

Survenue et aggravation des pneumonies aiguës communautaires suite à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens en ambulatoire

Anaïs El Hachemi-Dumas

▶ To cite this version:

Anaïs El Hachemi-Dumas. Survenue et aggravation des pneumonies aiguës communautaires suite à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens en ambulatoire. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01081436

HAL Id: dumas-01081436 https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01081436

Submitted on 7 Nov 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers. L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : thesebum@ujf-grenoble.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4 Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Ν° Année: 2014

Survenue et aggravation de pneumonies aigües communautaires suite à la prise d'antiinflammatoires non stéroïdiens en ambulatoire

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE DIPLÔME D'ETAT

ANAIS EL HACHEMI-DUMAS

Né(e) le 16 Avril 1991

A Grenoble

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 22 Septembre 2014

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Pr. Emmanuel Drouet

Membres

Dr. Christine Le Beller

Pr. Patrice François

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteur.

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Christophe RIBUOT

Vice-doyen et Directeur des Etudes : Mme Delphine ALDEBERT

Année 2013-2014

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES (n=12)

BAKRI Aziz Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation

et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)

BOUMENDJEL Ahcène Chimie Organique (D.P.M.)

BURMEISTER Wim Biophysique (U.V.H.C.I)

DECOUT Jean-Luc Chimie Inorganique (D.P.M.)

DROUET Christian Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)

DROUET Emmanuel Microbiologie (U.V.H.C.I) -

GODIN-RIBUOT Diane Physiologie-Pharmacologie (HP2)

LENORMAND Jean Luc Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC,

IMAG)

MARTIN Donald Laboratoire TIMC-IMAG (UMR 5525 UJF-CNRS)

PEYRIN Eric Chimie Analytique (D.P.M.)

RIBUOT Christophe Physiologie – Pharmacologie (HP2)

WOUESSIDJEWE Denis Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=6)

ALLENET Benoit Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)

CORNET Murielle Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)

DANEL Vincent Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)

FAURE Patrice Biochimie (HP2/PU-PH)

MOSSUZ Pascal Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)

SEVE Michel Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

PROFESSEURS EMERITES (n=2)

CALOP Jean Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)

GRILLOT Renée Parasitologie – Mycologie Médicale (L.A.P.M)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (n=32)

ALDEBERT Delphine Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)

BATANDIER Cécile Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)

BELAIDI-CORSAT Elise Pharmacologie Physiologie –(HP2)

BOURGOIN Sandrine Biochimie – Biotechnologie (IAB)

BRETON Jean Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)

BRIANCON-MARJOLLET Anne Physiologie Pharmacologie (HP2)

BUDAYOVA SPANO Monika Biophysique (I.B.S)

CAVAILLES Pierre Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)

CHOISNARD Luc Pharmacotechnie (D.P.M)

DELETRAZ-DELPORTE Martine Droit Pharmaceutique

(Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)

DEMEILLIERS Christine Biochimie (L.B.F.A)

DURMORT-MEUNIER Claire Biotechnologies (I.B.S)

GEZE Annabelle Pharmacotechnie (D.P.M)

GILLY Catherine Chimie Thérapeutique (D.P.M)

GROSSET Catherine Chimie Analytique (D.P.M)

GUIEU Valérie Chimie Analytique (D.P.M)

HININGER-FAVIER Isabelle Biochimie (L.B.F.A)

JOYEUX-FAURE Marie Physiologie - Pharmacologie (HP2)

KHALEF Nawel Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)

KRIVOBOK Serge Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)

MELO DE LIMA Christelle Biostatistiques (L.E.C.A)

MOUHAMADOU Bello Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)

NICOLLE Edwige Chimie Thérapeutique (D.P.M)

OUKACINE Farid Chimie Thérapeutique (D.P.M)

PERES Basile Pharmacognosie (D.P.M)

PEUCHMAUR Marine Chimie Organique (D.P.M.)

RACHIDI Walid Biochimie (L.C.I.B)

RAVEL Anne Chimie Analytique (D.P.M)

RAVELET Corinne Chimie Analytique (D.P.M)

SOUARD Florence Pharmacognosie (D.P.M)

TARBOURIECH Nicolas Biophysique (U.V.H.C.I.)

VANHAVERBEKE Cécile Chimie (D.P.M)

MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=3)

BEDOUCH Pierrick Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)

BUSSER Benoit Pharmacie (MCU-PH-IAB-INSERM)

GERMI Raphaëlle Microbiologie (U.V.H.C.I/MCU-PH)

PROFESSEUR CERTIFIE (PRCE) (n=2)

FITE Andrée P.R.C.E

GOUBIER Laurence P.R.C.E

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=4)

BELLET Béatrice Pharmacie Clinique

RIEU Isabelle Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)

TROUILLER Patrice Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (n=1)

GAUCHARD Pierre-Alexis (D.P.M)

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=3)

CHANOINE Sébastien Pharmacie Clinique (UF-CHU)

GARNAUD Cécile Parasitologie-Mycologie

VAN NOLLEN Laetitia Biochimie Toxicologie (HP2-DNTP-BGM)

MEDAILLE D'OR D'ANNE D'INTERNAT SUPPLEMENTAIRE (n=2)

BERNARD Delphine période de 6 mois – novembre 2013 à avril 2014

GAUTIER Elodie période de 6 mois – mai 2014 à novembre 2014

ATER (n= 3)

BRAULT Julie ATER Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)

GRAS Emmanuelle ATER Physiologie-Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)

LEHMANN Sylvia ATER Biochimie Biotechnologie (JR)

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS

BEL	Coraline	(01-10-2012 au 30-09-2014)	
BERTHOIN	Lionel	(01-10-2012 au 30-09-2014) (TIMC-IMAG-THEREX)	Laboratoire
BOSSON	Anthony	(01-10-2013 au 30-09-2015) GIN	Laboratoire
CAVAREC	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014) HP2 (JR)	Laboratoire
CHRISTEN	Aude	(01-10-2013 au 30-09-2015)	DCM
CRESPO	Xenia	(01-10-2013 au 30-09-2015)	LBGE
LECERF-SHMIDT	Florine	(01-10-2012 au 30-09-2014) Pharmacochimie (DPM)	
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013) (TIMC-IMAG)	Laboratoire
MELAINE	Feriel	(01-11-2011 au 31/10.2014) HP2(JR)	Laboratoire
MORAND	Jessica	(01-10-2012 au 30-09-2014) HP2 (JR)	Laboratoire
NASRALLAH	Chady	(01-10-2011 au 30-09.2013) HP2(JR)	Laboratoire

OUIDIR Marion (01-10-2011 au 30-09-2014)

THOMAS Amandine (01-10-2011 au 30-09-2014) Laboratoire

HP2 (JR)

Professeur Invité

NURISSO Alessandra (01/11/13 au 31/12/2013))

CHU: Centre Hospitalier Universitaire

CIB: Centre d'Innovation en Biologie

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2: Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB: Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »

IBS : Institut de Biologie Structurale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM: Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA: Laboratoire d'Ecologie Alpine

LR: Laboratoire des Radio pharmaceutiques

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Remerciements

A la directrice de cette thèse, Dr Christine Le Beller, ainsi qu'à la directrice du centre régional de pharmacovigilance de l'hôpital européen George Pompidou, Dr Agnès Lillo-Le Louet,

Pour m'avoir fait confiance, guidée, encouragée et pour m'avoir appris énormément de choses. Je ne sais comment exprimer ma gratitude à ces deux personnes.

Au Président du Jury, Pr. Emmanuel Drouet,

Aussi bien pour le savoir qu'il a su me transmettre durant ces études que pour le savoir-faire qu'il m'a permis d'acquérir lors de mon stage à l'EMBL. Je n'oublie pas ses conseils et l'hospitalité dont il a fait preuve envers moi en 2012 avec Habib. Je le remercie de me faire l'honneur de présider cette thèse.

Au membre du Jury, Pr. Patrice François,

De me faire l'honneur d'apporter son expertise en santé publique et en veille sanitaire en participant au Jury de soutenance. Son travail sur la complication de pneumonies chez l'enfant suite à la prise d'ibuprofène m'a beaucoup inspiré lors de la rédaction de cette thèse.

A tous ceux sans qui la réalisation de cette thèse n'aurait pas été la même,

L'équipe du CRPV de l'HEGP pour leur sympathie et leur bonne humeur quasiinébranlable. Dr Olivier Sanchez, Pr Muriel Fartoukh ainsi que Dr Guillaume Voiriot à qui je souhaite le meilleur pour la suite.

Je dédie cette thèse:

A mes parents,

Pour leur soutien sans faille, leurs précieux conseils et leur amour inestimable. Je vous dois tout et n'en serai tout simplement pas là sans vous.

A mon frère,

Mon meilleur pote, mon complice, mes plus grands fous rires. Que l'on continue de marquer les gens par cette complicité qui nous lie. J'espère aussi qu'ils arrêteront de me prendre pour la grande sœur, je n'ai pas encore de rides, moi.

A Benjamin,

Toi qui es là depuis le début et qui m'a accompagné durant toutes ces années, je te dois tellement dans la rédaction de cette thèse. Tu es la plus belle chose qui me soit arrivée.

A ma famille,

Mes grands-parents, mes oncles et tantes, mes cousins, mes cousines, et tout particulièrement à Rachid pour m'avoir transmis sa passion de la chimie lorsque j'avais 16 ans, pour son aide en chimie générale et organique en première année qui m'a permis de faire ces études dans lesquelles j'ai pu m'épanouir pleinement.

A mes amis,

Je pense particulièrement à Kévin, Imad, David, Lise, Grégoire, Alice, Bertrand, Virginie, Marine, Morgan, Camille, Alexis, Hugo, Niels, Anaïs, Anaël, Pierre... Aussi fous les uns que les autres, quelle chance j'ai de vous avoir.

TABLE DES MATIERES

		S ILLUSTRATIONS	
		JCTION	
1		umonie aigüe communautaire	
		Définition	
	1.2	Prise en charge de pneumonie aigüe communautaire	14
	1.2.1	Diagnostic et prise en charge	15
2	Ratio	onnel scientifique	
	2.1	Stratégie de recherche documentaire	25
	2.2	AINS et mode d'action	26
	2.3	AINS et Infections	27
	2.4	Aggravation de pneumonie aigüe communautaire chez l'enfant	28
	2.5	Aggravation de pneumonie aigüe communautaire chez l'adulte	32
3	Mate	ériel et méthodes	36
	3.1 France	Analyse des cas déclarés aux différents centres régionaux de pharmacovigilance e	n
	3.1.1	1 Population étudiée	36
	3.1.2	2 La base nationale de pharmacovigilance	37
	3.1.3	3 Analyse des données	40
	3.1.4	4 Analyse statistique	42
		Analyse de la requête au Programme de médicalisation des systèmes d'informational européen George Pompidou	
	3.2.1	1 Population étudiée	43
	3.2.2	2 Collection des données	43
	3.2.3	3 Stratégie d'analyse	45
4		ultats Etude de la base nationale de pharmacovigilance	45 45
	4.1.1	1 Evaluation des cas	46
	4.1.2	2 Influence de l'âge	62
	4.1.3 de g	Corrélation entre durée du traitement par ibuprofène, délai de survenue et de uérison	
	4.1.4	Influence du type d'aggravation	67
	4.2	Analyse de la requête au Programme médicalisé des systèmes d'information	68
5		ussion	
		SION	
	_	phieS	

LISTE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES TABLEAUX

Table 1Recommandations de prise en charge des PAC	21
Table 2Classification des AINS – D'après "Médicaments" de Bianchi et Anbassi(43)	39
Table 3 Groupes d'âge	42
Table 4 Codes CIM et libellé	44
Table 5Cas avec une chronologie compatible avec traitement correcteur par antibiotiques	50
Table 6Cas avec une chronologie compatible avec facteurs favorisants	54
Table 7 Cas avec une chronologie compatible avec informations limitées	58
Table 8 Proportions des catégories d'âge représentées dans l'étude	64
Table 9 Significativité statistique	64
Table 10Significativité statistique	66
LISTE DES FIGURES	
Figure 1 Algorithme du score CURB-65- D'après Armitage et Woodhead (13)	18
Figure 2Synthèse de la prise en chargé de la PAC – D'après Vidal Recos(5)	24
Figure 3Prise en charge hospitalière – D'après Vidal Recos(5)	25
Figure 4Hiérarchie MedDRA	26
Figure 5Mécanisme d'action et effets des anti-inflammatoires non stéroïdiens – D'après Hilda Brandstätter et al.(28)	
Figure 6Population étudiée – D'après François et al(33)	29
Figure 7Progression du nombre de cas annuel de pneumonies aggravées et les ventes d'ibuprofène de 1995 à 2003- D'après François et al(33)	30
Figure 8Analyse des facteurs de risques possible dans le développement d'empyèmes chez les enfants avec une pneumonie – D'après Elemraid et al(35)	
Figure 9Flowchart - D'après Voiriot et al(37)	33
Figure 10Période d'observation des patients – D'après Legras et al(39)	35
Figure 11Durée du traitement par ibuprofène et délai de survenue de l'évènement en fonction de l'âge	
Figure 12 Délai de survenue de la pathologie en fonction de la durée du traitement par ibuprofène	65
Figure 13Délai de guérison en fonction de la durée de traitement par ibuprofène	66
Figure 14Répartition des patients selon le type d'aggravation	68
Figure 15 Flow chart - Comptes-rendus investigués	69

PG: Prostaglandine **ABREVIATIONS** PMSI: Programme de **AFSSAPS:** Agence française de médicalisation des sécurité sanitaire des systèmes d'information produits de santé PO: per os AINS: Antiinflammatoires non PT: Preferred term stéroïdiens RAS: Rien à signaler ANSM: Agence nationale de SARM: Staphylococcus aureus sécurité du médicament résistant à la ATB: Antibiotique méthycilline ATS: American Thoracic SAU: Service d'accueil des Society urgences BNPV: Base nationale de SDRA: Syndrome de détresse pharmacovigilance, respiratoire aigüe, Base nationale de Syndrome de détresse pharmacovigilance respiratoire aiguë BPCO: Bronchopneumopathie SIDA: **Syndrome** chronique obstructive d'immunodéficience BTS: **British Thoracic Society** acquise CIM10: classification SOC: System organ class internationale des SPILF: Société de pathologie maladies 10e révision infectieuse de langue COX: Cyclooxygenase française COX-1: Cyclooxygenase 1 SPLF: Société de COX-2: Cyclooxygénase 2 pneumologie de langue CRPV: Centre régional de française pharmacovigilance Tx: Thromboxane D+: Dechallenge positif USIP: Unité de soins intensifs ECBC: Examen de pneumologie cytobactériologique des Virus VIH: crachats d'immunodéficience GC: Glucocorticoïdes humaine HEGP: Hôpital Européen George Pompidou HLGT: High level group term HLT: High level term MedDRA: Medical dictionary for regulatory activities Non applicable NA:

NHS:

PAC:

PEC:

National Health Service

Pneumonie aigue communautaire

Prise en charge

PRESENTATION

Occurrence and complication of community-acquired pneumonia following non-steroidal inflammatory drugs' intake in outpatients' treatment

Abstract

Aim: To identify the correlation between NSAIDs intake and occurrence or complication of CAP.

Methods: A retrospective study included, on the one hand, all cases registered in the French pharmacovigilance database who presented a CAP or a complicated CAP following NSAIDs intake. On the other hand, folders of patients who were hospitalized at George Pompidou Hospital for a CAP or a complicated CAP, in 2012, were analyzed in order to find a context of use of prehospital NSAIDs, if any.

Main results: Of 93 cases in the French database, 5 were classified as probable cases, 85 as possible cases and 3 as unlikely cases. A chi-squared test revealed a correlation between the ibuprofen treatment's duration and the time to onset of the disease (p<0,001).

Conclusion: This study showed a strong correlation between the NSAID treatment duration and the time to onset of the CAP or the complicated CAP. Although it is not possible to conclude whether NSAIDs intake in outpatients' treatment would play a role in the occurrence of CAP or its complication, these results support the assumption that NSAIDs' use could mask the symptoms and delay the management of the CAP.

INTRODUCTION

La pharmacovigilance est définie comme étant la science ainsi que les activités liées à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables ou tout autre problème lié à l'utilisation d'un médicament(1).

Au cours des dernières années, les activités de la pharmacovigilance se sont modifiées ainsi que ses champs d'actions prioritaires. Dans le passé, la plupart des départements de pharmacovigilance centrait leurs activités sur la gestion des cas individuels de pharmacovigilance alors que la revue systématique des bases de données et l'analyse des « tendances » en termes d'effets indésirables survenus représentaient une partie mineure de l'activité.

Alors que le terme « signal » est utilisé couramment et largement dans le domaine de la pharmacovigilance depuis des années, sa définition a évolué ces dernières années et l'activité de détection de signal, méthode proactive de veille sanitaire, est devenue primordiale pour les activités de pharmacovigilance. La définition, appliquée aux médicaments, donnée par l'organisation mondiale de la santé est la suivante(2) : « Un signal est une relation entre un médicament et un effet, cette relation étant à ce jour inconnue ou non documentée. Généralement, plus d'un cas rapporté est nécessaire pour générer un signal, selon la gravité de l'évènement et de la qualité de l'information. »

De 2011 à 2012, plusieurs cas de pneumonies aigues communautaires (PAC) et d'aggravation de PAC sous anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont été déclarés au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de l'hôpital européen George Pompidou (HEGP) de Paris. C'est pourquoi, à la suite de ces déclarations, l'HEGP a décidé d'effectuer un état des lieux de façon à évaluer l'évidence de ce signal.

L'étude rétrospective menée en mars 2014 a consisté à, d'une part, rechercher dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) la totalité des cas de pneumonies aiguës communautaires ou d'aggravations déclarés aux centres régionaux de pharmacovigilance français sous AINS. D'autre part, une requête au programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) de l'HEGP a été faite de façon à connaître, sur l'année 2012, les cas d'hospitalisations pour pneumonies et aggravations de pneumonies à l'hôpital.

1 Pneumonie aigüe communautaire

1.1 Définition

La pneumonie(3) est l'expression de l'atteinte parenchymateuse, pour laquelle une origine bactérienne doit être évoquée. Communautaire signifie acquise « en ville ».

La PAC reste un motif majeur d'admission à l'hôpital et une cause commune de décès dans les pays développés, notamment auprès des personnes âgées. Dans la population générale, l'incidence de la PAC est comprise de 5 à 11‰ cas par an, avec une incidence plus importante durant les mois d'hiver(4) et avec un risque de survenue 3 à 10 fois plus élevé après 65 ans(5). Elle touche 18,2‰ personnes par an parmi les personnes âgées de 65 à 69 ans, 52,3‰ personnes par an parmi les personnes âgées de plus de 85 ans(6). Dans cette population, 59,3% des pneumonies sont traitées en ambulatoire. De 25 à 33% des patients sont hospitalisés. La mortalité, de 1 à 5% chez les patients ambulatoires, atteint 12% s'ils sont hospitalisés. Les pneumonies peuvent survenir chez toute personne. Elles sont plus fréquentes et plus graves chez les sujets âgés, en présence d'une immunodépression ou de comorbidités. En 2006, approximativement 4,2 millions de visites ambulatoires pour PAC ont été constatées aux Etats-Unis, avec *Streptococcus pneumoniae* en tant qu'agent pathogène le plus souvent identifié(7).

L'agent pathogène n'est pas identifié dans 30% à 50% des cas(8). L'agent le plus largement retrouvé est *Streptococcus pneumoniae* dans 20 à 60% des cas, puis *Haemophilus influenzae* dans 3 à 10% des cas, puis *Staphylococcus aureus* dans 3 à 5% des cas ; viennent ensuite les bactéries du groupe *Legionella* dans 2 à 8% des cas, puis *Mycoplasma pneumoniae* dans 1 à 6% des cas, et, enfin, *Chlamydia pneumoniae* dans 4 à 6% des cas(8).

1.2 Prise en charge de pneumonie aigüe communautaire

Un point sur les recommandations internationales de prise en charge des PAC a été effectué dans le but de vérifier si la prise en charge de l'état fébrile ou algique des patients atteints de PAC mentionnait la prise d'AINS.

Stratégie de recherche documentaire

Les banques de données MEDLINE®, EMBASE®, CISMeF® et Google Scholar® ont été interrogées. Seules les publications de langue française ou anglaise ont été retenues. La stratégie a porté sur les recommandations pour la pratique clinique, les conférences de consensus et les revues de la littérature. Cette recherche a été effectuée sur la période de 2000 à 2014.

Les mots-clés : *Pneumonia* OU *Community-acquired pneumonia* OU *respiratory infections* ; ont été associés à : *Guideline(s)* OU *Literature review* OU *Recommendations*.

1.2.1 Diagnostic et prise en charge

Le diagnostic et la prise en charge des PAC reposent sur un faisceau d'éléments cliniques, radiologiques et biologiques et sur une évaluation de la gravité de la manifestation.

Le diagnostic d'une pneumonie communautaire et l'évaluation de sa gravité repose sur plusieurs critères(9).

1.2.1.1 Critères portant sur le diagnostic de pneumonie communautaire

Diagnostic clinique

Critère 1 - Il existe des arguments cliniques évocateurs d'une pneumonie infectieuse parmi les signes suivants:

- fièvre >37,8°C
- tachycardie >100/min
- polypnée >25/min
- douleur thoracique (latéralisée)
- signes en foyer à l'examen (matité, diminution du murmure vésiculaire, crépitants localisés, souffle tubaire)
- absence d'infection des voies aériennes respiratoires hautes

Critère 2 - Cette pneumonie est communautaire :

Les signes sont apparus 48 heures avant l'hospitalisation ou plus de 7 jours après un séjour dans un établissement de santé.

Critère 3 - Un examen radiologique est réalisé dans les 12 heures suivant l'admission ou l'apparition des signes cliniques (cliché thoracique impératif en cas d'hospitalisation) :

- L'examen radiologique est de qualité suffisante
- L'examen radiologique montre une image évocatrice : opacité parenchymateuse typique, opacités en foyers multiples, opacités interstitielles plus ou moins diffuses

1.2.1.2 Critères portant sur l'évaluation de la gravité et des facteurs de risque

Il n'y a pas de définition précise de la gravité d'une PAC. Les formes sévères sont en général celles qui sont admises en réanimation.

En 1993, l'*American Thoracic Society* (ATS) et le *British Thoracic Society* (BTS) ont établi différents critères de sévérité(10)(11).

Critère 1 – Critères nécessitant une hospitalisation d'emblée :

Signes de gravité:

Selon l'ATS, la pneumonie sévère est définie par la présence de l'un des huit paramètres suivants :

- fréquence respiratoire à l'admission supérieure à 30 c.min -1;
- un rapport $PaO_2/FIO_2 < 250$ mmHg ou $PaO_2 < 60$ mmHg;
- nécessité d'une ventilation mécanique ;
- infiltrats alvéolo-interstitiels radiologiques bilatéraux ou multiples ;
- extension rapide des infiltrats alvéolo-interstitiels;
- pression artérielle systolique < 60 mmHg;
- état de choc septique avec nécessité d'utilisation de drogues vasoactives ;
- oligurie ou insuffisance rénale aiguë.

Pour la BTS, la définition est beaucoup plus restrictive et repose sur la présence d'au moins deux des trois critères suivants :

- fréquence respiratoire > 30 c.min ⁻¹;
- pression artérielle diastolique < 60 mmHg;
- urée > 7 mmol.L⁻¹.

Critère 2 - Facteurs de risque de mortalité :

- Age > 65 ans (tenir compte de l'âge « physiologique »)
- Insuffisance cardiaque congestive
- Maladie cérébro-vasculaire (accident vasculaire cérébral ou ischémie transitoire)
- Tabagisme
- Alcoolisme
- Insuffisance rénale chronique ou aiguë
- Maladie hépatique (cirrhose hépatique ou autre hépatopathie chronique)
- BPCO
- Insuffisance respiratoire chronique
- Immunodépression (corticothérapie par voie générale ou traitement immunosuppresseur dans les 6 mois, splénectomie, chimiothérapie dans les 6 mois, infection à VIH avecCD4 <200, SIDA, cachexie, etc.)
- Drépanocytose homozygote
- Antécédents de pneumonie bactérienne
- Diabète décompensé
- Vie en institution
- Hospitalisation dans l'année
- Trouble de la déglutition

Critère 3 - Le mode de prise en charge est adapté à la gravité et au risque :

Les patients sont répartis selon un algorithme complexe permettant de définir 5 classes de PAC basé sur le calcul de l'index de sévérité(12).

Plus communément utilisé, un score simplifié existe pour évaluer la gravité de la PAC : le score CURB-65 (<u>C</u>onfusion, <u>U</u>rea, <u>R</u>espiratory rate, <u>B</u>lood pressure, Age><u>65</u> ans).

Il permet de classer les patients en 3 niveaux de façon à déterminer les modalités de prise en charge (voir figure 1).

Thoracic Society provides a complementary Any of guide for identification of the more severely ill. ICU, intensive care unit. Confusion Urea ≥ 7 mmol/l Respiratory rate ≥ 30/min Blood pressure (systolic ≤ 90 mmHg, diastolic ≤ 60 mmHg) Age ≥ 65 years 0 or 1 3 or more Manage in hospital as Likely to be suitable Consider hospital severe pneumonia for home treatment supervised treatment Assess need for ICU if CURB-65 score 4–5

Figure 1 Algorithme du score CURB-65- D'après Armitage et Woodhead (13)

1.2.1.3 Critères portant sur l'antibiothérapie initiale probabiliste

Le choix de la stratégie thérapeutique dépend du niveau de gravité et de risque. Les critères d'évaluation sont modulés selon le niveau de gravité et de risque.

Délai de mise en œuvre du traitement

L'antibiothérapie est débutée le plus rapidement possible et dans les 8 heures qui suivent l'admission à l'hôpital.

Choix de l'antibiothérapie

En tout état de cause, *Streptococcus pneumoniae* doit systématiquement et prioritairement être pris en compte du fait de la fréquence et de la gravité potentielle de l'infection pneumococcique(14).

S.pneumoniae est fortement suspecté en cas de présence de cocci à Gram positifs à l'examen direct de l'examen cytobactériologique des crachats (ECBC) et/ou de l'antigénurie du pneumocoque positive et de l'antigénurie de *Legionella* négative.

En cas de pneumonie communautaire post-grippale, *S.pneumoniae* reste la cible prédominante, suivie par *S. aureus, H. influenzae* et les streptocoques du groupe A.

Pour les PAC survenant dans un contexte grippal admises en réanimation, S.pneumoniae demeure le premier agent à prendre en compte. Compte tenu de la gravité des patients, l'association d'un antibiotique actif sur les pathogènes intracellulaires est admise.

Ce n'est qu'en cas de forme gravissime de pneumonie hospitalisée en réanimation (crachats hémoptoïques, pneumonie nécrosante, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)...) dans un contexte grippal qu'une antibiothérapie active sur le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthycilline (SARM) et comportant des antibiotiques avec activité anti-toxinique pourra être proposée : une désescalade est alors impérative sur documentation microbiologique lorsque cette dernière peut être disponible.

Critère 2 - L'antibiothérapie est adaptée au niveau de gravité et de risque :

Niveau 1:

• amoxicilline PO pour la suspicion de pneumocoque

ou:

• macrolide PO pour la suspicion de bactérie atypique (non recommandé si âge >40 ans)

(NB : si allergie aux β -lactamines et âge >40 ans : quinolone antipneumococcique PO).

Niveau 2:

• amoxicilline (PO ou parentéral) ou amoxicilline/acide clavulanique (PO ou parentéral) ou céphalosporine 3G (parentéral);

et éventuellement :

• macrolide ou quinolone (PO ou parentéral).

(NB : si allergie vraie aux β -lactamines et âge >40 ans : quinolone antipneumococcique PO).

Niveau 3:

• céphalosporine 3G (parentéral);

et obligatoirement:

macrolide ou quinolone (parentéral).

Critères 3 - La durée de traitement antibiotique est conforme aux recommandations :

Le traitement est conduit jusqu'à guérison de la PAC. Il peut être poursuivi entre 7 et 14 jours selon la gravité. A noter que l'évolution habituelle, non compliquée, se fait en une dizaine de jours(15).

1.2.1.4 Critères portant sur l'adaptation du traitement

Quels que soient le niveau de gravité et de risque ou le mode de prise en charge, il est nécessaire de réévaluer la stratégie thérapeutique après 48 heures de traitement (ou avant si un événement nouveau est survenu). Cette évaluation au troisième jour prend en compte la réponse clinique du patient au traitement et les informations microbiologiques éventuellement disponibles.

En cas d'amélioration du patient une adaptation de l'antibiothérapie est envisagée:

- passage de la voie parentérale à la voie orale;
- passage d'une bithérapie à une monothérapie (c'est-à-dire passage d'un traitement correspondant à un niveau 2 ou 3 à un traitement correspondant au niveau 1).

1.2.1.5 Autres traitements

La prise en charge de l'état fébrile n'est pas mentionnée dans la plupart des recommandations (voir tableau 1). En revanche, en France, les AINS ne sont pas recommandés, même à visée et/ou à posologie « antipyrétique », ainsi que les corticoïdes en raison d'une majoration du risque de complications(3).

Table 1Recommandations de prise en charge des PAC

Source	Source PEC état fébrile		
Rec	ommandations françaises		
Consensus			
SPILF/AFSSAPS/SPLF (juillet	RAS	NA	
2010)(14)			
Agence du médicament	Pas d'arguments en faveur		
(1999)(16)	d'une utilisation des AINS	Non	
(1777)(10)	et/ou des corticoïdes		
	les anti-inflammatoires non		
	stéroïdiens (même à visée		
	et/ou à « posologie »		
	antipyrétique) et les		
E. PILLY/POPI (2014)(3)	corticoïdes exposent à des	Non	
	complications infectieuses		
	sévères et n'ont aucune place		
	dans la prise en charge des		
	PAC		
Reco	mmandations britanniques		
	Recommandation		
	d'utilisation de paracétamol		
NHS (juin 2012)(17)	ou d'ibuprofène pour	Oui	
	soulager la douleur et la		
	fièvre		
BTS Children (octobre	Utilisation d'antipyrétiques	Non précisé	
2011)(18)			
	Il est important de soulager		
BTS Adults (juillet 2009)(19)	•		
	utilisant des analgésiques		

tels que le paracétamol ou les AINS			
Rec	commandation canadienne		
Canadian Clinical Infectious Diseases Society (2000)(20)	RAS	NA	
Recor	nmandations états-uniennes		
Consensus Infectious Diseases Society of America/Thoracic Society of America (2007)(21)	RAS	NA	
American family physician (2011)(22)	RAS	NA	
Rec	ommandations espagnoles		
Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (2005)(23)	Utilisation d'antipyrétiques	Non précisé	
Recon	nmandations internationales		
Organisation mondiale de la santé (2004)(24)	RAS	NA	

En effet, il en ressort que, selon E. Pilly(3), ouvrages du Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales, 2014, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (même à visée et/ou à « posologie » antipyrétique) et les corticoïdes exposent à des complications infectieuses sévères et n'ont aucune place dans la prise en charge des PAC. De plus, selon une ancienne recommandation de l'agence du médicament (1999)(16), le risque de l'utilisation des AINS était déjà connu et ne justifiait pas l'utilisation de ces derniers.

Pour ce qui est des recommandations étrangères, la British Thoracic Society(19) et la NHS(17), stipulent que, pour les patients traités en ambulatoire, il est important de soulager la douleur pleurale en utilisant de simples analgésiques tels que le paracétamol ou des AINS, en association avec le traitement antibiotique.

Ainsi, les recommandations britanniques ne sont pas en accord avec les recommandations françaises. Toutefois, il est important de noter que ces recommandations concernent la prise en charge d'une PAC diagnostiquée, et donc sous couverture antibiotique.

Les autres recommandations retrouvées ne mentionnent pas la prise en charge de l'état fébrile ou alors, ne spécifient pas l'utilisation d'AINS dans cette prise en charge.

Notons que les AINS sont indiqués en cas de fièvre, d'une manière générale, en monothérapie (au choix entre aspirine et paracétamol, en fonction des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi)(25). Ils présentent des effets antipyrétiques, antalgiques et anti-inflammatoires, liés à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. L'effet anti-inflammatoire reste cependant minime aux posologies antipyrétiques et antalgiques de ces produits.

En France, l'ibuprofène représente environ 25 % du total des prescriptions d'antipyrétiques chez l'enfant et a vu son utilisation considérablement progresser ces dernières années. Cette augmentation a été amorcée par l'abandon de l'aspirine dans la prise en charge de la fièvre chez l'enfant. En effet, du fait de son mode d'action commun avec les AINS, elle en partage les effets indésirables, notamment en ce qui concerne les risques allergique, digestif et rénal. En outre, il faut rappeler la survenue éventuelle des effets indésirables suivants :

- Syndrome de Reye: l'utilisation de l'aspirine chez l'enfant est significativement associée à la survenue de ce syndrome (atteinte cérébrale non inflammatoire et atteinte hépatique) souvent mortel, dans un contexte d'infection virale. En France, son incidence était, en 1996, de 0,7/100 000 enfants. A la suite de la mise en évidence de ce syndrome au début de l'année 1985, la Food and Drug Administration ainsi que les fabricants de médicaments contenant de l'aspirine mirent en garde le public vis-à-vis de l'utilisation de l'aspirine dans les recommandations de 1986(26).
- Effets sur l'hémostase : du fait d'une inhibition irréversible de la cyclo-oxygénase plaquettaire, l'aspirine allonge, de façon marquée, le temps de saignement.
- Toxicité aiguë : elle survient pour une dose unitaire supérieure à 120 mg/kg, qui entraîne des signes respiratoires (hyperpnée), des anomalies métaboliques (acidose, troubles de l'équilibre acido-basique), des troubles neurologiques et digestifs.

Au contraire de l'ibuprofène, l'utilisation de l'aspirine chez l'enfant s'est restreinte au cours des dernières années pour se situer, en France, aux environs de 5 % du total des prescriptions d'antipyrétiques.

1.2.1.6 Résumé de la prise en charge de la PAC

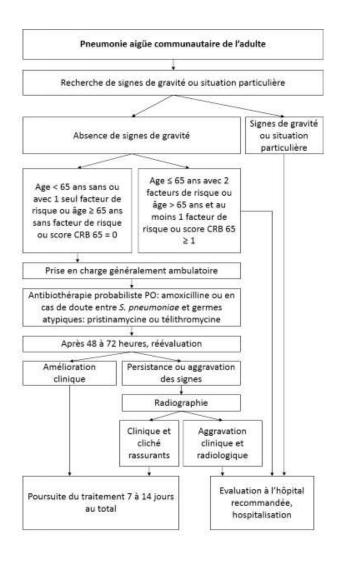


Figure 2Synthèse de la prise en chargé de la PAC – D'après Vidal Recos(5)

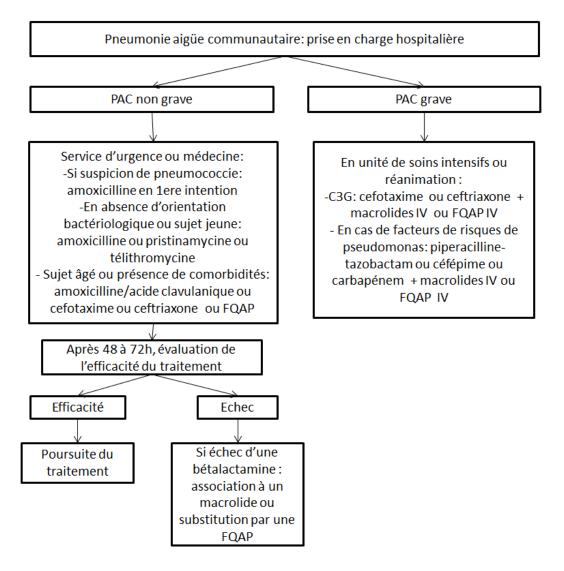


Figure 3Prise en charge hospitalière – D'après Vidal Recos(5)

2 Rationnel scientifique

2.1 Stratégie de recherche documentaire

Une recherche bibliographique a été effectuée en recherchant sur différentes sources: EMBASE®, MEDLINE®, CISMeF et Google Scholar®. Les mots clés recherchés sont issus du dictionnaire MedDRA, c'est-à-dire qu'afin de faire une recherche le plus pertinemment possible, une recherche par mots-clés issus du MedDra browser® a été faite. La hiérarchisation du codage MedDRA apporte différents niveaux de précision des termes. Cette hiérarchisation est importante par rapport à la distinction d'une recherche large ou d'une recherche précise pour représenter au mieux les données. Les différents degrés sont représentés sur la figure 4.

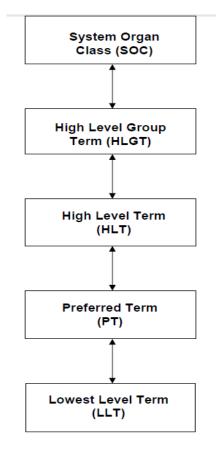


Figure 4Hiérarchie MedDRA

Un Terme préferentiel ou Preferred Term (PT) est un terme distinct de la description d'un symptôme, d'un signe clinique, d'une pathologie, d'un diagnostic, d'une indication thérapeutique, d'une procédure médicale ou chirurgicale ou d'antécédents médicaux(27).

Pour cette étude, les mots-clés correspondent d'abord aux différents PTs au sujet des infections pulmonaires infectieuses et aggravation puis les HLT, HLGT puis SOC correspondants ont été considérés également. Une recherche précise et la moins exclusive possible a ainsi été faite.

Les mots-clés retenus ont été associés à : *NSAIDS* OU *Anti inflammatory drugs* OU *Non steroidal anti inflammatory drugs*.

2.2 AINS et mode d'action

L'action anti-inflammatoire des AINS résulte principalement d'une inhibition des cyclooxygénases (COX)(28). Ces enzymes, également appelées prostaglandines synthases, catalysent la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines (PG), thromboxanes (Tx) et prostacycline (voir figure 5).

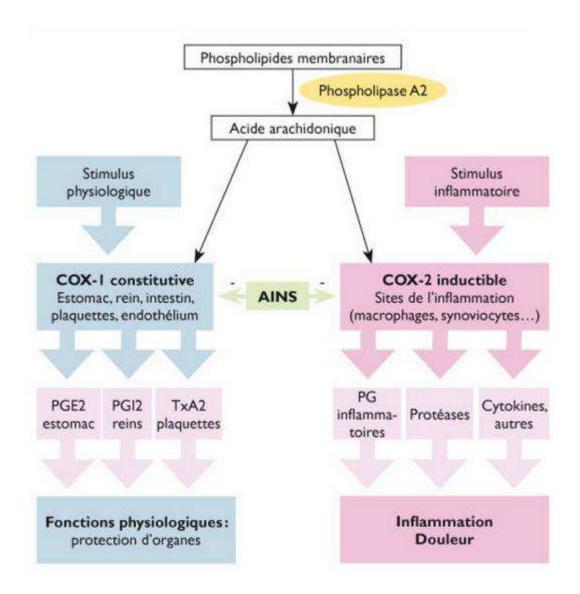


Figure 5Mécanisme d'action et effets des anti-inflammatoires non stéroïdiens – D'après Hilda Brandstätter et al.(28)

La COX-1, constitutionnellement exprimée, joue un rôle dans l'homéostasie de l'organisme, à savoir la protection gastrique, l'homéostasie vasculaire, l'agrégation plaquettaire et la fonction rénale. L'expression de la COX-2 est induite par les processus inflammatoires et joue également un rôle dans l'homéostasie rénale. L'inhibition de la COX-2 médie en grande partie les effets antipyrétiques, analgésiques et anti-inflammatoires alors que l'inhibition de la COX-1 est en grande partie responsable des effets indésirables gastro-intestinaux. La puissance inhibitrice des différents AINS sur les COX est variable.

2.3 AINS et Infections

Plusieurs publications soutiennent l'hypothèse de survenue d'infection suite à la prise d'AINS telle que la survenue de fasciite nécrosante(29–32).

Parmi ces publications, citons particulièrement celle de *Souyri C et al.* publiée en mai 2008 dans *Clinical and Experimental Dermatology*(32) sur une analyse rétrospective des infections sévères nécrosantes des tissus mous associées à la prise d'AINS. Le but de l'étude était d'investiguer la potentielle relation entre les cas d'infections nécrosantes enregistrés dans la BNPV française et l'exposition aux AINS. 38 cas furent répertoriés entre 2000 et 2004 : 12 jeunes enfants (0-23 mois), 16 enfants (2-15 ans) et 10 adultes (>15 ans), et 228 non cas, correspondant à tout autre effet indésirable rapporté dans la BNPV sous AINS, furent sélectionnés. L'âge médian de l'échantillon était de 4 ans. Parmi les 38 cas, 25 étaient exposés à l'ibuprofène et 24 présentaient une varicelle. Les odds ratio ajustés pour l'exposition aux AINS étaient de 31,38 (IC 95% 6,40-153,84), et 17,55 (IC 95% 3,47-88,65) pour une infection virale. D'autres facteurs de prédisposition (diabète, immunosuppression, médicaments administrés en intraveineux) ne se sont pas avérés associés, bien que cela puisse être dû au faible nombre de cas adultes rapportés dans la base.

Malgré les données limitées du système de déclaration spontanée, cette étude indique une forte association entre l'utilisation des AINS et les infections sévères nécrosantes des tissus mous. Bien qu'il ne fût pas possible de conclure sur le fait que les AINS augmentent le risque de complications nécrosantes chez tous les patients, leur utilisation pourrait masquer les symptômes et retarder le diagnostic.

2.4 Aggravation de pneumonie aigüe communautaire chez l'enfant

Trois études mentionnent l'association entre la prise d'AINS et la survenue d'empyème chez les enfants(33–35).

La première, une étude rétrospective(33) de 1995 à 2003, du CHU de Grenoble, a pour but d'identifier les caractéristiques associées à une complication suppurative d'une PAC chez des enfants hospitalisés; en se focalisant plus particulièrement sur les thérapies par antibiotiques, AINS et glucocorticoïdes avant hospitalisation. Dans cette analyse, les complications de PAC comprennent: épanchement pleural, abcès du poumon ou cavitation pulmonaire. Cette étude recueille les données démographiques, durée de la fièvre, nombre de consultations médicales, antibiothérapie, AINS ou glucocorticoïdes (GC) avant consultation à l'hôpital, examens cliniques et biologiques et radiographiques. L'âge moyen des enfants est de 3.1 ans, avec 55.6% de garçons, et 92.4% des enfants

vivant en Isère. 677 enfants (88.3%) ne présentent pas de complications et 90 enfants (11.7%) présentent une complication suppurative (70 cas d'empyème, 13 cas d'empyème et abcès, 7 cas d'abcès seul) (voir figure 6).

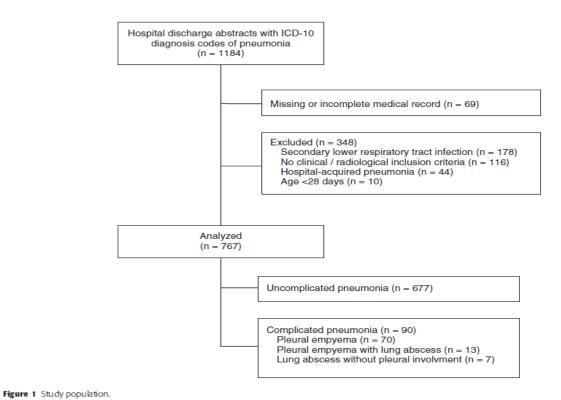


Figure 6Population étudiée – D'après Francois et al(33)

Les résultats montrent que de 1999 à 2003, le nombre de cas de pneumonie a augmenté de 23.1%. De plus, il est constaté une étroite corrélation entre l'incidence de pneumonies et l'augmentation des ventes pédiatriques d'ibuprofène (solution buvable) en France (voir figure 7).

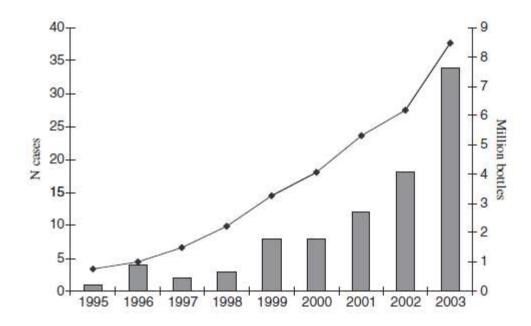


Figure 2 Progression in the annual number of cases of complicated pneumonia and paediatric-form ibuprofen sales from 1995 to 2003. number of complicated pneumonia. ibuprofen sales (million bottles).

Figure 7Progression du nombre de cas annuel de pneumonies aggravées et les ventes d'ibuprofène de 1995 à 2003- D'après François et al(33)

Dans les groupes de pneumonie aggravée et non aggravée, le diagnostic microbiologique a été effectué chez 21% des cas avec *S. pneumoniae* en grande majorité (81% des cas).

Les pneumonies aggravées sont associées à une utilisation plus fréquente des antiinflammatoires (46.6% vs 29.9%) et surtout de l'ibuprofène (36.7% vs 14.3%). On ne note pas de différence significative vis-à-vis de l'utilisation de l'aspirine, des GC ou des autres AINS.

En conclusion, cette étude constate une augmentation des pneumonies suppuratives aggravées en France entre 1995 et 2003 (+2.8% de 1995/1998; +23.1% de 1999/2003). De plus, il y a une corrélation significative entre l'utilisation d'ibuprofène et les pneumonies aggravées ainsi qu'une corrélation entre l'incidence de pneumonies et l'augmentation des ventes pédiatriques d'ibuprofène (solution buvable) en France.

Une étude épidémiologique de 2002 publiée dans le journal *Infectious Clinical Diseases*(34)décrit et compare les caractéristiques démographiques et les données cliniques et microbiologiques chez les patients hospitalisés pour une PAC présentant ou non un empyème. Elle a également déterminé les facteurs de risques de survenue d'un empyème chez les enfants. L'analyse recueille les informations cliniques et démographiques : âge, sexe, ethnie, date d'admission à l'hôpital, durée d'hospitalisation, signes cliniques et symptômes, durée des symptômes, facteurs de risque de développer un empyème (e.g. antibiotiques, ibuprofène ou paracétamol utilisés avant admission), etc. La période d'étude s'étale du 1er Juillet 1993 au 1er Juillet 1999 au sein de Primary Children's Medical Center de Salt Lake City.

Au total, 1093 patients présentaient une pneumonie avec ou sans empyème ; 540 (49%) présentant une PAC. Parmi ces 540 patients, 153 (28.3%) présentaient une pneumonie avec empyème. *S. pneumoniae* prédominait dans les formes aussi bien avec que sans empyème.

La survenue d'empyème est significativement associée aux traitements par ceftriaxone (OR 4.1), azithromycine (OR 3.2), cefaclor (OR 3.5) et ibuprofène (OR 7.8). De plus, l'utilisation d'ibuprofène avec ou sans paracétamol est présente dans 77% des cas avec empyème contre 43% chez les cas sans empyème.

Au final, l'étude conclut que l'ibuprofène est associé à la survenue d'empyème. Les données de l'étude ne permettent cependant pas d'identifier si l'ibuprofène était donné avant ou après la survenue de l'empyème. Ainsi, il n'est pas possible de définir si l'ibuprofène a favorisé l'empyème ou non chez les patients.

Enfin, une étude du nord de l'Angleterre (35) met en évidence les facteurs de risque de la survenue d'empyème pleural chez les enfants atteints de pneumonie. Il s'agit d'une étude prospective qui a été conduite d'octobre 2009 à mars 2011 chez des enfants de moins de 16 ans hospitalisés avec des manifestations cliniques et radiologiques suggestives de pneumonie.

Les résultats ci-dessous (voir figure 8) montrent clairement une prédominance de la prise d'ibuprofène avant admission parmi le groupe avec empyème que le groupe sans empyème (82% vs 46,2%) (OR 1.94, IC 97,5% 1.70-5.14).

TABLE 3—Analysis of Possible Risk Factors Associated With the Development of Empyema in Children With Pneumonia

	Pneumonia without empyema (n = 120)	Pneumonia with empyema (n = 40)	Missing data, n	Univariate analysis OR (97.5% credible interval)	Multivariate analysis OR (97.5% credible interval)
Characteristics	N/total (%)	N/total (%)			
Male sex	62 (51.7)	28 (70)	0	2.41 (1.05-4.89)	0.89 (-0.26-2.06)
Age (years) ¹	$2.3 (4.0 \pm 4.02)$	$3.6 (5.6 \pm 4.65)$	0	1.09 (1.00-1.18)	-0.05 (-0.18 - 0.09)
Under five	87 (72.5)	24 (60)		_	
Under two	53 (44)	8 (20)		_	_
Socioeconomic status (IMD score) ¹	$28.5 \ (33.8 \pm 23.34)$	$30.8 \ (32.1 \pm 20.71)$	0	1.00 (0.98–1.01)	_
Classification of infection (viral/bacterial) ²	47 (39.2)/10 (8.3)	2 (5.0)/18 (45.0)	83	54.25 (6.74–233.00)	3.34 (1.70–5.14)
Nursery attendance for preschool age group	31/79 (39.2)	12/24 (50)	0	2.09 (0.83-4.50)	_
Asthma	10 (8.3)	2 (5)	0	0.66 (0.07-2.11)	- <u> </u>
Maternal age (years)1	$32(32.4 \pm 6.96)$	$34 (33.5 \pm 7.36)$	12	1.02 (0.97-1.08)	_
Parental smoking	42/105 (40)	14/37 (37.9)	18	0.99 (0.42-2.00)	_
Bedrooms in residence ¹	$3.5(3.1\pm0.81)$	$3.5 (3.1 \pm 0.96)$	23	1.05 (0.64-1.61)	_
Members of household ¹	40(41+132)	$45(30 \pm 123)$	14	0.86 (0.64-1.15)	22.59
Preadmission Ibuprofen usage	55/119 (46.2)	32/39 (82)	2	6.36 (2.36–15.00)	1.94 (0.80-3.18)

OR, odds ratio; IMD, index of multiple deprivation.

Figure 8Analyse des facteurs de risques possible dans le développement d'empyèmes chez les enfants avec une pneumonie – D'après Elemraid et al (35)

2.5 Aggravation de pneumonie aigüe communautaire chez l'adulte

Il existe un cas, publié dans la littérature(36), d'abcès du poumon compliquant une pneumonie à pneumocoque sous AINS. Il s'agit d'une femme de 24 ans sans antécédent médical qui a été hospitalisée en unité de soins intensifs pour détresse respiratoire aigüe. 5 jours avant l'admission, la patiente présenta une fièvre (39,5°C) et une douleur au niveau de la poitrine droite, qui a été rapidement soulagée par la prise d'AINS (ibuprofène, 2.4 g par jour per os pendant 3 jours). Aucun antibiotique n'était associé. Deux jours avant l'admission en unité de soins intensifs, la fièvre et la douleur thoracique réapparurent malgré le traitement en cours. Le traitement par AINS est alors arrêté et la patiente est mise sous pristinamycine. Les examens mirent en évidence une pneumonie compliquée par un abcès du poumon. Après 6 semaines de traitement par cefotaxime IV puis amoxicilline per os, la patiente guérira totalement au bout de 3 mois.

Il est trouvé dans la littérature trois études qui évoquent l'implication des AINS dans l'aggravation de PAC en ambulatoire chez l'adulte.

Une première étudie le rôle d'un traitement ambulatoire par AINS sur l'hospitalisation de patients non-immunodéprimés présentant une PAC(37). Il s'agit d'une étude de novembre 2002 à novembre 2006 menée à l'hôpital Tenon de Paris. Cet article recueille prospectivement les données démographiques, les comorbidités, les

¹Values are expressed as median (mean ± standard deviation).

²Twenty mixed viral-bacterial infections were excluded from analysis and together with unknown a etiology added to the missing data.

éventuels traitements récents par AINS (prescriptions et automédications) seul ou en association avec des antibiotiques avant hospitalisation, les données cliniques et biologiques, les investigations radiologiques et microbiologiques, la durée d'hospitalisation, et l'état du patient à sa sortie.

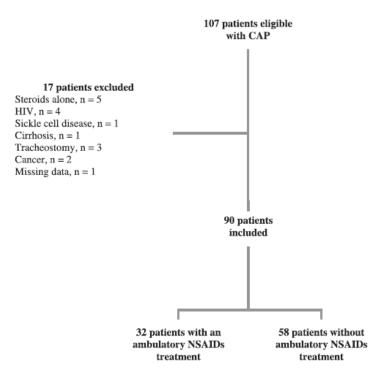


FIGURE 1. Flowchart. CAP = community-acquired pneumonia; NSAID = nonsteroidal antiinflammatory drug.

Figure 9Flowchart - D'après Voiriot et al(37)

Sur les 32 patients sous AINS, 18 prenaient des AINS seuls et 14 des AINS en association avec des antibiotiques. Les 16 patients sans AINS prenaient tous des antibiotiques.

Les résultats montrent que la durée d'hospitalisation est plus longue pour le groupe sous AINS: on observe une durée moyenne d'hospitalisation en unité de soins intensifs de 18,4 jours contre une durée moyenne de 11,3 jours pour les patients sans AINS ainsi qu'une durée d'hospitalisation totale moyenne de 23,2 jours pour les patients sous AINS contre une durée de 19,6 jours pour les patients sans AINS. En revanche, aucune différence concernant la prévalence de l'atteinte organique n'a été observée entre les 2 groupes. Cependant, la sévérité de la pathologie est plus importante chez les sujets avec AINS: douleur thoracique dans 63% des cas (vs 41%), syndrome pleural dans 41% des cas (vs 14%), effusion pleurale dans 53% des cas (vs 22%) et infiltration multilobaire

dans 75% des cas (vs 50%). La durée d'antibiothérapie était plus longue de 10 jours dans le groupe AINS.

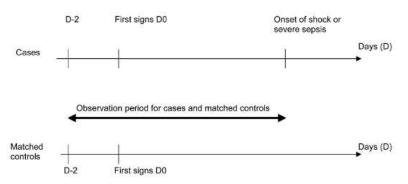
Ainsi, cette étude conclut que le groupe de patients ayant pris des AINS présente des symptômes plus longtemps et développe plus souvent des complications pleuropulmonaires que le groupe qui n'en a pas pris. Dans le groupe n'ayant pas pris d'antibiotiques, les patients ont tendance à présenter des pathologies plus invasives, une bactériémie plus fréquente. Cependant, les patients avec AINS n'ont pas de réponse inflammatoire ni d'atteinte organique plus fréquentes par rapport aux patients sans AINS.

Une équipe de Colombes présentait, lors du 38eme congrès de la société de réanimation de la langue française en 2010, une étude rétrospective (38), monocentrique de décembre 1996 à septembre 2009 des patients admis en réanimation pour pneumopathie à pneumocoque, documentées par une antigénurie positive, un prélèvement respiratoire ou une hémoculture positive à pneumocoque. Les caractéristiques démographiques, les données cliniques, biologiques, radiologiques, les scores de gravité de la pneumonie ont été recueillis. Ces variables ont été comparées en fonction de l'exposition préalable ou non aux AINS. L'évolution clinico-radiologique était notée jusqu'à la sortie de réanimation.

Les résultats montrent que 69 patients ont été inclus sur la période, et 13 avaient été exposés aux AINS (groupe AINS) en moyenne 4 jours avant la pneumonie. Il existait dans le groupe AINS un retard à la mise en route d'une antibiothérapie après un premier recours médical, avec un délai entre ces deux événements plus long $(1,8\pm1,8\ vs.\ 0,4\pm1\ jours\ ;\ p=0,009)$. La présentation clinique de ces patients était sans différence significative ainsi que leurs scores de gravité : IGS II $(39,6\pm23,5\ groupe\ AINS\ vs.\ 44,9\pm21,4)$; Score de Fine $(109,8\pm33\ groupe\ AINS\ vs.\ 131,3\pm40)$. Le nombre de défaillances d'organes, selon le score ODIN, était similaire dans les deux groupes $(2,8\pm1,1\ groupe\ AINS\ vs.\ 3,2\pm1,2)$. Les patients du groupe AINS étaient moins souvent en classe V du score de Fine $(15\%\ vs.\ 54\%\ ;\ p=0,013)$. L'évolution était plus souvent compliquée de pleurésie dans le groupe AINS $(42\%\ vs.\ 9\%\ ;\ p=0,046)$. La mortalité en réanimation n'était pas différente $(15\%\ groupe\ AINS\ vs.\ 27\%)$, pour des durées de séjour similaires $(9,8\pm8,2\ groupe\ AINS\ vs.\ 11,1\pm12,1\ jours)$.

L'étude soulève l'hypothèse que l'atténuation des signes d'appel (retardant l'antibiothérapie) et qu'une diminution du chimiotactisme des polynucléaires pourrait expliquer la sévérité des pneumonies à pneumocoque non encore diagnostiquées chez des sujets jeunes traités par AINS. La combinaison de ces deux effets pourrait expliquer la plus grande survenue de l'atteinte pleurale.

Enfin, une dernière(39) étudie si l'exposition aux AINS ou à l'aspirine influe sur l'aggravation d'une infection bactérienne. Cette étude multicentrique de type non cas réalisée dans 8 unités de soins intensifs de février 2004 à novembre 2005 regroupe: 152 cas de plus de 15 ans ayant une infection bactérienne communautaire admis en unité de soins intensifs avec sepsis sévère ou choc septique et, 152 non cas qui sont des patients admis à l'hôpital pour une légère infection bactérienne communautaire sans sepsis sévère ou choc septique. Tous les AINS et aspirine sont considérés (intraveineux et per os), alors que, l'utilisation de l'aspirine comme antiagrégant plaquettaire est exclue (<350mg/j).



Observation period. The observation period for both cases and controls began 2 days before the onset of infection, and for the cases it lasted until the beginning of severe sepsis or septic shock.

Figure 10Période d'observation des patients – D'après Legras et al (39)

Les buts étant de comparer les expositions d'AINS ou d'aspirine (prescription ou automédication) durant la durée d'observation chez les cas et les témoins et, de comparer chez les cas, le délai entre l'apparition des signes d'infection et l'efficacité de l'antibiothérapie parmi les patients avec AINS et sans AINS.

Les résultats bactériologiques montrent que les patients AINS (123 cas/152) présentent *Streptococcus pneumoniae* dans 28% des cas, *Escherichia coli* dans 24% des cas, *Staphylococcus aureus* dans 15% des cas et *S. pyogène* dans 6% des cas. Parmi le groupe non exposé aux AINS, *Escherichia coli* est l'agent pathogène le plus retrouvé (39% des cas), suivi de *Staphylococcus aureus* (15% des cas) puis par

Streptococcus pneumoniae (9% des cas). Seulement un cas d'infection par Streptococcus pyogènes est rapporté. D'autre part, l'utilisation des AINS ou de l'aspirine ne semble pas influer sur la survenue de la pathologie quelle que soit la porte d'entrée de l'infection. Cependant, le délai de guérison est plus long chez les patients avec AINS que sans AINS (6 jours vs 2 jours)

Au total, les résultats ne soutiennent pas l'hypothèse que l'exposition aux AINS aggraverait une infection bactérienne en sepsis sévère ou choc septique par rapport à l'exposition à l'aspirine. Cependant, le délai de guérison est plus long chez les patients avec AINS que sans AINS. Certes cette publication ne concerne pas exclusivement la PAC, mais elle reste toutefois intéressante au vu de l'aggravation d'infections en sepsis sévère ou choc septique.

3 Matériel et méthodes

L'étude rétrospective menée en mars 2014 a consisté à, d'une part, rechercher dans la BNPV la totalité des cas de PAC et/ou d'aggravation déclarés aux CRPV français sous AINS. D'autre part, une requête au PMSI de l'HEGP a été réalisée de façon à connaître, sur l'année 2012, les cas d'hospitalisations pour pneumonies et aggravations de pneumonies à l'hôpital.

3.1 Analyse des cas déclarés aux différents centres régionaux de pharmacovigilance en France

3.1.1 Population étudiée

Les patients inclus contractaient une pneumonie aigue communautaire et/ou une aggravation et appartenaient à n'importe quelle catégorie d'âge. La NHS définit les aggravations de pneumonies comme étant la pleurésie, l'abcès du poumon et la septicémie(40). Il a délibérément été décidé après avis du service de pneumologie de l'hôpital de considérer également le syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA). Une attention particulière sera également donnée à l'empyème qui est une forme de pleurésie purulente.

Aggravation de pneumonie

Les aggravations de pneumonies considérées sont donc syndrome de détresse respiratoire aigüe, pleurésie, sepsis ou choc septique et abcès du poumon.

3.1.2 La base nationale de pharmacovigilance

La base ARISg® de pharmacovigilance est une base de données répertoriant les effets indésirables dus aux médicaments déclarés spontanément aux centres régionaux de pharmacovigilance et transmis à l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM). Un effet indésirable est définit(41) comme une réaction nocive et non voulue à un médicament en cas d'utilisation conforme aux termes de son autorisation de mise sur le marché ou lors de toute autre utilisation (surdosage, mésusage, abus de médicaments, erreur médicamenteuse). On définit comme effet indésirable grave un effet indésirable mortel ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. De plus, un effet indésirable inattendu est un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations réglementaires du médicament.

La BNPV présente l'évaluation médicale et pharmaceutique issue de notifications spontanées, pour chaque cas, des effets indésirables dus à la prise des médicaments et définit ainsi l'imputabilité.

L'imputabilité est définie(42) à partir des données de l'observation du patient. Elle établit la relation de cause à effet entre chaque médicament pris par un malade donné et la survenue d'un évènement clinique ou para clinique déterminé. Elle doit être établie de manière indépendante pour chaque médicament pris par le malade avant la survenue de l'évènement et ne doit pas être influencée par le degré d'imputabilité des médicaments associés.

Elle repose sur 3 groupes de critères : Chronologie et Sémiologie, pour l'imputabilité intrinsèque, et Bibliographie pour l'imputabilité extrinsèque.

Les critères chronologiques prennent en compte :

- Délai de survenue de l'effet indésirable par rapport à la prise du médicament
- Evolution de l'effet indésirable après arrêt du médicament (de-challenge)
- Ré administration du médicament (re-challenge)

Les critères sémiologiques prennent en compte :

- Existence ou non d'une explication pharmacologique (mécanisme d'action)

- Autres explications possibles (diagnostics différentiels)
- Existence d'examen de laboratoire ou d'explorations spécifiques prouvant la cause médicamenteuse
- Facteurs favorisants

Les critères bibliographiques prennent en compte :

- Effet notoire : décrit dans les ouvrages de références (Vidal®, MartinDale®, Meyler's side effects of drugs®)
- Effet non notoire dans les documents usuels (e.g. publié une fois ou deux avec une sémiologie relativement différente ou rapportée avec un médicament voisin)
- Effet non décrit dans les ouvrages de référence
- Effet paraissant tout à fait nouveau après une recherche exhaustive

L'imputabilité intrinsèque résulte de l'association des critères chronologiques et sémiologiques avec 5 scores possibles :

- I4 : imputabilité très vraisemblable
- I3 : imputabilité vraisemblable
- I2 : imputabilité plausible
- I1 : imputabilité douteuse
- I0 : imputabilité incompatible

A la suite de l'évaluation du cas, les évaluateurs peuvent alors conclure si le médicament est suspect (avec calcul de l'imputabilité) dans la survenue de l'effet indésirable ou s'il est concomitant.

<u>Interrogation de la base</u>

La requête a été effectuée dans la base nationale de pharmacovigilance (entre sa création en 1985 et le 21 février 2014) de la façon suivante :

- La recherche d'effets indésirables a été effectuée en recherchant les cas par substance active (anti-inflammatoire non stéroïdien) (voir tableau 2).

Classification des AINS

AINS Indoliques et dérivés

Indométacine

Sulindac

AINS Arylcarboxyliques

Acide arylpropionique

Ibuprofène

Kétoprofène

Acide tiaprofénique

Flurbiprofène

Naproxène

Acide phénylacétique

Diclofénac

AINS dérivés Oxicam

Meloxicam

Piroxicam

Ténoxicam

AINS Anthraniliques

Acide niflumique

Acide méfénamique

AINS Pyrazolés

Phénylbutazone

Autres AINS

Inhibiteurs sélectifs de COX-2

(coxibs)

Célécoxib

Parécoxib

Etoricoxib

Inhibiteurs préférentiels de COX-2

Nimésulide

- Le médicament est codé en tant que « suspect »
- L'analyse des effets indésirables déclarés sous AINS :

- Un consensus entre les différents membres de l'équipe a conclu que les cas associés aux PTs suivant seraient revus : « infection aggravée », « pneumonie », « infection bactérienne », « pleurésie », « empyème », « abcès », « épanchement pleural », « infection », « affection aggravée », « infection des voies aériennes », « troubles pulmonaires », « syndrome de détresse respiratoire aigu », « sepsis », « choc septique », « dyspnée », « fièvre », « surinfection », « toux »
- Cependant, lors de la revue des cas, seuls les cas présentant un diagnostic de PAC ou d'aggravation de PAC ont été retenus pour l'évaluation

3.1.3 Analyse des données

Collection des données

Les données recueillies pour chaque cas sont :

- Numéro de cas
- Age du patient
- Sexe
- Posologie de l'AINS
- Durée du traitement par AINS avant prise en charge
- Délai de survenue de l'aggravation : Différence entre la date de début de l'AINS et la date d'apparition des premiers symptômes de l'aggravation
- Prise de paracétamol associée
- Automédication ou prescription
- Type d'aggravation
- Antibiothérapie avant survenue de l'effet ou non
- Durée de l'antibiothérapie
- Délai de guérison : Différence entre la date de début de la prise en charge et la date de résolution de l'évènement telle que stipulé par le déclarant
- Facteurs favorisants : Ce sont les facteurs de risques associés au médicament et pouvant influer sur le développement de l'effet indésirable
- Présence de re-challenge positif ou négatif
- Présence de de-challenge positif ou négatif
- Imputabilité évaluée par le CRPV rapporteur

Evaluation des cas

Les cas analysés seront des femmes et des hommes toutes catégories d'âge confondues.

Les narratifs des cas correspondant sont analysés. Il s'agit de fiches denses comportant toutes les informations relatives au patient, au médicament et à l'évènement ainsi que l'imputabilité du médicament quant à la survenue de l'évènement.

Au total, l'évaluation de la causalité permet de lister et classer les cas de la façon suivante(44):

- Très suggestif/certain : chronologie de l'évènement très suggestive, sans aucune autre explication possible
- Probable : chronologie de l'évènement suggestive, sans vraiment d'explication alternative
- Possible : chronologie de l'évènement plutôt évocatrice, sans vraiment d'explication alternative
- Peu probable : chronologie de l'évènement non évocatrice, pouvant être associée à une pathologie concomitante ou traitement concomitant
- Non relié : chronologie de l'évènement incompatible associée à une pathologie concomitante ou traitement concomitant
- Non évaluable : Information insuffisante

Les cas sont alors classés dans les trois catégories suivantes :

- Cas probables
- Cas possibles avec une chronologie compatible
- Cas avec une causalité peu probable

Etant donné le contexte infectieux qui est un facteur de risque intrinsèque à l'aggravation, il est difficile d'évaluer si l'aggravation est susceptible d'être liée au médicament ou non. La chronologie est donc un élément essentiel dans l'évaluation de ces cas. Les cas avec une chronologie compatible ont été classés de la façon suivante :

- Cas avec une chronologie compatible avec traitement correcteur par antibiotiques
 - On entend ici par traitement correcteur le fait que l'antibiotique soit introduit ici comme un traitement curatif de l'effet indésirable, associé à l'arrêt de l'ibuprofène, et n'était donc pas présent avant la survenue de l'évènement
- Cas avec une chronologie compatible avec facteurs favorisants

- Cas avec une chronologie compatible avec informations limitées

3.1.4 Analyse statistique

Etant donné le faible nombre de patients attendu pour cette étude (moins de cent), les variables continues telles que l'âge du patient, la durée du traitement par ibuprofène avant prise en charge, le délai de survenue de l'infection, la durée de l'antibiothérapie et le délai de guérison ont été transformées en variables discrètes. Il a été fixé arbitrairement un nombre représentatif minimum de six patients par valeur.

Pour les différents groupes d'âge la répartition est la suivante (voir représentation de la répartition en annexe 1):

Table 3 Groupes d'âge

Age	Code
≤2 ans	1
2-3 ans	2
4-10 ans	3
11-18 ans	4
19-30 ans	5
31-50 ans	6
51-80 ans	7

Concernant la durée du traitement par AINS avant prise en charge, la répartition est codée de 2 en 2 (i.e. jusqu'à 2 jours : code 1 ; de 2 à 4 jours : code 2 ; de 4 à 8 jours : code 3, etc.) (voir représentation de la répartition en annexe 2). La même logique est appliquée à la variable délais de survenue de l'aggravation (voir représentation de la répartition en annexe 3).

Pour ce qui est du délai de guérison, la répartition est codée de 4 en 4 (i.e. jusqu'à 4 jours : code 1 ; de 4 à 8 jours : code 2 ; de 8 à 12 jours : code 3, etc.) (voir représentation de la répartition en annexe 4).

Concernant les valeurs manquantes dues à un manque d'information au niveau du cas, le fait que ces valeurs soient manquantes est considéré comme indépendant des différentes variables. Ainsi, lors de l'analyse statistique, cette donnée ne sera pas prise en compte.

Les valeurs discrètes seront exprimées en pourcentage et en fréquence. Un test du χ^2 a été effectué de façon à mettre en évidence une corrélation entre deux variables. En effet, ce test est couramment utilisé pour tester l'indépendance entre deux variables aléatoires. Il permet de rejeter l'hypothèse d'indépendance entre deux variables (hypothèse nulle).

Le logiciel de statistiques STATA®, version 12, est utilisé pour la réalisation du test du χ^2 .

Les seuils suivants sont généralement pris pour référence (45) :

- <0.01 : Très forte présomption contre l'hypothèse nulle
- 0.01-0.05 : Forte présomption contre l'hypothèse nulle
- 0.05-0.1 : Faible présomption contre l'hypothèse nulle
- >0.1 : Pas de présomption contre l'hypothèse nulle

La significativité du test sera donnée par le calcul de la p-value au seuil 1%.

3.2 Analyse de la requête au Programme de médicalisation des systèmes d'information de l'hôpital européen George Pompidou

3.2.1 Population étudiée

Tout patient hospitalisé à l'hôpital européen Georges Pompidou au cours de l'année 2012 pour une pneumonie aigüe communautaire aggravée ou non. Le but de l'étude était de voir si ces patients avaient pris des AINS en ambulatoire.

3.2.2 Collection des données

Le PMSI est un dispositif faisant partie de la réforme du système de santé français(46) ayant pour but la réduction des inégalités de ressources entre les établissements de santé sur la réforme de l'hospitalisation. Afin de mesurer l'activité et les ressources des établissements, il est nécessaire de disposer d'informations quantifiées et standardisées, le PMSI.

La requête effectuée concernait les séjours de patients admis à l'hôpital européen George Pompidou en 2012. Tous les comptes-rendus d'hospitalisation identifiés par les codes CIM10 (classification internationale des maladies $10^{\rm e}$ révision) sélectionnés suivants ont été analysés afin de valider l'évènement indésirable médicamenteux :

Table 4 Codes CIM et libellé

CODE CIM	LIBELLE
J12	Pneumonies
J13	Pneumonie à pneumocoque
J14	Pneumonie à <i>haemophilus</i>
J15	Pneumonie à autres bactéries
11.6	Pneumonies à autres
J16	microorganismes
J17-J18	Autres pneumonies
J80	SDRA
J85	Abcès
J86	Empyème
100	Epanchement pleural, non classé
J90	ailleurs
101	Epanchement pleural au cours de
J91	maladies classées ailleurs
J94	Autres affections pleurales
R572	Choc septique
	l

La présentation des données par le PMSI se présentent de la façon suivante :

- NIP : Numéro d'Identification Permanent
- NDA: Numéro de Dossier Administratif
- NOM PATIENT
- PRENOM PATIENT
- DATE DE NAISSANCE
- CODE CIM
- LIBELLE CIM
- TYPE DIAGNOSTIC CIM
- CODE Unité Médicale
- NOM Unité Médicale

3.2.3 Stratégie d'analyse

La stratégie d'analyse fut dans un premier temps, de consulter tous les comptesrendus d'hospitalisation des patients sur le logiciel informatique de l'hôpital européen George Pompidou, tous services confondus et de voir :

- 1) Si le code CIM correspondait à une manifestation clinique d'intérêt
- 2) Si la prise d'AINS était mentionnée

Au cours de l'analyse, il a été rapidement constaté que d'une part, la mention de prise d'AINS ne survenait que très rarement et que, d'autre part, d'autres diagnostics étaient prédominants (épanchement pleural d'origine cardiaque, origine cancéreuse, embolie pulmonaire, choc septique postopératoire, entre autres) dans la plupart des services (57% des cas dans des services hors unité de soins intensifs de pneumologie (USIP), pneumologie et service d'accueil des urgences (SAU)). C'est pourquoi, par la suite, il a été décidé de se focaliser sur trois services susceptibles de correspondre à nos diagnostics d'intérêt : USIP, Pneumologie et SAU.

4 Résultats

4.1 Etude de la base nationale de pharmacovigilance

Une revue rapide des cas (liste des cas associés aux PTs rapportés) n'a montré aucune PAC ou aggravation pour la plupart des AINS hormis :

- ibuprofène (93 cas)
- diclofenac (1 cas associé avec la prise d'ibuprofène)
- piroxicam (1 cas associé avec la prise de kétoprofène et d'ibuprofène)
- naproxène (1 cas associé avec la prise d'ibuprofène)
- ketoprofène (1 cas associé à la prise de piroxicam et d'ibuprofène et 1 cas associé à la prise d'ibuprofène)

Il a donc été décidé de concentrer sur l'ibuprofène seulement. Il est ainsi obtenu 4890 déclarations d'effets indésirables sous ibuprofène.

93 cas de PAC ou d'aggravation de PAC ont été identifiés dans la BNPV à la date du 21 février 2014. Le tableau en annexe 1 montre les valeurs des différents critères par patient. L'étude inclut 49 femmes (53%) et 44 hommes (47%). La moyenne d'âge est de 14 ans. Comme mentionné ci-dessus quatre cas sous ibuprofène sont associés à la prise d'autres AINS : diclofénac (AN0400340), piroxicam et kétoprofène (MA20070260), kétoprofène (PS20110569) et naproxène (P006G0148). L'association de paracétamol est

présente chez 61 patients (66%; Non renseigné NR 29%). L'ibuprofène a été prescrit chez 38 patients (41%) et a été pris en automédication chez 16 patients (17%) (NR 41%). La durée du traitement par ibuprofène moyenne est de 6 jours (médiane de 5 jours) (NR 16%). 21 patients (23%) été sous antibiothérapie avant aggravation, 55 patients (59%) n'étaient pas sous antibiothérapie avant aggravation (NR 18%). Le délai de survenue moyen est de 6 jours également (médiane de 4 jours) (NR 17%). Le délai de guérison moyen est de 13 jours (médiane de 11 jours) (NR 53%).

Les 4 types de manifestations cliniques apparaissent :

- Pneumonie : 27 (29%)
- Pneumonie associée à une pleurésie (pleuropneumonie) : 60 dont 1 empyème (65%)
- Syndrome de détresse respiratoire aigüe : 2 (2%)
- Sepsis: 4 (4%)

Aucun cas de surdosage en ibuprofène n'a été observé. L'administration est par voie orale pour tous les cas.

4.1.1 Evaluation des cas

Les 93 cas ont été répartis de la façon suivante :

- Cas probables (n=5)
- Cas possibles avec une chronologie compatible (n = 85)
- Cas avec une causalité peu probable (n = 3)

Cas avec une causalité peu probable

- AN0400341 : Rechute sous antibiothérapie antérieurement efficace plus d'un mois après l'arrêt de l'ibuprofène
- PV20090109 : Présence de signes d'aggravation avant l'administration d'ibuprofène tels qu'altération de l'état général et fièvre à J-2 et toux avec crachats sanglants à J-1
- PV20100195 : Rechute sous antibiothérapie efficace cinq jours après l'arrêt de l'ibuprofène

Cas probables

5 cas sur 93 sont considérés comme probables de par la chronologie suggestive telle que :

- l'aggravation survient à la suite de l'administration de l'ibuprofène,
- l'antibiothérapie est débutée avant l'aggravation (l'antibiotique n'est pas considéré comme traitement correcteur)
- l'évolution sous antibiotiques est favorable suite à l'arrêt de l'ibuprofène
- Absence de facteurs favorisants
- Enfant de 4 ans et demi hospitalisé le 23/05/09 pour une pleuropneumopathie qui sera traité par antibiothérapie adaptée (CLAMOXYL® et vancomycine puis CLAFORAN® et vancomycine) et ADVIL® pour la fièvre. L'évolution non favorable conduira à transférer l'enfant du CHR dans une unité de pneumologie pédiatrique du CHU. L'ADVIL® est arrêté le 1 juin, l'antibiothérapie est poursuivie à l'identique, pas de drainage pleural et évolution favorable (apyréxie) en 72h permettant de poursuivre le traitement antibiotique per os au domicile (MA20091220).

Au total, l'antibiothérapie a été inefficace sous traitement concomitant par ibuprofène et efficace, alors que poursuivie à l'identique, suite à l'arrêt de l'AINS.

- Fille de 8 ans présentant une toux grasse persistante, fièvre à 40°C et céphalées diffuses le 11/10/2005. Prescription d'ADVIL® et de paracétamol puis de CLAMOXYL® à partir du 13/10/2005. Le 15/10/2005, face à la persistance des symptômes, la jeune patiente est hospitalisée le 16/10/2010. Arrêt d'ADVIL® le 16/10/2005, mise sous DOLIPRANE® et CLAMOXYL® pour une pneumonie à Mycoplasme, apyrexie à J1, diminution de la toux, pas d'oxygénothérapie instaurée.

Au total, l'antibiothérapie a été inefficace sous traitement concomitant par ibuprofène et efficace, alors que poursuivie à l'identique, suite à l'arrêt de l'AINS.

Fille âgée de 34 mois, de 15 kg, hospitalisée pour aggravation de pneumopathie. Sous paracétamol depuis le 25/09/08, elle est mise sous ADVIL® le 27/09/08 pour fièvre avec toux et rhinite. Elle est mise sous antibiotiques le 30/09/08. Le 2/10/08, soit le 6eme jour d'ADVIL®, elle est hospitalisée pour pleuropneumopathie droite. La température est à 39.7°C à l'entrée, le pouls à 160/min et la SaO2 à 96%. Les leucocytes sont à 22.43 G/L et les PNN à 14.58 G/L. Elle est mise sous CLAFORAN® et Vancomycine en IV. L'évolution est favorable,

malgré une récidive de température à 48h après sortie de l'hôpital, la jeune patiente sort au bout de 11 jours d'hospitalisation (MA20081868).

Au total, il est observé une aggravation de la pneumopathie malgré une antibiothérapie associée à l'ibuprofène. Cependant, il manque des informations relatives notamment à l'antibiothérapie introduite en premier lieu.

Fillette âgée de 3 ans née le 16/07/2010 qui a présenté une complication pleuropulmonaire sous ADVIL. La fillette présentait une fièvre depuis 10 jours traitée par AUGMENTIN® ainsi que ADVIL® et DOLIPRANE® en alternance. Elle est hospitalisée le 23/10/2013 pour évolution vers une complication à type de pleurésie avec déviation médiastinale et mauvaise tolérance clinique. Nécessité d'un drainage chirurgical. Relais de l'AUGMENTIN® par CLAFORAN® et FOSFOMYCINE®, poursuite du paracétamol. Les cliniciens suspectent le rôle de l'ADVIL administré pendant 10 jours dans l'évolution de cette infection pulmonaire (MA20132311).

Au total, l'antibiothérapie a été inefficace sous traitement concomitant par ibuprofène et efficace suite à son arrêt. Cependant, l'antibiothérapie introduite en second lieu diffère de la première.

Patient présentant une douleur basi-cervicale gauche avec irradiation thoracique gauche depuis début septembre 2012 qui récidive le 25 septembre. Il est mis par son médecin traitant sous ibuprofène début septembre 2012. Une radiographie thoracique montre un foyer en base gauche, il lui est alors prescrit une antibiothérapie par RULID® (sans arrêt des AINS). Le 9 Octobre 2012, le patient présente une asthénie avec sueurs et majoration de la douleur thoracique gauche, il consulte alors un pneumologue qui pose le diagnostic de pleurésie et lui prescrit AUGMENTIN® en relais de RULID® permettant une diminution et des douleurs thoraciques. Il consulte aux urgences le 13 Octobre 2012 devant des douleurs de l'apex et du bras gauche associées à des palpitations et une dyspnée. Les examens concluent à un tableau de pneumonie franche lobaire aigüe inférieure gauche associée à une pleurésie para-pneumonique. Le traitement par AINS est arrêté. Le patient reçoit une antibiothérapie IV initialement par ROCEPHINE® associée à

FLAGYL® pendant 4 jours modifiée pour AUGMENTIN® pendant 5 jours avec relais per os le 22 Octobre 2012. Il sort le 23 Octobre 2012 (NT20120775).

Au total, l'antibiothérapie (par AUGMENTIN® notamment) a été inefficace sous traitement concomitant par ibuprofène et efficace suite à son arrêt.

Cas possibles avec une chronologie compatible

Les 85 cas ayant une chronologie compatible ont été répartis de la façon suivante :

- Cas avec une chronologie compatible avec traitement correcteur par antibiotiques (n=46)
- Cas avec une chronologie compatible avec facteurs favorisants (n = 19)
- Cas avec une chronologie compatible avec informations limitées (n = 20)

Cas avec une chronologie compatible avec traitement correcteur par antibiotiques (n = 46)

46 des 93 cas montrent une chronologie compatible avec traitement correcteur par antibiotiques (tableau 5) :

- Il s'agit de cas présentant un délai de survenue postérieur à l'administration d'ibuprofène,
- Les cas présentent une évolution favorable à la suite de l'arrêt du médicament sous antibiotiques (de-challenge positif)
- Chez aucun patient le médicament n'a été réintroduit (pas de re-challenge)
- Absence de facteurs favorisants particuliers (autre que le contexte infectieux sousjacent) ayant des données interprétables concernant la chronologie de l'AINS (début de traitement et fin de traitement) et de l'évènement

Table 5Cas avec une chronologie compatible avec traitement correcteur par antibiotiques

N° Cas	Durée AINS avant PEC (jour)	Délai survenue (jour)	Type d'aggravation	Délai de guérison (jour)
AN0700199	4	4	Pleuropneumonie	23
CN0600076	7	7	SDRA	Non spécifié
CN0700051	5	1	Pneumonie	10
CN20090011	8	6	Pleuropneumonie	Non spécifié
CN2009033	2	5	Pleuropneumonie	Non spécifié
CN20110068	10	9	Pleuropneumonie	Non spécifié
CN20110069	6	5	Pleuropneumonie	Non spécifié
DJ0600306	4	4	Pleuropneumonie	Non spécifié
MA0500632	2	2	Pleuropneumonie	14
MA0501028	6	6	Pneumonie	Non spécifié
MA0600432	6	2	Pleuropneumonie	14
MA20091779	9	2	Pleuropneumonie	10
NT20110455	5	4	Pneumonie	2
NT20121057	3	Non spécifié	Pleuropneumonie	Non spécifié
PB20110106	3	2	sepsis	5
PB20120105	5	4	Pleuropneumonie	26
PB20120108	2	3	Pneumonie	30
PB20120377	6	5	Pleuropneumonie	21

N° Cas	Durée AINS avant PEC (jour)	Délai survenue (jour)	Type d'aggravation	Délai de guérison (jour)
PB20120379	6	6	Pleuropneumonie	7
PB20120624	1	1	Pleuropneumonie	90
P00500453	90	90	Pleuropneumonie	11
PS20090976	1	1	Sepsis	15
PS20091085	Non spécifié	Non spécifié	Pleuropneumonie	10
PV0400347	4	Non spécifié	Pleuropneumonie	Non spécifié
PV0400425	20	Non spécifié	Pleuropneumonie	Non spécifié
PV0500980	3	4	Pleuropneumonie	6
PV0501077	4	4	Pneumonie	Non spécifié
PV0501121	4	7	Pleuropneumonie	7
PV0600088	1	1	Pneumonie	4
PV0600104	4	6	Pneumonie	7
PV0600136	2	5	Pleuropneumonie	2
PV0600152	4	5	Pneumonie	8
PV0600154	3	3	Pneumonie	Non spécifié
PV0700174	Non spécifié	3	Pleuropneumonie	Non spécifié
PV0700371	Non spécifié	Non spécifié	Pneumonie	2
PV0700415	2	3	Pleuropneumonie Non sp	
PV20070077	Non spécifié	Non spécifié	Pneumonie	Non spécifié

N° Cas	Durée AINS avant PEC (jour)	Délai survenue (jour)	Type d'aggravation	Délai de guérison (jour)
PV20080037	1	5	Pleuropneumonie	Non spécifié
PV20080052	1	4	Pleuropneumonie	15
PV20080100	7	6	Pleuropneumonie	Non spécifié
PV20080101	14	6	Pleuropneumonie	11
PV20090043	3	2	Pleuropneumonie	17
PV20090103	5	5	Pleuropneumonie	Non spécifié
PV20100015	1	2	Pleuropneumonie	Non spécifié
PV20100018	Non spécifié	2	sepsis	Non spécifié
PV20100415	1	0,5	Pneumonie	Non spécifié

D+: De-challenge positif

Cas avec une chronologie compatible avec facteurs favorisants (n = 19)

19 des 93 cas présentent une chronologie compatible avec facteurs favorisants (tableau 6) :

- Il s'agit de cas présentant un délai de survenue postérieur à l'administration d'ibuprofène, une évolution favorable à la suite de l'arrêt du médicament sous antibiotiques, et ayant des données interprétables concernant la chronologie de l'AINS (début de traitement et fin de traitement) et de l'évènement
- Il s'agit de cas présentant des facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable, tels que des pathologies associées ou l'utilisation concomitante de corticoïdes en cure courte (n=12) ou d'autres AINS (n=4). En effet, des médicaments immunosuppresseurs et/ou anti-inflammatoires constituent des facteurs favorisants. De plus, la possible potentialisation de l'aggravation par l'association à autre AINS, notamment si la survenue de la réaction est dose-dépendante(47) est notée
- Un contexte d'immunosuppression (e.g. néoplasie métastatique, hémopathie, aplasie avant le début de la pathologie, infection par le VIH et administration chronique d'immunosuppresseurs), des pathologies associées et un autre contexte infectieux sont relevés (n=4)

Table 6Cas avec une chronologie compatible avec facteurs favorisants

N° Cas	Facteurs favorisants	Durée AINS avant PEC (jour)	Délai survenue (jour)	Type d'aggravation	Délai de guérison (jour)	De-challenge	Re-challenge
AN0400340	Association VOLTARENE® (diclofenac) et ADVIL® (ibuprofène)	3	4	Pleuropneumonie	21	D+ sous antibiothérapie	Non
AN0400342	Varicelle	1	4	Pneumonie	5	D+ sous antibiothérapie	Non
CN20080019	Prise concomitante de SOLUMEDROL® (méthylprednisolone)	SOLUMEDROL® 6 5 Pleuropneumonie spécifié			D+ (inefficacité sous ibuprofène+antibiotiques puis amélioration sous antibiotiques)	Non	
MA0500300	Prise concomitante de CELESTENE® (bétaméthasone)	9	9	Pleuropneumonie	Non spécifié	Non spécifié	Non spécifié
MA0500457	Prise concomitante de SOLUMEDROL® (méthylprednisolone)	13	16	Pneumonie	Non spécifié	D+ (inefficacité sous ibuprofène+antibiotiques puis amélioration sous antibiotique)	Non
MA20070260	Syndrome septique, syndrome d'activation macrophagique	Non spécifié	Non spécifié	Pleuropneumonie	Décès	Non spécifié	Non spécifié

N° Cas	Facteurs favorisants	Durée AINS avant PEC (jour)	Délai survenue (jour)	Type d'aggravation	Délai de guérison (jour)	De-challenge	Re-challenge
	Association PROFENID® (ketoprofène), NUROFEN® (ibuprofène) et piroxicam						
MA20090878	Prise concomitante de CELESTENE® (bétaméthasone)	10	9	Pneumonie	Non spécifié	D+ (inefficacité sous ibuprofène+antibiotiques puis amélioration sous antibiotique)	Non
MA20090942	Prise concomitante de CELESTENE® (bétaméthasone)	9	8	Pleuropneumonie	Non spécifié	D+ (inefficacité sous ibuprofène+antibiotiques puis amélioration sous antibiotique)	Non
NT20120263	Prise concomitante de SOLUPRED® (prednisolone)	1	Non spécifié	Pneumonie	15	D+ sous antibiothérapie	Non
NT20120863	Lymphome B associé	6	1	Pleuropneumonie	Non spécifié	D+ sous antibiothérapie	Non
NT20130046	Mononucléose infectieuse	5	4	Pneumonie	Non spécifié	D+ sous antibiothérapie	Non
NT20130047	Prise concomitante de SOLUMEDROL® (méthylprednisolone)	Non spécifié	Non spécifié	Pneumonie	Non spécifié	Non spécifié	Non

N° Cas	Facteurs favorisants	Durée AINS avant PEC (jour)	Délai survenue (jour)	Type d'aggravation	Délai de guérison (jour)	De-challenge	Re-challenge
P006G0148	Notion de prise d'APRANAX® (naproxène) pour abcès dentaire	Non spécifié	1	SDRA	3	D+ sous antibiothérapie	Non
PS20110569	Association de PROFENID® (kétoprofène)	6	5	Pleuropneumonie	Non spécifié	D+ sous antibiothérapie	Non
PV0500157	Prise concomitante de SOLUPRED® (prednisolone) Arrêt de l'antibiothérapie pendant 48h	5	Non spécifié	Pleuropneumonie	Non spécifié	D+ sous antibiothérapie	Non
PV0500468	Prise concomitante de CELESTENE® (bétamethasone)	Non spécifié	9	Pleuropneumonie	Non spécifié	D+ (inefficacité sous ibuprofène+antibiotiques puis amélioration sous antibiotique)	Non
PV0500728	Prise concomitante de SOLUPRED® (prednisolone)	10	10	Pleuropneumonie	2	D+ sous antibiothérapie	Non
PV0600535	Prise concomitante de CELESTENE® (bétamethasone)	Non spécifié	Non spécifié	Pleuropneumonie	Non spécifié	D+ sous antibiothérapie	Non
PV20090408	Prise concomitante de CELESTENE® (bétamethasone)	3	2	Pleuropneumonie	Non spécifié	D+ sous antibiothérapie	Non

D+: De-challenge positif

Cas avec une chronologie compatible avec informations limitées (n=20)

20 des 93 cas présentent une chronologie compatible avec informations limitées (tableau 7) :

- Il s'agit de cas présentant un délai de survenue postérieur à l'administration d'ibuprofène
- Ces cas montrent une évolution favorable sous antibiotiques
- Les données insuffisantes concernant la chronologie de l'AINS (début de traitement et fin de traitement) et de l'évènement qui sont nécessaires à une interprétation appropriée

Table 7 Cas avec une chronologie compatible avec informations limitées

N° Cas	Délai survenue (jour)	Type d'aggravation	Délai de guérison (jour)	De-challenge	Re-challenge	Commentaires
AM9900565	Non spécifié	Pneumonie	Non spécifié	Non spécifié	Non spécifié	Manque d'information concernant la chronologie de l'ibuprofène et de l'évènement
AN0200265	9	Pneumonie	21	Non spécifié	Non spécifié	Manque d'information concernant la chronologie de l'ibuprofène
AN0400220	4	Pleuropneumonie	12	Non spécifié	Non spécifié	Manque d'information concernant la chronologie de l'ibuprofène
AN0500134	15	Pleuropneumonie	Non spécifié	Non spécifié	Non spécifié	Manque d'information concernant la chronologie de l'ibuprofène
AN0500200	3	Pneumonie	15	Non spécifié	Non spécifié	Manque d'information concernant la chronologie de l'ibuprofène
AN0600271	Non spécifié	Pneumonie	Non spécifié	Non spécifié	Non spécifié	Manque d'information concernant la chronologie de l'ibuprofène

N° Cas	Délai survenue (jour)	Type d'aggravation	Délai de guérison (jour)	De-challenge	Re-challenge	Commentaires
AN0600580	2	Pleuropneumonie	Non spécifié	Non spécifié	Non spécifié	Manque d'information concernant l'arrêt de l'ibuprofène
AN0700227	16	Pleuropneumonie	Non spécifié	Non spécifié	Non spécifié	Manque d'information concernant la chronologie de l'évènement
AN0700258	6	Pleuropneumonie	15	Non spécifié	Non spécifié	Manque d'information concernant l'arrêt de l'ibuprofène
CN20090032	10	Pleuropneumonie	Non spécifié	Non spécifié	Non spécifié	Manque d'information concernant l'arrêt de l'ibuprofène
MA0200067	Non spécifié	Pleuropneumonie	Non spécifié	Non spécifié (patient non rétabli à J+10)	Non spécifié	Manque d'information concernant l'évolution
MA20070864	7	Pleuropneumonie	Non spécifié	D+ sous antibiothérapie	Non	Manque d'information concernant l'évènement
MA20091879	4	Pneumonie	9	D+ sous antibiothérapie	Non	Manque d'information concernant l'antibiothérapie utilisée
PA0400443	4	Pleuropneumonie	Non spécifié	D+ sous antibiothérapie	Non	Manque d'information concernant la chronologie

N° Cas	Délai survenue (jour)	Type d'aggravation	Délai de guérison (jour)	De-challenge	Re-challenge	Commentaires
						de l'ibuprofène et de
						l'évènement
						Manque d'information
PB20110886	3	Pleuropneumonie	Non spécifié	D+ sous antibiothérapie	Non	concernant la chronologie
1 020110000	3	i leur opneumome	Non specifie	D+ sous antibiotherapie	Non	de l'ibuprofène et de
						l'évènement
						Manque d'information
PV0400916	Non spécifié	Pneumonie	Non spécifié	D+ sous antibiothérapie	Non	concernant la chronologie
F V 0400910	Non specifie	riieuiiioiiie	Non specifie	D+ sous antibiother apie	Non	de l'ibuprofène et de
						l'évènement
						Manque d'information
PV0500233	5	Pneumonie	Non spécifié	D+ sous antibiothérapie	Non	concernant la chronologie
F V0300233	3	rneumome	Non specifie	D+ sous antibiother apie	NOII	de l'évènement et
						l'évolution
PV20070173	2	Pleuropneumonie	Non spécifié	D+ sous antibiothérapie	Non	Manque d'information
F V 20070173	2	Fleuropheumome	Non specifie	D+ sous antibiotherapie	Non	concernant l'évènement
						Manque d'information
PV20080038	13	Pleuropneumonie	7	D+ sous antibiothérapie	Non	concernant la chronologie
						de l'ibuprofène
RS20100442	3	Consis	Non anácifiá	Non spécifié	Non spécifié	Manque d'information
N32U1UU442	3	Sepsis	Non spécifié	Non specifie	ivon specifie	concernant la chronologie

N° Cas	Délai survenue (jour)	Type d'aggravation	Délai de guérison (jour)	De-challenge	Re-challenge	Commentaires
						de l'ibuprofène, de l'évènement et l'évolution

D+ : De-challenge positif

Revue des ouvrages de référence

Le Meyler's Side Effects of Drugs® (48), le Martindale® (49) et Micromedex® (50) ont été consultés de façon à voir si une association entre ibuprofène et pneumonie aggravée y figurait. Aucune information n'a été rapportée dans ces ouvrages de référence.

Conclusion

La recherche effectuée dans la BNPV a révélé 93 cas de survenue de pneumonie aigüe communautaire et d'aggravation avec l'ibuprofène comme médicament suspect. L'évaluation a révélé cinq cas probables, 85 cas possibles avec chronologie compatible et 3 cas avec une causalité peu probable. Parmi les cas ayant une chronologie compatible, 46 cas avec une chronologie compatible avec traitement correcteur par antibiotiques ont été mis en évidence, 19 cas avec une chronologie compatible avec facteurs favorisants et 20 cas avec une chronologie compatible avec informations limitées ont été mis en évidence.

L'absence de cas suffisamment probants peut s'expliquer par la complexité des cas. En effet de nombreux facteurs sont pris en compte : le contexte infectieux sous-jacent, le traitement par antibiothérapie systématique et donc de la difficulté de conclure sur l'évolution à la suite de l'arrêt du médicament, la gravité de la situation qui ne permet pas une réintroduction de l'AINS, la prise en automédication de l'ibuprofène qui limite les informations concernant la chronologie et/ou la posologie et l'efficacité de l'antibiothérapie (réévaluation toutes les 48h).

D'autre part, du fait du contexte tel que l'incidence de la survenue de PAC dans la population générale (5 à 11‰ cas par an (4)), de l'ancienneté d'utilisation de l'ibuprofène en France (mise sur le marché en 1974(51)) et de son utilisation importante au sein des foyers français (deuxième substance active la plus vendue en ville en France après le paracétamol(52)), l'évaluation de ce signal ne permet pas de conclure quant à son évidence.

4.1.2 Influence de l'âge

La figure 11 ne montre pas particulièrement d'association entre la durée du traitement et l'âge, ni même entre le délai de survenue et l'âge. Il semblerait toutefois que les enfants et jeunes adultes aient tendance à être soignés durant plus longtemps et que la pathologie survienne plus tard.

Cependant, les patients principalement représentés parmi les 93 cas sont les patients de 0 à 3 ans, puis les patients de 4-10 ans, puis les patients de 11 à 18 ans, viennent ensuite ceux de 19 à 50 ans et ceux de plus de 50 ans (voir tableau 8). Ainsi, trois hypothèses peuvent être formulées pour ce groupe de personnes : les enfants sont plus susceptibles à une aggravation de pathologie pulmonaire infectieuse suite à la prise d'ibuprofène (ceci pouvant s'expliquer simplement par le fait de prendre en charge un enfant plus longtemps lors d'un état fébrile notamment du fait de leur statut immunitaire non complètement développé), la déclaration spontanée est majoritaire pour ce groupe de personnes, ou bien, les enfants sont d'avantage traités par ibuprofène dès qu'ils présentent un syndrome fébrile.

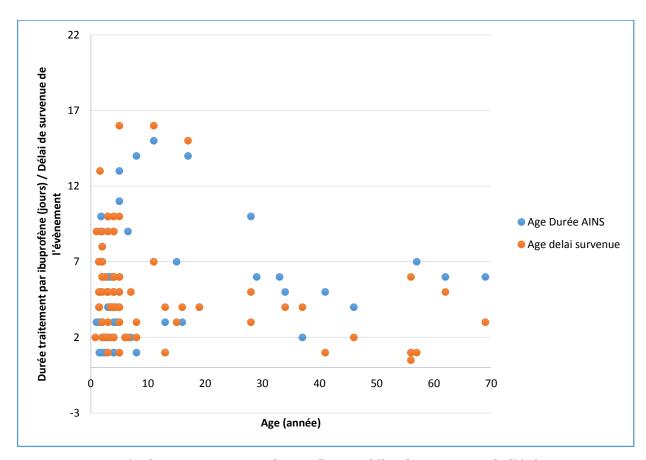


Figure 11Durée du traitement par ibuprofène et délai de survenue de l'évènement en fonction de l'âge

Aussi, il semblerait que la population majoritairement concernée soit les enfants avec une densité de cas par année de 11,3 pour les bébés de 0 à 3 ans et une densité de cas par année de 4,9 pour les enfants de 4 à 10 ans. 63 patients sur 93 ont moins de 10 ans. L'âge médian est de 4 ans.

Table 8 Proportions des catégories d'âge représentées dans l'étude

	Nombre de patients étudiés	Densité de cas par année
0-3ans	34	11,3
4-10 ans	29	4,9
11-18 ans	7	1
19-50 ans	13	0,4
>50 ans	10	0,5

Significativité statistique

La tendance réprésentée ci-dessus entre l'âge du patient et la durée du traitement par ibuprofène n'est pas significative (p=0,190). Il en est de même pour le délai de survenue (p=0,512) (voir tableau 9).

Au total, on ne peut pas conclure quant à l'influence de l'âge dans la survenue de PAC et d'aggravation de PAC suite à l'utilisation d'ibuprofène.

Table 9 Significativité statistique

Variables	p-value	Conclusion
Groupe d'âge/Groupe durée AINS	0,190	L'âge du patient et la durée de traitement par ibuprofène ne sont pas liés
Groupe d'âge/Groupe délai survenue	0,512	L'âge du patient et le délai de survenue ne sont pas liés
Groupe d'âge/Groupe délai guérison	0,874	L'âge du patient et le délai de guérison ne sont pas liés

4.1.3 Corrélation entre durée du traitement par ibuprofène, délai de survenue et délai de guérison

La corrélation entre la durée du traitement par ibuprofène et le délai de survenue est représentée sur la figure 12. En effet, il semblerait que ces deux paramètres soient liés de façon linéaire (R²=0,9598). Cette corrélation traduit un retard de l'apparition des premiers symptômes lié à la durée de traitement par ibuprofène. Autrement dit, plus le patient est traité longtemps par ibuprofène, plus les symptômes sont masqués, retardant ainsi la prise en charge.

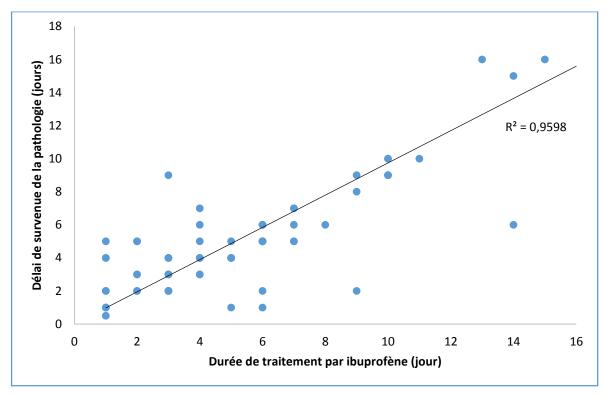


Figure 12 Délai de survenue de la pathologie en fonction de la durée du traitement par ibuprofène

En revanche, la figure 13 ne montre pas clairement de tendance à l'augmentation du délai de guérison en fonction de la durée du traitement par ibuprofène.

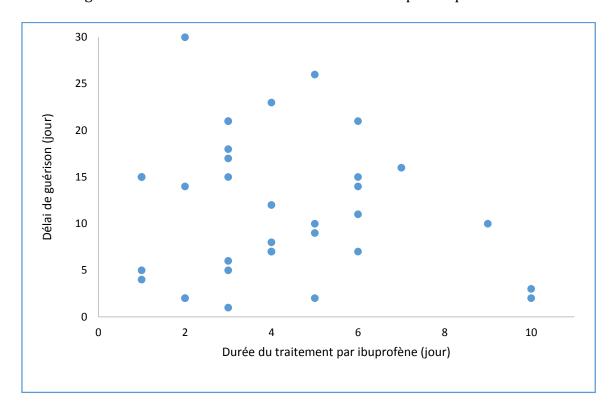


Figure 13Délai de guérison en fonction de la durée de traitement par ibuprofène

Significativité statistique

Statistiquement, il existe une forte corrélation entre la durée de traitement par ibuprofène et le délai d'aggravation(p<0,001) (voir Annexe 6). Cependant, la durée du traitement par ibuprofènesemble être indépendantedu délai de guérison (p=0,709) (voir tableau 10).

Nous n'observons pas de corrélation entre le délai de survenue et le délai de guérison.

Table 10Significativité statistique

Variables	p-value	Conclusion
Groupe durée AINS/Groupe délai survenue	<0,001	La durée de traitement par ibuprofène et le délai de survenue de la pathologie sont liés

Groupe durée AINS/Groupe délai guérison	0,526	La durée du traitement par ibuprofène et le délai de guérison ne sont pas liés
Groupe délai guérison/Groupe délai survenue	0,879	Le délai de guérison et le délai de survenue ne sont pas liés

4.1.4 Influence du type d'aggravation

Etant donnée la répartition hétérogène des cas au sein des différents types d'aggravations (voir figure 14), il n'est pas possible d'interpréter significativement le lien de causalité avec les autres variables.

Suite à l'utilisation d'ibuprofène en ambulatoire, la pleuropneumonie est la manifestation clinique la plus retrouvée (60 cas), suivie de la pneumonie (27 cas). Seulement 4 cas de sepsis et 1 cas de SDRA sont retrouvés.

Si la durée du traitement par ibuprofène est corrélée au délai de survenue de l'aggravation, il serait intéressant de pouvoir investiguer si cela montre également une aggravation de l'infection. En effet, la durée du traitement étant associée à un retard de prise en charge, savoir si ce retard à un effet sur le type d'aggravation peut être investiguer afin de connaître les conséquences cliniques (e.g. plus le traitement est long, plus les complications s'avèrent être graves).

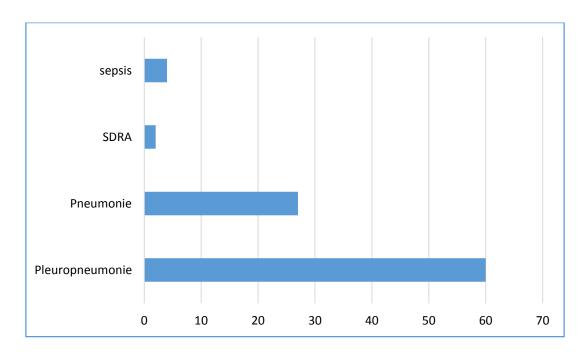


Figure 14Répartition des patients selon le type d'aggravation

4.2 Analyse de la requête au Programme médicalisé des systèmes d'information

Un total de 2055 codes NIP (représentatifs de patients donnés) est recensé dans la base du PMSI 2012 de l'HEGP pour les codes CIM d'intérêt. Cependant, du fait du temps imparti, la totalité des patients n'a pu être investiguée. Au total, 525 comptes-rendus hospitaliers ont été analysés (dont 356 avérant un diagnostic de pneumonie aigüe communautaire ou d'aggravation).

Au cours de l'analyse, il est rapidement apparu que, d'une part, la mention de prise d'AINS n'était mentionnée que très rarement et que, d'autre part, d'autres étiologies étaient en cause (é panchement pleural d'origine cardiaque, origine cancéreuse, embolie pulmonaire, choc septique post opératoire, etc.) dans la plupart des services concernés (57% des cas dans les services autre que l'unité de soins intensifs de pneumologie USIP, le service de pneumologie et le service d'accueil des urgences SAU). Seuls les contextes d'infections pulmonaires ont été investigués pour savoir si la prise d'AINS était mentionnée.

Par la suite, il a été décidé de se focaliser sur 3 services où la mention de prise d'AINS serait plus susceptible d'être retrouvée: USIP, Pneumologie et SAU.

Au total, 191 dossiers évalués proviennent de service «autres» (aucune mention de prise d'AINS n'y figure) et 334 dossiers analysés proviennent de Pneumologie, USIP ou des Urgences (voir figure 15).

Au sein de ces 3 services, les paramètres relevés ont été : diagnostic, services ayant pris en charge le patient et mention de prise d'AINS (voir Annexe 6).

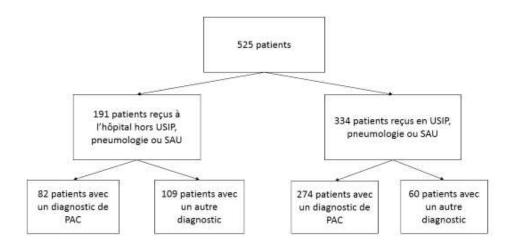


Figure 15 Flow chart - Comptes-rendus investigués

Sur les 356 comptes-rendus d'hospitalisation étudiés avec un diagnostic de pneumonie aigüe communautaireet/ou aggravation, seulement un mentionne la prise d'AINS (ibuprofène). Ce cas avait été déclaré au CRPV.

Il a été vérifié si les comptes-rendus des 5 autres cas déclarés au centre régional de pharmacovigilancesur l'année 2012 mentionnaient la prise d'ibuprofène : l'information apparaissait effectivement.

Les 6 cas en question ont été déclarés par les services de pneumologie (4) et USIP (2).

Parmis les patients reçus en USIP, pneumologie ou SAU, 198 patients (72%) ont été reçus en SAU, 35 (13%) en USIP et 41 (15%) en pneumologie.

5 Discussion

Il s'agissait de faire un état des lieux des données disponibles bibliographiques, de notifications spontanées et issues du PMSI pour les équipes de Pneumologie et de Pharmacovigilance de l'HEGP qui souhaitaient explorer l'existence d'une association entre la prise d'ibuprofène chez l'adulte en ambulatoire et l'observation de PAC lors de l'hospitalisation.

Au total, l'évaluation des cas émanant de la BNPV ne montre pas de cas suffisamment documenté pour affirmer une causalité entre la survenue ou l'aggravation de PAC et la prise d'ibuprofène. En effet, lorsque l'on se rapporte au contexte et à l'utilisation de l'ibuprofène en France, la recevabilité médico-scientifique du signal reste relativement insuffisante. Cependant, le nombre de cas suggestifs d'un lien de causalité entre le médicament et l'effet indésirable au vu de la chronologie et de la sémiologie suppose une relation possible.

De plus, l'évaluation de tels cas de pharmacovigilance est difficile du fait :

- Du contexte infectieux sous-jacent,
- Du traitement par antibiothérapie systématique et donc de la difficulté de conclure sur l'évolution à la suite de l'arrêt du médicament,
- De la gravité de la situation qui ne permet pas une réintroduction de l'AINS
- De la prise en automédication de l'ibuprofène qui limite les informations concernant la chronologie et/ou la posologie
- De l'efficacité de l'antibiothérapie (réévaluation toutes les 48h)

De nombreux facteurs rentrent donc en jeu dans l'évaluation de ce signal.

Aussi, l'étude montre une tendance des enfants à être traités plus longtemps par ibuprofène (non statistiquement significative) lors des états fébriles. D'une part, le fait que les parents soient vigilants et facilement inquiets face à un enfant fébrile (53,54) pourrait expliquer une prise en charge précoce de l'état fébrile et donc une durée de traitement par ibuprofène plus longue avant l'aggravation de l'état clinique; cette inquiétude est appelée « Fever phobia » (55). D'autre part, une étude italienne (56) conclut que >67% des médecins généralistes prescrivent de l'ibuprofène pour la prise en charge de la fièvre chez l'enfant et une autre étude (57) stipule que 87% des prescripteurs suisses en zone française utilisent souvent de l'ibuprofène et seulement 5% rarement (contre 64% et 63% qui en utilisent souvent en zone germaniques et italiennes, respectivement).

Alors qu'il s'agit de cas déclarés entre le début des années 2000 et aujourd'hui, les résultats retrouvés dans la littérature au sujet de la prise en charge de l'enfant fébrile sont en accord avec l'observation de prescription d'ibuprofène chez 41% des patients contre 17% en auto-médication. L'observation de cette tendance fait probablement suite à la réticence de la communauté scientifique, à la fin des années 1990, de la prise en charge

de la fièvre par l'association du paracétamol et de l'aspirine en faveur de l'ibuprofène, jugé plus efficace(58,59), et également suite à la mise en évidence de la relation entre la survenue de syndrome de Reye et de l'aspirine, chez les enfants(26).

L'analyse des données de la BNPV retrouve une corrélation significative entre la durée de traitement par ibuprofène et le délai de survenue en faveur de l'hypothèse d'un retard de prise en charge à l'origine d'une aggravation de PAC. Bien que l'administration des AINS limiterait l'inflammation et les dommages du tissu pulmonaire(60,61), des observations cliniques suggèrent que les AINS, en inhibant la réponse inflammatoire, peuvent masquer le développement d'une infection(39,62). Selon un premier ouvrage, ce risque découlerait de l'inhibition des prostaglandines qui sont nécessaires à la migration des macrophages(43). Une étude récente(47) a constaté que le traitement par AINS altèrerait significativement la migration des neutrophiles et la polymérisation de l'actine F en réponse à CXCL8 et C5a. L'observation principale de cette étude est qu'une incubation de courte durée des neutrophiles avec les AINS diminuerait leur migration de façon dosedépendante via CXCL8 et C5a.

Néanmoins, l'étude présentée ici n'est pas suffisamment puissante pour prendre en considération le type d'aggravation dans l'analyse. C'est pourquoi, ceci ne permet pas d'évaluer une corrélation entre le retard de la survenue de l'évènement et sa manifestation clinique. Toutefois, la pleuropneumonie et la PAC sont les 2 types de manifestation clinique majoritaires.

L'analyse de la requête du PMSI s'avère difficile manuellement et il existe des systèmes automatisés de fouille de données qui pourraient être utilisés dans ce cas, avec une recherche automatisée des termes AINS ou ibuprofène dans les comptes-rendus d'hospitalisation. Néanmoins, à partir des dossiers qui ont pu être analysés, il semble que la prise en charge des patients a lieu principalement au service d'accueil des urgences. L'absence de sensibilisation de ce service du risque éventuel de l'utilisation des AINS peut être à l'origine du manque de cette information dans les comptes-rendus d'hospitalisation. En effet, si le questionnaire d'entrée ne recherche pas la prise d'AINS en ambulatoire, les chances que le patient le mentionne spontanément sont minimes. Il pourrait donc être judicieux de sensibiliser les équipes à l'importance du recueil d'information sur les traitements à l'entrée ou pris récemment pour pouvoir évaluer pertinemment le risque.

Etant donné que les AINS sont pris régulièrement en ambulatoire, il faudrait établir un lien entre cette prise à domicile et la consultation aux urgences. Ainsi, un lien entre les AINS prescrits ou pris en automédication et la consultation aux SAU pourrait être mis en évidence.

Si les deux approches utilisées (analyse des notifications spontanées et requête PMSI) ne permettent pas d'exclure la réalité du signal, elles ne permettent pas d'établir formellement l'association entre prise d'AINS et aggravation d'une pneumopathie infectieuse. C'est pourquoi les équipes de pneumologie, de l'informatique médicale et de la pharmacovigilance de l'hôpital européen George Pompidou de Paris, à partir de cette première analyse, ont déposé un projet de recherche à l'ANSM visant à étudier l'impact d'un traitement par AINS associé ou non à une antibiothérapie chez l'adulte en ambulatoire sur le risque d'aggravation chez des patients atteints de PAC et hospitalisés. Il est envisagé de croiser les données de la caisse nationale d'assurance maladie avec les données du PMSI.

En effet, l'ibuprofène est, avec le paracétamol, un des médicaments les plus vendus en officine pour la prise en charge de la fièvre. D'une part, du fait de son inscription sur la liste des médicaments remboursables, une analyse des ventes de ce médicament pourrait être envisagée. D'autre part, le pharmacien d'officine jouant un rôle primordiale dans la gestion du risque iatrogénique en ambulatoire, la formation de ces professionnels de santé aussi bien à la prévention du risque qu'à la déclaration de la survenue de PAC chez les patients sous AINS est à encourager.

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : Anais EL HACHEMI-DUMAS

TITRE : Survenue et aggravation de pneumonies aigües communautaires suite à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens en ambulatoire

CONCLUSION

En dépit des biais et des données limitées fournis par le système de notification spontanée, tels que la sous-notification ou la notification limitée aux risques connus, cette étude indique une forte association entre la durée du traitement par ibuprofène et l'augmentation du délai de survenue et d'aggravation de pneumonies aigües communautaires. Bien qu'il ne soit pas possible de conclure sur le fait que la prise d'AINS aggrave les pneumonies aigües communautaires chez les patients, ces résultats sont cohérents avec l'hypothèse que leur utilisation pourrait masquer les symptômes et retarder la prise en charge.

L'étude de ce signal encourage la mise en œuvre d'études plus poussées tel qu'un projet de recherche pour croiser les données de la caisse nationale d'assurance maladie avec les données du programme médicalisé des systèmes d'informations.

Cette étude ainsi que son projet illustre bien une des activités que la pharmacovigilance développe : la détection et la validation du signal. En effet, si les scaridales sanitaires successifs tels que l'affaire du sang contaminé, l'affaire du Mediator® ou encore celle des contraceptifs praux combinés ont permis une évolution marquante de la réglementation dans le domaine de la santé, il ne demeure pas moins fondamental d'améliorer le système de veille sanitaire par des démarches préactives d'évaluation du rapport bénéfice-risque telle que la détection du signal afin de prévenir et de minimiser le risque de survenue d'effets indésirables détectés.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 3 /3/2016/

Professeur Christophe RIBUOT

Dr Emmanuel Brigge UET

Professeur thesesses relate burdle, Grandile i france dail of New Med Cell historices DIRECT THIS ASSESSMENT CHIEF Example and L. Merobiologie at feature clogic Feedla de Pharmada

Consider de la Merci - 39700 La Trenda

Bibliographie

- 1. WHO | Pharmacovigilance [Internet]. WHO. [cité 6 juill 2014]. Disponible sur: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/
- Uppsala Monitoring Centre who-umc.org [Internet]. [cité 4 août 2014]. Disponible sur: http://www.whoumc.org/DynPage.aspx?id=115092&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7613&mn4=7614
- 3. CMIT. E et ECN Pilly 2014 : Maladies infectieuses et tropicales. Paris: Alinéa Plus; 2013.
- 4. Richard R. Watkins, MD, MS, Tracy L. Lemonovich, MD. Diagnosis and Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Am Fam Physician. 1 juin 2011;83(11):1299-1306.
- 5. Caulin C. Vidal Recos, recommandations en pratique : 165 stratégies thérapeutiques. Édition : 4e édition 2012. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2011. 2220 p.
- 6. Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW, Shay DK, Yu O, Hanson CA, et al. The Burden of Community-Acquired Pneumonia in Seniors: Results of a Population-Based Study. Clin Infect Dis. 12 janv 2004;39(11):1642-1650.
- 7. File TM, Marrie TJ. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. Postgrad Med. mars 2010;122(2):130-141.
- 8. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM, Musher DM, Whitney C, et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 déc 2003;37(11):1405-1433.
- SPILF Infectiologie Recommandations de Bonnes Pratiques Pneumonies aigües communautaires [Internet]. [cité 5 août 2014]. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/site/_congres_conf_recommandations.php
- 10. Niederman MS, Bass JB, Campbell GD, Fein AM, Grossman RF, Mandell LA, et al. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association. Am Rev Respir Dis. nov 1993;148(5):1418-1426.
- 11. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults admitted to hospital. The British Thoracic Society. Br J Hosp Med. 3 mars 1993;49(5):346-350.
- 12. Aujesky D, Fine MJ. The pneumonia severity index: a decade after the initial derivation and validation. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 déc 2008;47 Suppl 3:S133-139.
- 13. Armitage K, Woodhead M. New guidelines for the management of adult community-acquired pneumonia. Curr Opin Infect Dis. avr 2007;20(2):170-176.
- 14. SPILF/AFSSAPS/SPLF. iSPLF Documents et Recommandations SPLF Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte Pneumonie aiguë communautaire Exacerbations de Bronchopneumopathie Chronique Obstructive [Internet]. [cité 5 août 2014]. Disponible sur: http://www.splf.org/s/spip.php?article937

- 15. SPILF. Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent [Internet]. 2006. Disponible sur: www.splf.org/rmr/pdfNR/Texte_court_IRB_juin06_RMR.pdf
- 16. Systemic antibiotic therapy in everyday practice: ENT and lower respiratory tract infections. Guidelines by the French Drug Agency. Presse Médicale Paris Fr 1983. 13 mars 1999;28(10):542-544.
- 17. Choices NHS. Pneumonia Treatment NHS Choices [Internet]. 2013 [cité 9 juin 2014]. Disponible sur: http://www.nhs.uk/Conditions/Pneumonia/Pages/Treatment.aspx
- 18. British thoracic society Community acquired pneumonia in children guideline group.

 Guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011.

 Thorax. oct 2011;66(2).
- 19. LIM WS, George R, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, Macfarlane JT, et al. BTS guidelines for the management of Community-Acquired Pneumonia in adults: update 2009. Thorax BMJ. 2009;64.
- 20. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH, the Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. Canadian Guidelines for the Initial Management of Community-Acquired Pneumonia: An Evidence-Based Update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. Clin Infect Dis. 2000;31:383-421.
- 21. Mandell LA, Whitney CG. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clin Infect Dis. 2007;44:27-72.
- 22. Wartkins RR, Lemonovich TL. Diagnosis and Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. American Family Physician Web site. 2011;
- 23. Guidelines for the Diagnoses and Treatment of Community-Acquired Pneumonia. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). Arch Bronconeumol.; 2005.
- 24. OMS | Pneumonie [Internet]. WHO. [cité 5 août 2014]. Disponible sur: http://www.who.int/topics/pneumococcal_infections/fr/
- 25. AFSSAPS. Mise au point sur la prise en charge de la fièvre chez l'enfant [Internet]. 2005. Disponible sur: www.sfmu.org/documents/consensus/mapfiev.pdf
- 26. CSM Update: Reye's syndrome and aspirin. Br Med J Clin Res Ed. 14 juin 1986;292(6535):1590.
- 27. Introductory Guide MedRA Version 14.0. MedRA MSSO [Internet]. [cité 5 août 2014]. Disponible sur: http://www.who.int/medical_devices/innovation/MedDRAintroguide_version14_0_March201 1.pdf
- 28. Hilda Brandstätter, Caroline F. Samer, Camillo Ribi, Valérie Piguet. Réactions d'hypersensibilité immédiates aux anti-inflammatoires non stéroïdiens : allergie ou pseudo-allergie ? [Internet]. [cité 30 août 2014]. Disponible sur: http://rms.medhyg.ch/article_p.php?ID_ARTICLE=RMS_255_1345

- 29. Robin A, Méry G, George J-L, Maalouf T, Angioi K. [Facial necrotizing fasciitis after mild trauma of the eyelid: role of nonsteroidal anti-inflammatory treatment]. J Fr Ophtalmol. oct 2010;33(8):568-572.
- 30. Orlando A, Marrone C, Nicoli N, Tamburello G, Rizzo A, Pagliaro L, et al. Fatal necrotising fasciitis associated with intramuscular injection of nonsteroidal anti-inflammatory drugs after uncomplicated endoscopic polypectomy. J Infect. mars 2007;54(3):e145-148.
- 31. Forbes N, Rankin AP. Necrotizing fasciitis and non steroidal anti-inflammatory drugs: a case series and review of the literature. N Z Med J. 26 janv 2001;114(1124):3-6.
- 32. Souyri C, Olivier P, Grolleau S, Lapeyre-Mestre M, French Network of Pharmacovigilance Centres. Severe necrotizing soft-tissue infections and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clin Exp Dermatol. mai 2008;33(3):249-255.
- 33. François P, Desrumaux A, Cans C, Pin I, Pavese P, Labarère J. Prevalence and risk factors of suppurative complications in children with pneumonia. Acta Paediatr Oslo Nor 1992. juin 2010;99(6):861-866.
- 34. Byington CL, Spencer LY, Johnson TA, Pavia AT, Allen D, Mason EO, et al. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 févr 2002;34(4):434-440.
- 35. Elemraid MA, Thomas MF, Blain AP, Rushton SP, Spencer DA, Gennery AR, et al. Risk factors for the development of pleural empyema in children. Pediatr Pulmonol. 1 avr 2014;
- 36. Gibelin A, de Prost N, Brun-Buisson C. Lung abscess complicating pneumococcal pneumonia: a causal role of non-steroidal anti-inflammatory drugs? Case Rep. 20 août 2013;2013(aug20 1):bcr2013200544-bcr2013200544.
- 37. Voiriot G, Dury S, Parrot A, Mayaud C, Fartoukh M. Nonsteroidal antiinflammatory drugs may affect the presentation and course of community-acquired pneumonia. Chest. févr 2011;139(2):387-394.
- 38. Massika J, Sztrymf B, Bertrand F, Dreyfuss D, Ricard J-D. AINS : un facteur de risque et pronostic pour les pneumonies à pneumocoque en réanimation? SRLF; 2010.
- 39. Legras A, Giraudeau B, Jonville-Bera A-P, Camus C, François B, Runge I, et al. A multicentre case-control study of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as a risk factor for severe sepsis and septic shock. Crit Care Lond Engl. 2009;13(2):R43.
- 40. Choices NHS. Pneumonia Complications NHS Choices [Internet]. 2012 [cité 9 juin 2014]. Disponible sur: http://www.nhs.uk/Conditions/Pneumonia/Pages/Complications.aspx
- 41. La déclaration des effets indésirables Ministère des Affaires sociales et de la Santé www.sante.gouv.fr [Internet]. [cité 9 juin 2014]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/la-declaration-des-effets-indesirables.html
- 42. Benjelloun Rajae, Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc. Méthode d'imputabilité française. OMS;
- 43. Bianchi V, Anbassi SE. Médicaments. Bruxelles: De Boeck; 2012. 200 p.

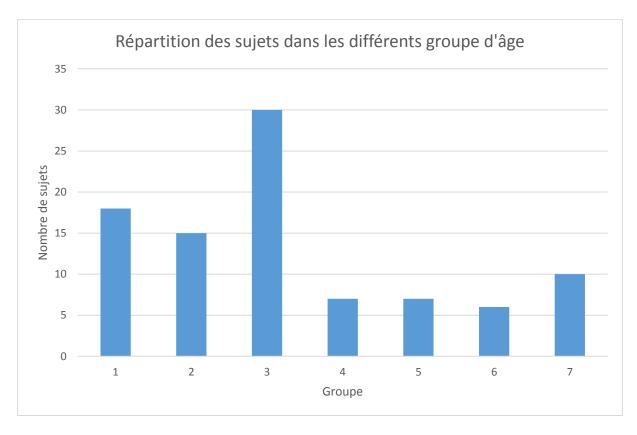
- 44. Cosimo Zaccaria. Signal detection in Pharmacovigilance and Risk Management at EMA [Internet]. 2010 sept 16. Disponible sur: http://www.saluter.it/documentazione/convegni-e-seminari/corsi-di-formazione/fv_quarto/zaccaria
- 45. Wasserman L. All of Statistics: A Concise Course in Statistical Inference. New York: Springer; 2004. 442 p.
- 46. Ordonnance no 96-346 du 24 avril 1996 portant réforme de l'hospitalisation publique et privée.
- 47. Bertolotto M, Contini P, Ottonello L, Pende A, Dallegri F, Montecucco F. Neutrophil migration towards C5a and CXCL8 is abrogated by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) via the inhibition of different pathways. Br J Pharmacol. 6 mars 2014;
- 48. Aronson JK. Meyler's Side Effects of Drugs 15E: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. Édition: 15. Amsterdam; Boston: Elsevier Science; 2006. 4192 p.
- 49. Sweetman SC. Martindale: The Complete Drug Reference. Édition : 37th Revised edition. XIII, 2658 S.: Pharmaceutical Press; 2011. 4160 p.
- 50. Micromedex Solutions | Evidence-Based Clinical Decision Support [Internet]. [cité 4 août 2014]. Disponible sur: http://micromedex.com/
- 51. L'ibuprofène a 40 ans Journal International de Médecine [Internet]. [cité 30 août 2014]. Disponible sur: http://m.jim.fr/pro_societe/e-docs/00/00/58/91/document_actu_pro.phtml
- 52. ANSM. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013 [Internet]. [cité 30 août 2014]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/content/download/64305/824219/version/2/file/ANSM_Analyse-Ventes-Medicaments 2013.pdf
- 53. De S, Tong A, Isaacs D, Craig JC. Parental perspectives on evaluation and management of fever in young infants: an interview study. Arch Dis Child. 21 mai 2014;
- 54. De Bont EG, Francis NA, Dinant G-J, Cals JW. Parents' knowledge, attitudes, and practice in childhood fever: an internet-based survey. Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract. janv 2014;64(618):e10-16.
- 55. Langer T, Pfeifer M, Soenmez A, Kalitzkus V, Wilm S, Schnepp W. Activation of the maternal caregiving system by childhood fever--a qualitative study of the experiences made by mothers with a German or a Turkish background in the care of their children. BMC Fam Pract. 2013;14:35.
- 56. Bettinelli A, Provero MC, Cogliati F, Villella A, Marinoni M, Saettini F, et al. Symptomatic fever management among 3 different groups of pediatricians in Northern Lombardy (Italy): results of an explorative cross-sectional survey. Ital J Pediatr. 2 sept 2013;39:51.
- 57. Lava SAG, Simonetti GD, Ferrarini A, Ramelli GP, Bianchetti MG. Regional differences in symptomatic fever management among paediatricians in Switzerland: the results of a cross-sectional Web-based survey. Br J Clin Pharmacol. janv 2013;75(1):236-243.

- 58. Autret E, Reboul-Marty J, Henry-Launois B, Laborde C, Courcier S, Goehrs JM, et al. Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever. Eur J Clin Pharmacol. 1 janv 1997;51(5):367-371.
- 59. Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion G. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: A meta-analysis. Arch Pediatr Adolesc Med. 1 juin 2004;158(6):521-526.
- 60. Esposito AL. Aspirin impairs antibacterial mechanisms in experimental pneumococcal pneumonia. Am Rev Respir Dis. nov 1984;130(5):857-862.
- 61. Sordelli DO, Cerquetti MC, Fontán PA, García VE. Pseudomonas aeruginosa pneumonia. Treatment with nonsteroidal anti-inflammatory agents to prevent lung tissue damage. Antibiot Chemother. 1989;42:247-253.
- 62. Brun-Buisson CJ, Saada M, Trunet P, Rapin M, Roujeau JC, Revuz J. Haemolytic streptococcal gangrene and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Br Med J Clin Res Ed. 15 juin 1985;290(6484):1786.

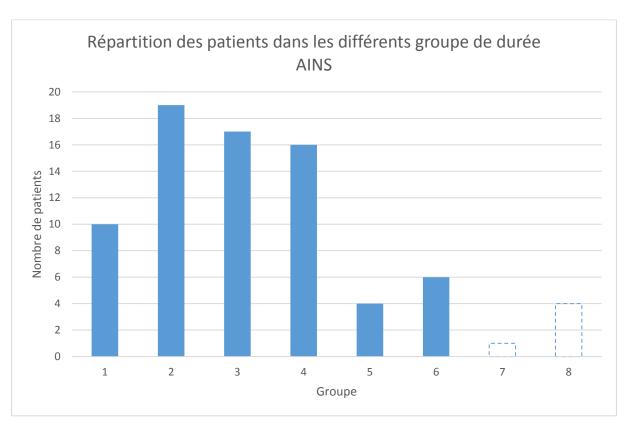
ANNEXES

Annexe 1. Répartition des patients dans les groupes d'âgep80
Annexe 2. Répartition des patients dans le groupe durée AINSp80
Annexe 3. Répartition des patients dans le groupe délai de survenue de l'aggravationp81
Annexe 4. Répartition des patients au sein du groupe délai de guérisonp81
Annexe 5. Informations des cas de la BNPVp82
Annexe 6. Résultats du test du Chi2 – Groupe durée AINS/Groupe délai survenuep102
Annexe 7. Tableau des patients issus de la requête faite au PMSIp103

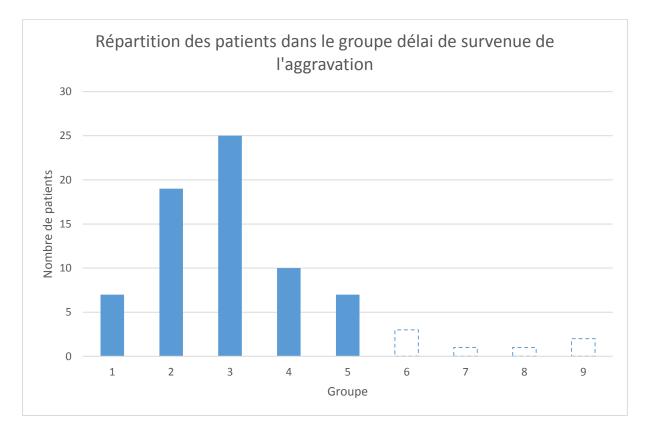
Annexe 1. Répartition des patients dans les groupes d'âge



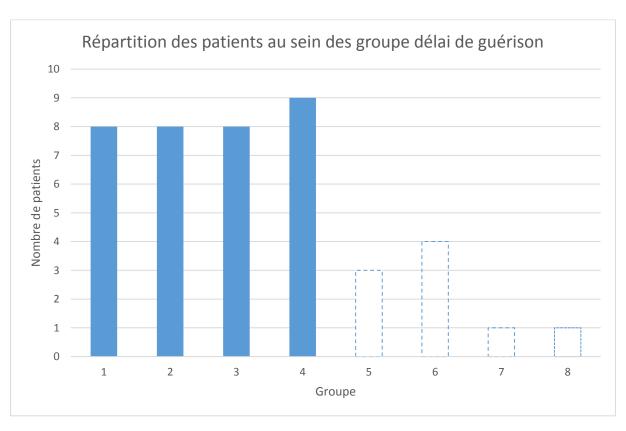
Annexe 2. Répartition des patients dans le groupe durée AINS



Annexe 3. Répartition des patients dans le groupe délai de survenue de l'aggravation



Annexe 4. Répartition des patients au sein du groupe délai de guérison



Annexe 5. Informations des cas de la BNPV

N° Cas (année)	Age (année)	Groupe d'âge	Sexe	Posologie de l'ibuprofène	Durée AINS avant PEC (jour)	Groupe durée AINS	Délai survenue (jour)	Groupe délai survenue	Association paracétamol	Prescription
AM9900565 (1998)	30	5	F	Non spécifié	Non spécifié		Non spécifié		Non spécifié	Non spécifié
AN0200265 (2002)	1,7	1	М	82,5mg x 3-5/j	3	2	9	5	Non spécifié	Non spécifié
AN0400220 (2003)	4	3	F	Non spécifié	4	3	4	3	0	Non spécifié
AN0400340 (2004)	4,5	3	M	Non spécifié	3	2	4	3	0	Non spécifié
AN0400341 (2004)	2	1	F	Non interprétable	7	4	5	3	0	AM 5 jours Prescription 2jours
AN0400342 (2004)	1,5	1	M	Non spécifié	1	1	4	3	0	Non spécifié
AN0500134 (2005)	17	4	F	Non spécifié	14	8	15	8	0	Non spécifié
AN0500200 (2005)	2	1	F	100mg/2j	3	2	3	2	0	Prescription

N° Cas (année)	Age (année)	Groupe d'âge	Sexe	Posologie de l'ibuprofène	Durée AINS avant PEC (jour)	Groupe durée AINS	Délai survenue (jour)	Groupe délai survenue	Association paracétamol	Prescription
AN0600271 (2006)	8	3	М	Non spécifié	Non spécifié		Non spécifié		0	Non spécifié
AN0600580 (2006)	6	3	М	Non interprétable	2	2	2	2	0	Non spécifié
AN0700199 (2007)	5	3	F	Non interprétable	4	3	4	3	0	Prescription
AN0700227 (2007)	11	4	М	Non spécifié	15	8	16	9	Non spécifié	Non spécifié
AN0700258 (2007)	4	3	М	Non spécifié	6	4	6	4	0	Non spécifié
CN0600076 (2006)	11	4	F	Non spécifié	7	4	7	4	Non spécifié	AM
CN0700051 (2007)	5	3	М	Non interprétable	5	3	1	1	0	AM
CN20080019 (2008)	5	3	F	Non spécifié	6	4	5	3	0	Prescription
CN20090011 (2009)	2	1	М	Non spécifié	8	5	6	4	0	Prescription

N° Cas (année)	Age (année)	Groupe d'âge	Sexe	Posologie de l'ibuprofène	Durée AINS avant PEC (jour)	Groupe durée AINS	Délai survenue (jour)	Groupe délai survenue	Association paracétamol	Prescription
CN20090032 (2009)	5	3	М	Non spécifié	11	6	10	6	0	Non spécifié
CN2009033 (2009)	7	3	M	Non spécifié	2	2	5	3	0	Prescription
CN20110068 (2011)	3	2	F	Non spécifié	10	6	9	5	0	Prescription
CN20110069 (2011)	3	2	F	Non spécifié	6	4	5	3	0	Prescription
DJ0600306 (2006)	19	5	F	Non spécifié	4	3	4	3	0	Prescription
MA0200067 (2002)	19	5	М	Non spécifié	6	4	Non spécifié		Non spécifié	Non spécifié
MA0500300 (2005)	4	3	М	Non spécifié	9	5	9	5	Non spécifié	Non spécifié
MA0500457 (2005)	5	3	М	17mg/3j	13	7	16	9	Non spécifié	Non spécifié
MA0500632 (2005)	4	3	F	Non spécifié	2	2	2	2	0	Non spécifié

N° Cas (année)	Age (année)	Groupe d'âge	Sexe	Posologie de l'ibuprofène	Durée AINS avant PEC (jour)	Groupe durée AINS	Délai survenue (jour)	Groupe délai survenue	Association paracétamol	Prescription
MA0501028 (2005)	4	3	F	100mg/4j	6	4	6	4	0	Non spécifié
MA0600432 (2006)	3,5	3	F	Non interprétable	6	4	2	2	Non spécifié	Non spécifié
MA20070260 (2007)	57	7	М	Non spécifié	Non spécifié		Non spécifié		0	Prescription
MA20070864 (2007)	1,4	1	F	90mg x3/j	7	4	7	4	N	Prescription
MA20081868 (2008)	2,8	2	F	122mg/3j	6	4	5	3	0	Prescription
MA20090878 (2009)	1,8	1	F	Non interprétable	10	6	9	5	0	Prescription
MA20090942 (2009)	2	1	F	Non interprétable	9	5	8	5	0	Non spécifié
MA20091220 (2009)	4	3	М	Non interprétable	10	6	9	5	Non spécifié	Prescription
MA20091779 (2009)	6,5	3	F	Non interprétable	9	5	2	2	N	AM puis prescription

N° Cas (année)	Age (année)	Groupe d'âge	Sexe	Posologie de l'ibuprofène	Durée AINS avant PEC (jour)	Groupe durée AINS	Délai survenue (jour)	Groupe délai survenue	Association paracétamol	Prescription
MA20091879 (2009)	4	3	F	Non interprétable	5	3	4	3	N	Non spécifié
MA20132311	3	2	F	Non spécifié	10	6	10	6	0	Non spécifié
NT20110455 (2011)	34	6	М	Non spécifié	5	3	4	3	Non spécifié	AM
NT20120263 (2011)	68	7	М	Non spécifié	1	1	Non spécifié		Non spécifié	Non spécifié
NT20120775 (2012)	33	6	М	Non spécifié	Non spécifié		30		Non spécifié	Prescription
NT20120863 (2012)	41	6	М	Non interprétable	6	4	1	1	N	Prescription
NT20121057 (2012)	56	7	F	400mg/3j	3	2	Non spécifié		Non spécifié	АМ
NT20130046 (2013)	16	4	F	Non spécifié	5	3	4	3	0	Prescription
NT20130047 (2013)	58	7	М	Non spécifié	Non spécifié		Non spécifié		Non spécifié	AM
PA0400443 (2004)	13	4	F	Non interprétable	3	2	4	3	Non spécifié	Non spécifié

N° Cas (année)	Age (année)	Groupe d'âge	Sexe	Posologie de l'ibuprofène	Durée AINS avant PEC (jour)	Groupe durée AINS	Délai survenue (jour)	Groupe délai survenue	Association paracétamol	Prescription
PB20110106 (2011)	46	6	М	Non spécifié	3	2	2	2	N	Prescription
PB20110886 (2011)	3	2	М	Non spécifié	4	3	3	2	Non spécifié	Non spécifié
PB20120105 (2012)	37	6	М	800mgx3/j	5	3	4	3	0	Prescription
PB20120108 (2012)	69	7	М	200-400mgx3/j	2	2	3	2	0	АМ
PB20120377 (2012)	62	7	F	Non interprétable	6	4	5	3	N	Prescription
PB20120379 (2012)	56	7	М	400mgx2/j	6	4	6	4	0	Non spécifié
PB20120624 (2012)	56	7	F	Non interprétable	1	1	1	1	0	АМ
P006G0148 (2006)	13	4	F	Non interprétable	Non spécifié		1	1	0	Prescription
P00500453 (2005)	29	5	М	Non spécifié	90		90		N	АМ

N° Cas (année)	Age (année)	Groupe d'âge	Sexe	Posologie de l'ibuprofène	Durée AINS avant PEC (jour)	Groupe durée AINS	Délai survenue (jour)	Groupe délai survenue	Association paracétamol	Prescription
PS20090976 (2009)	57	7	М	Non interprétable	1	1	1	1	Non spécifié	АМ
PS20091085 (2009)	26	5	М	Non interprétable	Non spécifié		Non spécifié		N	АМ
PS20110569 (2011)	28	5	F	Non spécifié	6	4	5	3	0	Adv. AM/Bip. Prescription
PV0400347 (2004)	6	3	М	Non spécifié	4	3	Non spécifié		Non spécifié	Prescription
PV0400425 (2004)	8	3	F	Non interprétable	20		Non spécifié		0	АМ
PV0400916 (2004)	1,75	1	F	Non spécifié	Non spécifié		Non spécifié		Non spécifié	АМ
PV0500157 (2005)	3	2	F	Non spécifié	5	3	Non spécifié		0	Prescription
PV0500233 (2005)	4	3	М	Non spécifié	7	4	5	3	0	Prescription
PV0500468 (2005)	1	1	М	Non spécifié	Non spécifié		9	5	N	Non spécifié

N° Cas (année)	Age (année)	Groupe d'âge	Sexe	Posologie de l'ibuprofène	Durée AINS avant PEC (jour)	Groupe durée AINS	Délai survenue (jour)	Groupe délai survenue	Association paracétamol	Prescription
PV0500728 (2005)	4	3	М	Non spécifié	10	6	10	6	0	Prescription
PV0500980 (2005)	3,5	3	М	Non spécifié	3	2	4	3	0	Prescription
PV0501021 (2005)	8	3	F	Non spécifié	3	2	3	2	0	Prescription
PV0501077 (2005)	3,5	3	F	Non spécifié	4	3	4	3	0	Non spécifié
PV0501121 (2005)	2	1	М	Non spécifié	4	3	7	4	0	Non spécifié
PV0600088 (2006)	3	2	М	Non interprétable	1	1	1	1	0	АМ
PV0600104 (2006)	5	3	М	Non interprétable	4	3	6	4	Non spécifié	Prescription
PV0600136 (2006)	3	2	М	Non spécifié	2	2	5	3	0	Non spécifié
PV0600152 (2006)	4	3	М	500mg/j	4	3	5	3	0	Non spécifié

N° Cas (année)	Age (année)	Groupe d'âge	Sexe	Posologie de l'ibuprofène	Durée AINS avant PEC (jour)	Groupe durée AINS	Délai survenue (jour)	Groupe délai survenue	Association paracétamol	Prescription
PV0600154 (2006)	2	1	F	Non interprétable	3	2	3	2	0	Prescription
PV0600535 (2006)	3	2	F	Non spécifié	Non spécifié		Non spécifié		0	Prescription
PV0700174 (2007)	5	3	F	Non interprétable	Non spécifié		3	2	0	Non spécifié
PV0700371 (2007)	3	2	F	Non spécifié	Non spécifié		Non spécifié		Non spécifié	Non spécifié
PV0700415 (2007)	15	4	F	800mg/j	2	2	3	2	0	Prescription
PV20070077 (2007)	3	2	F	Non spécifié	Non spécifié		Non spécifié		0	Prescription
PV20070173 (2007)	8	3	М	Non spécifié	1	1	2	2	0	Non spécifié
PV20080037 (2008)	1,4	1	F	Non interprétable	1	1	5	3	0	АМ
PV20080038 (2008)	1,6	1	F	Non spécifié	Non spécifié		13	7	0	Prescription

N° Cas (année)	Age (année)	Groupe d'âge	Sexe	Posologie de l'ibuprofène	Durée AINS avant PEC (jour)	Groupe durée AINS	Délai survenue (jour)	Groupe délai survenue	Association paracétamol	Prescription
PV20080052 (2008)	1,4	1	F	Non interprétable	1	1	4	3	0	Non spécifié
PV20080100 (2008)	2,5	2	F	Non spécifié	7	4	6	4	0	Non spécifié
PV20080101 (2008)	2	1	F	Non spécifié	14	8	6	4	0	Prescription
PV20090043 (2009)	4	3	F	Non interprétable	3	2	2	2	0	Prescription
PV20090103 (2009)	3	2	F	Non interprétable	5	3	5	3	0	Non spécifié
PV20090109 (2009)	44	6	М	Non spécifié	2	2	Non spécifié		0	Non spécifié
PV20090408 (2009)	2,5	2	М	Non interprétable	3	2	2	2	Non spécifié	Non spécifié
PV20100015 (2010)	2	1	F	Non interprétable	1	1	2	2	0	Prescription
PV20100018 (2010)	2,7	2	М	Non interprétable	Non spécifié		2	2	0	АМ

N° Cas (année)	Age (année)	Groupe d'âge	Sexe	Posologie de l'ibuprofène	Durée AINS avant PEC (jour)	Groupe durée AINS	Délai survenue (jour)	Groupe délai survenue	Association paracétamol	Prescription
PV20100195 (2010)	0,8	1	F	Non spécifié	3	2	2	2	0	N/A
PV20100415 (2010)	56	7	М	400mg prise unique	1	1	0,5	1	Non spécifié	AM
RS20100442 (2010)	28	5	F	Non spécifié	4	3	3	2	Non spécifié	AM puis prescription

AM : Automédication ; O : Oui ; N : Non ; F : Femme ; H : Homme ; mg : milligramme ; j : jour

N° Cas (année)	Type d'aggravation	Antibiothérapie	Antibiothérapie avant aggravation	Durée antibiothérapie (jour)	Délai de guérison (jour)	Groupe délai guérison	Imputabilité
AM9900565 (1998)	Pneumonie	Large spectre	0	Non spécifié	Non spécifié		1
AN0200265 (2002)	Pneumonie	Augmentin IV pendant 10 jours puis Claforan+Vancomycine+Erythrocine+ Amiklin	N	42	21	6	1
AN0400220 (2003)	Pleuropneumonie	Claforan+Amiklin+Vancomycine	N	Non spécifié	12	4	1
AN0400340 (2004)	Pleuropneumonie	Rocéphine+Vancomycine+Amiklin+ Flagyl+Zeclar	N	Non spécifié	21	6	1
AN0400341 (2004)	Pleuropneumonie	Augmentin+Claforan	0	30	16	5	1
AN0400342 (2004)	Pneumonie	Rocephine/Aciclovir puis Clamoxyl	N	15	5	2	1
AN0500134 (2005)	Pleuropneumonie	Claforan	N	Non spécifié	Non spécifié		1
AN0500200 (2005)	Pneumonie	Rocephine+Amiklin+Vancomycine	N	Non spécifié	15	4	1
AN0600271 (2006)	Pneumonie	Zeclar+Amoxicilline IV puis PO	Non spécifié	7	Non spécifié		1
AN0600580 (2006)	Pleuropneumonie	Vancomycine+Claforan IV	Non spécifié	Non spécifié	Non spécifié		1

N° Cas (année)	Type d'aggravation	Antibiothérapie	Antibiothérapie avant aggravation	Durée antibiothérapie (jour)	Délai de guérison (jour)	Groupe délai guérison	Imputabilité
AN0700199 (2007)	Pleuropneumonie	Rocéphine+Vancomycine+Augmentin+Claforan	N	30	23	6	1
AN0700227 (2007)	Pleuropneumonie	Clarofan+Vancomycine	N	Non spécifié	Non spécifié		1
AN0700258 (2007)	Pleuropneumonie	Augmentin+Vancomycine puis Clarofan+Amoxicilline puis Rifampicine	N Non spécifié		15	4	1
CN0600076 (2006)	SDRA	Non spécifié	N Non spécifié		Non spécifié		2
CN0700051 (2007)	Pneumonie	Rocéphine puis Gentamycine+ Claforan puis Fosfocine +Amoxicilline puis Fosfocine Non spécifié Non spécifié		10	3	1	
CN20080019 (2008)	Pleuropneumonie	Rocéphine+Vancomycine+Rulid	Non spécifié	39	Non spécifié		1
CN20090011 (2009)	Pleuropneumonie	Rocephine puis Vancomycine +Claforan puis Rifadine	Non spécifié	Non spécifié	Non spécifié		1
CN20090032 (2009)	Pleuropneumonie	Clarythromycine+Nétromycine puis Vancomycine	0	Non spécifié	Non spécifié		1
CN2009033 (2009)	Pleuropneumonie	Rifadine puis Claforan	N	N Non spécifié			1
CN20110068 (2011)	Pleuropneumonie	Zeclar+Claforan puis Rifadine+Amoxicilline	0	Non spécifié	Non spécifié		1
CN20110069 (2011)	Pleuresie	Claforan/Rifadine	N	Non spécifié	Non spécifié		1

N° Cas			Antibiothérapie	Durée	Délai de	Groupe		
(année)	Type d'aggravation	Antibiothérapie	avant aggravation	antibiothérapie (jour)	guérison (jour)	délai guérison	Imputabilité	
DJ0600306			aggravation	Joury		guerison		
(2006)	Pleuropneumonie	Non spécifié	0	Non spécifié	Non spécifié		1	
MA0200067		V (10)	V / 10/	N (10) (Non			
(2002)	Pleuropneumonie	Non spécifié	Non spécifié	Non spécifié	spécifié		1	
MA0500300	DI '	N / 'C'/	N / 'C'/	N / 'C'/	Non		2	
(2005)	Pleuresie	Non spécifié	Non spécifié	on spécifié Non spécifié			2	
MA0500457	Pneumonie	Assembly Llogoging Clampand Amildia	0	Non aná sifiá	Non		1	
(2005)	Pheumonie	Augmentin+Josacine+Clamoxyl+Amiklin	0	O Non spécifié			1	
MA0500632	Pleuropneumonie	ropneumonie Rocephine+Clamoxyl N Non spécifié		14	4	1		
(2005)	Fieuropheumome	nie Rocepnine+Clamoxyi N		Non specifie	14	4	1	
MA0501028	Pneumonie	Vancomycine puis Claforan+Pyostacine	N	Non spécifié	Non		1	
(2005)	Fileumome	vancomychie puis Galoran+ryostachie	N	Non specifie	spécifié		1	
MA0600432	Pleuropneumonie	Augmentin IV	N	Non spécifié	14	4	1	
(2006)	Trearopheamome	Augmentin IV	14	ivon specific	11	_	1	
MA20070260	Pleuropneumonie	Tazocilline+Ciflox+Rocephine+Zovirax	Non spécifié	Non spécifié	Décès		1	
(2007)	Trearopheamome		Non specific	ivon specific	Deces		1	
MA20070864	Pleuropneumonie	Clamoxyl IV	N	Non spécifié	Non		1	
(2007)	Fieuropheumome	Glaliloxyi iv	N	Non specifie	spécifié		1	
MA20081868	Pleuropneumonie	Claforan/Vancomycine	N	Non spécifié	11	3	1	
(2008)	1 rear opineumonie	Galorally valiconly cine	11	11011 Specific	11		1	
MA20090878	Pneumonie	Non spécifié	N	Non spécifié	Non		1	
(2009)	i neumome	Non specific	14	Non specific	spécifié		1	

N° Cas (année)	Type d'aggravation	Antibiothérapie	Antibiothérapie avant aggravation	Durée antibiothérapie (jour)	Délai de guérison (jour)	Groupe délai guérison	Imputabilité
MA20090942 (2009)	Pleuropneumonie	Claforan/Rifadine	0	Non spécifié	Non spécifié		2
MA20091220 (2009)	Pleuropneumonie	Clamoxyl puis Vancomycine+Claforan puis Vancomycine	0	Non spécifié	3	1	1
MA20091779 (2009)	Pleuropneumonie	Non spécifié	N	Non spécifié	10	3	2
MA20091879 (2009)	Pneumonie	Non spécifié	N	Non spécifié	9	3	1
MA20132311	Pleuresie	Non spécifié	0	Non spécifié	Non spécifié		2
NT20110455 (2011)	Pneumonie	Amoxicilline	N	14	2	1	2
NT20120263 (2011)	Pneumonie	Rocephine puis Flaxyl	N	15	15	4	2
NT20120775 (2012)	Pleuresie	Rulid+Augmentin	0	Non spécifié	14	4	2
NT20120863 (2012)	Pleuresie	Roxythromycine puis Augmentin puis Amoxicilline	0	Non spécifié	Non spécifié		1
NT20121057 (2012)	Pleuropneumonie	Rocephine puis Rovamycine+Augmentin puis Rovamycine	N	Non spécifié	Non spécifié		2
NT20130046 (2013)	Pneumonie	Rocéphine puis Rovamycine	N	Non spécifié	Non spécifié		2

N° Cas	Type d'aggravation	Antibiothérapie	Antibiothérapie avant	Durée antibiothérapie	Délai de guérison	Groupe délai	Imputabilité
(année)	Type u aggravation	Antiblottlerapie	aggravation	(jour)	(jour)	guérison	imputabilite
NT20130047 (2013)	Pneumonie	Non spécifié	Non spécifié	Non spécifié	Non spécifié		2
PA0400443 (2004)	Pleuropneumonie	Non spécifié	Non spécifié	Non spécifié	Non spécifié		1
PB20110106 (2011)	sepsis	Non spécifié	N	Non spécifié	5	2	1
PB20110886 (2011)	Pleuropneumonie	Josacine puis Non spécifié	0	Non spécifié	Non spécifié		1
PB20120105 (2012)	Pleuropneumonie	Amoxicilline+Claforan puis Flagyl+Augmentin	0	Non spécifié	26	7	1
PB20120108 (2012)	Pneumonie	Claforan	Non spécifié	Non spécifié	30	8	1
PB20120377 (2012)	Pleuropneumonie	Moxifloxacine+Augmentin	N	Non spécifié	21	6	1
PB20120379 (2012)	Pleuropneumonie	Augmentin puis Clamoxyl	Non spécifié	Non spécifié	7	2	1
PB20120624 (2012)	Pleuropneumonie	Claforan puis Rovamycine+Amoxicilline puis Augmentin	N	Non spécifié	90		1
P006G0148 (2006)	SDRA	Antibiotique large spectre	N	Non spécifié	3	1	1
P00500453 (2005)	Pleuresie	Augmentin	N	Non spécifié	11	3	1

N° Cas (année)	Type d'aggravation	Antibiothérapie	Antibiothérapie avant aggravation	Durée antibiothérapie (jour)	Délai de guérison (jour)	Groupe délai guérison	Imputabilité
PS20090976 (2009)	sepsis	Non spécifié	Non spécifié	Non spécifié	15	4	1
PS20091085 (2009)	Pleuropneumonie	Augmentin puis Flagyl+Augmentin+Augmentin puis Clamoxyl	N	Non spécifié	10	3	1
PS20110569 (2011)	Pleuresie	Clamoxyl+Rocephine puis Gentamycine puis Flagyl+Penicilline G puis Dalacine puis Flagyl	N	Non spécifié	Non spécifié		1
PV0400347 (2004)	Pleuropneumonie	Josamycine	0	Non spécifié	Non spécifié		1
PV0400425 (2004)	Pleuropneumonie	Non spécifié	N	Non spécifié	Non spécifié		1
PV0400916 (2004)	Pneumonie	Augmentin	N	10	Non spécifié		1
PV0500157 (2005)	Pleuropneumonie	Rifampicine puis Claforan puis Vancomycine puis Clamoxyl+Zeclar puis Amiklin+Zeclar puis Josacine	N	Non spécifié	Non spécifié		1
PV0500233 (2005)	Pneumonie	Non spécifié	N	Non spécifié	Non spécifié		1
PV0500468 (2005)	Pleuropneumonie	Amoxicilline puis Vancomycine+Amoxicilline puis Vancomycine puis Amiklin	Non spécifié	25	Non spécifié		1
PV0500728 (2005)	Pleuropneumonie	Orelox+Clamoxyl puis Josacine	0	8	2	1	1

N° Cas (année)	Type d'aggravation	Antibiothérapie	Antibiothérapie avant aggravation	Durée antibiothérapie (jour)	Délai de guérison (jour)	Groupe délai guérison	Imputabilité
PV0500980 (2005)	Pleuropneumonie	Rocephine+Claforan puis Fosfomycine	N	8	6	2	1
PV0501021 (2005)	Pneumonie	Clamoxyl+Josacine	0	19	1	1	1
PV0501077 (2005)	Pneumonie	Claforan puis Amiklin puis Josacyne puis Zeclar	N	3	Non spécifié		1
PV0501121 (2005)	Pleuropneumonie	Rocephine puis Erythromycine+Clamoxyl puis Zeclar	0	11	7	2	2
PV0600088 (2006)	Pneumonie	Clamoxyl	N	14	4	2	1
PV0600104 (2006)	Pneumonie	Clamoxyl	N	11	7	2	1
PV0600136 (2006)	Pleuropneumonie	Clamoxyl puis Josacine	N	14	2	1	1
PV0600152 (2006)	Pneumonie	Bristopen puis Augmentin puis Zovirax	N	Non spécifié	8	3	1
PV0600154 (2006)	Pneumonie	Clamoxyl puis Josacine	N	14	Non spécifié		1
PV0600535 (2006)	Pleuropneumonie	Rocephine+Amoxicilline puis Zeclar	Non spécifié	13	Non spécifié		1
PV0700174 (2007)	Pleuropneumonie	Amoxicilline puis Rifampicine IV	N	Non spécifié	Non spécifié		1

N° Cas (année)	Type d'aggravation	Antibiothérapie	Antibiothérapie avant aggravation	Durée antibiothérapie (jour)	Délai de guérison (jour)	Groupe délai guérison	Imputabilité
PV0700371 (2007)	Pneumonie	Clamoxyl	Non spécifié	Non spécifié	2	1	1
PV0700415 (2007)	Pleuropneumonie	Clamoxyl puis Rifadine	0	Non spécifié	Non spécifié		1
PV20070077 (2007)	Pneumonie	Claforan puis Gentamycine puis Vancomycine puis Flagyl	N	Non spécifié	Non spécifié		1
PV20070173 (2007)	Pleuropneumonie	Claforan puis Vancomycine+Augmentin puis Rifadine	0	13	Non spécifié		1
PV20080037 (2008)	Pleuropneumonie	Claforan puis Vancomycine IV + Amoxicilline puis Zeclar PO	Non spécifié	24	Non spécifié		1
PV20080038 (2008)	Pleuropneumonie	C3G puis Rifampicine IV+Clamoxyl puis RifadineIV+Clamoxyl puis Zeclar PO	N	28	7	2	1
PV20080052 (2008)	Pleuropneumonie	Rocephine puis ClaforanIV+Vancomycine IV+Clamoxyl puis Zeclar PO	N	Non spécifié	15	4	1
PV20080100 (2008)	Pleuropneumonie	Claforan puis Rifadine	N	Non spécifié	Non spécifié		1
PV20080101 (2008)	Pleuropneumonie	Orelox+Augmentin puis Rifampicine+Claforan puis Rifampicine+Rifadine puis Clamoxyl	0	Non spécifié	11	3	1
PV20090043 (2009)	Pleuropneumonie	Amoxicilline puis Rifadine puis Zeclar	N	Non spécifié	17	5	1

N° Cas (année)	Type d'aggravation	Antibiothérapie	Antibiothérapie avant aggravation	Durée antibiothérapie (jour)	Délai de guérison (jour)	Groupe délai guérison	Imputabilité
PV20090103 (2009)	Pleuropneumonie	Claforan puis RifadineIV+Clamoxyl PO	N	Non spécifié	Non spécifié		1
PV20090109 (2009)	Pneumonie	Clamoxyl puis RifadineIV+Amoxicilline			2	1	1
PV20090408 (2009)	Pleuropneumonie	Augmentin+Clarythromycine +Cefotaxime puis Rifampicine puis Vancomycine	me puis O Non spécifié		Non spécifié		1
PV20100015 (2010)	Pleuropneumonie	Cefotaxime puis Rifamycine	N	Non spécifié	Non spécifié		1
PV20100018 (2010)	sepsis	Ceftriaxone puis Amoxicilline	N	Non spécifié	Non spécifié		1
PV20100195 (2010)	Pleuropneumonie	Claforanpuis Rifadine+Clamoxyl puis Rifadine	N	49	18	5	1
PV20100415 (2010)	Pneumonie	Rocéphine puis Tazocilline	N	Non spécifié	Non spécifié		1
RS20100442 (2010)	sepsis	Non spécifié	Non spécifié	Non spécifié	Non spécifié		1

PO: per os; IV: Intraveineux; O: Oui; N: Non

Annexe 6. Résultats du test du Chi2 – Groupe durée AINS/Groupe délai survenue

Groupe				Groupe del	ai survenue				
duree AINS	1	2	3	4	5	6	8	9	Total
1	4	2	3	0	0	0	0	0	9
2	0	11	5	0	1	0	0	0	17
3	1	2	10	2	0	0	0	0	15
4	1	1	7	6	0	0	0	0	15
5	0	1	0	1	2	0	0	0	4
6	0	0	0	0	3	3	0	0	6
7	0	0	0	0	0	0	0	1	1
8	0	0	0	1	0	0	1	1	3
Total	6	17	25	10	6	3	1	2	70

Pearson chi2(49) = 178.1702 Pr = 0.000

Annexe 7. Tableau des patients issus de la requête faite au PMSI

Liste des patients et séjours 2012 d'HEGP avec les codes J12, J13, J14, J15, J16, J17, J18, J80, J85, J86, J90, J91, J94, R572 en diagnostic principal ou en diagnostic associé

NIP	Diagnostic	Services de séjour	Mention prise d'AINS dans le CRH
99012485	Autre diagnostic		
99031906	Pneumopathie basale gauche	SAU puis transfert	
99051273	Pneumopathie communautaire sans germe retrouvé	Pneumologie réanimation	
99056773	Sepsis sur pneumopathie d'inhalation	SAU	
99060488	PAC non grave	SAU puis médecine interne	
0099025204	Autre diagnostic		
0099030195	Autre diagnostic		
99073253	Pneumopathie aiguë communautaire	USIP	
0099080744	Pneumopathie du lobe moyen	SAU puis réanimation médicale	
99086557	Pneumopathie droite	SAU puis immunologie clinique	
99088180	Pneumonie aiguë communautaire bilatérale	Pneumologie	
99088471	Choc septique sur pneumopathie basale droite	SAU puis médecine interne	
99096309	Autre diagnostic		
99096843	Sepsis sur probable foyer pulmonaire	SAU puis USIC	
99103639	Autre diagnostic		
99103639	Autre diagnostic		
0099112027	Probable pneumopathie aigue communautaire grave	SAU puis gériatrie	
99119577	Autre diagnostic		
0099122776	Autre diagnostic		
99124454	Autre diagnostic		
99128822	Autre diagnostic		
99131620	Pneumopathie bilatérale prédominant à droite avec épanchement pleural droit	SAU	
0099132570	Pneumopathie de la base droite à <i>haemophilus</i> chez patient ID	SAU puis néphrologie	
99136498	Autre diagnostic		
0099138282	Autre diagnostic		
0099138714	Pneumopathie basale gauche	SAU puis médecine interne	
0099144054	Pneumopathie aigüe communautaire bilatérale chez un patient VIH	USIP	

NIP	Diagnostic	Services de séjour	Mention prise d'AINS dans le CRH
0099144186	Probable pneumopathie base droite chez une patiente de 80 ans autonome	SAU puis transfert	
99145445	Autre diagnostic		
0099145478	Pneumopathie gauche hypoxémiante	SAU puis pneumologie	
0099148674	Pneumopathie base droite chez une patiente BPCO de 86 ans	SAU puis pneumologie	
0099152197	Pneumopathie aigue communautaire droite compliquée d'une IRA	SAU puis gériatrie	
99178979	Pneumopathie basale droite	SAU puis gériatrie	
0099183188	Pneumopathie bilatérale	SAU puis gériatrie	
99183198	Autre diagnostic		
0099184243	Pneumopathie à <i>pseudomonas aeruginosa</i>	Médecine interne puis pneumologie	
0099186609	Pneumonie droite hypoxémiante avec passage paroxystique en TA	SAU puis médecine interne	
99193564	Pneumopathie droite	SAU	
99196198	Hospitalisé hors HEGP		
99202216	Pneumopathie droite	SAU	
99205219	Pneumonie de la base droite	SAU	
0099208560	Pneumopathie d'inhalation à <i>E Coli</i> et Staphylocoque sensible à la methicilline	USIP	
0099209545	Pleuropneumopathie hypoxémiante	SAU puis pneumologie	
99210768	Pneumopathie basale droite	SAU	
99211214	Pneumopathie décompensation BPCO	SAU	
99218972	Autre diagnostic		
99219938	Pneumopathie	Pneumologie	
99220605	Autre diagnostic		
99227147	Pneumopathie d'inhalation hypoxémiante	SAU	
0099228407	Bronchopneumopathie infectieuse	SAU	
99232730	Pneumopathie	SAU	
0099232881	Autre diagnostic		
99241532	Pneumopathie à bacille pyocyanique	SAU puis USIP	
99241997	Pneumopathie droite	SAU	
0099242243	Pneumopathie droite	SAU puis médecine interne	
0099242344	Pneumopathie bilatérale, à CG+	SAU puis immunologie clinique	
99245067	Pneumopathie aigue communautaire à pneumocoque	SAU	
99260099	Pneumopathie	SAU	
99266149	Pneumopathie hypoxémiante sur terrain BPCO	SAU	

NIP	Diagnostic	Services de séjour	Mention prise d'AINS dans le CRH
99268288	Pneumopathie droite hypoxémiante communautaire	SAU	
99271077	Pneumopathie bilatérale	USIP	
0099272894	Pneumopathie de la base droite	SAU	
99273620	Autre diagnostic		
99275136	Pneumopathie gauche d'inhalation	SAU	
99275772	Syndrome de défaillance multiviscérale lié à un choc septique sur une pneumonie à Pneumocoque	Pneumologie	
0099276553	Pleuropneumopathie gauche sévère avec hypoxémie	SAU	
99277913	Autre diagnostic		
0099280738	Pneumopathie en base droite	SAU	
99282974	Autre diagnostic		
99284997	Pneumopathie postérobasale	SAU	
0099313510	Pneumopathie base gauche	Médecine interne puis SAU	
99314481	Autre diagnostic		
99316981	Pneumopathie aiguë communautaire	Pneumologie	
99321540	Pneumopathie droite	SAU	
99321965	Pneumopathie infectieuse	SAU	
0099324664	Pneumopathie franche lobaire aigue droite	SAU	
99324794	Pneumopathie aigue communautaire hypoxémiante	SAU	
0099325324	Autre diagnostic		
99331325	Autre diagnostic		
99333066	Autre diagnostic		
99333327	Pneumopathie droite	USIP	
99334536	Autre diagnostic		
0099335677	Pneumopathie basale droite	SAU puis Médecine interne	
0099336516	Pneumopathie aiguë infectieuse hypoxémiante à Légionnelle	SAU puis Réanimation médicale	
99338013	Pleurésie purulente aggravée en choc septique	USIP	
99338547	Pneumopathie droite	SAU	
0099339066	Pneumopathie en base droite	SAU	
99340815	Foyer de dilatation des bronches à <i>Haemophilus</i> influenzae non secréteur de pénicinillase	Pneumologie	
99342164	Pneumopathie hypoxémiante	SAU	
99343775	Pneumopathie lobaire inférieure droite	SAU	
99347588	Pneumopathie basale droite	SAU	

NIP	Diagnostic	Services de séjour	Mention prise d'AINS dans le CRH
0099350975	Pneumopathie infectieuse hypoxémiante du lobe inférieur droit	SAU	
99353606	Pneumopathie aigue communautaire de la base gauche hypoxémiante	SAU	
0099353635	Autre diagnostic		
0099353751	Pneumopathie hypoxémiante	SAU	
99355080	Pneumopathie de la base droite	SAU	
99360751	Pneumopathie aigue communautaire chez un patient VIH	SAU	
99361499	Pneumopathie gauche chez un patient sans domicile fixe	SAU	
99364650	Autre diagnostic		
0099368651	Pneumopathie aigue communautaire du lobe supérieur droit, hypoxémiante	SAU	
0099369312	Pneumopathie atypique basale droite	SAU	
0099372002	Surinfection bronchique	SAU	
99372200	Pleurésie purulente droite à <i>Fusobactérium spp</i> et <i>Streptococcus constellatus</i>	USIP	
0099372200	Pleuro-pneumopathie droite chez une patiente aux antécédents de pleurésie droite	SAU puis médecine interne	
0099372227	Pneumopathie hypoxémiante bilatérale	SAU	
99377209	Pneumopathie de la base droite	SAU	
99377563	Autre diagnostic		
0099379314	Pneumopathie à pyocyanique	Pneumologie	
0099385802	Pneumopathie à pneumocoque compliquée d'une détresse respiratoire	USIP	
0099387130	Autre diagnostic		
0099393882	pneumopathie droite	SAU	
0099395485	Pneumopathie en base droite	SAU	
0099396844	Bronchopneumopathie à pneumocoque	Médecine interne	
0099397254	Pneumopathie franche lobaire aigue supérieure droite	SAU	
0099402212	Pneumopathie bronchio-alvéolaire	SAU	
0099402676	Probable pneumopathie basale droite	SAU	
99412203	Autre diagnostic		
0099421046	Pneumopathie aiguë infectieuse communautaire à <i>H. influenzae</i> sauvage suivie d'une décompensation de BPCO	USIP puis Pneumologie	
0099422345	Abcès pulmonaire de la base gauche avec réaction pleurale	Pneumologie	

NIP	Diagnostic	Services de séjour	Mention prise d'AINS dans le CRH
0099424701	Pneumopathie gauche	SAU	
0099433007	Pneumocystose pulmonaire et pneumopathie à streptocoque chez un patient VIH stade SIDA	USIP	
0099434168	Pneumopathie due à <i>pseudomonas</i>	Pneumologie	
0099438908	Pneumopathie aigue communautaire à pneumocoque	Pneumologie	
0099440278	Pneumopathie à <i>pseudomonas</i>	SAU	
0099443947	Pneumopathie	SAU	
0099449748	Choc septique sur pneumopathie de la base droite à <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Réanimation médicale	
0099455979	Pneumopathie aigue	SAU	
0099456345	Pleuro-pneumopathie à haemophilus influenzae	SAU puis Pneumologie	
0099457944	Autre diagnostic		
0099458746	Autre diagnostic		
0099459008	Pneumopathie interstitielle diffuse	Pneumologie	
0099459454	Pneumopathie d'inhalation	SAU	
0099459927	Pneumonie base gauche à BG- chez une patiente immunodéprimée pour greffe rénale	SAU	
0099462033	Autre diagnostic		
99463939	Pneumonie franche lobaire aigue hypoxémiante communautaire du lobe supérieur droit	SAU puis Médecine interne	
0099465448	Autre diagnostic		
0099467397	Pneumopathie de la base gauche hypoxémiante, sans signe de gravité	SAU	
0099470130	Condensation pulmonaire du lobe inférieur droit avec pleurésie droite en regard	Pneumologie	
0099475929	Exacerbation de BPCO secondaire à une surinfection non documentée	Pneumologie	
0099476351	Pneumopathie infectieuse du lobe inférieur gauche	Pneumologie	
0099476650	Pneumopathie aigue communautaire	SAU	
0099486679	Détresse respiratoire et sepsis sévère sur pneumopathie infectieuse aiguë, à Pneumocoque	USIP	
0099489349	Détresse respiratoire aiguë sur pneumopathie du lobe supérieur gauche dans un contexte de neutropénie fébrile	USIP	
0099489613	Autre diagnostic		
0099498896	Pneumopathie à <i>klebsiella pneumoniae</i> BLSE	Réanimation chirurgicale puis USIP	
0099500051	Pneumopathie franche lobaire aigue	SAU puis RAD	

NIP	Diagnostic	Services de séjour	Mention prise d'AINS dans le CRH
0099501141	Primo colonisation à <i>pseudomonasaeruginosa</i>	Pneumologie	
0099505322	Pneumopathie à <i>Haemophilus influenzae</i> chez une patiente suivie pour une sarcoïdose multi- systémique	SAU puis pneumologie	
0099506035	Pneumopathie base droite compliquée d'une décompensation cardiaque gauche modérée	SAU puis médecine interne	
0099508738	Suspicion de pneumopathie d'inhalation	SAU seulement	
0099523490	Autre diagnostic		
0099525861	Bronchopathie fébrile sans foyer systématisé	SAU puis RAD	
0099528635	Autre diagnostic		
0099533541	Pneumopathie aiguë infectieuse communautaire	USIP puis Pneumologie	
0099536525	Pneumopathie d'inhalation	SAU puis gériatrie	
0099539880	Pneumopathie de base droite	SAU puis gériatrie	
0099545780	Pleuro-pneumopathie gauche probablement d'origine tuberculeuse	SAU	
0099546065	Pneumopathie	SAU	
0099546872	Pneumopathie de la base gauche	SAU	
0099563131	Syndrome de détresse respiratoire aiguë sévère sur pneumopathie à <i>Haemophilus influenzae</i>	Réanimation chirurgicale	
0099568273	Dyspnée pulmonaire	SAU puis RAD	
0099568640	Pleuro-pneumopathie droite chez un patient VIH	SAU puis RAD	
0099572059	Pneumopathie du lobe supérieur droit à Pseudomonas et Escherichia Coli	Pneumologie	
0099573862	Pneumopathie communautaire systématisée au lobe inférieur droit	SAU	
0099583297	Autre diagnostic		
0099583326	Suspicion de pneumopathie infectieuse	SAU puis transfert	
0099585604	Pneumopathie gauche non hypoxémiante	SAU puis Gériatrie	
0099587183	Pleuro-pneumopathie droite	SAU puis RAD	
0099588647	Pneumopathie aigue bilatérale avec doute sur un "laché de ballons"	SAU puis pneumologie	
0099593095	Pneumopathie basale droite récidivante au bout de 2 mois	SAU puis médecine interne	
0099602045	Pneumopathie droite	SAU puis médecine interne	
0099603129	Pneumopathie (basale droite) communautaire à <i>H. Influenzae</i>	Pneumologie	
0099604054	Pneumopathie droite	SAU puis gériatrie	
0099608378	Surinfection dilatation des bronches	Pneumologie	
0099612818	Pneumopathie lobaire inférieure droite à Staphylococcus Aureus meti-S	pneumologie	

NIP	Diagnostic	Services de séjour	Mention prise d'AINS dans le CRH
0099616055	Décompensation cardiaque sur une pneumopathie gauche	SAU puis gériatrie	
0099616932	PAC à pyocyanique et <i>staphylococus aureus</i> et décompensation cardiaque	USIC puis pneumologie	
0099619166	Pleuropneumopathie probable	SAU puis médecine interne	
0099619409	Autre diagnostic		
0099622117	Surinfection à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dans le cadre d'une BPCO gold IV oxygéno-dépendante	Pneumologie	
0099627164	Infarctus pulmonaire	SAU	
0099636142	Autre diagnostic		
0099638365	Pneumopathie de la base gauche à pneumocoque et Ha <i>emophilus influenzae</i>	SAU puis médecine interne	
0099638416	Pneumopathie de la base droite sans signe de	SAU puis chirurgie	
0077000110	gravité	thoracique	
0099643243	Pneumonie avec pleurésie parapneumonique	SAU puis pneumologie	
0099651755	Pneumopathie basale gauche	SAU puis RAD	
0099658156	Autre diagnostic		
0099697529	Décompensation respiratoire aiguë sur pneumopathie du lobe supérieur gauche	USIP	
0099698442	Pneumopathie du lobe inférieur gauche	USIP puis pneumologie	
0099698902	Pneumopathie	USIP	
0099699003	Pneumopathie a <i>pseudomonas</i>	Pneumologie	
0099700227	Pleuropneumopathie hypoxémiante	SAU puis RAD	
0099700287	Pneumopathie infectieuse à <i>Pseudomonas</i> aeruginosa	USIP	
0099707958	Pneumopathie bilatérale	SAU puis médecine interne	
0099707958	Pneumopathie bilatérale	SAU puis médecine interne	
0099710382	Autre diagnostic		
0099713132	Pneumopathie d'inhalation post-chute	SAU puis médecine interne	
0099716960	Pneumonie à VZV	Pneumologie	
0099717576	Autre diagnostic		
0100007472	Sepsis sévère sur pleuropneumopathie droite à $\it E$	USIP puis pneumo	+
0100011540	Décompensation d'une BPCO sur pneumopathie hypoxémiante aigue communautaire	SAU puis médecine interne	
0100014978	Pneumopathie à entérobactérie aérogènes	ORL puis pneumologie	
0100016800	Arrêt cardio-respiratoire sur pneumothorax complet dans le cadre d'une pneumopathie infectieuse non documentée hypoxémiante	USIP puis pneumologie	

NIP	Diagnostic	Services de séjour	Mention prise d'AINS dans le CRH
0201003406	Détresse respiratoire aigüe avec acidose hypercapnique secondaire à une pneumopathie aigue communautaire non documentée et une AC/ FA rapide	USIC puis pneumo	
0201006458	Probable pneumopathie hypoxémiante a germes atypiques	SAU puis transfert	
0201016201	Pneumopathie d'inhalation droite	SAU	
0201018083	Pneumopathie du lobe inférieur droit	SAU puis pneumologie	
0201018402	Détresse respiratoire aiguë chez transplantée bi- pulmonaire pour une mucoviscidose, attribuée à un rejet aigu grave (cellulaire + humoral) dans un contexte de sous-dosage en Prograf et de pneumopathie aiguë infectieuse à Staphylocoque doré	USIP	
0201019807	Décompensation respiratoire sur IRC mixte liée à une pneumopathie de la base droite non documentée	USIP	
0201020748	Pleuro-pneumopathie basale droite	Pneumologie	
0201020940	Surinfection bronchique d'évolution favorable dans le cadre d'une dilatation de bronches	Pneumologie	
0201027169	Pneumopathie aiguë communautaire du lobe moyen	SAU puis médecine interne	
0201030505	Pneumopathie basale gauche à <i>E. coli</i> BLSE	SAU puis pneumologie	
0201030603	Pneumopathie base gauche associée à une décompensation cardiaque	SAU puis transfert	
0201033900	Pneumopathie bilatérale	SAU puis médecine interne	
0201034248	Probable pneumopathie gauche	SAU puis médecine interne	
0201037101	Pneumopathie postopératoire à <i>Haemophilus</i> influenzae	USIP	
0201043202	Autre diagnostic		
0201044566	Pneumopathie communautaire hypoxémiante non documentée	USIP puis pneumologie	
0201049063	Choc septique d'étiologie urinaire, pneumopathie	USIP	
0302056843	Probable pneumopathie droite chez patiente avec DDB post tuberculose	SAU puis médecine interne	
0302058399	Surinfection de DDB à pyocyanique	Pneumologie	
0302060004	Pneumopathie infectieuse à <i>Pseudomonas</i> aeruginosa et à <i>Proteus mirabilis</i>	Pneumologie	

NIP	Diagnostic	Services de séjour	Mention prise d'AINS dans le CRH
	Pneumopathie aigue communautaire gauche		
0302060327	sans signes de gravité associée à des crachats	USIP	
	hémoptoiques		
0302061437	Pneumopathie basale droite	SAU puis RAD	
0302067687	Pneumopathie bilatérale hypoxémiante	USIP	
0302069598	Pneumopathie de la base gauche	SAU puis RAD	
0302074428	Pneumopathie à <i>Klebsiella Pneumoniae</i>	SAU puis médecine interne	
0302075693	Pleuropneumopathie avec pleurésie purulente drainée	SAU puis médecine interne/USIP	
0302075886	Pneumopathie	SAU puis transfert	
0302077826	Pneumopathie para hilaire droite	SAU puis gériatrie	
0302079615	Pneumopathie aigue communautaire sans germe retrouvé	SAU puis pneumologie	
0302086181	Pathologie infectieuse à répétition sur une BPCO sévère à <i>pseudomonas</i>	pneumologie	
0302089844	Pneumopathie aigue de la base droite	SAU	
0302094502	Autre diagnostic		
0302095499	Décompensation cardiaque sur pneumopathie infectieuse trainante à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	SAU puis cardiologie	
0302097090	Sepsis sur pneumopathie	SAU	
0302097394	Pneumopathie droite	SAU	
0302097527	pleuro PNP G avec insuffisance rénale (fonctionnelle) et passage en ACFA	SAU puis medecine interne	
0302111587	Pneumopathie gauche	SAU puis Med interne	
0403117099	pneumopathie de la base gauche non hypoxémiante	SAU	
0403120058	Autre diagnostic		
0403120614	Pneumopathie en base droite	SAU puis pneumo	
0403123092	Pneumopathie	pneumologie	
0403123511	Autre diagnostic		
0403123940	pneumopathie infectieuse hypoxémiante	USIP	
0403130450	Pneumopathie en base gauche hypoxémiante	SAU puis RAD	
0403130779	Autre diagnostic		
0403132890	Autre diagnostic		
0403133470	Surinfection bronchique à <i>Pseudomonas</i> aeruginosa BLSE	SAU puis médecine interne	
0403153942	Surinfection de DDB à Pyocyanique	Pneumologie	
0403165275	Décompensation de BPCO sur une pneumonie à pyocyanique et à <i>E. Coli</i>	USIP puis pneumo	

NIP	Diagnostic	Services de séjour	Mention prise d'AINS dans le CRH
0403169399	Pneumopathie aigue communautaire basale gauche	USIP puis pneumo	
0403169650	Pneumopathie aigue communautaire non grave	SAU puis medecine interne	
0403169900	Autre diagnostic		
0403170950	Pneumopathie bilatérale radiologique	SAU puis médecine interne	
0403173744	Pneumopathie de la base droite légèrement hypoxémiante	SAU puis gériatrie	
0504180175	décompensation cardiaque sur pneumopathie	SAU	
0504182453	Probable pneumopathie d'inhalation associée	SAU puis médecine interne	
0504186665	Probable pneumopathie d'inhalation	SAU puis RAD	
0504186828	Choc septique sur probable pneumopathie d'inhalation	Pneumologie	
0504188920	Pleurésie droite	Pneumologie	
0504189211	Autre diagnostic		
0504201545	Pneumopathie basale droite	SAU puis médecine interne	
0504208175	Pneumopathie de base droite	SAU puis médecine interne	
0504209593	Bronchite	SAU	
0504215139	Pleuro-pneumopathie droite.	SAU	
0504216582	Pneumopathie droite légèrement hypoxémiante sans signes de gravité	SAU puis transfert	
0504222347	Autre diagnostic		
0504223680	Pneumopathie de la base droite suite à sepsis	SAU puis médecine interne	
0504226396	Autre diagnostic		
0504230397	Pneumopathie franche lobaire aigue gauche à pneumocoque	SAU puis réanimation médicale	
0605234621	Décompensation asthmatique sur surinfection bronchique dans un contexte de reprise récente du tabagisme	USIP	
0605239078	Autre diagnostic		
0605239432	Sepsis à point de départ urinaire/pulmonaire	SAU	
0605240573	pneumopathie d'inhalation bilatérale hypoxémiante	SAU	
0605241268	Décompensation cardiaque associée à une détresse respiratoire aigüe sur coma hypercapnique chez un patient ayant une pneumopathie infiltrative diffuse	Pneumologie	
0605247074	Pneumopathie lobe supérieur et base droite compliquée d'une décompensation cardiaque globale	SAU	
0605248059	Pneumopathie gauche	SAU	

NIP	Diagnostic	Services de séjour	Mention prise d'AINS dans le CRH
0605249653	Pneumopathie basale gauche aigue communautaire	Pneumologie	
0605250180	pneumopathie inhalation avec troubles conscience	SAU	
0605255237	Sepsis sur pneumopathie gauche hypoxémiante	SAU	
0605255881	pneumopathie basale droite hypoxemiante	SAU puis pneumologie	
0605256628	Probable pneumopathie aigue communautaire sans signe de gravité	SAU puis médecine interne	
0605257320	Pneumopathie hypoxémiante à pneumocoque	SAU puis medecine interne	
0605258264	Pneumopathie base droite	SAU puis médecine interne	
0605271234	Surinfection bronchique dans un contexte de carcinome épidermoïde	SAU puis Pneumologie	
0605272201	Décompensation de BPCO sur pneumonie communautaire du lobe inférieur gauche	SAU puis médecine interne	
0605273616	Pneumopathie à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> compliquée d'un épanchement pleural para- pneumonique	USIP et immunologie clinique	
0605275845	Pneumopathie gauche	SAU puis médecine interne	
0605278512	Broncho-pneumopathie	Pneumologie	
0605280566	Pneumopathie aigue communautaire non documentée	Pneumologie	
0605281094	Pneumonie interstitielle diffuse	Pneumologie	
0605287131	Pneumopathie aigue communautaire	SAU	
0605289055	Pleuropneumopathie droite	SAU puis pneumologie	
0605289603	Autre diagnostic		
0706294508	Pneumopathie aiguë communautaire	Médecine vasculaire puis pneumologie	
0706298421	Autre diagnostic		
0706299336	Pneumopathie gauche avec passage en FA	SAU puis cardiologie	
0706302649	Pneumopathie aigue communautaire de base gauche hypoxémiante avec insuffisance rénale aigue fonctionnelle	SAU puis pneumologie	
0706303376	Décompensation de BPCO avec acidose ventilatoire sur pneumonie.	USIP	
0706303807	Pneumopathie droite sans signe de gravité	SAU puis RAD	
0706306582	Pneumopathie de la base droite	SAU puis médecine interne	
0706308854	Autre diagnostic		
0706311561	Pneumopathie à pneumocoque basale gauche	SAU puis transfert	
0706315901	Décompensation BPCO avec surinfection bronchique +/- pneumopathie	SAU puis RAD	

NIP	Diagnostic	Services de séjour	Mention prise d'AINS dans le CRH
0706317243	Sepsis sur pneumopathie initialement hypoxémiante	SAU puis oncologie	
0706318150	Pneumopathie d'inhalation chez une patiente démente	SAU puis transfert	
0706326483	Pneumopathie de la base droite	SAU	
0706328579	pneumopathie bilatérale hypoxémiante dans un probable contexte d'inhalation suite à une chute	USIP puis décès	
0706331435	Pneumopathie à pyocyanique et SARM chez un patient de 22 ans transplanté bipulmonaire	Pneumologie	
0706334647	Pneumopathie en base gauche hypoxémiante	SAU puis transfert	
0706334820	Pneumopathie droite probable	SAU	
0706337819	Pneumopathie d'inhalation gauche sur trouble de la déglutition sévère	SAU puis UHCD	
0706339509	Autre diagnostic		
0706341231	Autre diagnostic		
0706341280	Autre diagnostic		
0706343360	Pneumopathie du lobe inférieur droit	Pneumologie	
0706344851	Pneumopathie base droite	SAU puis gériatrie	
0706345271	Pneumopathie d'inhalation sur pneumopathie base droite chez un patient avec un Alzheimer sévère	SAU puis transfert	
0706345296	Autre diagnostic		
0706345794	Détresse respiratoire dans un contexte de pneumopathie à <i>P. aeruginosa</i> et d'hémoptysie de moyenne abondance chez un patient atteint d'une mucoviscidose	Puis réa CCV	
0807346680	Autre diagnostic		
0807347647	Décompensation de BPCO liée à une pneumopathie à pneumocoque	Pneumologie	
0807348364	Pleuro-pneumopathie aigue communautaire	Pneumologie	
0807349955	Décompensation de BPCO stade III non suivie sur probable surinfection bronchique traitée	USIP puis pneumologie	
0908049831	Pleuro-pneumopathie basale droite	Pneumologie	+
1312004434	Pleuropneumopathie	Pneumologie	+
1312007042	sepsis sévère sur pneumopathie aigue communautaire droite à pneumocoque	Pneumologie	+
1312019764	Pleuro-pneumopathie gauche communautaire	USIP	+
1312031426	Pleuropneumopatie gauche hypoxémiante	USIP	+
0807351151	probable pneumopathie base droite	SAU	

NIP	Diagnostic	Services de séjour	Mention prise d'AINS dans le CRH
0807355023	Pneumopathie gauche d'évolution favorable avec altération de l'état général récent	SAU puis transfert	
0807355096	Autre diagnostic		

USIC : Unité de soins intensifs de cardiologie ; BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive ; IRA : insuffisance rénale aigüe ; CG+ : cocci gram positif ; ID : immunodéprimé ; SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise ; RAD : retour à domicile ; BG- : bacille gram négatif ; AC/FA : arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire ; DDB : dilatation des bronches ; CCV : chirurgie cardio-vasculaire ; CRH : compte-rendu d'hospitalisation ; UHCD : unité d'hospitalisation de courte durée

Faculté de Pharmacie, Université Joseph Fourier Grenoble I.



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :



D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.



D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.



De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.



Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».