINS exercent des effets COX-indépendants, en particulier une répression de la voie de signalisation NFκB, qui participe aussi d'une inhibition de la réponse immuno-inflammatoire loco-régionale.

→ Phase de résolution : Les COX, en particulier COX-2, jouent un rôle clé dans la résolution du processus inflammatoire. En induisant l'expression de lipoxygénases par les leucocytes, elles permettent un « switch » de classe des médiateurs lipidiques, en faveur de la production de médiateurs spécialisés pro-résolution (lipoxines, résolvines, protectines, maresines). Ceux-ci stimulent la clairance des neutrophiles apoptotiques et la régression de l'exsudat [4]. L'utilisation d'AINS, en particulier ceux COX-2-sélectifs, pourrait donc favoriser la persistance de la réponse immuno-inflammatoire locorégionale et gêner la réparation tissulaire.

#### **b) L'exposition pré-hospitalière aux AINS au cours de l'infection respiratoire basse est associée à un retard à la prise en charge et constitue un facteur de risque indépendant de morbidité.**

Des données observationnelles, collectées chez l'enfant et l'adulte admis à l'hôpital ou en réanimation pour une pneumonie aigue communautaire, ont montré une association statistique entre la prise pré-hospitalière d'AINS et une évolution hospitalière compliquée, marquée par une incidence accrue de complications pleuropulmonaires (pleurésie, empyème pleural, excavation pulmonaire) [1, 5]. En outre, il a été montré que la prise d'AINS était associée à un délai allongé entre début des

symptômes et admission à l'hôpital, sans doute favorisé par l'abolition des symptômes d'inflammation (fièvre, douleur, œdème), à l'origine d'un retard à la prise en charge thérapeutique adaptée, en particulier l'initiation d'une antibiothérapie dans les meilleurs délais.

**c) L'impact des AINS au cours des infections à virus respiratoires demeure incertain.**

Les AINS ont suscité un intérêt dans les infections à virus respiratoires, récemment renforcé lors de la pandémie SARS-CoV-2, mais les travaux expérimentaux publiés ont livré des résultats contradictoires. Dans les années 2000, il a été montré dans des modèles animaux de pneumonie à Influenza Virus ou à Virus Respiratoire Syncytial (VRS) que le blocage de COX-2 pouvait amplifier la réponse immunitaire interféron-médiée antivirale [6– 8], tandis que l'indométacine semblait pourvue d'une activité antivirale directe COX-indépendante contre SARS-CoV [9]. Cependant, d'autres travaux ont mis en lumière des effets potentiellement délétères, notamment l'augmentation AINS-induite de l'expression d'ACE-2 [10], récepteur d'entrée dans la cellule de SARS-CoV-2, ou encore une inhibition AINS-induite de la réponse lymphocytaire T, qui pourrait compromettre la clairance virale [11, 12]. De plus, nous soulignons qu'une proportion importante des cas d'infections à virus respiratoires requérant l'hospitalisation chez l'adulte a une co-infection bactérienne [13], de 25% à 33% pour virus Influenza et VRS [14, 15] et jusqu'à 40% pour SARS-CoV-2 [16], ce qui renforce le message de prudence vis-à-vis de l'utilisation des AINS dans cette population.

**d) L'exposition pré-hospitalière aux AINS est associée à une morbidité accrue au cours des infections de la peau et des parties molles.**

Des données observationnelles collectées chez l'adulte hospitalisé ont dessiné un lien entre l'exposition aux AINS et l'évolution compliquée dans les infections de la peau et des parties molles à streptocoque du groupe A [17, 18] et non streptococciques [19]. De plus, un risque accru à développer une surinfection bactérienne au cours des épisodes viraux à VZV (varicelle ou zona) a été mis en évidence [20, 21]. Des travaux expérimentaux utilisant des modèles animaux d'infection streptococcique soutenaient ces observations, en montrant une efficacité antibiotique moindre et une évolution rapidement défavorable lors de l'utilisation de plusieurs AINS [22, 23].

**5.3.3. Société Française d'Anesthésie et réanimation (SFAR) :**

« Plusieurs études animales et humaines ont documenté le surrisque infectieux à l'utilisation d'AINS lors d'infection à streptocoques du groupe A, notamment (mais non exclusivement) lors d'une infection intercurrente au virus varicelle-zona<sup>8</sup>. De même, leur utilisation au cours de pneumopathies communautaires a été associée à un surrisque de complications infectieuses pleurales ou pulmonaires<sup>9</sup>. L'imputabilité d'un surrisque infectieux des AINS en péri-opératoire de chirurgie majeure ne semble pas établie à ce jour, sous couvert de l'utilisation d'une antibioprophylaxie adéquate dans la période per-opératoire. Ainsi, dans l'étude rétrospective de chirurgie cardiaque suscitée, aucun surrisque de médiastinite n'était observé à l'utilisation d'AINS<sup>10</sup>. Il paraît néanmoins important de noter l'exception de la chirurgie digestive avec anastomose intestinale où certaines méta-analyses ont observé un surrisque de lâchage ou de fistule anastomotique, là où d'autres n'observèrent pas cet effet, incitant à la prudence dans ce type de chirurgie<sup>11,12</sup>. Leur utilisation lors d'une infection suspectée ou avérée ne semble pas raisonnable en l'état actuel des connaissances, même lorsqu'une antibiothérapie est associée.

Ainsi, il nous semble que l'utilisation des AINS chez des patients critiques est bénéfique sur la douleur post-opératoire, à l'exception de la chirurgie digestive intestinale. En dehors d'un contexte infectieux ou de chirurgie digestive intestinale, leur prescription doit reposer sur une appréciation individuelle des bénéfices-risques dans le respect de leur contre-indication, et être limitée dans le temps avec une appréciation quotidienne de leur pertinence. Une surveillance étroite de la fonction rénale et du statut infectieux devra y être associée. »

**5.3.4. Société Française de Pédiatrie (SFP) et Société Française de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) :**

Les 2 sociétés souhaitent produire un avis argumenté sérieux sur le mode « Recommandation de bonne pratique » en collaboration avec les pédiatres, ORL et médecin généralistes.

## 5.4. Données d'exposition

### 5.4.1. Données de remboursement

D'après Openmedic, l'exposition de la population à l'ibuprofène a diminué de 33 % entre 2014 et 2022 (de 11,96 millions de consommateurs à 7,96 millions de consommateurs), avec un creux pendant « les années covid-19 » (6,49 millions de consommateurs en 2020 et 6,60 millions de consommateurs en 2021).

L'exposition de la population au kétoprofène est restée relativement stable sur la période (+3 %, de 6,13 millions de consommateurs en 2014 à 6,31 millions de consommateurs en 2022).

Enfin, l'exposition de la population au fénoprophène était très faible (28 000 consommateurs en 2014) et a diminué sur la période jusqu'à devenir nulle en 2021 et 2022

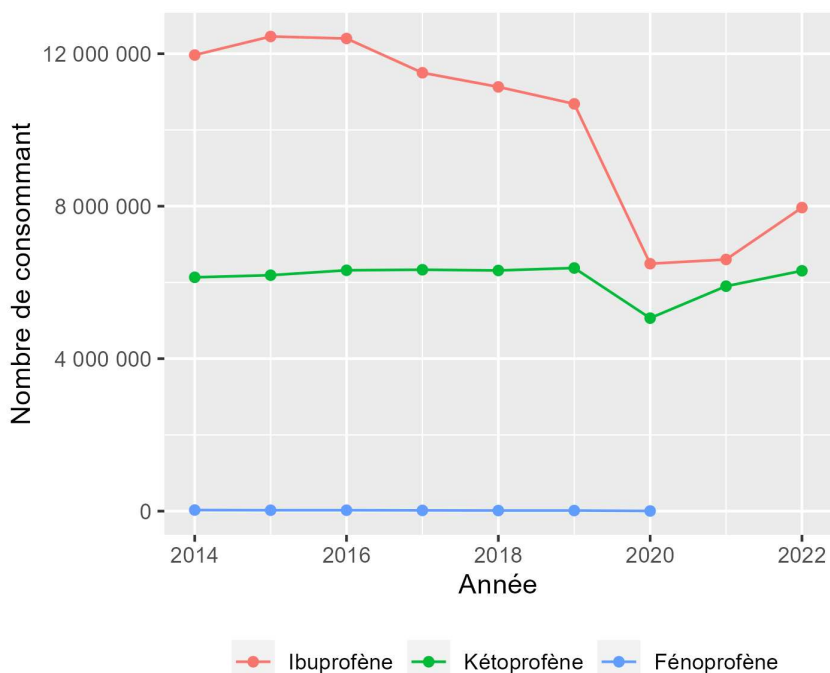


Figure III : Evolution des ventes selon Open medic

### 5.4.2. Données de ventes

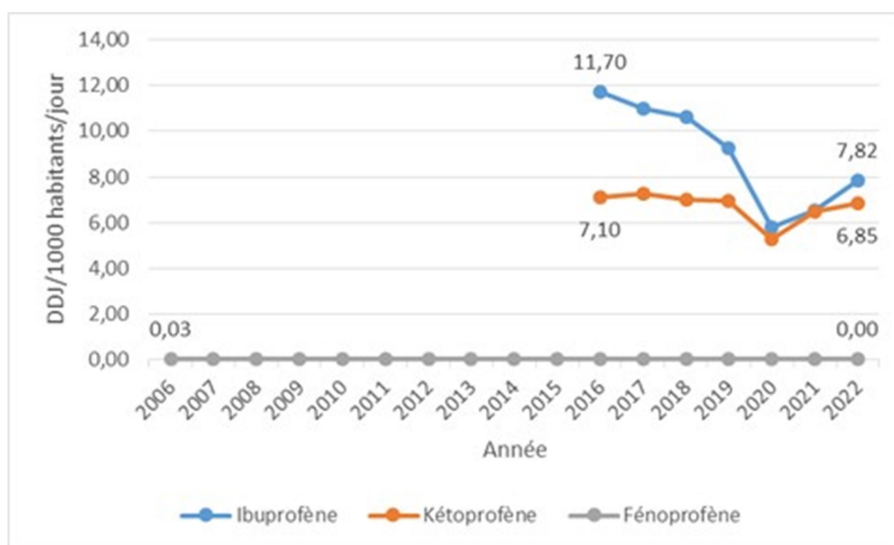


Figure IV : Evolution des ventes à partir des données Octave transmises par ANSM



## 5.5. Données de la littérature sur le versant clinique

Stuart B, Venekamp R, Hounkpatin H, Wilding S, Moore M, Little P, Gulliford MC. NSAID prescribing and adverse outcomes in common infections: a population-based cohort study. *BMJ Open*. 2024 Jan 3;14(1):e077365. doi: 10.1136/bmjopen-2023-077365.

Cette étude est conçue pour évaluer le risque de complication d'une infection préexistante en cas de prescription d'un AINS dans une cohorte de 142 925 patients ayant consulté pour une infection respiratoire ou urinaire (355 477 consultations).

La définition de l'exposition était la suivante :

- AINS aiguë : AINS prescrits le jour même de la consultation pour une infection respiratoire ou urinaire (retrouvé dans 1,1 % des consultations) ;
- AINS répétés :  $\geq 2$  délivrance d'AINS au cours des six mois précédant la consultation pour une infection respiratoire ou urinaire (retrouvé dans 0,1 % des consultations) ;
- Pas d'AINS : aucun AINS prescrit le jour de la consultation pour infection respiratoire ou urinaire.

Les critères de jugement recherchés dans les 30 jours suivant la consultation initiale étaient les suivants :

- Une nouvelle consultation pour la même infection (n = 66 080, 18,6 %) ;
- Une admission à l'hôpital quelle qu'en soit la cause (n = 15 422, 4,3 %) ou un décès (n = 3922, 1,1 %).

Les résultats principaux (voir tableau ci-dessous) étaient un risque accru de nouvelle consultation en cas d'AINS répétés pour une infection respiratoire, mais pas en cas d'AINS aiguë. Bien que le nombre d'événements soit faible, les admissions à l'hôpital ou les décès étaient plus fréquents pour les prescriptions aiguës et répétées d'AINS dans les cas d'infections respiratoires et urinaires. Malgré un effet protecteur des antibiotiques, ce risque persistait pour les infections respiratoires en cas d'association AINS+antibiotiques (3,63 [2,59-5,09]). Aucune interaction significative avec l'âge et les comorbidités n'ont été retrouvées.

**Table 2** Unadjusted and adjusted rate ratios for the association of adverse outcome, repeat consultation and hospital admission/death within 30 days with NSAID prescribing exposure

	Repeat consultation within 30 days		Hospital admission or death within 30 days	
	Unadjusted rate ratio (95% CI)	Adjusted rate ratio* (95% CI)	Unadjusted rate ratio (95% CI)	Adjusted rate ratio* (95% CI)
RTI only				
No NSAID	REF	REF	REF	REF
Acute NSAID	1.03 (0.92 to 1.16)	0.99 (0.80 to 1.22)	1.38 (1.12 to 1.71)	2.73 (2.10 to 3.56)
Repeated NSAID	1.40 (0.94 to 2.09)	1.61 (1.09 to 2.41)	8.56 (5.98 to 12.27)	6.47 (4.46 to 9.39)
UTI only				
No NSAID	REF		REF	REF
Acute NSAID	0.95 (0.36 to 2.53)	1.12 (0.42 to 3.00)	2.26 (1.92 to 2.69)	3.03 (1.92 to 4.76)
Repeated NSAID	NA	NA	NA	NA

\*Adjusted for age, sex, individual level Index of Multiple Deprivation, ethnicity, influenza vaccination status, Elixhauser index and antibiotic co-prescription.

NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; RTI, respiratory tract infection; UTI, urinary tract infection.

Cette étude est sujette aux limites habituelles des études de pharmacoépidémiologie évaluant cette problématique :

- AINS en automédication non détectés
- Infections n'ayant pas nécessité une consultation non détectées
- Biais d'indication possible car la sévérité de l'infection n'est pas considérée (AINS prescrit à des patients présentant une infection plus sévère et plus à risque de complication)

Au total, la prescription d'AINS lors d'une consultation pour infection respiratoire ou urinaire était peu fréquente. Cette étude va dans le sens d'un risque de complication en cas d'utilisation d'un AINS notamment pour les infections respiratoires.

*Exposition aux AINS et gravité des infections bactériennes communautaires (ANAIG), AAP ANSM 2015 ( Veyrac et al, 2022 ; Deschanvres et al, 2022)*

Cette étude cas-témoins a comparé : (i) des cas de patients adultes hospitalisés pour une IBACoG (Infection Bactérienne Aigue Communautaire Grave) définie par un des critères suivants : plus d'un site infecté, abcès mesuré en imagerie de plus de 3 cm de grand axe, nécessité d'un drainage percutané ou d'une chirurgie septique ; avec (ii) des patients témoins hospitalisés pour une IBACo (Infection Bactérienne Aigue Communautaire non grave). Les cas et les témoins ont été appariés avec un rapport de 1:1 sur le site primaire d'infection des cas, l'âge et le score de comorbidités de Charlson. L'exposition aux AINS a été recueillie au moyen d'un questionnaire standardisé et a été définie par au moins une administration d'AINS par voie systémique dans les 14 jours précédant l'hospitalisation. Les critères d'exclusion étaient l'immunosuppression, l'exposition chronique aux AINS, les infections associées aux soins et l'incapacité de consentir à l'étude ou d'être interrogé. Les facteurs associés aux IBACoG ont été analysés par une régression logistique conditionnelle au moyen d'une analyse univariée et multivariée.

Résultats. Entre septembre 2016 et décembre 2018, 150 paires ont été incluses. Après vérification des critères d'inclusion, de non inclusion et d'appariement, 148 paires ont finalement été analysées. Les principaux sites primaires d'infection étaient intra-abdominaux (28%, 42/148), peau et tissus mous (24%, 36/148), ORL (16%, 23/148) et ostéo-articulaires (10%, 15/148). Chez les cas, les critères d'inclusion étaient : présence d'abcès (91%, 134/148), procédure invasive (74%, 110/148) et multiples sites infectés (17%, 23/148). L'exposition aux AINS a été plus fréquemment constatée chez les cas (40%, 59/148) que chez les témoins (24%, 36/148) ( $p=0,004$ ). La prise d'AINS en automédication était plus fréquente chez les témoins (77,8%, 28/36) que chez les cas (62,7%, 37/59). L'ibuprofène était l'AINS le plus consommé quelle que soit la modalité de prise (52% des cas, 35/67 ; 57% des témoins, 24/42) ainsi qu'en automédication (68% des cas, 25/37 ; 63% des témoins, 20/32). La durée moyenne d'utilisation des AINS était plus longue chez les cas (3,7 jours  $\pm$  3,4j) que chez les témoins (2,3 jours  $\pm$  2,0j). Les facteurs associés à une IBACoG étaient la présence de douleur (odds-ratio [OR] 4,0 ; intervalle de confiance à 95% [IC], 1,6-9,9), le genre masculin (OR 2,0 ; IC à 95% 1,2-3,5), l'exposition aux AINS (OR 2,1 ; IC à 95% 1,1-4,0), le délai entre l'apparition des symptômes et l'hospitalisation (OR 1,9 ; IC à 95% 1,3-2,7). La durée médiane d'hospitalisation était significativement plus longue pour les cas (11 jours ; IQ 6-20j) que pour les témoins (6 jours ; IQ 3-11j) ( $p<0,001$ ). Parmi les patients ayant une infection compliquée, 40% (59/148) avaient pris un AINS avant la complication, alors qu'ils n'étaient que 24% (36/148) chez les patients ayant une infection non compliquée (aOR 2 [1.1-3.8]) soit une exposition 2 fois plus fréquente.

*Association d'antibiotiques et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens : taux de co-prescription en soins primaires dans le département du Bas-Rhin (données CPAM 67) et évaluation de l'automédication des patients consultant à SOS médecin Strasbourg. 2020. Thèse d'exercice en médecine du Dr Bourji Chergui Mourad (disponible via <https://ecrin.app.unistra.fr/search/notice.html?id=uds-ori-105986&printable=true>) (Bourji chergui et al,2022)*

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle des données de remboursement de médicaments prescrits par les médecins généralistes dans le Bas-Rhin en 2019 à partir des données de l'Assurance Maladie. Sur l'ensemble des prescriptions d'antibiotiques, les auteurs ont retrouvé une coprescription d'AINS dans 20 % (73 000 patients, 60 % de femmes, 50 % de patients de 30-79 ans). Les prescriptions provenaient de 3100 médecins, dont 2900 exerçaient en

médecine libérale. L'association la plus retrouvée était amoxicilline/ibuprofène. Ce volet sur la base de données a été complété par un autoquestionnaire portant sur l'automédication AINS/antibiotique chez des patients de SOS médecin Strasbourg. Sur les 100 questionnaires recueillis, 12 patients rapportaient une automédication par antibiotique (amoxicilline dans 50 %). 43 patients rapportaient une automédication par AINS dans l'année (58 fois dans un contexte de douleur, 23 pour la migraine et 11 pour une infection). L'automédication par ibuprofène et kétoprofène étaient les plus fréquentes (72 % et 18 %). L'automédication concomitante antibiotique/AINS était de 5 %.

*Billon L. Étude épidémiologique des infections invasives et non invasives à Streptococcus pyogenes au CHU de Toulouse (2009-2013) : relations entre facteurs de virulence des souches, présentation clinique et issue des cas. 2014. Thèse d'exercice pharmacie ([https://dumas.ccsd.cnrs.fr/mwg-internal/de5fs23hu73ds/progress?id=1RZAJI64yawdoURoiBdsjyNESMDLiG8X\\_w9u00kpzjM,&dl](https://dumas.ccsd.cnrs.fr/mwg-internal/de5fs23hu73ds/progress?id=1RZAJI64yawdoURoiBdsjyNESMDLiG8X_w9u00kpzjM,&dl))*

Il s'agit d'une étude des cas d'infections invasives et non invasives de l'adulte causées par *Streptococcus pyogenes* au CHU de Toulouse de 2009 à 2013. 420 souches ont été isolées de patients distincts (âge média 41 ans, sexe ratio 1,76). Les infections retrouvées étaient des infections de la peau et des tissus mous (67%), des bactériémies sans foyer identifié (12%), des infections oropharyngées (16%) et des d'infections ostéo-articulaires (4%). Les infections invasives représentent 43 % des cas. La prise d'AINS dans les jours précédant l'infection a été retrouvée comme un facteur de risque de développer une infection invasive à SGA (AINS retrouvés à 33 % dans les infections invasives versus 14 % dans les infections non invasives).

*Charpentier C, Kouby F, Hua C, Darty M, Bosc R, De Prost N, Sbidian E, Gomart C, Woerther PL, Tazi A, Decousser JW, Chosidow O. Preuve de concept du rôle d'un portage oropharyngé et périnéal dans un cas de fasciite nécrosante à streptocoque du groupe B sans porte d'entrée cutanée. doi: 10.1016/j.annder.2018.09.473*

Observation. Un homme de 49 ans présentait une dermohypodermite du pied gauche, nécrotique, hypo-esthésique, avec prise d'AINS, sans porte d'entrée évidente. Un débridement chirurgical était réalisé en urgence, confirmant la DHBN-FN. La ponction sous-cutanée et la biopsie peropératoire mettaient en évidence une souche de SGB. Les hémocultures étaient négatives. Des écouvillons oropharyngé et anal étaient réalisés et mis en culture sur gélose ANC au sang et gélose Granada. Les souches isolées étaient séquencées pour être comparées (core-genome MLST) et étudiées après annotation (fond génétique, résistome, virulome).

Résultat. Les souches de SGB présentes dans la ponction sous-cutanée préopératoire, le prélèvement peropératoire et les écouvillons oropharyngé et anal étaient identiques. Cette souche appartenait au ST4 et au complexe clonal CC3, ne présentait pas de plasmide et avait une résistance isolée à la tétracycline associée à la présence du gène tetM. Ce cas illustre les effets induits par les AINS facilitant la dissémination du streptococque dans le cas d'un portage asymptomatique.

*Urbina T, Hua C, Woerther PL, Mekontso Dessap A, Chosidow O, de Prost N. Early identification of patients at high risk of group A streptococcus-associated necrotizing skin and soft tissue infections: a retrospective cohort study. Crit Care. 2019 Dec 21;23(1):417. doi: 10.1186/s13054-019-2708-y. PMID: 31864406; PMCID: PMC6925856.*

Il s'agit d'une analyse secondaire d'une cohorte de 224 patients admis pour une infection nécrosante des tissus mous confirmée chirurgicalement entre 2006 et 2017. Les auteurs ont

comparé les patients présentant une infection à SGA aux autres patients. 60 (27%) patients avaient une infection à SGA, 134 (59,8%) patients ont été admis en soins intensifs pendant leur séjour et 51 (23%) patients étaient décédés dans les soixante jours après leur admission (17% avec infection à SGA et 25% avec des infections non SGA). La prise d'AINS avant l'admission était associée aux infections à SGA en analyse univariée mais pas en analyse multivariée.

*De Sutter V, Guitton S, Boyer A. Attitude du pharmacien face à une demande d'ibuprofène sans ordonnance, Actualités Pharmaceutiques, 2022, Volume 59, Issue 592, 39-44.*

Une enquête transversale, observationnelle et exhaustive a été réalisée sur l'ensemble des 39 pharmacies de Caen. La méthodologie des enquêtes « client mystère » méthode décrite par le Conseil national de l'ordre des pharmaciens depuis 2014 sous l'appellation « patient qualité » a été utilisée. L'investigateur principal et unique s'est présenté dans l'ensemble des pharmacies en tant que client mystère. Il s'agissait d'un homme de 29 ans, sans ATCD médicaux ni allergie ni traitement de fond, pesant 83 kgs et présentant une douleur de la gorge fébrile depuis 3 jours, malgré la prise de paracétamol en automédication. Il n'avait pas consulté de médecin avant de se rendre en pharmacie. Il avait déjà pris de l'ibuprofène par le passé pour soigner des migraines. Seules 3 pharmacies ont refusé de délivrer justifiant qu'il pouvait s'agir d'une infection bactérienne et que la prise d'ibuprofène pouvait aggraver l'infection. Parmi les 36 autres, 17 (soit 47%) ont délivré l'ibuprofène sans poser de questions.

## **5.6. Données de la littérature sur le versant expérimental**

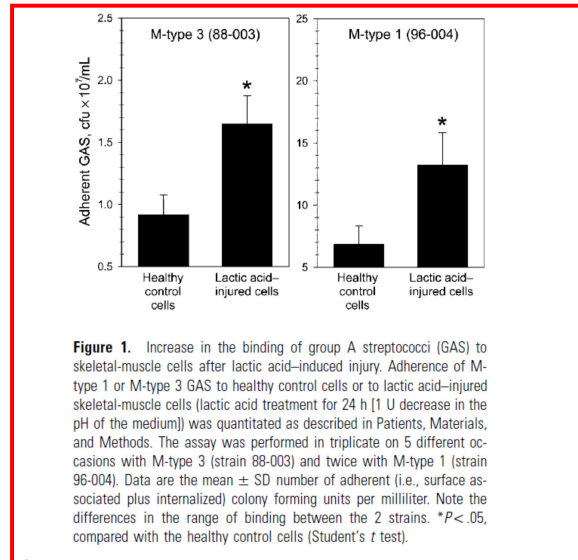
Des travaux expérimentaux réalisés in vitro et in vivo ont montré qu'une lésion musculaire (traumatisme mineur non pénétrant, sans porte d'entrée) entraînait **la production de vimentine (protéine du cytosquelette) qui agit comme médiateur de l'adhésion locale des streptocoques.** (Bryant et al, 2006 ; Hamilton et al, 2008 ; Bryant et al, 2015)

D'autres études dont des plus récentes sont également en faveur du rôle fonctionnel de la vimentine dans la diffusion des streptocoques (Pan Z et al, 2022 ; Manzer et al 2022 ; Meng Y et al, 2022 ; Icenogle et al, Chem. 2012 ; Beninati et al, 2019 ; Meng et al, 2023)

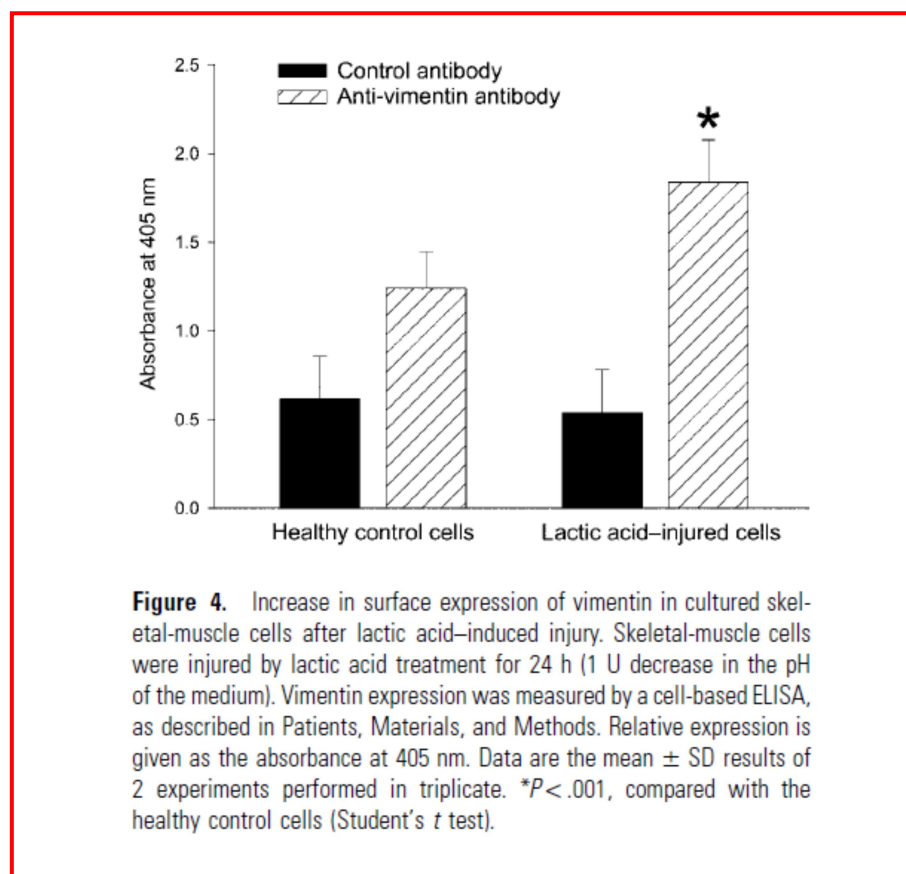
**Ce phénomène d'expression de la vimentine est amplifié lors de l'administration d'AINS (Hamilton et al, 2008 ; Hamilton et al, 2014 ; Bryant et al 2015) ce qui constitue un rôle direct des AINS, sur la prolifération des streptocoques via ce mécanisme,**

- **L'Etude de Bryant (2006)** part du constat que la moitié des cas de myonécrose à streptocoques du groupe A n'ont pas de porte d'entrée connue. Pour des raisons inconnues, l'infection s'installe précisément sur le site d'une blessure mineure non pénétrante, telle qu'une elongation musculaire. L'hypothèse des auteurs est que chez les patients sans porte d'entrée, les infections à streptocoques seraient liées à une propagation d'une bactériémie de l'oropharynx au site du traumatisme musculaire antérieur. Ils ont donc étudié les interactions entre infections streptococciques et lésions musculaires par **des études de binding in vitro** entre streptocoques (utilisant le sang de patient ayant fait un choc streptococcique, M-Type 1 M-Type 3, cas décrit et publié dans un article du NEJM) et cellules musculo-squelettiques.

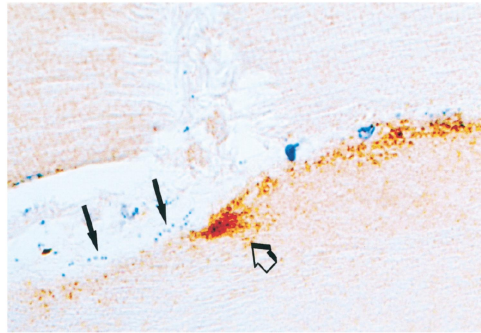
Les auteurs ont montré que l'adhérence des streptocoques était significativement augmentée dans les cellules musculaires lésées en comparaison d'un groupe témoin non lésé (Figure 1 ci-dessous)



Les auteurs ont identifié la vimentine comme la principale protéine de surface des muscles sur laquelle se lient les streptocoques et que son expression est augmentée dans les cellules musculaires lésées (Figure 4)

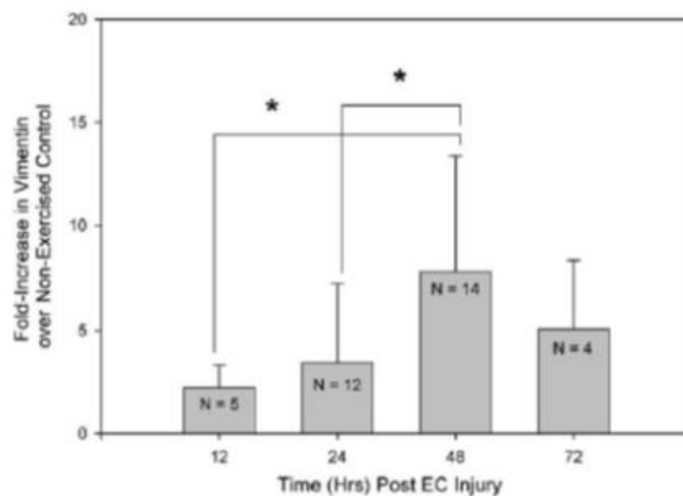


Les auteurs ont ensuite montré l'expression de la vimentine dans les tissus musculaires d'un patient avec une myonécrose streptococcique, décédé d'un choc streptococcique.



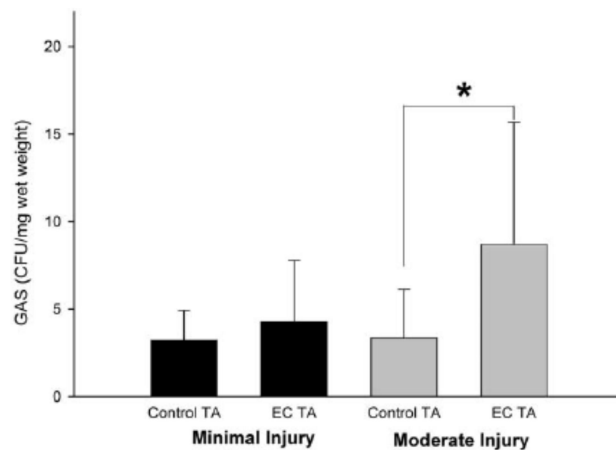
**Figure 5.** Expression of vimentin in group A streptococcal (GAS) myonecrosis. Immunohistochemical analysis for vimentin expression was performed on human autopsy specimens from a patient with GAS myonecrosis who died of streptococcal toxic shock syndrome. Vimentin expression was readily visible (brown staining; open arrow indicates the most prominent region) in areas of muscle destruction and was frequently associated with adjacent GAS (closed arrows).

- **L'étude de Hamilton et al (2008)** avait pour objectif d'étudier **in vivo** si l'augmentation de l'expression de la vimentine dans les blessures musculaires était associée à une augmentation de l'infection à streptocoque du groupe A au niveau de la blessure musculaire et si les AINS facilitaient ce processus. Des lésions musculaires des pattes postérieures ont été induites chez 35 souris après un exercice musculaire conduisant à une sur- expression de la vimentine (cf figure 1 ci-dessous).



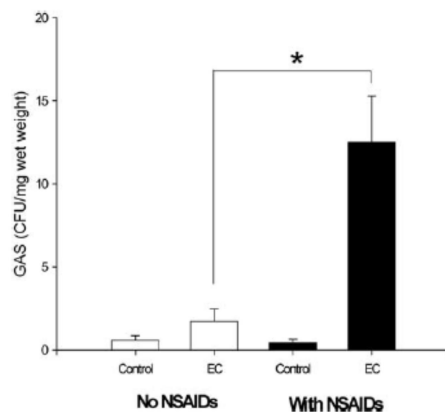
**Figure 1.** Up-regulation of vimentin gene expression due to muscle injury. Mice ( $n = 35$ ) underwent eccentric contraction (EC) exercise, as described in Methods. Shown is the fold increase in vimentin expression in tibialis anterior muscles from the EC-exercised leg over the nonexercised leg. The mean isometric torque immediately after EC was reduced by 11%–83% in these animals (mean  $\pm$  SD, 43.9%  $\pm$  19.8%) and did not differ between animals for the different time periods. Vimentin expression at 48 h was significantly greater than at 12 or 24 h. \* $P < .05$ , Duncan's test.

Chez ces animaux, un streptocoque pyogenes (M Type 3) isolé chez un patient décédé d'un choc septique compliquant une myonécrose a été inoculé 48h après l'exercice musculaire et 6 heures après les animaux étaient sacrifiés pour mesurer l'étendue de la contamination bactérienne (cf figure 2 ci-dessous).



**Figure 2.** Increased binding of group A streptococci (GAS) in vivo due to moderate muscle injury. Mice ( $n = 16$ ) were exercised as described in Methods. GAS data are expressed as colony-forming units per milligram (wet weight) of tissue (mean  $\pm$  SE) in animals with minimal vs. moderate eccentric contraction (EC) injury of the tibialis anterior (TA) muscles (reduction in mean isometric torque  $\leq 44\%$  and  $>44\%$ , respectively;  $n = 8$  per group) and noninjured (control) TA muscles.  $*P < .05$ , Wilcoxon signed rank test.

Afin de déterminer l'effet des AINS sur l'infection à streptocoque au niveau des lésions musculaires, les animaux ont reçu un AINS (ketorolac trométhamine) (ou placebo) 47h après l'exercice musculaire et 1 heure avant inoculation bactérienne. Ensuite 6 heures après, **la bactériémie est significativement plus élevée dans le groupe traité par AINS** (cf figure 3).



**Figure 3.** Augmentation of infection of injured skeletal muscles with group A streptococci (GAS) by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Animals with moderate eccentric contraction (EC)-induced muscle injury (reduction in mean isometric torque,  $63.8\% \pm 11\%$ ) were treated with either ketorolac tromethamine ( $n = 5$ ) or saline ( $n = 8$ ) 1 h before intravenous administration of GAS. Six hours after bacterial challenge, muscles were harvested for quantitative bacteriology. Data are means  $\pm$  SEs. There was significant interaction ( $P < .001$ ), as determined by 2-by-2 analysis of variance (ANOVA), with drug type (NSAID vs. no NSAID) as the between factor and muscle treatment (injury vs. no injury) as the within factor.  $*P < .001$ , post-hoc ANOVA.

L'étude de **Hamilton et al (2014)** a été conçue spécifiquement pour évaluer si les AINS contribuaient directement à une infection plus sévère des tissus mous à SBHA.

Les AINS ont été donnés 1h après l'inoculation des souris et 7h avant l'administration d'antibiotiques. Ainsi une injection de SBHA par voie intramusculaire suivie une heure plus tard soit d'un coxib (inhibiteur de cox 1 ou inhibiteur de cox 2), soit du kétorolac, soit de l'ibuprofène, soit de l'indométacine tous les jours pendant 3 jours et un groupe contrôle n'ayant pas reçu d'AINS. Huit



heures après l'inoculation, soit 7h après l'injection de l'AINS, des antibiotiques étaient donnés pendant 72 heures (un groupe pénicilline, un groupe clindamycine et un groupe témoin). Les souris ont reçu différentes quantités d'inoculum.

Les animaux sans AINS étaient tous morts à J6 alors que les animaux traités par le kétorolac avaient une progression plus rapide de la maladie et étaient tous morts à J2.

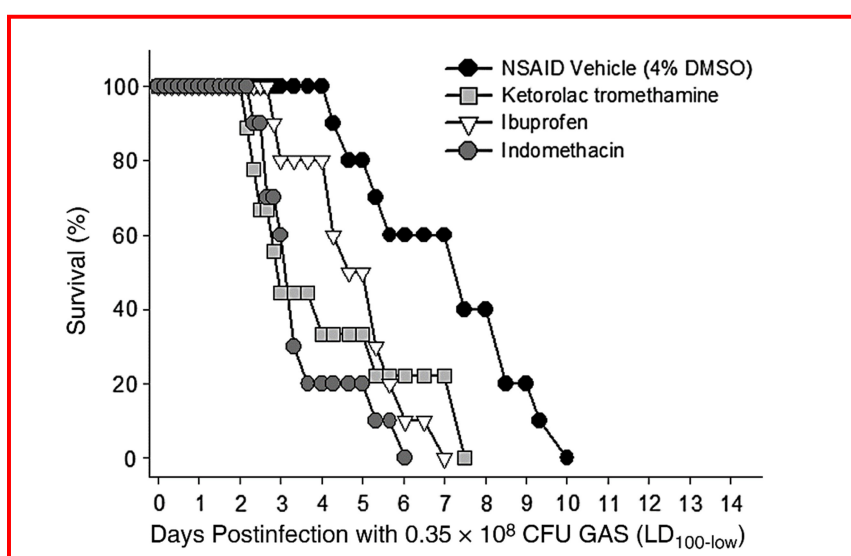
Par rapport au groupe témoin la mortalité survenait également plus rapidement avec 2 AINS non sélectifs, l'ibuprofène et l'indométhacine.

Les 3 AINS non sélectifs accélèrent la progression de l'infection et raccourcissent significativement (de 4 jours) le temps pour atteindre 50 à 100% de mortalité. L'association de kétorolac ou d'indométhacine à l'antibiothérapie raccourcissait significativement (de 3 jours) le temps pour atteindre une mortalité à 50%.

**Tous les AINS non sélectifs accélèrent la mortalité et ont réduit l'efficacité des antibiotiques.**

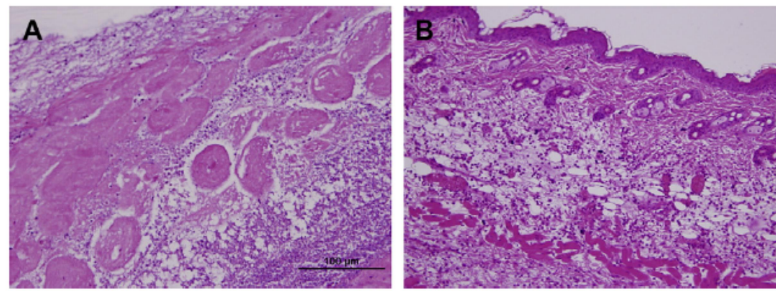
Dans cette étude, **l'exposition à un AINS en présence d'une infection à SBHA augmente la sévérité de l'infection et précipite le décès des souris.** Lorsqu'elle est associée à l'antibiothérapie, l'exposition à un AINS diminue et/ou retarde son efficacité.

Là encore, cette publication ne va pas dans le sens de l'hypothèse selon laquelle l'utilisation d'AINS en cas d'infection bactérienne retarderait le diagnostic et la mise en place d'une antibiothérapie mais **est en faveur d'un effet propre des AINS qui augmenterait la gravité des infections bactériennes à streptocoque hémolytique A.**

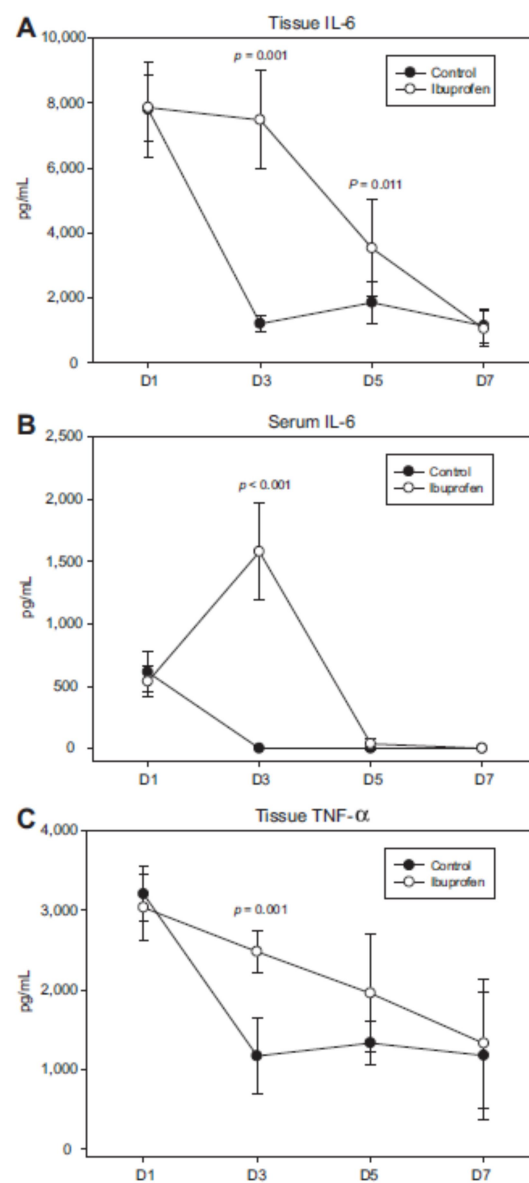


L'étude de **Weng et al (2011)** a porté sur des souris inoculées avec  $10^8$  CFU de *Streptococcus pyogenes* par voie intramusculaire et traitées par 50 mg/kg/jour d'ibuprofène par voie orale. Les groupes comparés étaient constitués de 14 souris inoculées et traitées par ibuprofène en 3 doses pendant 7 jours et 12 souris inoculées et traitées par du sérum physiologique. Les résultats principaux **étaient une mortalité plus élevée chez les souris traitées par ibuprofène à 10 jours** ( $p < 0,001$ ), **une infiltration de macrophages et lésions tissulaires plus sévères chez les souris traitées par ibuprofène** et des **concentrations tissulaires d'IL-6 et TNF- $\alpha$  plus élevées** chez les souris traitées par ibuprofène ( $p = 0,0001$  et  $p = 0,001$ ).





**Figure 4.** Pathological findings of infected soft tissues in ibuprofen-treated and control mice on Day 7. (A) Marked neutrophilic and histiocytic infiltrates and tissue necrosis in muscle tissue of ibuprofen-treated mice [hematoxylin and eosin (HE) stain; 100 $\times$ ]. (B) Intact fascia and muscle tissue structures with minimal neutrophil infiltration and few bacteria in subcutaneous tissue were noted in infected mice without ibuprofen therapy (HE stain; 100 $\times$ ).



**Figure 5.** Dynamics of serum and tissue levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  in mice with GAS infection with and without ibuprofen therapy: (A) Tissue IL-6; (B) Serum IL-6; (C) Tissue TNF- $\alpha$ . GAS = group A streptococcus; IL-6 = interleukin 6; TNF- $\alpha$  = tumor necrosis factor alpha.

## 6. Discussion

L'objectif de ce rapport était de mettre à jour jusqu'au 30 juin 2023, l'enquête de PV sur le rôle aggravant des AINS indiqués dans la fièvre et/ou la douleur non rhumatologique dans les infections bactériennes, en se focalisant sur les infections streptococciques graves (streptocoques A et B, pneumocoques), compte tenu notamment de plusieurs cas marquants dont des décès.

**-Le premier constat de ce rapport est que les infections et complications d'infections bactériennes représentent une part très importante des effets indésirables graves déclarés avec l'ibuprofène.** En effet en 4,5 ans, 21 % des déclarations d'effets indésirables graves en lien avec l'ibuprofène ont concerné une infection ou une aggravation d'infection bactérienne (8 % pour le kétoprofène).

Lorsque le germe est identifié, les infections streptococciques sont majoritaires et représentent 62 % des cas d'infection bactérienne pour l'ibuprofène (44 % pour le kétoprofène) illustrant l'effet des AINS sur la dissémination spécifique des streptocoques mise en évidence dans les études expérimentales. Ces infections streptococciques sont presque exclusivement invasives (97 %) et le streptocoque en cause est majoritairement le *streptocoque pyogenes* (50 %), puis le *streptocoque pneumoniae* (28 %).

**-Le second constat est, l'augmentation des cas d'infection grave à streptocoque sur une période de temps plus courte (4,5 ans) (que le précédent rapport cf [LIEN rapport sur site ANSM](#) Tableau IV & Tableau VIII, disponible via la rubrique en savoir plus qui porte sur plus de 18 ans), avec :**

- 65 cas graves d'infections bactériennes streptococciques en lien avec l'ibuprofène sur « uniquement » 4,5 ans contre 122 cas graves sur près de 18 ans dans la précédente enquête
- 17 cas graves d'infections bactériennes streptococciques en lien avec le kétoprofène sur « uniquement » 4,5 ans soit autant de cas que dans la précédente enquête réalisée sur 18 ans

Ce résultat majeur est d'autant plus à souligner que 26 des 65 cas graves avec l'ibuprofène sont observés rien que sur le 6 premiers mois de 2023. En effet, si le nombre de déclaration d'infections graves a nettement diminué en 2020 pour devenir presque nul en 2021, probablement en lien avec les mesures sanitaires mises en place pour le Covid-19, elles ont nettement augmenté en 2022 et surtout en 2023 où leur nombre est cinq fois plus important que l'année précédente. Ceci s'explique probablement par la recrudescence de la circulation du streptocoque pyogenes chez l'enfant et chez l'adulte (alerte DGS 2022). Cependant, dans ce rapport, les cas concernent essentiellement des adultes (80 %), jeunes (âge médian 44 ans) majoritairement sans facteur de risque d'infection invasive à streptocoque (81.5% des cas ibuprofène [53/65] et 82.3 % des cas kétoprofène [14/17]), caractéristique mentionnée également dans le précédent rapport (facteurs de risque chez 18 %).

RAPPORT NATIONAL de PHARMACOVIGILANCE	2019-2023	< 2019
Durée de recueil	4,5 ans	18 ans
Nombre de cas d'infections invasives à streptocoques		
ibuprofène	65	122
kétoprofène	17	17

Tableau IX : comparaison du nombre de cas entre les 2 périodes

**-Le troisième constat concerne la sévérité des cas avec 3 points à souligner :**

**i) un nombre plus élevé, compte tenu de la période plus courte (4,5 ans), de formes très sévères** (pour l'ibuprofène 24 cas de choc septique, sepsis sévère, choc toxinique ou défaillance multiviscérale versus 28 dans l'enquête précédente, et 8 versus 3 pour le kétoprofène).

ii) une surreprésentation très importante des formes sévères puisque 37% des cas d'infection invasive à streptocoques déclarés avec l'ibuprofène et 50% des cas déclarés avec le kétoprofène, sont des chocs septiques, sepsis sévères, chocs toxiques ou défaillances multiviscérales. Cependant, cette complication est l'apanage du streptocoque pyogenes et pourrait donc s'expliquer par la sélection des cas limitée à ce germe. D'autre part sa gravité contribue probablement au fait qu'elle soit notifiée.

iii) une mortalité totale élevée (17 %), en particulier pour les cas pédiatriques où elle est de 41 % (5 sur 12). On peut noter que pour quatre des cinq enfants, le décès est survenu dans le cadre d'un choc toxique ou d'une défaillance multiviscérale compliquant un sepsis à streptocoque pyogenes.

RAPPORT NATIONAL de PHARMACOVIGILANCE	2019-2023	< 2019
Durée de recueil	4,5 ans	18 ans
Nombre de cas d'infections invasives à streptocoques		
dont choc septique, sepsis sévère, choc toxique ou DMV		
ibuprofène	24	28
kétoprofène	8	3

Tableau X : comparaison du nombre de cas sévères entre les 2 périodes

#### **Le quatrième constat concerne le changement du profil des atteintes cliniques les plus fréquentes.**

Dans ce rapport les chocs septiques, sepsis sévères, chocs toxiques ou défaillances multiviscérales sont les atteintes les plus fréquentes, alors qu'elles étaient moins fréquentes dans le précédent rapport (4<sup>ème</sup> rang). Les pneumopathies et pleuropneumopathies sont en seconde position comme dans le rapport précédent. Les localisations cérébrales (méningite, méningo-encéphalite), sont passées du 5<sup>ème</sup> au 3<sup>ème</sup> rang. En revanche, les complications cutanées (dermohypodermite nécrosante et fasciite nécrosante) sont passées du 1<sup>ère</sup> au 4<sup>ème</sup> rang. Elles sont donc moins représentées que dans l'enquête précédente, alors qu'il s'agit, comme les chocs et sepsis, d'infections assez spécifiques du streptocoque pyogenes.

Ces modifications pourraient s'expliquer par une modification et une adaptation des pratiques induite par les informations/actualités de pharmacovigilance relayées par l'ANSM ou encore la mobilisation des Sociétés Savantes. Cette hypothèse est notamment envisageable pour la problématique des infections nécrosantes du tissu mou, sur lesquelles le GrIDIST (Groupe d'Infectiologie Cutanée et IST de la Société Française de Dermatologie) s'est mobilisé (cf Hua et al, dans le Lancet Infect Dis. 2023)

#### **Le cinquième constat est une évolution du motif de prise de l'ibuprofène entre les 2 rapports avec :**

- i) une augmentation de la proportion de l'utilisation pour grippe ou un syndrome grippal (qui passe de 14% à 26%) et pour infection ORL/odynophagie (qui passe de 17% à 21%)
- ii) alors que la toux fébrile (6%) diminue et que l'usage dans la varicelle disparaît (passe de 13% à 0%), même si il y a eu encore 1 cas rapporté après prescription pour une scarlatine (cf tableau XI).

Il semble donc y avoir globalement une évolution favorable car plus rationnelle de l'usage de l'ibuprofène en dehors des situations les plus à risque identifiées dans le précédent rapport.

	Rapport PV			Rapport PV	
Période	2019-2023			< 2019	
Motif de prise ou indication de l'ibuprofène					
<b>grippe ou sd grippal</b>	<b>16</b>	<b>26%</b>	<b>↑</b>	<b>36</b>	<b>14%</b>
<b>infection ORL, odynophagie, otalgie fébrile, OMA,</b>	13	21%	↑	45	17%
<b>douleur abdominales, lombaires ou des membres</b>	7	11%	↑	5	2%
<b>douleur thoracique</b>	4	6%	↑	0	0%
<b>céphalées non fébriles</b>	4	6%	↑	0	0%
<b>toux fébrile</b>	4	6%	↓↓	44	17%
<b>lésion cutanée, érythème cutané, tuméfaction fébrile</b>	3	5%	≈	9	3%
<b>douleur dentaire</b>	2	3%	≈	12	3%
<b>céphalées fébriles</b>	2	3%	≈	10	4%
<b>douleur post traumatique cutanée ou osseuse</b>	2	3%	≈	0	0%
<b>abcès dentaire</b>	1	2%	≈	0	0%
<b>Adénopathie</b>	1	2%	≈	0	0%
<b>douleur thoracique fébrile</b>	1	2%	≈	13	5%
<b>Gastroentérite</b>	1	2%	≈	0	0%
<b>Scarlatine</b>	1	2%	≈	7	3%
<b>Fievre isolée</b>	0			30	11%
<b>Pneumopathie</b>	0		≈	6	2%
<b>Varicelle*</b>	0	0%	↓↓	33	13%
<b>Toux</b>				4	2%
<b>Dyspnée</b>				1	0%
<b>Autre</b>				6	2%
<b>infection bactérienne</b>				3	1%
<b>douleur dentaire</b>				0	0%
	62			264	98%

XI : Comparaison du motif de prise avec le rapport précédent

A noter que pour un certain nombre de patients, le motif de prise ou de prescription était une douleur non fébrile, a priori sans lien avec une infection (ex douleur lombaire, des membres, céphalée non fébrile, douleur post opératoire..) et pour d'autres, l'infection invasive à streptocoque s'est développée à distance du site initial de l'infection. Cette dissémination à distance par voie hématogène du streptocoque pyogenes serait facilitée par les AINS, comme le suggère les données bibliographiques (Bryant et al, 2015 ; Hamilton et al, 2014), données déjà mentionnées dans le rapport précédent, et reprises également par la Société Française de Dermatologie.

L'augmentation de la proportion de cas graves d'infections à streptocoques survenant dans un contexte de grippe ou de syndrome grippal amène à étudier les associations entre virus et surinfections bactériennes dont la littérature scientifique est de plus en plus abondante (De Gier et al, 2019 ; Herrera et al, 2016 ; Okamoto et al 2003 ; Herrera et al, 2023 ; Paget et al, 2019 ; Sencio et al, 2020). La varicelle est déjà un facteur prédisposant bien connu de l'infection des tissus mous de l'enfant. Les surinfections bactériennes les mieux caractérisées sont celles qui surviennent dans un contexte d'infections grippales.

Se basant sur une saisonnalité identique entre les infections invasives à streptocoques du groupe A (IISGA) et les virus respiratoires dont la grippe, De Gier et al ont étudié si la saisonnalité de la grippe (A ou B) était associée à la maladie IISGA aux Pays-Bas. Cette équipe a construit des modèles de régression de séries temporelles afin d'estimer les associations entre les dénombrements hebdomadaires de virus respiratoires notamment la grippe A (IVA) et les nombres hebdomadaires de

déclarations de maladies IISGA, les notifications de maladie ou les cultures microbiologiques de *Streptococcus* du groupe A. Une association significative a été observée entre le nombre de détections d'IVA et les déclarations de choc toxique streptococcique aux Pays-Bas (De Gier et al, 2019).

Les infections grippales augmentent la susceptibilité de l'hôte vis-à-vis d'une infection bactérienne par différents mécanismes (augmentation de l'adhérence bactérienne, induction de la production d'IFN-I qui inhibe le recrutement des neutrophiles et des macrophages dans les poumons au cours de l'infection bactérienne, destruction de la barrière mucociliaire par la lyse virale, diminution de la clairance bactérienne,...)(Herrera et al, 2016)

Dans une étude menée sur des souris, Okamoto et al ont montré que l'infection par la grippe 2 jours avant l'infection par *S. pyogenes* a entraîné une augmentation très significative des infections invasives et de la mortalité. Aucun décès n'est observé chez les souris infectées uniquement par le streptococque alors que le taux de mortalité de plus de 90 % chez les animaux, dont 10 % ont présenté une fasciite nécrosante, est observé chez les souris surinfectées (Grippe+ streptococque) (Okamoto et al, 2003). Les auteurs ont également montré que l'infection des cellules épithéliales alvéolaires par le virus de la grippe A avait entraîné l'expression de l'hémagglutinine virale à la surface de la cellule et favorisé l'internalisation de *S. pyogenes* (Okatomato et al, 2003).

D'autres auteurs ont montré que chez la souris, les perturbations du microbiote intestinal engendrées par le virus de la grippe favorisent les surinfections bactériennes. Plus précisément ils ont montré que, lors de la grippe, la production d'acides gras à chaînes courtes par les bactéries du microbiote était réduite, ces acides gras favorisant l'activité bactéricide des macrophages présents dans les poumons (Sencio et al, 2020).

#### **Le sixième constat à discuter est celui du mode d'obtention de l'AINS.**

La proportion de cas où l'ibuprofène a été prescrit par un médecin, de 57 %, est très importante. Ce d'autant que pour une part non négligeable de ces prescriptions (23 %) une infection bactérienne avait été diagnostiquée, puisqu'un antibiotique était associé à la prescription d'ibuprofène. Cette situation est particulièrement préoccupante pour les cas de pleuro-pneumopathies pour lesquels l'ibuprofène a été prescrit dans 70 % des cas, et associé à un antibiotique presque une fois sur deux (43 %) alors que, comme le rappelle la société Française de pneumologie, l'exposition pré hospitalière à un AINS au cours d'une infection respiratoire basse est associée à un retard à la prise en charge et constitue un facteur de risque indépendant de morbidité. Ceci conduit à évoquer un effet potentiellement évitable pour certains cas. En effet, pour deux enfants, la prescription d'ibuprofène a été réalisée en présence d'une infection à streptococque ou de de facteur de risque d'infection à streptococque : pour l'un une scarlatine (en association à l'amoxicilline) et pour l'autre une varicelle récente (15 jours avant). Ceci démontre que le risque spécifique d'aggravation des infections streptococciques par les AINS n'est probablement pas encore connu de tous les prescripteurs.

Il persiste également une automédication par ces AINS dans des indications à fort risque d'infection streptococcique (infections ORL, cutanées) ce qui n'est pas sans poser problème. Ainsi, une étude réalisée dans 39 pharmacies de Caen a d'ailleurs montré que face à une situation clinique fortement suspecte d'angine bactérienne et en demande d'ibuprofène, seules 3 pharmacies ont refusé de le délivrer et 17 autres (soit 47%) ont délivré l'ibuprofène sans poser de questions ni donner de conseils (de Sutter et al, 2020). Ceci témoigne également d'une connaissance insuffisante des risques liés à la prise d'AINS en présence d'une infection potentiellement streptococcique au niveau des pharmacies (pharmaciens et préparateurs).

De plus, au niveau des prescripteurs, un travail régional mené dans la base de remboursement française en 2020 a montré que la co-prescription antibiotique et AINS était de 13%, retrouvant donc une estimation proche de celle retrouvée dans cette enquête de PV (Bourji chergui et al, 2022). Il s'agit donc d'une pratique de prescription à risque pour le patient, puisque dans cette association l'antibiothérapie ne parvient pas à empêcher l'évolution de l'infection vers une forme grave, ce d'autant que, s'il s'agit d'une infection streptococcique, l'AINS constitue en plus un facteur aggravant

En effet, les études expérimentales sont en faveur d'un effet délétère de la prise d'AINS et notamment en cas d'infection à streptocoque pyogenes, en aggravant l'évolution vers une forme invasive par un effet propre et en diminuant l'efficacité de l'antibiothérapie associée (Weng et al, 2011 ; Hamilton et al, 2014). Des travaux suggèrent également un effet direct des AINS sur l'expression de la vimentine qui agit comme médiateur de l'adhésion des streptocoques facilitant ainsi leur prolifération (Bryant et al, 2006 ; Bryant et al 2015). Ces arguments mécanistiques déjà mentionnés dans le précédent rapport, sont également repris par la Société Française de dermatologie qui souligne qu'il ne s'agit pas tant d'un risque de masquage de l'infection mais d'un risque intrinsèque lié à l'effet propre des AINS sur la diffusion de l'infection à streptocoque pyogenes. De plus une étude récente menée sur des souris confirme le rôle fonctionnel de la vimentine dans la diffusion des streptocoques (Meng et al 2023).

Enfin une étude de pharmacoépidémiologie (ANAIG) de type cas témoins réalisée en France met en évidence une association significative entre la prise d'un AINS et la survenue d'une infection bactérienne communautaire aiguë compliquée. Parmi les patients ayant une infection compliquée, 40% (59/148) avaient pris un AINS dans les 14 jours avant la complication, alors qu'ils n'étaient que 24% (36/148) chez les patients ayant une infection non compliquée (aOR 2 [1.1-3.8]) soit une exposition 2 fois plus fréquente. Dans cette étude, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes quant à l'exposition aux antibiotiques dans les 14 jours précédant l'hospitalisation (32,4%, 48/148), mais le délai médian entre l'apparition des symptômes et l'antibiothérapie était plus long patients ayant une infection compliquée (4 jours, IQ 2-8j) que chez les témoins (2 jours, IQ 1-5).

## 7. Conclusion

1-Les données de ce rapport actualisé sur les infections streptococciques aggravées par la prise ponctuelle d'AINS pour fièvre et/ou douleurs **sont particulièrement préoccupantes, par la sévérité des tableaux cliniques, par leur nombre et par le type de population touchée (pédiatrie et jeunes adultes sans facteur de risque)**. Compte tenu de la sous notification observée et habituelle en pharmacovigilance, a fortiori pour une classe médicamenteuse ancienne, l'augmentation du nombre de cas graves sur ces 4,5 années dans un contexte de diminution des ventes est particulièrement inquiétant

2- Les données expérimentales particulièrement solides soulignent **le risque intrinsèque lié à un effet propre des AINS sur l'amplification de la diffusion des streptocoques**. Certains cas et les études résumées dans cette enquête confirment que les professionnels de santé ne sont pas suffisamment sensibilisés aux effets spécifiques et directs des AINS sur le streptocoque.

3- Les infections invasives au streptocoque pyogenes sont **un réel problème de santé publique**, et tout facteur de risque potentiel d'aggravation doit être pris en compte. **Une part de ces infections graves est probablement évitable**, car dans ce rapport figurent 2 décès avec FDR (scarlatine et

varicelle récente) et plusieurs cas graves de pleuropneumopathies où l'ibuprofène est associé à un antibiotique.

4-Dans un contexte de recrudescence réelle des infections invasives à streptocoques A dans les pays industrialisés et notamment en Europe (dont la France), **la délivrance et la prescription d'ibuprofène, de kétoprofène et de fénoprofène pour la fièvre et/ou douleur non rhumatologique est donc une pratique particulièrement à risque, même sur une courte durée, et même lorsqu'ils sont associés à un antibiotique.**

5- La grippe et le syndrome grippal regroupant presque 1/3 des indications dans les cas graves avec l'ibuprofène amène également à ne pas banaliser ce contexte d'utilisation et, bien au contraire, à sensibiliser les prescripteurs et les patients sur les risques de l'utilisation dans cette situation, ce d'autant que de nombreuses études portent sur des surinfections bactériennes par streptococque post grippales particulièrement sévères avec des mécanismes explicatifs solides.

Basé sur les cas graves récents, les données épidémiologiques, les études expérimentales et de pharmacoépidémiologie, ce rapport de pharmacovigilance sur les infections streptococciques graves rapportées avec l'utilisation des AINS indiqués dans la fièvre et/ou la douleur non rhumatologique (\*ibuprofène, kétoprofène, fénoprofène) confirme :

- qu'il persiste une automédication et une délivrance de ces AINS\* dans des indications à fort risque d'infection streptococcique (infections ORL, cutanées), leur modalité d'accès leur conférant, à tort, une image positive et sans risque
- que les professionnels de santé ne sont pas suffisamment sensibilisés aux effets spécifiques et directs des AINS sur les différents streptocoques (ce qui inclue le pneumocoque). Cette sensibilisation est d'autant importante que la prise en charge des angines bactériennes sera possible en officine.
- que la grippe et le syndrome grippal constituent une situation à risque supplémentaire de complications streptococciques graves en cas d'utilisation d'un AINS\*
- que lors de la prescription d'un antibiotique, l'association à un AINS\* pour prendre en charge la fièvre ou la douleur, est une pratique fréquente alors que, même pour une durée courte, elle majore le risque d'évolution vers une infection plus grave
- qu'il ne s'agit pas tant d'un risque de masquage de l'infection par l'AINS\*, mais d'un risque intrinsèque lié à l'effet propre de ces AINS qui favorisent la dissémination des infections streptococciques

En termes d'analyse de risque et de suites à donner pour le suivi national de PV :

- Risque sévère et force du signal élevée, soit le plus haut sur les 2 valences (risque et force)
- La surveillance de ce risque par le CRPV de Tours et le CRPV de Marseille est toujours nécessaire

## Références

- Beninati C, Famà A, Teti G. How BspC from *Streptococcus agalactiae* Interacts with Host Vimentin during Meningitis. *Trends Microbiol.* 2019 Sep;27(9):727-728. doi: 10.1016/j.tim.2019.07.001. Epub 2019 Jul 16. PMID: 31324435.
- Bourji chergui, M. Lefebvre, C. Majeau, M.L. Huber, C. Dechamp, C. Rabaud, F. Lieutier-Colas, Associations d'antibiotiques et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens : taux de co-prescriptions en soins primaires (données CPAM) et évaluation de l'automédication des patients consultant à SOS Médecin, Médecine et Maladies Infectieuses Formation, Volume 1, Issue 2, Supplement, 2022, Pages S35-S36,
- Bryant AE, Bayer CR, Huntington JD, Stevens DL. Group A streptococcal myonecrosis: increased vimentin expression after skeletal-muscle injury mediates the binding of *Streptococcus pyogenes*. *J Infect Dis.* 2006 Jun 15;193(12):1685-92
- Conseil Supérieur d'hygiène publique de France section maladies transmissibles. Avis du 18 novembre 2005 relatif à la conduite à tenir autour d'un ou de plusieurs cas, d'origine communautaire, d'infections invasives à *Streptococcus pyogenes* (ou streptocoques du groupe A) [Internet]. Disponible sur: [https://www.hcsp.fr/docspdf/cshpf/a\\_mt\\_181105\\_streptococcus.pdf](https://www.hcsp.fr/docspdf/cshpf/a_mt_181105_streptococcus.pdf)
- Deschanvres C, Le Turnier P, Le Gouge A, Legras A, Guimard T, et al. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Exposure in Complicated Acute Community- Acquired Bacterial Infections, a French Multicentre Case-Control Study. *Drug Safety* 2021;44:12,1396-1397.
- DGS. Alerte DGS. Recrudescence d'infections invasives à streptocoque A – protocole d'investigation des cas ; DGS-URGENT N°2022\_83 du 15/12/2022 [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent\\_83\\_strepto\\_a\\_reply-2.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_83_strepto_a_reply-2.pdf)
- de Gier B, Vlamincx BJM, Woudt SHS, van Sorge NM, van Asten L. Associations between common respiratory viruses and invasive group A streptococcal infection: A time-series analysis. *Influenza Other Respir Viruses.* 2019 Sep;13(5):453-458. doi: 10.1111/irv.12658. Epub 2019 Jun 25. PMID: 31237087; PMCID: PMC6692538.
- de Sutter V, - Guitton S, Annabel Boyer A. Attitude du pharmacien face à une demande d'ibuprofène sans ordonnance, *Actualités Pharmaceutiques*, 2020, Volume 59, Issue 592, 39-44. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S051537001930583X?via%3Dihub>
- Hamilton SM, Bayer CR, Stevens DL, Lieber RL, Bryant AE. Muscle injury, vimentin expression, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs predispose to cryptic group A streptococcal necrotizing infection. *J Infect Dis.* 2008 Dec 1;198(11):1692-8. doi: 10.1086/593016. PMID: 18939933.
- Hamilton, S. M., C. R. Bayer, D. L. Stevens, A. E. Bryant. Effects of Selective and Nonselective Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Antibiotic Efficacy of Experimental Group A Streptococcal Myonecrosis. *Journal of Infectious Diseases* 2014, 209 (9): 1429-35
- Herrera AL, Huber VC, Chaussee MS. The Association between Invasive Group A Streptococcal Diseases and Viral Respiratory Tract Infections. *Front Microbiol.* 2016 Mar 21;7:342. doi: 10.3389/fmicb.2016.00342. PMID: 27047460; PMCID: PMC4800185.



- Herrera AL, Potts R, Huber VC, Chaussee MS. Influenza enhances host susceptibility to non-pulmonary invasive *Streptococcus pyogenes* infections. *Virulence*. 2023 Dec;14(1):2265063. doi: 10.1080/21505594.2023.2265063. Epub 2023 Oct 9. PMID: 37772916; PMCID: PMC10566429.
- Hua C, Urbina T, Bosc R, Parks T, Sriskandan S, de Prost N, Chosidow O. Necrotising soft-tissue infections. *Lancet Infect Dis*. 2023 Mar;23(3):e81-e94. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00583-7. Epub 2022 Oct 14. PMID: 36252579
- Icenogle LM, Hengel SM, Coye LH, Streifel A, Collins CM, Goodlett DR, Moseley SL. Molecular and biological characterization of *Streptococcal* SpyA-mediated ADP-ribosylation of intermediate filament protein vimentin. *J Biol Chem*. 2012 Jun 15;287(25):21481-91
- Laura Billon Étude épidémiologique des infections invasives et non invasives à *Streptococcus pyogenes* au CHU de Toulouse (2009-2013) : relations entre facteurs de virulence des souches, présentation clinique et issue des cas ([https://dumas.ccsd.cnrs.fr/mwg-internal/de5fs23hu73ds/progress?id=1RZAJl64yawdoURoiBdsjyNESMDLiG8X\\_w9u00kpziM,&dl](https://dumas.ccsd.cnrs.fr/mwg-internal/de5fs23hu73ds/progress?id=1RZAJl64yawdoURoiBdsjyNESMDLiG8X_w9u00kpziM,&dl))
- Manzer HS, Villarreal RI, Doran KS. Targeting the BspC-vimentin interaction to develop anti-virulence therapies during Group B streptococcal meningitis. *PLoS Pathog*. 2022 Mar 22;18(3):e1010397
- Meng Y, Wang Q, Ma Z, Li W, Niu K, Zhu T, Lin H, Lu C, Fan H. Streptococcal autolysin promotes dysfunction of swine tracheal epithelium by interacting with vimentin. *PLoS Pathog*. 2022 Aug 3;18(8):e1010765. doi: 10.1371/j
- Meng Y, Lin S, Niu K, Ma Z, Lin H, Fan H. Vimentin affects inflammation and neutrophil recruitment in airway epithelium during *Streptococcus suis* serotype 2 infection. *Vet Res*. 2023 Jan 30;54(1):7. doi: 10.1186/s13567-023-01135-3. PMID: 36717839; PMCID: PMC9885403.
- Meng Y, Lin S, Niu K, Ma Z, Lin H, Fan H. Vimentin affects inflammation and neutrophil recruitment in airway epithelium during *Streptococcus suis* serotype 2 infection. *Vet Res*. 2023 Jan 30;54(1):7. doi: 10.1186/s13567-023-01135-3.
- Mongereau, M., Hua, C., Urbina, T., Woerther, P. L., Pelegri, T., de'Angelis, N., ... & Chosidow, O. (2023). Abdominoperineal necrotizing soft tissue infection: A single-centre retrospective study of 61 patients including short-and medium-term source of infection check. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 37(4), e463-e465.
- Okamoto S, Kawabata S, Nakagawa I, Okuno Y, Goto T, Sano K, Hamada S. Influenza A virus-infected hosts boost an invasive type of *Streptococcus pyogenes* infection in mice. *J Virol*. 2003 Apr;77(7):4104-12. doi: 10.1128/jvi.77.7.4104-4112.2003. PMID: 12634369; PMCID: PMC150641.
- Paget C, Trottein F. Mechanisms of Bacterial Superinfection Post-influenza: A Role for Unconventional T Cells. *Front Immunol*. 2019 Mar 1;10:336. doi: 10.3389/fimmu.2019.00336. PMID: 30881357; PMCID: PMC6405625.
- Pan Z, He P, Zhang Y, Gu Q, Chen S, Yu Y, Shao J, Wang K, Wu Z, Yao H, Ma J. SssP1, a Fimbria-like component of *Streptococcus suis*, binds to the vimentin of host cells and contributes to bacterial meningitis. *PLoS Pathog*. 2022 Jul 19;18(7):e1010710. doi:
- Sencio V, Barthelemy A, Tavares LP, Machado MG, Soulard D, Cuinat C, Queiroz-Junior CM, Noordine ML, Salomé-Desnoullez S, Deryuter L, Foligné B, Wahl C, Frisch B, Vieira AT, Paget C, Milligan G,

Ulven T, Wolowczuk I, Faveeuw C, Le Goffic R, Thomas M, Ferreira S, Teixeira MM, Trottein F. Gut Dysbiosis during Influenza Contributes to Pulmonary Pneumococcal Superinfection through Altered Short-Chain Fatty Acid Production. *Cell Rep.* 2020 Mar 3;30(9):2934-2947.e6. doi: 10.1016/j.celrep.2020.02.013. PMID: 32130898

Thielemans, E., Oliver, J., McMinn, A., Baker, C., Britton, P. N., Clark, J., ... & Steer, A. C. (2020). Clinical description and outcomes of Australian children with invasive group a streptococcal disease. *The Pediatric infectious disease journal*, 39(5), 379-384.

Urbina T, Hua C, Woerther PL, Mekontso Dessap A, Chosidow O, de Prost N. Early identification of patients at high risk of group A streptococcus-associated necrotizing skin and soft tissue infections: a retrospective cohort study. *Crit Care.* 2019 Dec 21;23(1):417. doi: 10.1186/s13054-019-2708-y. PMID: 31864406; PMCID: PMC6925856.

Weng TC, Chen CC, Toh HS, Tang HJ. Ibuprofen worsens *Streptococcus pyogenes* soft tissue infections in mice. *J Microbiol Immunol Infect.* 2011 Dec;44(6):418-23.

## Annexe 1

### Classification des streptocoques selon Lancefield

Groupe de Lancefield	Espèces	Hémolyse	Maladies associées
A	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bêta	Pharyngite, amygdalite, infections cutanées et des plaies, septicémie, scarlatine, pneumonie, rhumatisme articulaire aigu, glomérulonéphrite, endocardite (rare)  Fasciite nécrosante
B	<i>S. agalactiae</i>	Bêta	Sepsis, sepsis néonatal ou post-partum, méningite, infections cutanées, endocardite, arthrite septique, infections urinaires
C et G	<i>S. equi</i> , <i>S. equimilis</i> , <i>S. zooepidemicus</i> , <i>S. canis</i>	Bêta	Pharyngite, pneumonie, cellulite, pyodermie, érysipèle, impétigo, infections des plaies, infection puerpérale, sepsis néonatal, endocardite, arthrite septique L'infection humaine par le groupe C implique une origine zoonotique
D	Entérococcique:† <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>E. faecium</i> Non entérococcique: <i>S. gallolyticus</i> (anciennement appelé <i>S. bovis</i> ), <i>S. equinus</i>	Alpha ou gamma	Endocardite, infections urinaires, infection intra-abdominale, cellulite, infection d'une plaie ainsi que bactériémie concomitante
	<i>S. gallolyticus</i> (anciennement appelé <i>S. bovis</i> biotype I)		Adénomes ou carcinomes coliques, endocardite
Viridans‡	<i>S. mutans</i> , <i>S. sanguis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. mitis</i> (anciennement <i>S. mitior</i> ), <i>S. anginosus</i> (anciennement <i>S. milleri</i> ), <i>S. constellatus</i> , <i>S. intermedius</i>	Alpha ou gamma	Endocardite, bactériémie, méningite, infection localisée, abcès (en particulier <i>S. anginosus</i> )
	<i>S. suis</i>		Méningite, parfois syndrome de choc toxique
	<i>S. iniae</i>		Cellulite, infections invasives provenant de poissons

## Annexe 2

### Résumé du 3ème rapport (jusqu'au 31/12/2018)

Le 3ème rapport, présenté au CTPV de mars 2019, portait sur les cas graves d'infection déclarés aux CRPV jusqu'au 31/12/2018 avec l'ibuprofène ou le kétoprofène (excluant les immunodéprimés). L'analyse des 844 cas (639 ibuprofène et 205 kétoprofène) avait permis de retenir :

**-124 cas de pleuro-pneumopathies graves** (113 ibuprofène et 11 kétoprofène), pour la moitié chez des enfants (30% de nourrissons), ou adultes jeunes (âge médian 37ans) sans facteur de risque, après une courte durée de traitement (resp 4 j et 2 j), le motif de prise ou de prescription étant, dans la moitié des cas, une symptomatologie pulmonaire fébrile (toux, dyspnée), une antibiothérapie étant associée à l'AINS dans environ 1/3 des cas, le germe le plus souvent en cause étant le pneumocoque, et le taux de décès étant de 3% ;

**-158 cas d'infections graves de la peau et des tissus mous** (131 ibuprofène et 27 kétoprofène), dont 121 dermohypodermes nécrosantes (cellulites) et 35 fasciites nécrosantes (FN) pour moitié chez des enfants (34% de nourrissons) et des adultes jeunes (âge médian 46 ans), après une courte durée de traitement (3 j), le motif de traitement le plus fréquent chez l'enfant étant la varicelle (>50% dont 8 après 2004) ou une réaction locale et chez l'adulte des douleurs dentaires ou une réaction locale, une antibiothérapie étant associée à l'AINS dans 16% des cellulites et aucun des cas de FN, le germe en cause est le streptocoque pyogenes (78%) en cas de FN (rarement connu en cas de cellulite), le taux de décès étant de 20%, et de séquelles de 41% en cas de FN (6% de décès et 6% de séquelles pour les cellulites), dont 1 décès et 5 séquelles en pédiatrie (dont 5 varicelles) ;

**- 44 cas de sepsis sévère** (38 ibuprofène et 6 kétoprofène), tableaux cliniques gravissimes, dont certains sont des syndromes de choc toxique, toujours de survenue très aiguë, après un début d'infection relativement banal survenant pour moitié chez des enfants souvent jeunes (36% de nourrissons), et des adultes également jeunes (âge médian 53 ans pour ibuprofène et 39 ans pour le kétoprofène), après une courte durée de traitement (médiane 2 jours), le motif de traitement le plus fréquent chez l'enfant étant la varicelle (33%), la fièvre ou une pathologie ORL et chez l'adulte, une pathologie ORL, une toux fébrile ou un sd grippal, une antibiothérapie étant associée à l'AINS dans 15%, le germe en cause étant le streptocoque pyogenes dans plus de la moitié des cas et le taux de décès élevé (51% dont 65% à streptocoque pyogenes), y compris en pédiatrie (47%), un tiers des décès pédiatriques faisant suite à une prescription pour varicelle ;

**-35 cas de complications infectieuses graves à distance du site de l'infection ORL** (34 ibuprofène et 1 kétoprofène). Il s'agissait de mastoïdites, d'ethmoïdites, de sepsis compliquant une angine, de sd de Lemierre et de médiastinites, pour lesquels 2/3 sont des enfants, souvent jeunes (30% de nourrissons), et un tiers des adultes, également jeunes (âge médian 31 ans), après une courte durée de traitement (médiane 3 jours), les motifs de prise ou de prescription étant l'otite moyenne aiguë, les pharyngites, dysphagies fébriles et angines, une antibiothérapie étant associée dans environ 1/3 des cas, le germe en cause étant le streptocoque pyogenes dans 42% des cas et le taux de décès de 12% ;

**-27 cas d'infection grave du SNC** (23 ibuprofène et 4 kétoprofène). Il s'agit de 15 cas d'empyème cérébral sous ou extradural, de 9 méningites ou meningo-encéphalites bactériennes et de 3 abcès cérébraux, la moitié étant des enfants (souvent > 2 ans), après une durée médiane de traitement de 5 j, les empyèmes survenant plutôt chez les enfants (75%), étant plus souvent dus au Streptocoque, l'ibuprofène étant pris ou prescrit pour des céphalées dans le cadre d'une sinusite (pansinusite ou ethmoïdite) ou d'une otite moyenne aiguë et un antibiotique étant associé dans 30% des cas ; les méningites bactériennes surviennent plutôt chez des adultes (75%), sont plus souvent dues au Pneumocoque, l'ibuprofène étant pris ou prescrit pour une otite moyenne aiguë ou des céphalées, un antibiotique étant associé dans la moitié des cas ; Un quart des patients décèdent ou ont des séquelles.

Avec l'ibuprofène, la détection de signal était positive pour tous les termes concernés par cette expertise en France, pour les infections pleuro-pulmonaires, de la peau et des tissus mous, le choc toxique à SP et l'empyème cérébral dans Eudravigilance, et pour les infections de la peau et des tissus mous, le choc toxique à SP et l'empyème cérébral dans Vigilyze. Avec le kétoprofène, la détection de signal était positive pour les infections pleuro-pulmonaires, de la peau et des tissus mous, la méningite bactérienne et le sepsis en France, pour les infections de la peau et des tissus mous, le choc toxique à SP et l'empyème cérébral dans Eudravigilance et pour les infections de la peau et des tissus mous dans Vigilyze.

Les données expérimentales concouraient à la genèse de 3 phénomènes suivants impliquant les AINS: 1- Une abolition des symptômes évocateurs de l'inflammation (fièvre, douleur, œdème) par les AINS, à l'origine d'un retard au diagnostic clinique d'infection et par conséquent la prise en charge thérapeutique adaptée, en particulier l'initiation d'une antibiothérapie dans les meilleurs délais ; 2- Les effets immunomodulateurs des AINS, qui altèrent le recrutement des polynucléaires neutrophiles au site de l'infection, perturbent leurs principales fonctions intrinsèques et limitent la clairance bactérienne, favoriseraient l'extension locorégionale de l'infection, en particulier à *S. Pyogenes* en dépit de l'administration d'une antibiothérapie adaptée et en perturbant le switch COX-2-induit des médiateurs lipidiques, ils pourraient contribuer à la pérennisation du processus inflammatoire locorégional. Enfin en impactant le système endocannabinoïde, ils contribueraient à l'aggravation de l'infection bactérienne. 3- un effet direct des AINS (en particulier de l'ibuprofène) qui favorise l'extension de l'infection à streptocoques notamment en altérant la régénération musculaire, ce qui augmente l'expression de la vimentine, protéine agissant comme médiateur de l'adhésion des streptocoques, facilitant ainsi la prolifération bactérienne. Les données expérimentales in vivo (dans des modèles animaux) montrent qu'en présence d'une infection à *Streptocoque Pyogenes* l'administration d'ibuprofène : - augmente la sévérité des infections nécrosantes, - diminue ou retarde l'efficacité de l'antibiothérapie associée, augmente le taux de mortalité.

Six sociétés savantes interrogées se disaient concernées par cette problématique, 3 (SPFL, SFP et SFORL) y travaillaient et 2 estimaient qu'il s'agit d'un problème majeur de santé publique.

### Annexe 3

#### Tableau synthétique des résultats du 3<sup>ème</sup> rapport

<b>Période de couverte</b>	Tous cas déclaré aux CRPV jusqu'au 31 /12 /2018
<b>Médicaments</b>	Ibuprofène / kétoprofène
<b>Types de cas</b>	Infections Graves (qqsoit le germe)
Nombre total de cas d'infection	844 cas (639 ibuprofène et 205 kétoprofène)
Nombre total de cas d'infection graves retenus	386 cas (337 ibuprofène et 49 kétoprofène)
infection de la peau et des tissus mous	156 (129 ibuprofène et 27 kétoprofène),
pleuro-pneumopathies	124 ( 113 ibuprofène et 11 kétoprofène)
sepsis sévère, choc	44 (38 ibuprofène et 6 kétoprofène)
complications infectieuses à distance du site ORL	35 (34 ibuprofène et 1 kétoprofène)
infection du SNC	27 (23 ibuprofène et 4 kétoprofène)
<b>Cas Ibuprofène</b>	<b>337</b>
Adultes/Enfants	157 (47%)/178 (53%)
Taux de décès	32/314 (10%)
Décès adultes/enfants	20 (13%)/12 (7%)
Taux de séquelles	31/314 (10%)
Germes en cause :	
Pneumocoque	59 (43%)
Streptocoque A	44 (32%)
Streptocoques autre type	19 (14%)
Staphylocoque doré	6 (4%)
Autre germe	10 (7%)
<b>Cas kétoprofène</b>	<b>49</b>
Adultes/Enfants	49 (100%)/0
Taux de décès	10/49 (20%)
Taux de séquelles	10/49 (20%)
Germes en cause :	
Pneumocoque	5 (21%)
Streptocoque A	10 (42%)
Streptocoques autre type	2 (10%)
Staphylocoque doré	3 (12%)
Autre germe	4 (15%)

## Annexe 4

### Alertes et communication de l'ANSM et la DGS pendant la période



SURVEILLANCE - PHARMACOVIGILANCE

PUBLIÉ LE 03/10/2019 - MIS À JOUR LE 30/12/2020

## Bon usage du paracétamol et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : l'ANSM veut renforcer le rôle de conseil du pharmacien

L'ANSM veut renforcer le rôle de conseil du pharmacien pour l'utilisation des médicaments contenant du paracétamol et certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (ibuprofène et aspirine). Ainsi, l'ANSM souhaite que ces médicaments, toujours disponibles sans ordonnance, ne soient plus présentés en libre accès dans les pharmacies à compter de janvier 2020. Cette mesure viserait à sécuriser l'utilisation de ces médicaments. Dans ce contexte, une phase contradictoire vient d'être initiée par l'ANSM auprès des laboratoires concernés.

Le paracétamol et les AINS sont les médicaments les plus utilisés en automédication comme antalgiques (anti-douleurs) ou antipyrétiques (anti-fièvre) chez les adultes et les enfants. Actuellement certains de ces médicaments<sup>1</sup> peuvent être placés en libre accès dans la pharmacie.

Ces médicaments sont sûrs et efficaces lorsqu'ils sont correctement utilisés, mais présentent des risques lors d'une utilisation inadéquate.

En effet, le paracétamol peut entraîner des lésions graves du foie dans certains cas de surdosage, pouvant conduire à des greffes du foie (1ère cause de greffe hépatique d'origine médicamenteuse en France). Les AINS sont notamment susceptibles d'être à l'origine de complications rénales, de complications infectieuses graves et sont toxiques pour le fœtus en cas d'exposition à partir du début du 6ème mois de grossesse (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée).

Afin de favoriser le bon usage de ces médicaments d'utilisation courante, l'ANSM souhaite qu'ils ne soient plus en libre accès et soient tous placés derrière le comptoir du pharmacien, renforçant ainsi son rôle de conseil auprès des patients qui souhaitent en disposer en particulier sans ordonnance.

Cette mesure s'inscrit dans la continuité des actions menées par l'Agence pour sécuriser l'utilisation de ces médicaments, notamment l'arrivée dans les prochains mois d'un message sur les boîtes des médicaments contenant du paracétamol afin d'alerter sur le risque pour le foie en cas de surdosage

**En cas de douleur et/ou fièvre, notamment dans un contexte d'infection courante comme une angine ou une toux, l'ANSM rappelle aux patients et aux professionnels de santé de privilégier l'utilisation du paracétamol en respectant les règles de bon usage :**

- Prendre la dose la plus faible, le moins longtemps possible Respecter la dose maximale par prise, la dose maximale quotidienne, l'intervalle minimum entre les prises et la durée maximale de traitement recommandée (3 jours en cas de fièvre, 5 jours en cas de douleur, en l'absence d'ordonnance)
- Vérifier la présence de paracétamol dans les autres médicaments (utilisés pour douleurs, fièvre, allergies, symptômes du rhume ou état grippal)

- Alerter les populations particulières (<50kg, insuffisance hépatique légère à modérée, insuffisance rénale sévère, alcoolisme chronique...)

**En cas d'utilisation d'un AINS :**

- Utiliser les AINS à la dose minimale efficace, pendant la durée la plus courte
- Arrêter le traitement dès la disparition des symptômes
- Éviter les AINS en cas de varicelle
- Ne pas prolonger le traitement au-delà de 3 jours en cas de fièvre
- Ne pas prolonger le traitement au-delà de 5 jours en cas de douleur
- Ne pas prendre deux médicaments AINS en même temps

**L'ANSM rappelle que tous les AINS sont contre-indiqués à partir du début du 6ème mois de grossesse.**



**Décision portant modification de la liste des médicaments de médication officinale  
mentionnée à l'article R. 5121-202 du code de la santé publique**

Le Directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé,

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles R. 5121-202 et R. 5121-204 ;

Vu la décision du 12 mai 2014 modifiée portant inscription sur la liste des médicaments de médication officinale mentionnée à l'article R. 5121-202 du code de la santé publique ;

Vu les lettres en date du 25 septembre 2019, informant les titulaires des autorisations de mise sur le marché (AMM) de l'intention de l'agence de supprimer les spécialités contenant du paracétamol ou un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) (ibuprofène ou acide acétylsalicylique) de la liste des médicaments de médication officinale, ainsi que les réponses qui y ont été apportées ;

Considérant les raisons tenant à la protection de la santé publique, telles que développées dans lesdites lettres auxquelles il convient également de se reporter aux fins de motivation de la présente décision ;

Considérant en particulier que la mise à disposition en accès direct dans les pharmacies d'officine de ces médicaments, par ailleurs disponibles sans prescription médicale, incite davantage les patients à se soigner seuls, sans nécessairement connaître les informations indispensables pour un usage sûr et efficace, ni l'ensemble des traitements existants susceptibles de traiter leur pathologie, la possibilité d'accès direct réduisant de fait les échanges préalables avec le pharmacien ;

Considérant pourtant que certaines situations cliniques rendent incompatibles le recours aux AINS, de nombreuses contre-indications et précautions d'emploi devant notamment être respectées pour un usage sûr et efficace de ces médicaments, telles que la contre-indication de leur utilisation à partir du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse et celles destinées à éviter ou à réduire le risque de complications rénales ou infectieuses graves ;

Considérant par ailleurs que les posologies et les modalités de prise des médicaments contenant du paracétamol ou un AINS doivent être connues et respectées pour assurer leur efficacité et leur sécurité d'emploi, en particulier dans la mesure où, alors que la France est le plus grand consommateur européen de paracétamol, un surdosage en paracétamol peut conduire à des lésions graves du foie avec pour conséquence le décès du patient ou la nécessité d'une transplantation hépatique en urgence ;

Considérant que la suppression de la mise à disposition en accès direct dans les pharmacies d'officine ne peut que renforcer le conseil du pharmacien lors de la dispensation du médicament, dès lors que cette mesure est de nature à systématiser et approfondir les échanges nécessaires entre les patients et le pharmacien, visant à la fois à vérifier que les conditions d'utilisation envisagées sont appropriées au regard des contraintes précitées, à rappeler la place de ces produits dans les stratégies thérapeutiques notamment pour ce qui concerne les usages pédiatriques et à transmettre des messages et conseils de nature à prévenir les risques, renforçant ainsi les conditions d'une utilisation la plus sûre possible pour le patient ;

Considérant enfin que ces médicaments restent disponibles sans prescription médicale, de sorte que leur suppression de la liste des médicaments de médication officinale, tout en favorisant le bon usage, n'entrave néanmoins pas l'accès des patients à ces traitements lorsqu'ils sont justifiés ;

Considérant au vu de ce qui précède que la présente décision apparaît à ce jour proportionnée, n'imposant pas de contraintes excédant celles rendues strictement nécessaires par les exigences de la protection de la santé publique, et ce alors que les mesures alternatives proposées par certains des titulaires d'AMM (par exemple, enregistrement dans le dossier pharmaceutique, campagne d'information à destination du grand public ou encore formation des pharmaciens), n'apparaissent en revanche ni adaptées ni suffisantes pour éviter ou réduire les risques précités ;

#### **Décide :**

#### **Article 1er**

A l'annexe I de la liste des médicaments de médication officinale, telle que fixée par la décision du 12 mai 2014 susvisée, les médicaments administrés par voie orale, contenant du paracétamol (seul ou associé), de de l'acide acétylsalicylique (seul ou associé) et de l'ibuprofène, sont supprimés.

#### **Article 2**

La présente décision sera publiée sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et entrera en vigueur le 15 janvier 2020.

#### **Article 3**

La présente décision peut faire l'objet d'un recours contentieux devant la juridiction administrative de droit commun compétente, dans un délai de deux mois à compter de sa publication.

Fait le 17 décembre 2019

D. MARTIN  
Directeur général

## Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves

### Actualisation du 27/04/2023

**Plusieurs cas de complications infectieuses d'issue parfois fatale chez des adultes et des enfants ayant pris des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), sur prescription ou en automédication, nous ont été rapportés en mars 2023 par des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). Ces complications peuvent survenir y compris en cas de coprescription d'antibiotiques.**

**Dans un contexte de recrudescence des infections invasives à streptocoques A, nous rappelons les règles de bon usage de ces médicaments.**

Les AINS, tels que l'ibuprofène, le kétoprofène, sont parmi les médicaments les plus utilisés en automédication comme antalgiques (anti-douleurs) ou antipyrétiques (anti-fièvre) chez les adultes et les enfants.

L'ibuprofène et le kétoprofène peuvent masquer les symptômes comme la fièvre ou la douleur et donc conduire à un retard de diagnostic et de prise en charge du patient. Cela peut avoir pour conséquence un risque de complications graves de l'infection.

**C'est pourquoi nous rappelons que dans un contexte de douleur et/ou fièvre, notamment en cas d'infection courante comme une angine, une infection dentaire ou une toux, il est conseillé de privilégier l'utilisation du paracétamol.**

### Informations pour les patients et les professionnels de santé

- Privilégiez l'utilisation du paracétamol en cas de douleur et/ou de fièvre, notamment dans un contexte d'infection courante comme une angine, une rhinopharyngite, une otite, une toux, une infection pulmonaire, une infection dentaire, une lésion cutanée ou la varicelle.

ANSM - Page 1 sur 4 - 30.01.2024 10:23

- A retenir pour un bon usage des AINS en cas de douleur et/ou fièvre :
  - Prescrire et utiliser les AINS à la dose la plus faible possible et sur la durée la plus courte possible (3 jours si fièvre, 5 jours si douleurs)
  - Arrêter le traitement dès la disparition des symptômes
  - Ne pas prendre en même temps un autre AINS
  - Éviter les AINS en cas de varicelle.
- Parents, si la température de votre enfant ne dépasse pas 38,5° C, il n'est pas nécessaire de lui donner un médicament contre la fièvre.  
Des gestes simples permettent de le soulager, avant d'envisager l'administration d'un médicament contre la fièvre : lui enlever des épaisseurs de vêtements, sans le déshabiller complètement ; l'installer dans une pièce fraîche et aérée (entre 18 et 20°C). Donnez-lui souvent à boire de l'eau fraîche, même s'il ne vous le demande pas.

**Si vous êtes actuellement traité au long cours par un anti-inflammatoire non stéroïdien, par exemple pour une pathologie rhumatismale, n'arrêtez pas votre traitement et rapprochez-vous de votre médecin si vous avez des doutes, notamment en cas de fièvre.**

**Tous les AINS sont contre-indiqués à partir du début du 6<sup>e</sup> mois de grossesse et leur utilisation doit se faire avec précaution avant cette période.**



### Point d'information actualisé le 20/05/2020

A la demande de l'ANSM, le Comité européen en charge de l'évaluation des risques et de la pharmacovigilance (PRAC) a analysé l'ensemble des données disponibles sur le risque de complications infectieuses et la prise d'AINS (ibuprofène et kétoprofène).

Suite à cette analyse, le PRAC a conclu en avril 2020 que la prise d'ibuprofène ou de kétoprofène (par voies orale, rectale ou injectable) peut entraîner, lors de certaines infections, un masquage des symptômes comme la fièvre ou la douleur, conduisant à un retard de prise en charge du patient avec pour conséquence un risque de complications de l'infection. Le PRAC a également conclu que ce risque a été observé pour des infections bactériennes dans un contexte de varicelle et de pneumonie.

Afin de réduire ce risque, le PRAC a recommandé que l'ensemble des documents d'information (notices pour les patients et/ou résumé des caractéristiques du produit) de toutes les spécialités contenant de l'ibuprofène ou du kétoprofène soient modifiées pour mentionner :

- le risque de masquer les symptômes d'une infection bactérienne en prenant ces AINS ;
- une recommandation aux médecins de suivre l'évolution de l'infection en cas d'utilisation de ces médicaments dans un tel contexte ;
- une consigne pour les patients de consulter leur médecin si les symptômes de fièvre et/ou de douleur persistent ou s'aggravent, et d'utiliser l'ibuprofène et du kétoprofène à la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement de ces symptômes.

Des textes de référence seront communiqués par l'agence Européenne du médicament prochainement, sur la base desquels les titulaires des autorisations de mise sur le marché devront modifier les documents d'information de leurs spécialités concernées.

Dans ce contexte, nous rappelons les règles de bon usage de l'ibuprofène et du kétoprofène lorsqu'ils sont utilisés pour traiter une fièvre et/ou des douleurs ponctuelles.

DATE : 15/12/2022

RÉFÉRENCE : DGS-URGENT N°2022\_83\_REPLY

## OBJET : RECRUESCENCE D'INFECTIONS INVASIVES A STREPTOCOQUE A – PROTOCOLE D'INVESTIGATION DES CAS

### Professionnels ciblés

☒ Tous les professionnels

- |  |   |  |
|--|---|--|
| <input type="checkbox"/> Chirurgien-dentiste       | <input type="checkbox"/> Audioprothésiste             | <input type="checkbox"/> Podo-Orthésiste                   |
| <input type="checkbox"/> Ergothérapeute            | <input type="checkbox"/> Autre professionnel de santé | <input type="checkbox"/> Sage-femme                        |
| <input type="checkbox"/> Manipulateur ERM          | <input type="checkbox"/> Orthopédiste-Orthésiste      | <input type="checkbox"/> Diététicien                       |
| <input type="checkbox"/> Médecin-autre spécialiste | <input type="checkbox"/> Pédiacre-Podologue           | <input type="checkbox"/> Pharmacien                        |
| <input type="checkbox"/> Infirmier                 | <input type="checkbox"/> Opticien-Lunetier            | <input type="checkbox"/> Psychomotricien                   |
| <input type="checkbox"/> Masseur Kinésithérapeute  | <input type="checkbox"/> Orthoptiste                  | <input type="checkbox"/> Orthoprothésiste                  |
| <input type="checkbox"/> Médecin généraliste       | <input type="checkbox"/> Orthophoniste                | <input type="checkbox"/> Technicien de laboratoire médical |

### Zone géographique

☒ National

### REPLY au message DGS-Urgent n°2022\_83 du 6 décembre 2022

Mesdames, Messieurs,

Le streptocoque du groupe A (*Streptococcus pyogenes*) est un pathogène strictement humain qui se transmet principalement par gouttelettes respiratoires, et parfois par contact direct avec une plaie infectée. **Il est le plus souvent responsable d'infections non invasives bénignes**, comme les angines érythémateuses ou érythémato-pultacées, l'impétigo ou la scarlatine. **Il est important de rappeler que plus de 80 % des angines sont d'origine virale et que l'antibiothérapie (amoxicilline en 1<sup>re</sup> intention) n'est recommandée qu'en cas de TROD angine positif.**

**Dans de plus rares cas, le streptocoque du groupe A (SGA) est responsable d'infections invasives (IISGA) potentiellement graves** (bactériémies, infections cutanées nécrosantes, arthrites...), dont certaines peuvent se compliquer d'un syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS), dû à la production d'une toxine. La létalité des IISGA est estimée à 20% toutes pathologies confondues (plus élevée pour les formes sévères comme les SCTS). **Ces infections invasives à streptocoque du groupe A (IISGA) justifient une mise sous antibiothérapie en urgence.**

Les données du réseau de laboratoires hospitaliers « EPIBAC » montrent une **augmentation régulière des IISGA depuis près de 20 ans**, passant de 1,2 cas/100 000 habitants en 2000 à 4,4 cas/100 000 habitants en 2019 (soit environ 2500 cas tous âges confondus). En 2020, l'incidence a diminué (2,4/100 000) et cette baisse s'est poursuivie en 2021 (1,5/100 000). Cette baisse de l'incidence des IISGA en 2020 et 2021 pourrait être mise en relation avec les mesures barrières mises en place en population générale lors de l'épidémie de COVID-19. **Depuis septembre 2022, il est observé en France une augmentation des cas d'infections non invasives à Streptocoque du Groupe A comme les scarlatines mais également des infections invasives IISGA, en particulier chez les enfants.**

Cette recrudescence des cas d'infection invasive à streptocoque de groupe A (IISGA) est un phénomène partagé à l'échelle européenne (le Royaume-Uni, l'Irlande, les Pays-Bas, la Suède... rapportent également une augmentation du nombre de cas). Cette augmentation est particulièrement visible chez les enfants de moins de 10 ans.

Dans ce contexte, Santé publique France (SpF) dans le cadre de ses missions de surveillance et d'alerte collabore avec le GFRUP (Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques) et son réseau de réanimateurs pédiatriques afin d'objectiver et de décrire plus précisément l'incidence des cas d'IISGA pédiatriques au niveau national ainsi que leur



sévérité. Dans cet objectif **un protocole d'investigation des cas d'ISGA communautaires pédiatriques sévères a été élaboré**. Le questionnaire associé vise à documenter les cas survenant sur le territoire et à identifier leurs déterminants. Un premier bilan sera réalisé dans les prochaines semaines.

NB : la documentation des cas ne se substitue pas au circuit de signalement : **tous les cas (pédiatriques et adultes) d'ISGA nécessitant une hospitalisation doivent faire l'objet d'un signalement dans les meilleurs délais à l'Agence régionale de santé**, préalablement au remplissage du questionnaire, conformément aux messages DGS-Urgent n°2022-83 et MARS n°2022-35 du 6 décembre 2022, afin que les ARS puissent mettre en œuvre, dans les meilleurs délais, les mesures de santé publique dans l'entourage des cas<sup>1</sup>.

Vous trouverez le protocole ainsi que le questionnaire d'investigation en pièce jointe ainsi que sur le site de Santé publique France (<https://www.santepubliquefrance.fr/docs/situation-des-infections-invasives-a-streptocoque-a-en-france.-point-au-8-decembre-2022>).

Par ailleurs, vous trouverez ci-dessous des précisions sur la conduite à tenir au tour d'un cas d'infection invasive à streptocoque du groupe A :

- Concernant la prise en charge de cas : il est rappelé qu'il est **déconseillé d'utiliser des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** dans le traitement des infections à SGA. Les résultats d'une enquête de pharmacovigilance réalisée par les centres régionaux de pharmacovigilance de Tours et Marseille, suggèrent en effet que ces infections, en particulier à Streptocoque, pourraient être aggravées par la prise de ces AINS ;
- Concernant la prise en charge des contacts :
  - o Le Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique de la Société française de pédiatrie (GPIP-SFP) et la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) recommandent **le diagnostic (TROD) et le traitement précoce des infections à SGA dans l'entourage d'un cas d'infection invasive (repérage des patients symptomatiques, traitement privilégiant l'amoxicilline)** (cf. avis relatif à la conduite à tenir cas contact infections invasives a sgadef.pdf (sfpediatrie.com)) ;
  - o Une **antibioprophylaxie est recommandée pour les sujets contacts ayant des facteurs de risque de formes invasives** (âge supérieur à 65 ans ; varicelle évolutive ; lésions cutanées étendues, dont les brûlures ; toxicomanie intra-veineuse ; pathologie évolutive (diabète, cancer, hémopathie, infection par le VIH, insuffisance cardiaque) ; prise importante de corticoïdes par voie orale). A cette liste, le GPIP-SFP et la SPILF recommandent d'ajouter **les nouveau-nés de mères ayant une infection invasive**.
    - Si une antibioprophylaxie est prescrite à un sujet contact vivant sous le même toit que le cas, elle doit également être prescrite à l'ensemble des sujets contacts du foyer ;
    - Le traitement prophylactique des contacts étroits doit être administré le plus tôt possible, de préférence dans les 24 heures suivant l'identification du cas, mais est toujours recommandé jusqu'à 7 jours après le dernier contact avec le cas ;
    - Enfin, dans le contexte actuel de tensions en antibiotiques, le GPIP-SFP et la SPILF recommandent **pour les personnes contacts de privilégier Céphalosporines orales (cefalexine, cefuroxime-axetil, voire cefpodoxime ou cefixime) ou les macrolides (clarithromycine, voire azithromycine)**.

La survenue de 2 cas d'infection **invasive** à SGA ou plus issus d'une même collectivité dans un délai de moins de 1 mois doit faire l'objet en lien avec l'ARS d'une discussion sur l'indication d'une antibioprophylaxie des personnes contacts (au-delà des personnes contacts avec facteur de risque).

Nous vous remercions pour votre mobilisation et nous vous tiendrons informés de toute évolution de la situation ou des recommandations.

Dr Grégory EMERY  
Directeur Général adjoint de  
la Santé

*Signé*