

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE  
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

ANNEE 2015-N°106

**IMPACT DE LA PRISE D'ANTI INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS EN  
PRE-HOSPITALIER SUR LE RISQUE  
DE COMPLICATION PLEURO-PARENCHYMATEUSE AU COURS D'UNE  
PNEUMOPATHIE  
AIGUE COMMUNAUTAIRE.**

**THESE D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (DIPLOME D'ETAT)  
Spécialité Pneumologie**

Présentée et soutenue publiquement

Le Jeudi 17 Septembre 2015

Par

Mme Nathalie PLOUVIER

née le 05 Août 1987 à LOMME (59)

Président du Jury:

**Monsieur le Professeur Vincent JOUNIEAUX**

Juges:

**Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMIT**

**Monsieur le Professeur Pierre DUHAUT**

**Madame le Professeur Claire ANDREJAK**

Directeur de thèse:

**Monsieur le Docteur Damien BASILLE**

A mon Président du jury,

Monsieur le Professeur Vincent JOUNIEAUX

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Pneumologie)

Chef du Service de Pneumologie et réanimation respiratoire

Pôle “Coeur-Thorax-Vaisseaux”

*Vous me faites l'honneur de présider le jury de thèse.*

*Je vous exprime mes sincères remerciements, pour la qualité de la formation que vous m'avez apportée au long de mon internat, ainsi que pour votre dévouement et votre gentillesse.*

A mon Juge,

Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMIT

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Maladies infectieuses et tropicales)

Responsable du Service des Maladies infectieuses et tropicales

Pôle “Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie”

(D.R.I.M.E)

*Vous avez accepté de participer au jury de soutenance de ma thèse.*

*Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à ce travail.*

A mon Juge,

Monsieur le Professeur Pierre DUHAUT

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Médecine Interne)

Chef du Service de Médecine Interne et Maladie systémiques

Pôle “Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie”

(D.R.I.M.E)

*Vous me faites l'honneur de juger ce travail.*

*Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.*

A mon Juge,

Madame le Professeur Claire ANDREJAK

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Pneumologie)

*Merci Claire pour ton aide précieuse dans la réalisation de ce travail, ta disponibilité, ta bienveillance et ton amitié au cours de ces années d'internat.*

A mon Directeur de Thèse,

Monsieur le Docteur Damien BASILLE

Praticien-Hospitalier

(Pneumologie)

*Tu m'as fait l'immense plaisir de partager ce travail avec toi.*

*Tu m'as guidée dès le début de mon cursus.*

*Je te remercie pour ta patience et ton soutien.*

*A Youcef, Merci pour tout ce que tu m'as appris, je m'inspire chaque jour de ton entrain et de ta bonne humeur que tu propages autour de toi. Je garde en mémoire les situations particulières lors de tes consultations du mardi...*

*A Charles, je garde l'image de ton dynamisme et de ton humanité qui font de toi un exemple à suivre. Merci de m'avoir communiqué ton goût pour le sud!*

*A Julien, Je te remercie de m'avoir transmis ton goût pour la réanimation. Merci pour les moments partagés lors de l'apprentissage des Efx, ainsi que pour ta patience et ta gaieté exemplaires.*

*A mes chefs de pneumologie, Merci d'avoir partagé vos connaissances, et de m'avoir permis d'arriver jusqu'ici: Eline, Claire, Isabelle, Pierre-Alex, Rémi, Bénédicte, Géraldine, Estelle, Manue.*

*A Charlotte et Coraline, sans qui la "meilleure promo des pneumo" ne serait pas ce qu'elle est. J'espère qu'un jour on montera notre service... Merci pour ces quatre années inoubliables.*

*A tous mes co-internes, Merci pour tous ces jolis moments partagés ensemble: Camille, Florence, Vincent, Warda, Maxime, Fabian ou Tarkian, David, Ottilie, Cécile, Matthieu Drou Drou, Matthieu Devos, Flo Flo la mère, Lola, Mickaël, Jérôme, Alexis, Mélanie, JB, Ella, Romain, Fanny.*

*A Christophe Strassy, Loay du livre de la jungle, la princesse Gourguechonne, Jérôme, Xavier, Gaëlle, François, Dimitri, Justine, Anne, Ariane et à toute l'équipe de réanimation médicale, je n'oublierai pas ce semestre passé à vos côtés.*

*A ma famille,*

*A Charlotte, Merci pour 28 années d'intense complicité. Je suis chanceuse de t'avoir comme cousine.*

*A mes parents et grand-parents, qui m'ont toujours soutenue et permis d'arriver jusqu'ici.*

*A Laulau ma soeur adorée, tu m'as aidée à me construire et as toujours su me conseiller. Tu es pour moi un exemple. A Guitoune, à ta perspicacité et ton humour débordants. Merci d'être venus aujourd'hui.*

*A Thierry, tu as toujours été là pour moi.*

*A ma filleule adorée, la pétillante Carla.*

*A Benjamin et Léo, mes neveux débordants d'énergie.*

*A tous ceux qui ont rendu inoubliable mon séjour amiénois : Merci Déborah (à ta finger's perspicacité, notre lubie pour le tennis et nos folles soirées amiénoises...j'attend avec impatience la balade en yacht avec le capitaine), Alexis (à nos voyages où l' « on se satisfait d'un rien », à nos rituels du 1<sup>er</sup> semestre..), Thomas (à ta passion « argentinienne »), Sof et Geof, la Papaye (souvenirs de nos trails déjantés), Alexis et Marion, Julia, Florence, Chacha, Coco et Quentin pour ces instants passés, ces queue leu leu et sardines endiablées, sans oublier sébastien patoche... Merci pour votre précieuse et sincère amitié.*

*A tous mes amis Lillois, et je pense particulièrement à la « bande à Jimmy » : Merci Hélène, Anne, Mailys, Coco, Micha pour votre amitié sans limite, pour ces innombrables vacances, fou-rires, soirées passées ensemble... J'attend les prochains avec hâte..*

*A mes amis Montpellierains, la petite famille de St Eloi, ce semestre à vos côtés fut une séquence riche en expériences plus folles les unes que les autres... je garde en tête la traversée épique de l'étang de Bouzigues en pleine tempête de décembre.. Merci Stanou, Babar, Tinou, Mathou, Elliot, Taki, Guillaume, Bobo, Sarah, Bronia, François le Belge pour ces moments inoubliables.. et c'est pas fini !!*

*A Lucie et à notre amitié qui grandit depuis déjà tant d'années. A nos week-ends éclectiques !*

*A Audrey, ma meilleure amie, toi qui me comprend mieux que personne, je ne citerai pas nos nombreux souvenirs depuis les cours de tennis de Richebourg et la souvenirs au QG...Je ne serai pas la sans toi, Merci !*



## **Résumé**

### Introduction.

L'objectif de cette étude est de déterminer l'impact de la prise pré-hospitalière d'AINS sur la survenue de complications pleuro-parenchymateuses au cours d'une pneumopathie aigue communautaire.

### Matériels et Méthodes.

Les patients immunocompétents admis pour pneumopathie aigue communautaire au CHU d'Amiens entre février 2013 et février 2015 ont été sélectionnés. Le critère de jugement principal était la survenue d'une complication pleuro-parenchymateuse (abcès ou épanchement pleural para-pneumonique compliqué) selon la prise d'AINS en pré-hospitalier.

### Résultats.

Ont été inclus 224 patients, dont 43 (19,2%) ont présenté une pneumopathie compliquée. En pré-hospitalier, des AINS avaient été administrés chez 25 patients soit 11,2% des patients. Ces patients étaient plus jeunes ( $51 \pm 19$  vs  $67 \pm 16$  ans ;  $p=0,001$ ), présentaient moins de comorbidités (60% vs 25% ;  $p=0,001$ ), et avaient un délai plus long entre les premiers symptômes et l'instauration d'une antibiothérapie adéquate ( $6,1 \pm 7,6$  vs  $2,8 \pm 3,8$  jours ;  $p=0,001$ ). La prise d'AINS était associée à la survenue d'une complication pleuro-pulmonaire avec un OR à 2,68 (1,06-6,76) ;  $p=0,002$ . Il n'était pas observé de différence selon la prise d'AINS en terme de mortalité à J 30 (8% pour les exposés vs 9%), de défaillances viscérales, ni de drainage chirurgical ( $p>0,05$ ). Dans le sous-groupe sans complication immédiate ( $n=197$ ), la corrélation entre consommation d'AINS et complication était plus importante, avec un OR à 4,69 (1,45-15,18) ;  $p=0,010$ .

### Conclusion.

Notre étude apporte des arguments forts en faveur d'une relation causale entre la prise d'AINS à la phase aigue d'une pneumopathie aigue communautaire et la survenue de complications pleuro-parenchymateuses chez l'immunocompétent, en particulier chez les jeunes patients sans comorbidités.

### Mots-clés.

Pneumopathie aigue communautaire ; anti-inflammatoire non stéroïdien ; pleuropneumopathie ; épanchement pleural parapneumonique compliqué; abcès pulmonaire.

## **Summary**

### Objective.

The purpose of this study is to investigate whether exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) prior to hospital admission for patients suffering from community acquired pneumonia (CAP) is associated to the development of pleural complications or lung abscess.

### Study Design.

All consecutive non-immunocompromised patients with CAP, admitted to a university hospital, were included, between february 2013 and february 2015. The risk of pleuropulmonary complication was analyzed according to previous NSAIDs exposure.

### Results.

Of the 224 patients were included, 43 (19,2%) had developed a pleuropulmonary complication. A NSAIDs intake prior to admission was observed for 25 patients (11,2%), who were younger ( $51 \pm 19$  vs  $67 \pm 16$  years ;  $p=0,001$ ), had more frequently less comorbidities (60% vs 25% ;  $p=0,001$ ), had a longer duration between the first symptoms of CAP and the start of an adequate antibiotic therapy ( $6,1 \pm 7,6$  vs  $2,8 \pm 3,8$  days ;  $p=0,001$ ). The NSAIDs intake was independently associated with development of pleuroparenchymal complication : OR 2,68 (1,06-6,76) ;  $p=0,002$ . There was no difference according NSAIDs intake in terms of mortality on day 30 (8% vs 9%) ; organs failures or surgical drainage ( $p > 0,05$ ). In the subgroup without immediate complication ( $n=197$ ), the correlation between NSAID use and pleuroparenchymal complication was more important : OR à 4,69 (1,45-15,18) ;  $p=0,010$ .

### Conclusion.

Our findings suggest that NSAIDs, often taken by young and healthy patients, may worsen the course of CAP in non-immunocompromised patients with a delay adequate therapeutic approach and a higher rate of pleuropulmonary complications.

### Key words.

Community acquired pneumonia ; anti-inflammatory agents non-steroidal ; pleural empyema ; complicated parapneumonic pleural effusion ; lung abscess.

## Sommaire

- 1. Introduction** P13
- a. Définitions
  - b. Epidémiologie et Morbi-Mortalité.
  - c. Stratégie diagnostique.
    - i. *Clinique*
    - ii. *Microbiologique*
    - iii. *Radiologique*
  - d. Evaluation de la gravité des PAC.
  - e. Facteurs de risque de complication pleuro-parenchymateuse.
  - f. Les anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- 2. Matériels et Méthodes** P20
- a. Objectifs
    - i. *Objectif principal*
    - ii. *Objectifs secondaires*
  - b. Critères d'évaluation
    - i. *Principaux*
    - ii. *Secondaires*
  - c. Schéma de l'étude
  - d. Méthode de recueil des données et considération éthique
  - e. Critères d'éligibilité
    - i. *Critères d'inclusion*
    - ii. *Critères d'exclusion*
  - f. Recueil des données
    - i. *Méthode de recueil*
    - ii. *Variables recueillies*
    - iii. *Analyses statistiques*
- 3. Résultats** P27
- a. Population.
    - i. *Données épidémiologiques*
    - ii. *Traitements pré-hospitaliers*
      - 1. Caractéristiques de la population sous AINS.**
    - iii. *Pneumopathies compliquées.*

1. **Caractéristiques cliniques, biologiques et évolution.**
2. **Documentation bactériologique.**
3. **Evolution et prise en charge.**

- b. Critère de jugement principal : AINS et complications pleuro-pulmonaires.
- c. Critères de jugement secondaires : Conséquences des AINS.
  - i. *Mortalité*
  - ii. *Défaillances viscérales.*
  - iii. *Prise en charge*
- d. Analyse en sous-groupes.
  - i. *Sans complication immédiate.*
  - ii. *Corticothérapie inhalée*

#### **4. Discussion**

P40

- a. Critère de jugement principal : Relation AINS – Complications pleuroparenchymateuses.
- b. Caractéristiques des patients sous AINS.
- c. Morbi-Mortalité selon l'exposition aux AINS.
- d. Corticothérapie inhalée.
- e. Documentation microbiologique.
- f. Limites

#### **5. Conclusion**

P44

#### **Annexes**

P46

#### **Bibliographie**

P51

## 1. Introduction

### a. Définitions

La Pneumopathie Aiguë Communautaire (PAC) est une infection du parenchyme pulmonaire, provoquée par des agents infectieux bactériens ou viraux. Elle est dite communautaire si elle est acquise en milieu extrahospitalier ou si à l'hôpital elle survient avant la 48<sup>ème</sup> heure suivant l'admission.

### b. Epidémiologie et Morbi-Mortalité.

La fréquence de la PAC est estimée entre 400 et 600 000 cas/an en France. (1) En médecine de ville, 5% des patients souffrant d'atteinte respiratoire aigüe présentent une PAC, (2) et la fréquence s'élève à 10% chez ceux consultant aux urgences.(3)

C'est la 3<sup>ème</sup> cause de décès sur le plan mondial selon l'OMS et la 1<sup>ère</sup> cause de décès d'origine infectieuse. Le streptococcus pneumoniae en est le principal micro organisme responsable. (4)

La mortalité moyenne par pneumopathie est estimée à 15%, dont 5.1% pour les patients ambulatoires, 13.6% pour les hospitalisés et 36.5% pour les pneumopathies de réanimation. (5)

C'est également la première cause d'hospitalisation en réanimation. (6)

La morbi-mortalité est essentiellement liée aux formes compliquées regroupant les pleurésies para-pneumoniques compliquées (épanchements de moyenne à grande abondance, ou liquide trouble, ou présence de germe au direct et en culture ou un pH < à 7,2), les pleurésies purulentes ou empyèmes (épanchement purulent ou cloisonné), les abcès pulmonaires (suppuration collectée dans une cavité néo-formée, creusée dans le parenchyme par une infection aiguë non tuberculeuse), et les PAC associées à une défaillance uni ou multi-viscérale sévère.

Environ 20 à 40 % des patients présentant une PAC vont développer un épanchement pleural dont 5 à 10% un empyème. (7,8)

Ces patients ont une durée d'hospitalisation et un taux d'admission en soins intensifs plus élevés comparés aux patients non compliqués. (7)

Chez l'enfant, 0,6% vont développer un empyème.(9)

On constate par ailleurs une augmentation de l'incidence de ces complications : en effet, Grijalva et al rapportent un doublement du taux de patient hospitalisé pour un empyème entre 1996 et 2008, avec une augmentation des procédures invasives durant l'hospitalisation (drainage pleural, décorticage chirurgical, thoracocentèse et ventilation mécanique). (10) De même que Byington et al, dans une étude épidémiologique, retrouvent une augmentation de l'incidence annuelle de survenue d'empyèmes entre 1993 et 1999, de 1 à 5 cas pour 100 000 patients de moins de 19 ans.(11)

### c. Stratégie Diagnostique.

#### i. *Clinique*

Le diagnostic est parfois difficile et repose sur un faisceau d'arguments.

En effet des signes généraux à type d'hyperthermie, tachycardie ; des signes locaux : dyspnée ou polypnée, toux, expectorations purulentes, douleur latéro-thoracique, une matité ou un foyer auscultatoire nous orientent vers le diagnostic de pneumopathie.

#### ii. *Microbiologique*

Dans l'étude de Voirot et al, les PAC sont documentées dans 75% des cas. Les germes les plus habituellement isolés sont, par ordre décroissant : le pneumocoque (47%), la légionnelle (8%), et le pseudomonas aeruginosa (4,4%). Il n'est pas retrouvé de différence sur le plan microbiologique selon la prise ou non d'Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) ni la prise d'antibiotiques (ATB) avant l'admission.

L'analyse du liquide pleurale revient positive dans 12% des cas, et plus fréquemment chez les patients ayant pris des AINS.(12)

D'après la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF), dans le bilan d'une PAC chez les patients hospitalisés, les prélèvements recommandés sont :

- l'examen cyto bactériologique des crachats (ECBC); une aspiration bronchique (PTP) ou un lavage broncho-alvéolaire (LBA) lors de la fibroscopie bronchique.
- Les antigénuries légionnelle et pneumocoque, qui sont des tests immunochromatographiques rapides par détection d'antigène soluble urinaire

également réalisés en routine. Concernant le *Streptococcus pneumoniae*, leur sensibilité et spécificité sont respectivement de 90 et 80%, cependant la durée de positivité du test est longue, puisqu'à six semaines 50% sont encore positifs.

- Enfin, des hémocultures sont habituellement prélevées, à la recherche d'une septicémie associée. (13)

### *iii. Radiologique*

En l'absence d'évolution favorable de la PAC à 48 heures (en particulier la persistance d'une hyperthermie), la SPILF recommande la réalisation d'une imagerie thoracique, à la recherche d'une complication comme un épanchement pleural ou un abcès, ou d'argument pour une modification du diagnostic initialement présumé. (13)

#### d. Evaluation de la gravité des PAC.

Dès le diagnostic de PAC, il faut évaluer sa gravité, qui déterminera le lieu de prise en charge. La gravité est appréciée sur l'association de facteurs cliniques et de comorbidités. L'évaluation se trouve renforcée par le calcul de scores spécifiquement dédiés aux PAC : le score de Fine(14) (également appelé le PSI : Pneumonia Severity Index), le score CURB65 de la BTS (British Thoracic Society)(15) et ses dérivés (CURB et CRB65)(16), et celles de l'American Thoracic Society (ATS).(4) Toutefois, aucun de ces scores n'apparaît assez robuste pour guider avec suffisamment de fiabilité l'orientation clinique initiale.

Il a donc été recommandé de procéder en 2 étapes pour évaluer la gravité des patients :

- La première étape est de rechercher les conditions compromettant le succès de la prise en charge ambulatoire : les signes vitaux (instabilité hémodynamique, désaturation), la présence d'une comorbidité préexistante nécessitant l'hospitalisation, hypoxémie aiguë, problèmes d'ordre sociaux ou psychiatriques, l'incapacité à la prise d'un traitement per os.
- La seconde étape consiste à calculer le score PSI (cf Annexe 1). Le score de Fine (ou PSI), répartit les patients en 5 classes de probabilité croissante de mortalité (0% pour la classe I, jusque 30% pour la classe V). Ce score initialement prédictif de mortalité a

été secondairement validé pour identifier les patients pouvant relever d'une prise en charge ambulatoire. Les patients en classe I et II sont à traiter en ambulatoire, les patients de classe III à hospitaliser pour une courte durée, et les patients de la classe IV et V sont à hospitaliser d'emblée et éventuellement en réanimation. (Recommandation de grade A). L'appréciation clinique du médecin prime sur le score du PSI.(13,17)

Par ailleurs, les scores de sévérité des pneumonies sont basés sur la mortalité et non sur le risque de complications pleuro-parenchymateuses.

e. Facteurs de risque de complications pleuro-parenchymateuses.

Dans l'étude de Chalmers et al, les patients développant un épanchement pleural compliqué sont généralement plus jeunes, plus fébriles et présentent une douleur thoracique et des frissons. En analyse multivariée, seuls 7 critères sont associés à une complication pleurales : l'existence d'une hypo albuminémie < 30g/L, une CRP > 100mg/l, une thrombocytose, une hyponatrémie < 130mmol/l, une exogénose chronique ou la consommation de drogue injectable. La présence d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) apparaît au contraire comme un facteur protecteur. Ces critères ont permis de créer un score prédictif de complication pleuro pulmonaire, avec une sensibilité satisfaisante (87%) mais qui nécessite une validation indépendante. (18)

Dans l'étude de Falguera et al, les complications pleurales sont plus fréquentes lorsque des germes tels que le staphylocoque, le streptocoque, le pneumocoque et les anaérobies sont retrouvés. Sont également associées avec des complications pleuro-pulmonaires : un âge inférieur à 60 ans, l'éthylisme chronique, la présence d'une douleur pleurale, d'une tachycardie (fréquence cardiaque >100 bpm) et d'une hyperleucocytose (globules blancs supérieurs à 15 000/mm<sup>3</sup>). (7)

Dans l'étude de Grijalva et al, est observée une majoration de la survenue d'empyèmes à *Staphylococcus* (probablement en rapport avec l'émergence de souches résistantes), alors que l'incidence des empyèmes à *Streptococcus pneumoniae* paraît stable. (10)

Dans l'étude d'Ahmed, le germe le plus fréquemment isolé dans le liquide pleural de patients avec un empyème est le streptococcus du groupe milleri (50%).(19)



Dans l'étude pédiatrique de Byington et al, les facteurs de risque de survenue d'un empyème sont l'infection à *Streptococcus pneumoniae*, une prise d'AINS de type ibuprofène et une exposition récente au virus de la varicelle. (11)

f. Les AINS.

Enfin quelques études rapportent une association entre la prise d'AINS et la survenue d'une complication pleurale.

*i. Définition et mécanisme d'action*

Les AINS ont différentes actions : anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique. Leur action anti-inflammatoire est expliquée par l'inhibition des cyclooxygénases (COX).

Pour rappel, les macrophages alvéolaires et polynucléaires neutrophiles constituent la première ligne de défense contre l'invasion des pathogènes par des mécanismes de phagocytose et de lyse intracellulaire, et permettent donc d'éviter la dissémination systémique et le développement de défaillances d'organes. (20)

Ces macrophages et polynucléaires neutrophiles sont stimulés par les dérivés de l'acide arachidonique (prostaglandines, thromboxanes, leucotriènes, prostacycline et facteurs activateurs de plaquettes). (21)

Les COX, également appelées prostaglandines synthase, sont des enzymes catalysant la transformation de l'acide arachidonique en ses dérivés.

Les AINS interfèrent avec cette réponse en inhibant les COX, et donc réduiraient les défenses immunitaires face à l'agression des agents infectieux.

Cependant leurs effets restent controversés : certaines études montrent que l'administration d'AINS avant ou pendant une infection bactérienne réduit la migration et le recrutement des polynucléaires neutrophiles vers le poumon, une diminution de la clairance bactérienne, de la phagocytose et de la lyse bactérienne. D'autres études retrouvent par contre une augmentation de la phagocytose. (22,23)

.Les résultats en terme de mortalité sont également controversés.

De ce fait, les conséquences de l'inhibition de la COX par les AINS et donc de la production de prostaglandine et leucotriène durant une infection aigüe ne sont toujours pas bien connues et restent controversées.

Toutefois, des études cliniques observationnelles ont montré que les AINS, en limitant la réponse inflammatoire, pouvaient masquer l'existence d'une infection. Les conséquences seraient un retard diagnostique et donc un retard à l'instauration du traitement antibiotique.

### *ii. Population consommant des AINS.*

Les AINS sont de prescription courante en médecine générale et il existe par ailleurs une auto-médication relativement importante. Par ailleurs, la délivrance des AINS est facilitée, en libre accès, ce qui favorise leur consommation sans contrôle médical. Toutefois, le contexte de la prise d'AINS est souvent mal connu.

Ainsi, Raherison et al rapportent en 2003 une prescription de 46 à 72,5% d'AINS en cas d'infection respiratoire basse, sans que cela ne soit recommandé. (24)

### *iii. Conséquences infectieuses.*

#### **1. pleuro-pulmonaires**

Seulement deux études chez l'adulte se sont intéressées à l'impact de la prise d'AINS sur la survenue des complications pleuro-pulmonaires. Celle de Voiriot est une étude prospective qui traite de PAC admises en réanimation ; et celle de Messika : recueil rétrospectif de PAC à pneumocoque en réanimation.

Dans ces deux études, la prise d'AINS est le seul facteur associé avec des complications pleuro-pulmonaires (OR à 4 dans l'étude de Messika et 8 dans l'étude de Voiriot). (12,25)

En pédiatrie, trois études rapportaient une association entre la prise d'AINS et la survenue d'une complication pleurale ou d'un abcès pulmonaire. Les odds ratio retrouvés en cas de prise d'Ibuprofène dans les études de François, Byington et Elemraid et al sont respectivement de 2,57 ; 4,0 et 1,94. (11,26,27).

## **2. Autres sites infectieux.**

Des études récentes, chez adultes et enfants, supportent une association entre prise d'AINS et augmentation du risque d'infection. (28,29)

L'équipe de Legras, en 2009, ne retrouve pas, de différence de consommation d'AINS entre des patients en sepsis sévère ou choc septique comparativement à des patients contrôles en sepsis simple. (30)

Sur le plan ORL, l'équipe de Demeslay, constate une augmentation des complications des pharyngites (tels que phlegmons péri-amygdaliens, abcès para-pharyngés et cellulites cervicales) après la prise d'AINS. (31)

Par ailleurs, il est décrit des infections cutanées à type de fasciite nécrosante, surtout streptococciques, suivant l'utilisation d'AINS. (32,33)

## 2. Matériel et Méthodes.

### a. Objectifs.

#### *i. Objectif Principal :*

Etudier la proportion de pneumopathies aiguës communautaires présentant une complication pleuro-parenchymateuse selon la prise ou non d'un traitement par AINS en pré-hospitalier.

#### *ii. Objectifs Secondaires :*

Evaluer le taux de mortalité et de défaillances viscérales des pneumopathies aiguës communautaires, selon la prise ou non d'un traitement par AINS en pré-hospitalier. Ont également été étudiés: le recours à la chirurgie, l'impact des corticoïdes inhalés, ainsi que l'analyse du sous-groupe indemne de complications pleuro-parenchymateuses à l'admission hospitalière.

### b. Critères d'évaluation.

#### *i. Principaux :*

Le critère de jugement principal était un critère composite : la survenue d'une complication pleuro-parenchymateuse, définie par la présence d'au moins l'un des évènements suivants au cours de l'évolution de la pneumopathie :

- Présence d'un épanchement parapneumonique compliqué nécessitant une évacuation selon les critères de la British Thoracic Society :
  - Epanchement pleural cloisonné ;
  - Ou liquide trouble ou purulent ;
  - Ou présence de germes à l'examen direct ou à la culture ;
  - Ou pH < 7,2 ;
  - Ou épanchement pleural abondant nécessitant une évacuation.
- Présence d'un abcès pulmonaire ou d'une lésion excavée.

*ii. Secondaires :*

Le statut vital en intra-hospitalier et au 30ème jour après l'admission a été recueilli.

La présence d'une défaillance viscérale au cours de l'évolution a été étudiée:

- Insuffisance respiratoire aigue nécessitant de recourir à un support ventilatoire : ventilation mécanique non invasive ou ventilation mécanique invasive ou oxygénothérapie à très haut débit (optiflow®)
- Et/ou instabilité hémodynamique avec nécessité de recourir à des amines vasopressives
- Et/ou insuffisance rénale aiguë sévère (clairance < 30ml/min en l'absence d'insuffisance rénale chronique ou doublement du taux de créatinémie)
- Et/ou insuffisance hépatocellulaire aiguë (apparition, chez un sujet au foie antérieurement sain, d'une encéphalopathie associée à un ensemble de signes témoignant de la nécrose hépatocytaire : ictère, coagulopathie, troubles métaboliques)

c. Schéma de l'étude.

Il s'agissait d'une étude de cohorte historique et prospective observationnelle mono-centrique réalisée entre février 2013 et février 2015.

L'ensemble des patients hospitalisés dans les services d'intérêt (Services du CHU AMIENS site-SUD et service de Médecine interne au CHU AMIENS site Nord) présentant les critères diagnostic de pneumopathie aiguë communautaire en l'absence d'immunodépression étaient éligibles.

d. Méthode de recueil des données et considération éthique.

Les données des patients admis entre Février 2013 et Novembre 2013, dans le service de pneumologie et réanimation respiratoire du CHU d'AMIENS, étaient recueillies de manière rétrospective par retour au dossier médical du patient (l'ensemble des informations

nécessaires étant recherché et colligé dans ce dossier depuis Février 2013 suite à une adaptation des pratiques du service). Ces patients étaient identifiés par une interrogation de la base PMSI du CHU. Après vérification des critères d'inclusion, une lettre d'information leur avait été adressée pour leur expliquer les objectifs et les modalités de l'étude. Les coordonnées du responsable de l'étude leur étaient également fournies afin qu'il puisse s'opposer au recueil des données s'ils le souhaitaient. En cas d'opposition, les données des patients n'étaient pas collectées.

A partir de Décembre 2013, une information orale et écrite était réalisée auprès des patients éligibles au cours de leur hospitalisation. En l'absence d'opposition, les données étaient recueillies de manière prospective. Notre étude a reçu l'accord du CPP Nord-Ouest en décembre 2013.

e. Critères d'éligibilité.

i. *Critères d'inclusion*

Les critères d'inclusion étaient :

- Patients adulte (> 18 ans) présentant une pneumopathie aiguë communautaire définie par l'association d'un critère majeur, de 2 critères mineurs(34) et d'un critère temporel:
  - **Critères majeurs** : existence d'un foyer auscultatoire ou d'un foyer radiologique
  - **Critères mineurs** : une température < 35 °C ou > 38°C, la présence de frissons avec sueurs, l'existence d'une toux ou la modification récente d'une toux chronique, d'une dyspnée ou d'une gêne thoracique
  - **Critère temporel** : début en extrahospitalier ou dans les 48 premières heures suivant l'admission
- Patient nécessitant une hospitalisation : classe III, IV ou V du score PSI (cf Annexe 1) ou selon l'avis du clinicien ;
- Patient hospitalisé dans les services du CHU AMIENS site Sud ou dans le service de médecine Interne du CHU Amiens site Nord.

## *ii. Critères d'exclusion*

Les critères suivants ne permettaient pas l'inclusion des patients dans l'étude :

- Pneumopathie nosocomiale : Pneumopathie débutant plus de 48 heures après l'admission ;
- Patient immunodéprimé : VIH, traitement immunosuppresseur, chimiothérapie aplasante ;
- Corticothérapie > 20mg/j d'équivalent prednisone durant plus de 1 mois ;
- Refus du patient de participer à l'étude (ou refus de la personne de confiance pour les patients incapables de donner leur consentement. Ex : patient sédaté en réanimation)

## f. Recueil des données.

### *i. Méthode de recueil*

Pour l'ensemble des patients inclus, la surveillance et la prise en charge étaient réalisées selon les habitudes du service d'accueil : réévaluation clinique quotidienne par le médecin en charge du patient. Le rythme de la surveillance et les traitements réalisés étaient décidés par le clinicien en charge du patient.

Les données de l'interrogatoire, de l'examen clinique et du bilan paraclinique initial lors de l'admission étaient recueillies ainsi que l'évolution au cours de l'hospitalisation et le statut vital à 30 jours.

### *ii. Variables recueillies.*

#### **1. Liées au patient.**

Concernant le terrain, les données suivantes étaient notées :

- Le mode de vie (degré d'autonomie, vie en institution) ;
- le statut vaccinal ;
- l'intoxication alcoolo-tabagique ou toxicologique.
- Les comorbidités (pulmonaires ; cardiaques ; endocriniennes, neurologiques, rénales, néoplasies ; VIH ou maladies autoimmunes)
- Les traitements du patient, et particulièrement la prise:
  - d'AINS (date, type et posologie) ;
  - de corticostéroïdes per os ou inhalés ;
  - d'antibiotique.

L'antibiothérapie était considérée adaptée si elle était efficace sur le germe retrouvé ; ou, en l'absence de germe retrouvé, recommandée dans le traitement probabiliste d'une PAC.

- l'appareillage du patient (oxygénothérapie longue durée ou ventilation non invasive au domicile)

## **2. Cliniques**

Les critères cliniques recensés étaient :

- La date de début des symptômes
- Les constantes à l'arrivée du patient (température, poids, taille et IMC, tension artérielle systolique diastolique et moyenne) ;
- L'examen clinique : recherche de tirage, bronchospasme, foyer auscultatoire, épanchement pleural uni ou bilatéral, analyse de l'état bucco dentaire et de la capacité de déglutition.

## **3. Paracliniques**

### **a. Biologiques**

Les données biologiques prises en compte étaient :

- Fonction rénale avec clairance de la créatinine, urée, créatinine, ionogramme sanguin
- Bilan hépatique
- Numération formule sanguine et plaquettes
- Bilan inflammatoire : Procalcitonine et CRP
- Bilan nutritionnel : albumine et pré albumine
- Examen du liquide pleural : aspect macroscopique du liquide (citrin, séro hématique ou trouble/purulent), pH, LDH, albumine, nombre d'éléments.



## b. Bactériologiques.

Etaient relevés :

- Antigénuries légionnelle et pneumocoque ;
- Prélèvements respiratoires : ECBC, PTP ou LBA
- Prélèvements microbiologiques de la plèvre ;
- Hémocultures ;
- Sérologies légionnelle, mycoplasme et chlamydia ;
- Ecouvillonnage naso-pharyngé à la recherche du virus de la grippe.

## c. Radiologiques.

Les radiographies pulmonaires initiale et au cours de l'évolution étaient étudiées afin de rechercher un foyer uni ou bilatéral, un épanchement pleural libre ou enkysté et de quantifier son abondance.

Le scanner thoracique, lorsqu'il était réalisé, permettait de préciser le nombre de lobe atteints, l'existence ou non d'une condensation, d'une excavation, d'un épanchement pleural libre ou enkysté.

## 4. Prise en charge.

On notait le service d'hospitalisation (médecine ou réanimation) ; et les traitements délivrés : oxygénothérapie (bas débit ou haut débit par Optiflow®) ; ventilation non invasive ; intubation oro-trachéale et ventilation mécanique ; ponction, drainage ou chirurgie pleurale.

## 5. Evolution.

De plus, étaient répertoriées :

- la mortalité intra hospitalière
- les défaillances viscérales :
  - Hémodynamique : avec recours aux catécholamines ;
  - Rénale sévère :
    - doublement du taux de créatinine ou
    - clairance <30mL/min en l'absence d'insuffisance rénale chronique
  - Hépatique sévère :
    - apparition d'une encéphalopathie et signes de nécrose hépatocytaire : ictère, trouble de la coagulation ou métabolique.

- Respiratoire aigue : recours à la VNI, Optiflow® ou intubation oro-trachéale.

## 6. Devenir du patient

Enfin, le statut vital du patient à J30, la date de la sortie au domicile ainsi que la persistance d'une séquelle étaient recherchés.

### *iii. Analyses statistiques*

La proportion des pleurésies parapneumoniques est estimée entre 20 et 40% au cours des PAC. Cinq à 10% présentent un empyème. Nous estimons donc à 15%, la proportion de patients qui présenteront une complication pleuro-parenchymateuse (épanchement pleural parapneumonique compliqué nécessitant une évacuation, empyème ou abcès pulmonaire). En considérant un risque relatif de 2,5 et que 25% des patients auront reçu un traitement par AINS en pré-hospitalier (3 patients non exposés pour un patient exposé), 224 sujets sont nécessaires pour pouvoir rejeter l'hypothèse nulle d'absence d'association avec une puissance à 90% et un risque de première espèce de 5%.

Une analyse descriptive univariée de la population a été réalisée avec expression des variables quantitatives continues en moyenne, écart type et des variables catégorielles en fréquence et pourcentage. Pour répondre à l'objectif principal, une analyse comparative de la proportion de complication pleuro-parenchymateuse, selon que les patients aient ou non reçu un traitement par AINS, a été réalisée par un test exact de Fischer. Une analyse bivariée a été également réalisée pour les autres variables explicatives. L'analyse a été complétée par un modèle de régression logistique descendante pas-à-pas. Les variables présentant un p inférieur à 0,1 en analyse bivariée ont été testées dans le modèle (dans la limite d'une variable pour 10 évènements). Après ajustement sur les autres variables du modèle, un p inférieur à 0,05 a été considéré comme significatif. L'analyse a été réalisée à partir du logiciel SAS 9.3.

### 3. Résultats

#### a. Population

##### i. *Données épidémiologiques*

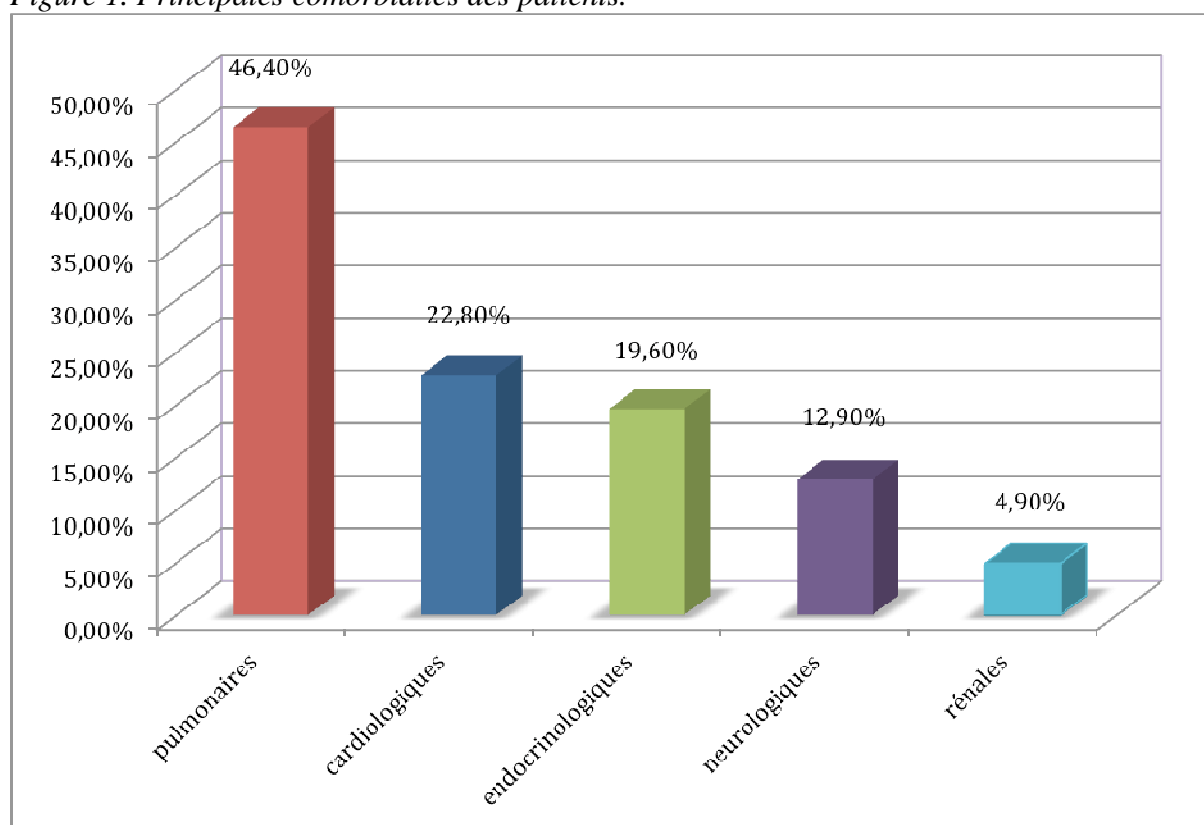
224 patients ayant une pneumopathie aigue communautaire ont été inclus entre février 2013 et février 2015, dont 71% d'hommes, avec une moyenne d'âge de 64,8 ans.

Seulement 29% des patients ne présentaient aucune comorbidité (score de Charlson =0).

Soixante-sept pourcent des patients étaient tabagiques, et 22,8% présentaient une intoxication éthylique chronique.

La proportion des patients de l'étude présentant des comorbidités est représentée dans la *Figure 1*.

*Figure 1. Principales comorbidités des patients.*



Durant cette étude, 67 patients ont été inclus de façon rétrospective, et 157 prospectivement. Ces patients étaient comparables, en particulier en terme de consommation d'AINS (8 soit 11,9% dans le groupe rétrospectif versus 17 soit 10,8% dans le groupe prospectif ;  $p=0,819$ ). Seule la proportion de patients avec un score de Charlson = 0 était significativement plus

importante dans le groupe inclus prospectivement : 33,8% (53 patients) vs 17,9% (12 patients) dans le groupe rétrospectif ; p=0,017. (Tableau 1)

*Tableau 1: Caractéristiques des patients ayant une PAC selon le mode de recueil des données: rétrospectif de février 2013 à novembre 2013, puis prospectif de décembre 2013 à février 2015.*

Caractéristiques	Tous patients (N=224)	Recueil rétrospectif (N=67)	Recueil prospectif (N=157)	P
Age < 60 (années)	85 (37.9)	23 (34.3)	62 (39.5)	0.548
Homme	158 (70.5)	51 (76.1)	107 (68.2)	0.265
Score de Charlson =0	65 (29)	12 (17.9)	53 (33.8)	0.017
Prise d'AINS	25 (11.2)	8 (11.9)	17 (10.8)	0.819
Alcool	51 (22.8)	16 (23.9)	35 (22.3)	0.862
Tabac	150 (67)	48 (71.6)	102 (65)	0.356
Durée des symptômes de pneumonie (jours)				
- Avant admission	5.1 ± 7.5 (0 – 70)	6.4 ± 11.1 (0 – 70)	4.5 ± 5.1 (0 – 24)	0.183
- Avant instauration d'une antibiothérapie adaptée	3.5 ± 4.9 (0 – 41)	4.2 ± 6.2 (0 – 41)	3.1 ± 4.3 (0 – 21)	0.150
Score PSI à l'admission	96 ± 34.2 (21 – 219)	103.2 ± 31.1 (32 – 173)	92.9 ± 35.1 (21 – 219)	0.31
Classe PSI				0.147
I	22 (9.8)	3 (4.5)	19 (12.1)	
II	32 (14.3)	6 (9)	26 (16.6)	
III	56 (25)	20 (29.9)	36 (22.9)	
IV	77 (34.4)	24 (35.8)	53 (33.8)	
V	37 (16.5)	14 (20.9)	23 (14.6)	
PAC compliquée	43 (19.2)	14 (20.9)	29 (18.5)	0.712
Admission en réanimation	79 (35.3)	24 (35.8)	55 (35)	1
Durée de séjours(jours)	17.1± 23.8 (2 – 295)	15.6 ± 12.5 (2 – 75)	17.8 ± 27.4 (2 – 295)	0.518
Mortalité	20 (8.9)	9 (13.4)	11 (7)	0.131
Dysfonction d'organes	87 (38.8)	29 (43.3)	58 (36.9)	0.374

## ii. Traitements pré-hospitaliers

Parmi les 224 patients inclus, 29% étaient sous traitement antipyrétique, 24,6% consommaient des corticostéroïdes inhalés, 11,2% des AINS, et 4,9% des corticoïdes per os.

Cinquante-six (soit 25%) des patients inclus avaient bénéficié en pré-hospitalier d'une antibiothérapie préalable, qui n'était adaptée que dans 76,8% des cas.

### 1. Caractéristiques de la population sous AINS.

Les patients exposés à la prise d'AINS étaient plus jeunes ( $51 \pm 19$  versus  $67 \pm 16$  ans) ;  $p=0,001$ ) et présentaient moins de comorbidités (score de Charlson =0 chez 60% de la population exposée versus 25% dans le groupe non exposé ;  $p=0,001$ ).

On constatait un délai plus long entre la survenue des symptômes et l'admission hospitalière dans le groupe exposé ( $10,4 \pm 10,4$  jours versus  $4,4$  jours  $\pm 6,7$  ;  $p=0,01$ ) ; ainsi qu'un délai plus long avant instauration d'un traitement antibiotique adapté ( $6,9 \pm 8,6$  jours versus  $3 \pm 4,1$  jours ;  $p=0,041$ ).

Le taux de complications pleurales était plus important dans le groupe exposé : 36% vs 17,1% ;  $p=0,032$ .

Le taux d'admission en réanimation, la durée de séjour, la dysfonction d'organes, le recours à la chirurgie, la mortalité ainsi que la consommation d'alcool et tabac étaient comparables entre les deux groupes ( $p>0,05$ ). (Tableau 2).

Tableau 2. Caractéristiques de la population selon la prise d' AINS.

Caractéristiques	Tous patients (N=224)	Groupe AINS (N=25)	Groupe Non-AINS (N=199)	P
Age (années)	$64.8 \pm 17.2$ (19-103)	$51.3 \pm 18.5$ (22 – 89)	$66.5 \pm 16.3$ (19 – 103)	0.001
Age < 60 ans	85 (37.9)	16 (64)	69 (34.7)	0.008
Homme	158 (70.5)	21 (84)	137 (68.8)	0.162
Score de Charlson =0	65 (29)	15 (60)	50 (25.1)	0.001
Durée des symptomes(jours)				
- avant admission	$5.1 \pm 7.5$ (0 – 70)	$10.4 \pm 10.4$ (0 – 43)	$4.4 \pm 6.7$ (0 – 70)	0.01
- avant antibiothérapie adaptée	$3.5 \pm 4.9$ (0 – 41)	$6.9 \pm 8.6$ (0 – 41)	$3 \pm 4.1$ (0 – 21)	0.041
Antibiothérapie adaptée avant admission	43 (19.2)	9 (36)	34 (17.1)	0.032
Complications pleuropulmonaires	43 (19.2)	9 (36)	34 (17.1)	0.032
Admission en réanimation	79 (35.3)	8 (32)	71 (35.7)	0.826
Durée de séjour (jours)	$17.1 \pm 23.8$ (2 – 295)	$17.6 \pm 16.4$ (2 – 72)	$17.1 \pm 24.7$ (2 – 295)	0.912
Mortalité	20 (8.9)	2 (8)	18 (9)	
Alcool	51 (22.8)	7 (28)	44 (22.1)	0.612
Tabac	150 (67)	16 (64)	134 (67.3)	0.822

### iii. Pneumopathies compliquées.

#### 1. Caractéristiques cliniques, biologiques et évolution.

Parmi les 224 pneumopathies incluses, 43 (19,2%) étaient compliquées.

Le terrain, les caractéristiques clinico-biologiques et l'évolution des patients sont décrits respectivement dans les *tableaux 3, 4 et 5*.

Les patients qui développaient des complications étaient, comparativement au groupe non compliqué, plus souvent consommateurs d'alcool (41,9% vs 18,2% ;  $p=0,002$ ) et de tabac (81,4% vs 63,5% ;  $p=0,03$ ). Ils présentaient une durée des symptômes avant admission plus longue ( $9,5 \pm 13,5$  vs  $4 \pm 4,6$  jours ;  $p=0,012$ ), ainsi qu'un délai avant instauration d'une antibiothérapie adaptée plus important ( $6,1 \pm 7,6$  vs  $2,8 \pm 3,8$  jours ;  $p=0,001$ ).

Dans le groupe des pneumopathies compliquées, la proportion de patients ayant pris des AINS en pré-hospitalier était plus importante que dans le groupe non compliqué (20,9% vs 8,8% ;  $p=0,032$ ). Ils étaient également plus souvent admis en réanimation (48,8% versus 32% ;  $p=0,05$ ).

De plus, chez ces patients la durée d'hospitalisation était plus longue :  $26,8 \pm 18,8$  jours vs  $14,9 \pm 24,4$  jours;  $p=0,003$ .

Les patients présentant une pneumopathie compliquée étaient également plus tachycardes ( $104,7 \pm 19,6$  vs  $95,4 \pm 17,6$  bpm;  $p=0,007$ ), présentaient plus souvent une thrombocytose ( $356 \pm 881$  vs  $262 \pm 566$  /mm<sup>3</sup>;  $p=0,002$ ) ainsi qu'une dénutrition plus marquée (Albumine à  $21,5 \pm 5,5$  vs  $28,6 \pm 6,36$  g/L ;  $p<0,001$ ). L'hyponatrémie était prédominante chez ces patients compliqués ( $133 \pm 5$  vs  $136,4 \pm 4,6$  mmol/L ;  $p=0,005$ ). La CRP était également plus élevée ( $205,5 \pm 111,1$  milligrammes/L vs  $162,5 \pm 128,7$  ;  $p=0,031$ ).

Par contre, il n'était pas observé entre ces deux groupes de différence significative en terme de sexe, poids (BMI), de scores de Charlson et PSI à l'admission, de température, de nombre de leucocytes ou polynucléaires neutrophiles, d'identification de germe, de mortalité ainsi que de défaillance d'organes ( $p>0,05$ ).

*Tableau 3: Terrain des patients atteints d'une PAC selon le caractère compliqué ou non*

Caractéristiques	Tous patients (N=224)	PAC compliquées (N=43)	PAC non compliquées (N=181)	P
Age < 60 (années)	85 (37.9)	21 (48.8)	64 (35.4)	0.102
Prise d'AINS	25 (11.2)	9 (20.9)	16 (8.8)	0.032
Alcool	51 (22.8)	18 (41.9)	33 (18.2)	0.002
Tabac	150 (67)	35 (81.4)	115 (63.5)	0.03
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.7 ± 6.7 (11.4 – 49.6)	24.1 ± 6.1 (14.7 – 39.5°)	26.1 ± 6.8 (11.4 – 49.6)	0.077
Hommes	158 (70.5)	32 (74.4)	126 (69.6)	0.582
Score de Charlson =0	65 (29)	17 (39.5)	48 (26.5)	0.096
Symptomatologie:				
Durée des symptômes de la pneumopathie				
- Avant admission	5.1 ± 7.5 (0 – 70)	9.5 ± 13.5 (0 – 70)	4 ± 4.6 (0 – 24)	0.012
- Avant l'antibiothérapie adaptée	3.5 ± 4.9 (0 – 41)	6.1 ± 7.6 (0 – 41)	2.8 ± 3.8 (0 – 21)	0.001

*Tableau 4. Caractéristiques clinico-biologiques des patients.*

Caractéristiques	Tous patients (N=224)	PAC compliquées (N=43)	PAC non compliquées (N=181)	P *
<b>Caractéristiques cliniques :</b>				
Score PSI à l'admission	96 ± 34.2 (21 – 219)	93.3 ± 33.9 (29 – 181)	96.6 ± 34.3 (21 – 219)	0.57
Classe PSI				
I	22 (9.8)	7 (16.3)	15 (8.3)	
II	32 (14.3)	4 (9.3)	28 (15.5)	
III	56 (25)	10 (23.3)	46 (25.4)	
IV	77 (34.4)	18 (41.9)	59 (32.6)	
V	37 (16.5)	4 (9.3)	33 (18.2)	
-Température (°C)	38+/-1,19[33,5-40,8]	37+/-1,10	38,1+/-1,20	0,063
-FC (bpm)	97,2+/-18,3[56-166]	104,7+/-19,6	95,4+/-17,6	0,007
<b>Caractéristiques biologiques:</b>				
-Leucocytes (/mm3)	14555+/-9123 [2400-86100]	18056+/-14116,7	13747+/-7342	0,061
-PNN (/mm3)	12230+/-7412 [2000-70500]	11810,3+/-7083,9	14051+/-8553,4	0,077
-Plaquettes (/mm3)	280250+/-139100[59000-846000]	356880,9+/-182713,9	262565,9+/-120829	0,002
-Albumine (g/L)	27,05+/-6,831[11-45]	21,5+/-5,5	28,6+/-6,36	<0,001
-Natrémie (mmol/L)	135+/-4,785[119-157]	133+/-5	136,4+/-4,6	0,005
-CRP (mg/L)	170,5+/-126,5[3-619]	205,5+/-111,1	162,5+/-128,7	0,031
<b>Caractéristiques Bactériologiques:</b>				
<i>Influenza Virus</i>	2 (0.9)	0 (0)	2 (1.1)	
<i>S.pneumoniae</i>	35 (15.6)	5 (11.6)	30 (16.6)	0.49
<i>H.influenzae</i>	13 (5.8)	2 (4.7)	11 (6.1)	
<i>SARM</i>	7 (3.1)	3 (7)	4 (2.2)	
<i>SAMS</i>	9 (4)	3 (7)	6 (3.3)	
<i>P.aeruginosa</i>	14 (6.3)	3 (7)	11 (6.1)	

*Tableau 5: Evolution des patients atteints d'une PAC selon le caractère compliqué ou non*

Caractéristiques	Tous patients (N=224)	PAC compliquées (N=43)	PAC non compliquées (N=181)	P
Mortalité	20 (8.9)	4 (9.3)	16 (8.8)	1
Admission en réanimation	79 (35.3)	21 (48.8)	58 (32)	0.05
Dysfonction d'organe	87 (38.8)	19 (44.2)	68 (37.6)	0.487
Durée de séjour (jours)	17.1± 23.8 (2 – 295)	26.8 ± 18.8 (5 – 94)	14.9 ± 24.4 (2 – 295)	0.003

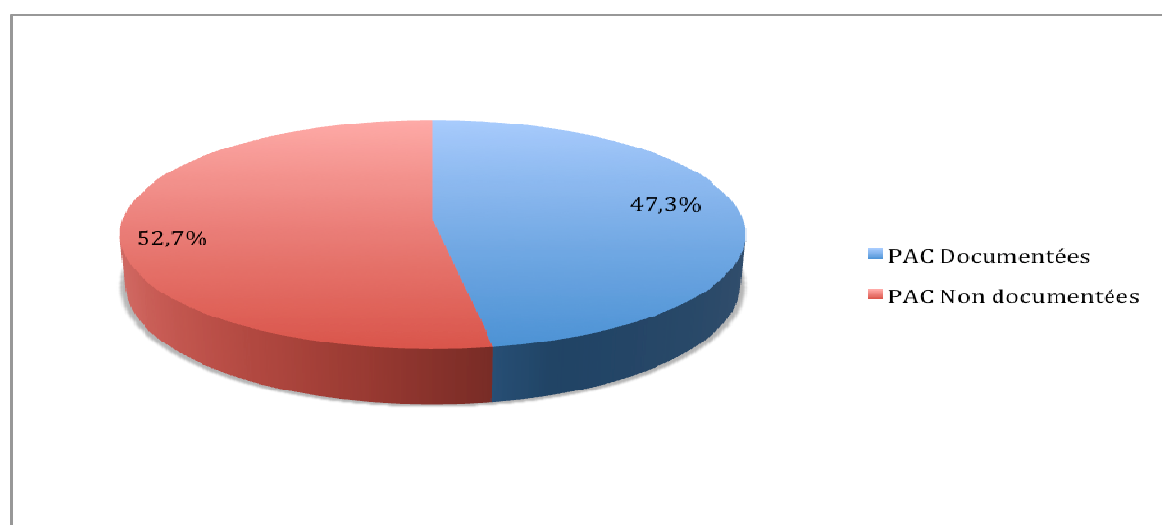


## 2. Documentation bactériologique.

Une documentation bactériologique était retrouvée chez 106 patients soit 47,3% de la population (*Figure 2*).

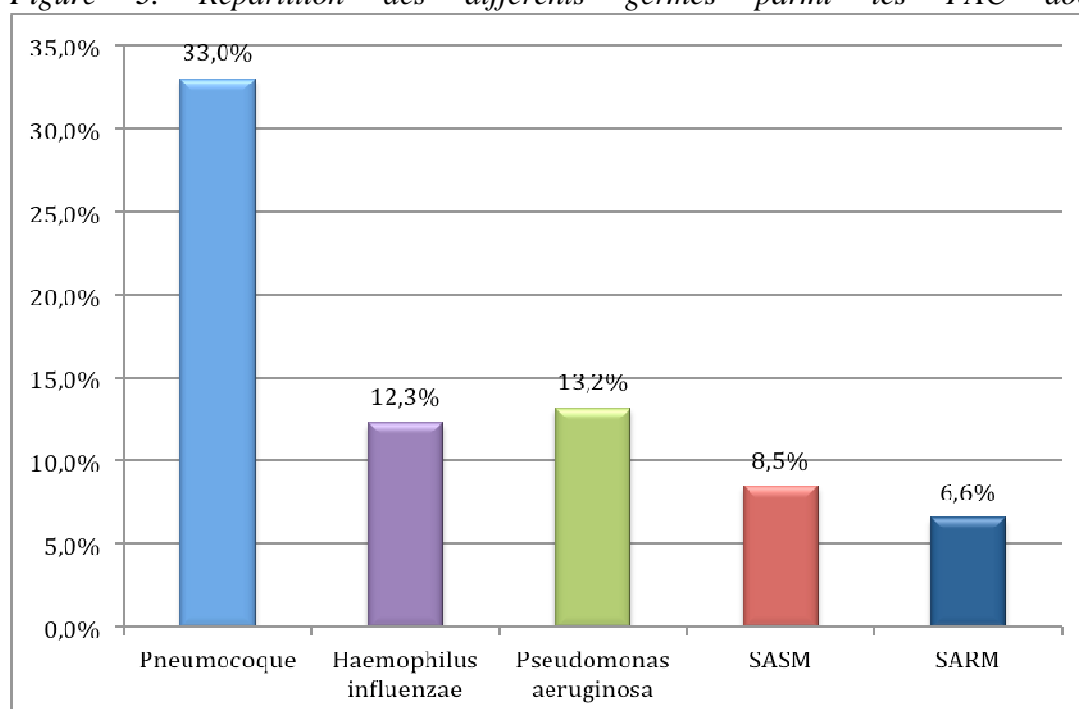
Les antigénuries pneumocoque et légionnelle étaient positives respectivement chez 13,6 et 2,2 % des patients. Parmi les prélèvements, 39,4% des prélèvements respiratoires étaient revenus positifs, 20% des prélèvements pleuraux et 9,7% des hémocultures.

*Figure 2. Proportion de PAC documentées ou non.*



La *figure 3* rend compte de la répartition des germes retrouvés dans les PAC documentées.

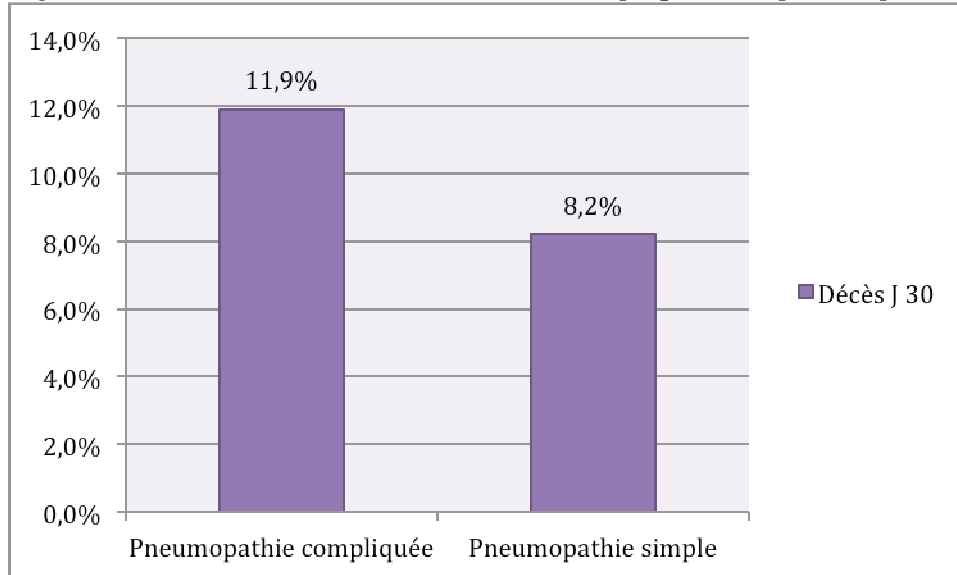
*Figure 3. Répartition des différents germes parmi les PAC documentées.*



### 3. Evolution et prise en charge.

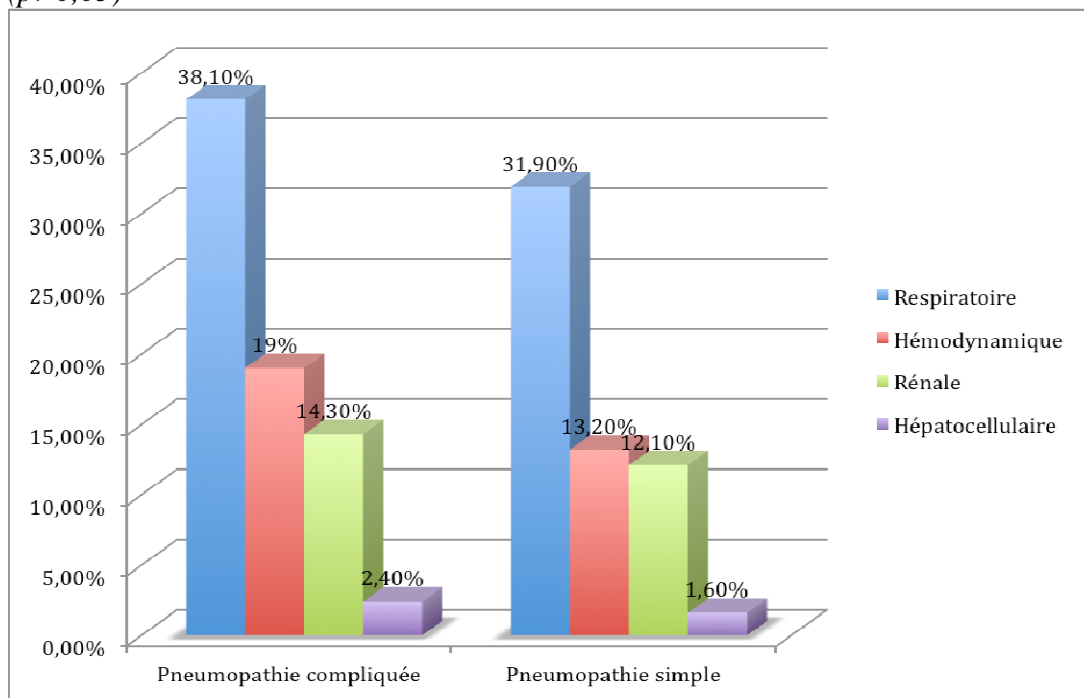
Dans la population globale, la mortalité à J 30 s'élevait à 8,9%. Les taux de mortalité selon le caractère compliqué ou non des pneumopathies était similaire ( $p>0,05$ ). (Figure 4)

Figure 4. Décès à J 30 selon le caractère compliqué de la pneumopathie ( $p>0,05$ )



Les taux de défaillances hémodynamique, rénale, pulmonaire et hépato-cellulaire entre les groupes compliqué et non-compliqués étaient comparables ;  $p>0,05$ . (Figure 5)

Figure 5. Taux des défaillances selon le caractère compliqué ou non des pneumopathies ( $p>0,05$ )



Parmi les pneumopathies incluses, 43 (19,6%) ont présenté une complication : 10 seulement un abcès ; 24 uniquement une pleurésie compliquée, et 9 avaient les deux types de complications.

La prise en charge de la pleurésie avait consisté en une ponction évacuatrice pour 25 patients (11,2%), drainage médical pour 24 patients (10,7%) et une prise en charge chirurgicale pour 13 patients (5,8%).

La majorité des patients (194 soit 86,6%) avait bénéficié d'une oxygénothérapie ; 39 soit 17,4% d'une Ventilation Non Invasive ; 20 (8,9%) d'une oxygénothérapie à haut débit par Optiflow® et 40 (17,9%) d'une ventilation mécanique. 79 (35,3%) patients ont été traités en réanimation et 145 (64,7%) en salle.

b. Critère de jugement principal : AINS et complications pleuro-pulmonaires.

Sur la base de l'analyse bivariée, les variables suivantes ont été sélectionnées pour la construction du modèle multivarié : Âge < 60 ans, score de Charlson =0, alcool, tabac et consommation d'AINS. En analyse multivariée, les seuls facteurs indépendamment associés à la survenue d'une complication étaient la prise d'AINS avec un OR à 2,68 (1,06-6,76); p= 0,037 et l'alcoolisme avec un OR à 3,20 (1,55-6,60) p=0,002. (Tableau 6)

*Tableau 6: Analyse bivariée et multivariée des variables selon la survenue ou non d'une complication pleurale.*

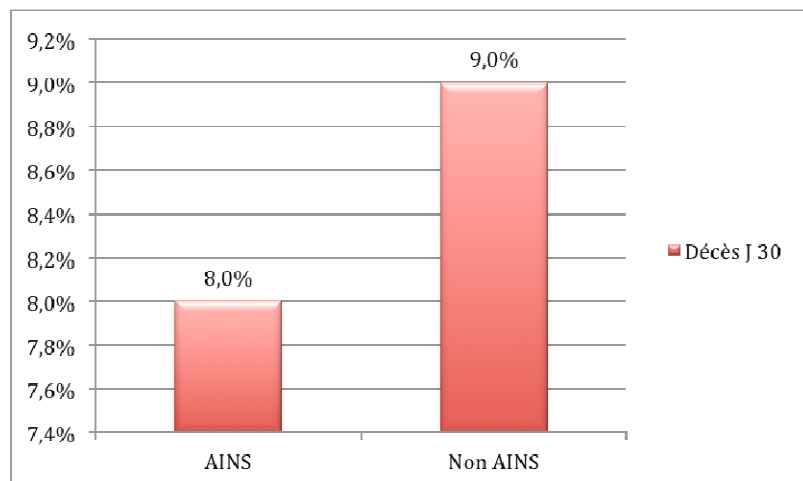
Variable	Complicquée (N=43)	Non Complicquée (N=181)	Analyse bivariée		Analyse multivariée	
			OR (95% IC)	P	OR (95% CI)	P
Age < 60 ans	21 (48.8)	64 (35.4)	1.75 (0.89-3.41)	0.104		
Score de Charlson = 0	17 (39.5)	48 (26.5)	1.81 (0.90 – 3.62)	0.094		
Alcool	18 (41.9)	33 (18.2)	3.23 (1.58 -6.59)	0.001	3.20 (1.55-6.60)	0.002
Tabagisme	35 (81.4)	115 (63.5)	2.51 (1.1 – 5.73)	0.029		
Prise d' AINS	9 (20.9)	16 (8.8)	2.73 (1.11 – 6.69)	0.028	2.68 (1.06-6.76)	0.037

c. Critères de jugement secondaires : Conséquences des AINS.

i. *Mortalité*

La mortalité, quelle soit intra hospitalière ou à J30, ne semblait pas différer selon l'exposition ou non aux AINS, bien que la survenue trop faible de décès ne permette de calculer le p. (Figure 6).

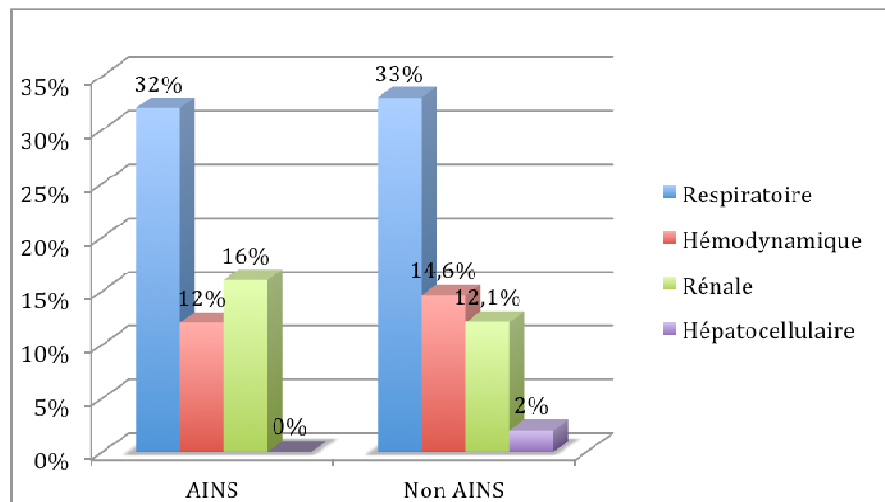
Figure 6. Mortalité selon l'exposition aux AINS.



ii. *Défaillances viscérales.*

Il n'était pas observé de différence significative en terme de défaillances viscérales, qu'elles soient respiratoires, hémodynamiques, rénales ( $p > 0,05$ ). Il ne semblait pas exister de différence sur le plan des défaillances hépatiques, bien que le faible nombre d'évènements ne nous permette de conclure quant à la significativité. (Figure 7).

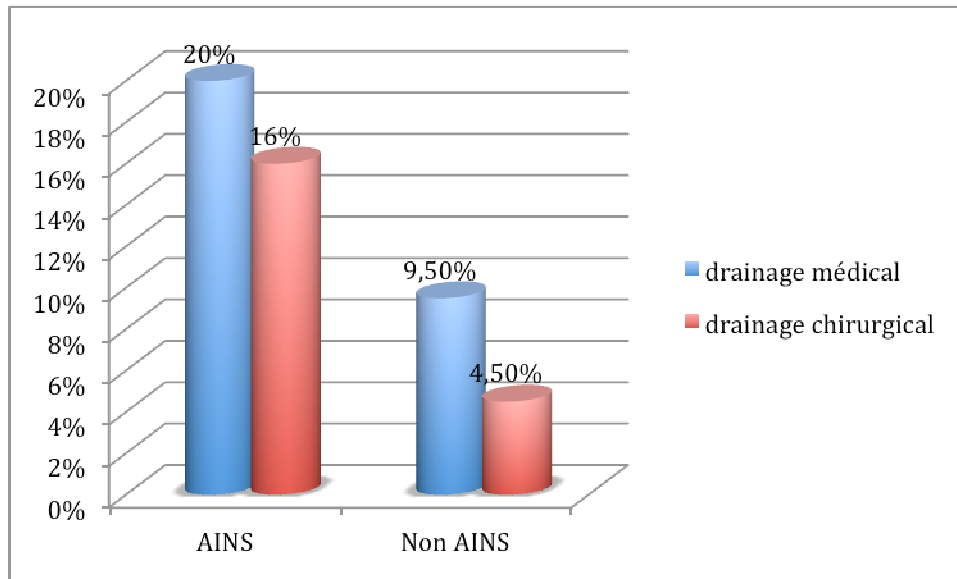
Figure 7. Défaillances viscérales selon l'exposition aux AINS.



### iii. Prise en charge

Les prises en charge des épanchements pleuraux compliquant les pneumopathies, qu'elles soient médicale ou chirurgicale, semblaient prédominer dans le groupe exposé aux AINS. Cependant compte tenu du faible nombre d'évènements ce résultat ne peut être considéré comme significatif. (Figure 8)

Figure 8. Comparaison des drainages médical et chirurgical selon l'exposition aux AINS.



### d. Analyse en sous-groupe.

#### i. *Sans complication immédiate.*

Pour confirmer l'imputabilité des AINS dans les complications des pneumopathies, nous avons exclu les patients qui présentaient une complication dès l'admission (n=27). De ce fait, ne restant que les patients sans complication immédiate, on s'assure de l'antériorité de la prise d'AINS par rapport à la survenue de la complication.

Dans ce sous groupe, 16 patients avaient présenté une complication de leur pneumopathie au cours du suivi : 5 de ces patients (31,3%) avaient pris un traitement par AINS contre 16 (8,8%) dans le groupe non compliqué.

Il n'était pas noté dans ce sous-groupe de corrélation entre la survenue de complications pleuro-pulmonaires et la consommation d'alcool (p=0,508).

Dans le cadre de cette analyse en sous-groupe, la prise d'AINS apparaissait donc toujours associée à un sur risque de complication, avec un OR à 4,68 (1,447-15,180) ; p=0,01. (Tableau 7).

*Tableau 7: Caractéristiques des patients non compliqués à l'admission selon le développement ou non d'une complication pleuro-parenchymateuse.*

Caractéristiques	Patients sans complications à l'admission (N=197)	Compliqué (N=16)	Non compliqué (N=181)	P	OR	P
Age>60 (années)	126(64,0)	9(56,3)	117(64,6)	0,589		
Score Charlson=0	56(28,4)	8(50)	48(28,5)	0,078		
Score Charlson>2	54(27,4)	2(12,5)	52(28,7)			
Score IPS = 0	1(0,5)	0(0,0)	1(0,6)			
Score IPS = I	16(8,1)	2(12,5)	14(7,7)			
Score IPS = II	30(15,2)	2(12,5)	28(15,5)			
Score IPS = III	49(24,9)	3(18,8)	46(25,4)			
Score IPS = IV	67(34)	8(50,0)	59(32,6)			
Score IPS = V	34(17,3)	1(6,3)	33(18,2)			
Comorbidités pulmonaires	94(47,7)	5(31,3)	89(49,2)	0,199		
BPCO	78(39,6)	5(31,3)	73(40,3)	0,598		
Comorbidités cardiaques	47(23,9)	2(12,5)	45(24,9)	0,367		
Alcool	37(18,8)	4(25,0)	33(18,2)	0,508		
Tabac	126(64,0)	11(68,8)	115(63,5)	0,790		
Critère biologique de dénutrition	17(12,5)	5 (31,3)	12(70,6)			
Antibiothérapie adaptée	36(18,3)	2(12,5)	34(18,8)			
Corticothérapie inhalée	52(26,4)	2(12,5)	50(27,6)	0,246		
Corticothérapie systémique	9(4,6)	1(6,3)	8(4,4)			
Prise d' AINS	21 (10,7)	5 (31,3)	16(8,8)	0,017	4,687 (1,447- 15,180)	0,010
S.pneumoniae	31(15,7)	1(6,3)	30(16,6)			
P.aeruginosa	12(6,1)	1(6,3)	11(6,1)			
SARM	5(2,5)	1(6,3)	4(2,2)			
SAMS	8(4,1)	2(12,5)	6(3,3)			

## *ii. Corticothérapie inhalée*

La prise de corticothérapie inhalée dans la population globale semblait être un facteur protecteur, avec un OR à 0,345 (0,128-0,926) ;  $p=0,035$ . Toutefois cette corticothérapie inhalée est majoritairement reçue par des patients présentant une BPCO. Ainsi, 56,5% des patients BPCO bénéficiaient d'une corticothérapie inhalée contre 5% du reste de la population étudiée ( $p<0,001$ ). De plus, l'utilisation d'une corticothérapie inhalée était nettement plus fréquente en cas de BPCO de stade 3 ou 4 qu'en cas de BPCO de petit stade (82% VS 20% ;  $P<0,001$ ).

Si l'on s'intéressait au sous-groupe des patients BPCO, il n'était plus retrouvé de corrélation entre la prise d'une corticothérapie inhalée et le risque de complication pleuro-parenchymateuse (OR = 0,330 (0,091-1,195) ;  $p=0,091$ ).

#### 4. Discussion.

##### a. Critère de jugement principal : Relation AINS – Complications pleuroparenchymateuses.

Notre étude montre que la prise d' AINS, à la phase aigue d'une pneumopathie aigue communautaire en pré hospitalier, est un facteur de risque de complication pleuro-parenchymateuse avec un OR à 2,68. Ce résultat est concordant avec les études de Messika et Voiriot, qui retrouvent une augmentation des complications pleuro-parenchymateuses dans le groupe exposé aux AINS, avec cependant des risques relatifs plus élevés, respectivement à 4 et 8. (12,25) Ceci est potentiellement lié au fait que l'étude de Voiriot comporte une grande proportion de pneumopathies à pneumocoque (63,2% des pneumopathies documentées), qui sont les PAC les plus sévères. (39) De même cette relation est également mise en évidence dans des études pédiatriques, avec des OR allant jusqu' à 4 pour l'étude de Byington. (11,26,27)

Cette relation s'explique par l'inhibition des COX par les AINS, et donc l'absence de stimulation des polynucléaires et macrophages par les dérivés de l'acide arachidonique, qui conduit à une réduction de la défense immunitaire.

De même, par l'action antipyrétique et antalgique des AINS, les symptômes à type de douleur thoracique et d'hyperthermie sont masqués, ce qui retarde la date de consultation et donc l'instauration d'un traitement antibiotique adapté, comme le montre Messika, avec un délai entre le début des symptômes et la prescription d'antibiotiques à 3 jours dans le groupe non exposé, versus 5 jours dans le groupe AINS. Cette étude retrouve également un délai plus important avant admission en réanimation dans le groupe exposé aux AINS (5 versus 3 jours). Par ailleurs, l'équipe de Voiriot trouve une durée des symptômes avant consultation (5 vs 4 jours), et durée avant admission en réanimation plus longue (6 vs 4 jours). (12,25,30)

Cela se vérifie dans notre étude, avec dans le groupe exposé aux AINS, un délai entre le début des symptômes et l'admission de 10 jours versus 4 jours, et un délai avant instauration d'une antibiothérapie adaptée à 7 jours AINS versus 3 jours. Par contre, la durée de séjour était identique dans les 2 groupes, comme dans l'étude de Messika. (25)



L'admission et l'instauration d'une antibiothérapie retardée sont considérées comme des facteurs explicatifs dans la corrélation retrouvée entre prise d' AINS et développement d'une complication pleuro-parenchymateuse. C'est pourquoi ils n'ont pas été inclus dans notre modèle d'analyse multivariée.

Enfin, cette hypothèse du rôle des AINS dans l'aggravation de phénomènes infectieux est également décrite dans les infections cutanéomuqueuses, ORL et autres portes d'entrée infectieuses. (28–33)

Afin de s'assurer de l'antériorité de la prise d' AINS par rapport à la survenue de complication pleuro-pulmonaire, nous avons réalisé une analyse en sous-groupe des patients ne présentant pas de complication immédiate. Dans cette sous-population, il est retrouvé également retrouvé une association forte entre la prise d' AINS et les complications pleuro-pulmonaires, avec un OR à 4,68.

Notre étude apporte donc des arguments forts en faveur d'une relation causale entre la prise d' AINS et la survenue de complications pleuro-pulmonaires au cours d'une pneumopathie aigüe communautaire, puisqu'elle valide les critères de causalité de Bradford Hill suivants : la force de l'association (avec un OR à 2,68) ; la temporalité de l'association (en excluant les pneumopathies déjà compliquées à l'admission) ; la reproductibilité de l'association (concordance des résultats de notre étude avec celles de Voiriot, Messika et Byington ; ainsi qu'en cas d'infections ORL et cutanées) ; la plausibilité et cohérence biologique (l'effet anti-inflammatoire des AINS qui masque les symptômes et retarde l'admission et l'instauration d'antibiotique).

#### b. Morbi-Mortalité selon l'exposition aux AINS.

Malgré le plus jeune âge et un moindre taux de comorbidités chez ces patients consommant des AINS, ils présentaient une mortalité à J 30, une durée d'hospitalisation aussi longue, des taux de prise en charge chirurgicale et de défaillances d'organe similaires au groupe non exposé. Ceci reflète la gravité de ces patients exposés.

L'absence de différence en terme de mortalité à J 30 et de défaillances viscérales était également présente dans les études de Voiriot et Messika. (12,25)

c. Caractéristiques des patients sous AINS.

Onze pourcent de nos patients avaient consommé des AINS dans notre étude, ce qui est moins que dans d'autres études (plus d'un quart des cas chez des patients développant une infection bactérienne dans l'étude de Legras ; 36% dans l'étude de Voiriot ; 40% dans une étude parisienne rétrospective. (12,30,35)

Ceci peut être expliqué par notre population, qui présente de nombreuses comorbidités et un âge plus avancé que dans d'autres études. De même que dans la littérature, dans notre étude les patients recevant des AINS sont plus jeunes et moins comorbides.(25)

Une autre explication pourrait être en lien avec le recueil rétrospectif pour près de 30% des patients au cours de la première période de l'étude, avec un risque de sous-estimation de la prise d'AINS chez ces AINS. Mais une analyse selon le caractère prospectif ou rétrospectif du recueil montre que la population est comparable, et que la prise d'AINS n'est pas différente.

d. Corticothérapie inhalée.

De nombreuses études ont rapporté un risque augmenté d'infections pulmonaires basses chez les patients BPCO sous corticoïdes inhalés. (36)

Cependant une étude récente montre certes un sur-risque de PAC mais surtout une incidence plus basse (OR=0,42) de complications pleuro-parenchymateuses chez les patients sous corticoïdes inhalés. (37)

Dans notre étude, la corticothérapie inhalée dans la population générale semble être un facteur protecteur avec un OR à 0,345. Toutefois, en analyse en sous groupe chez les BPCO, qui sont les principaux consommateurs de CSI, cette corrélation n'est plus retrouvée. La corticothérapie inhalée n'est donc pas associée à une réduction du taux de complications pleuro-pulmonaires.

e. Documentation microbiologique.

Dans notre étude, 47,3% des pneumopathies incluses étaient documentées sur le plan bactériologique ; ce qui est un peu plus faible que les taux retrouvés dans la littérature : 50 à

72% dans des études de PAC en réanimation, (38,39) et nettement moins que dans l'étude de Voiriot (75% de pneumopathies documentées).(12)

f. Limites.

Cette étude est intéressante puisque c'est une étude de cohorte historique et prospective, portant sur un nombre important de patients (plus grande cohorte jusqu'ici décrite), avec en résultat une association importante entre la prise d'AINS en pré-hospitalier et la survenue de complications pleuro-parenchymateuses.

Cependant cette étude présente quelques limites.

Tout d'abord, l'inclusion rétrospective d'une partie des patients au cours de la première période de l'étude aurait pu être à l'origine d'un important biais de mémorisation. Toutefois, celui-ci est maîtrisé par le fait que nous avons limité ces inclusions rétrospectives aux patients de pneumologie pour lesquels l'exposition aux AINS était déjà recueillie de manière systématique (habitudes de service). Ainsi, l'analyse selon le caractère prospectif ou rétrospectif a montré que la population est comparable, et que la prise d'AINS n'est pas différente significativement entre les deux groupes. Ce biais de mémorisation était également limité par l'interrogatoire systématique du patient, de sa famille, du médecin traitant et du pharmacien vis-à-vis de cette exposition aux AINS.

De plus, elle présente un biais de sélection : en effet, les patients inclus sont des patients nécessitant une hospitalisation, et donc représentent les cas les plus graves. Les patients exposés présentant une infection respiratoire basse non compliquée ne sont pas étudiés puisqu'ils ne sont pas hospitalisés. Une telle étude en soins primaires semble toutefois difficile à réaliser: il faudrait récupérer auprès des médecins généralistes les données épidémiologiques et cliniques des patients consultant pour une PAC confirmée. Or, les bilans biologique et radiologique n'étant pas réalisés de façon systématique, le diagnostic de PAC serait plus délicat, ce qui induirait un biais de mesure. De plus, le suivi des patients en ambulatoire nous exposerait à un nombre importants de perdus de vue. Enfin, il pourrait exister un caractère interventionnel si l'on se situe avant la prise d'AINS.

Le caractère uni-centrique de l'étude (les inclusions ont eu lieu uniquement sur le CHU d'Amiens) représente également un potentiel biais d'inclusion. Il serait intéressant de mener des études prospectives multicentriques.

Par ailleurs, la dénutrition est un facteur de risque de complication, comme observé dans l'étude de Chalmers et al. (18) Nous n'avons pas inclus le critère de dénutrition biologique dans notre modèle devant le nombre important de données manquantes. En effet, l'albumine et la pré-albumine étaient principalement mesurées chez les PAC compliqués ou en cas d'hospitalisation prolongée, ce qui aurait pu créer un biais de mesure.

## **5. Conclusion.**

En conclusion, notre étude apporte des arguments forts en faveur d'une relation causale entre la prise d'AINS à la phase aigüe d'une pneumopathie aigüe communautaire et la survenue de complications pleuro-parenchymateuses chez l'immunocompétent, en particulier chez les jeunes patients sans comorbidités, qui sont les plus exposés à ces médications. Il est important de rappeler les risques de prescription d'AINS dans un contexte de symptômes pulmonaires infectieux.

## Annexes

### 1. Annexe 1 : Score IPS = Score de Fine (Score pronostique des pneumopathies aiguës communautaires)

<b>Facteurs démographiques</b>		<b>Points</b>
Âge	Homme	= Âge en années
	Femme	= Âge - 10
Vie en institution		+10
<b>Comorbidités</b>		
Maladie néoplasique		+30
Maladie hépatique		+30
Insuffisance cardiaque congestive		+10
Maladie cérébro-vasculaire		+10
Maladie rénale		+10
<b>Données de l'examen physique</b>		
Atteinte des fonctions supérieures		+20
Fréquence respiratoire > 30/min		+20
TA systolique < 90 mmHg		+20
T°c < 36°c ou > 40°c		+15
Fréquence cardiaque > 125/min		+10
<b>Données radiologiques et biologiques</b>		
pH artériel < 7,35		+30
Urée > 11mmol/l		+20
Na < 130 mmol/l		+20
Hématocrite < 30%		+10
PaO2 < 60mmHg		+10
Epanchement pleural		+10

Classe	Points	Probabilité de mortalité	Orientation
<b>I</b>		< 0,1	Ambulatoire en l'absence de condition compromettant celui-ci
<b>II</b>	< 70	0,6 - 0,7%	
<b>III</b>	71 - 90	0,9 – 2,8%	Hospitalisation
<b>IV</b>	91 - 130	8,2 – 9,3%	
<b>V</b>	> 131	27 – 31%	

2. Annexe 2 : Score de Charlson

Comorbidité	Présente	Points
Infarctus myocarde		1
Insuffisance cardiaque congestive		1
AOMI		1
Maladie cérébrovasculaire (sauf hémiplégie)		1
Démence		1
Maladie pulmonaire chronique		1
Connectivite		1
Ulcère GastroDuodénal		1
Maladie hépatique légère		1
Diabète sans complication		1
Diabète avec complications viscérales		2
Hémiplégie		2
Mal rénale modérée /sévère		2
2° tumeur solide (non métastatique)		2
Leucémie		2
Lymphome, myélome		2
Mal hépatique modérée/sévère		3
2° tumeur solide métastatique		6
SIDA		6
	<b>Total points</b>	<b>30</b>

### 3. Annexe 3. Cahier d'observation. Etude CAPAINS.

Impact de la prise d'anti-inflammatoire non stéroïdien en pré-hospitalier sur le risque de complication pleuro-parenchymateuse au cours d'une pneumopathie aigüe communautaire

#### **Fiche d'identification :**

NOM :  
 PRENOM :  
 Date de naissance :  
 Date d'entrée :  
 Service :  
 Numéro d'inclusion :

#### **Vérification des critères d'éligibilité :**

Âge > 18 ans :

1 critère majeur parmi :

- Foyer auscultatoire
- Foyer radiologique

2 critères mineurs parmi :

- Température < 35 °C ou > 38°C
- Présence de frissons avec sueurs
- Existence d'une toux ou la modification récente d'une toux chronique
- Existence d'une dyspnée
- Existence d'une gêne thoracique

1 critère temporel :

- Début de la symptomatologie en extrahospitalier ou au cours des 48 premières heures d'hospitalisation

Nécessité d'hospitalisation :

- Score de Fine : classe III, IV ou V
- Ou avis du clinicien responsable du patient

Tous les critères de non inclusion absents :

- Pneumopathie nosocomiale : début des symptômes plus de 48 heures après l'admission.
- Patient immunodéprimé : VIH, traitement immunosuppresseur, chimiothérapie aplasante
- Corticothérapie > 20mg/j d'équivalent prednisone durant plus de 1 mois.
- Refus du patient de participer à l'étude (ou refus de la personne de confiance)

#### **EPIDEMIOLOGIE :**

Sexe :		0 = F	1 = M		
Institutionnalisation :	0 = non	1 = oui			
Grabatisation:	0 = non	1 = oui			
Vaccination :					
	pneumocoque:	0 = non	1 = oui		
	Haemophilus:	0 = non	1 = oui		
	Grippe saisonnière:	0 = non	1 = oui		
	Coqueluche:			0 = non	1 = oui
Tabac:	0 = non	1 = oui		PA =	
Alcool:	0 = non	1 = oui			
Toxicomanie		0 = non	1 = actif	2 = sevré	
Comorbidités pulmonaires:	0 = non	1 = oui			
BPCO:	0 = non	1 = oui			
	Stade 1:	0 = non	1 = oui	Stade 2:	0 = non
	Stade 3:	0 = non	1 = oui	Stade 4:	0 = non
	DDB:	0 = non	1 = oui		1 = oui
	Muco :	0 = non	1 = oui		
	TVR :	0 = non	1 = oui		
Comorbidités cardiaques :					
IDM :	0 = non	1 = oui			
IVG :	0 = non	1 = oui			
AOMI :	0 = non	1 = oui			
Comorbidités neurologiques :					
AVC :	0 = non	1 = oui			
Démence :	0 = non	1 = oui			
Hémiplégie :	0 = non	1 = oui			
Comorbidités endocrino :					

Diabète non compliqué : 0 = non 1= oui  
 Diabète compliqué : 0 = non 1= oui

Autre comorbidités :

Connectivite : 0 = non 1= oui  
 Ulcère GD : 0 = non 1= oui  
 Néo solide : 0 = non 1= oui  
 Néo solide méta : 0 = non 1= oui  
 Leucémie : 0 = non 1= oui  
 Lymphome : 0 = non 1= oui  
 VIH : 0 = non 1= oui

Comorbidités rénales (ins rénal aiguë : doublement créat ou changement de classe)

Insuffisance rénale aiguë : 0 = non 1= oui  
 Clairance de base > à 60 ml/min : 0 = non 1= oui  
 Clairance de base 30 à 60 ml/min : 0 = non 1= oui  
 Clairance de base 15 à 30 ml/min : 0 = non 1= oui  
 Clairance de base < à 15 ml/min : 0 = non 1= oui

Comorbidités hépatiques :

Cirrhose : 0 = non 1= oui

Comorbidités immunitaires :

Splénectomie : 0 = non 1= oui  
 Immunosuppression : 0 = non 1= oui

TRAITEMENT A DOMICILE

Antipyrétique : 0 = non 1= oui  
 AINS : 0 = non 1= oui date =  
 Corticoïde per os : 0 = non 1= oui date =  
 Corticoïde inhales : 0 = non 1= oui  
 Antibiothérapie : 0 = non 1= oui date =  
 OLD : 0 = non 1= oui  
 VNI : 0 = non 1= oui

DATE PREMIERS SYMPTOMES :

Durée avant hospi :

EXAMEN CLINIQUE A L'ENTREE :

Poids (kg) = Taille (cm) = Fq respi (cpm)=  
 Fq card (bpm) = Temperature (°C) =  
 TAS (mmHg) = TAD (mmHg) = TAM (mmHg) =  
 Pneumopathie Severity Index : classe (I à V) = (score = )

Tirage : 0 = non 1= oui  
 Bronchospasme : 0 = non 1= oui  
 Epanchement pleural : 0 = non 1= oui  
 Foyer unilatéral : 0 = non 1= oui  
 Foyer bilatéral : 0 = non 1= oui  
 Etat bucco-dentaire : 0 = bon (ou édentation complète) 1= mauvais  
 Trouble de la déglutition : 0 = non 1= oui

BILAN BIOLOGIQUE :

pH = pCO2 (mmHg) = pO2(mmHg) =  
 HCO3 (mmol/l) = Lactates (mmol/l) = pO2/FiO2 =  
 Créatinémie (µmol/l) = Clairance (ml/min) = Urée (mmol/l)=  
 Leuco (G/l)= PNN (G/l) = Lymphocytes (G/l) =  
 Plaquettes (G/l) = Hématocrite (%) = Glycémie (mmol/l)  
 Albumine (g/l) = Préalbumine (g/l) = Na (mmol/l) =  
 ASAT= ( N) ALAT = ( N) bilirubine totale =  
 CRP (mg/l) = PCT (mg/l)= Protides (g/l) =



Liquide pleural :

pH =  
 albumine(g/l) = LDH (P/S) = protides (P/S) =  
 macroscopie éléments (G/l) =  
 0 = Citrin 1 = Séro-hématique 2 = Trouble/purulent

Documentation :

Antigène urinaire pneumocoque : 0 = Négatif 1= Positif  
 Antigène urinaire légionelle : 0 = Négatif 1= Positif  
 Prélèvement respiratoire : 0 = Négatif 1= Positif  
 Microbio plèvre : 0 = Négatif 1= Positif  
 Hemoc : 0 = Négatif 1= Positif  
 Serologie chlamydia : 0 = Négatif 1= Positif 2 = à contrôler  
 Serologie légionelle : 0 = Négatif 1= Positif 2 = à contrôler  
 Serologie mycoplasme : 0 = Négatif 1= Positif 2 = à contrôler  
 Grippe : 0 = Négatif 1= Positif

Germe(s) retrouvé(s) :

-  
 -  
 -

EXAMEN PARACLINIQUERADIO DE THORAX

Foyer unilatéral : 0 = non 1= oui  
 Foyer bilat : 0 = non 1= oui  
 Épanchement libre : 0 = non 1= oui  
 Épanchement enkysté : 0 = non 1= oui  
 Volume épanchement : 0 = 1/3 1 = 1/2 2 = 2/3 3 = complet

TDM thoracique

Nombre de lobe :  
 Bloc de condensation : 0 = non 1= oui  
 Excavation : 0 = non 1= oui  
 Épanchement libre : 0 = non 1= oui  
 Épanchement enkysté : 0 = non 1= oui

TRAITEMENT/ PRISE EN CHARGE :

Oxygénothérapie : 0 = non 1= oui  
 VNI : 0 = non 1= oui  
 Optiflow : 0 = non 1= oui  
 Ventilation invasive : 0 = non 1= oui  
 Réanimation : 0 = non 1= oui  
 Salle de pneumo : 0 = non 1= oui  
 Ponction : 0 = non 1= oui  
 Drainage : 0 = non 1= oui  
 Chirurgie pleurale : 0 = non 1= oui

EVOLUTION :

Insuffisance respiratoire aigüe 0 = non 1= oui  
 ⇒ ventilation mécanique non invasive ou ventilation mécanique invasive ou oxygénothérapie à très haut débit (optiflow®)

Instabilité hémodynamique 0 = non 1= oui  
 ⇒ amines vasopressives

Insuffisance rénale aiguë sévère 0 = non 1= oui  
 ⇒ clairance < 30ml/min en l'absence d'insuffisance rénale chronique ou doublement du taux de créatinémie

Insuffisance hépatocellulaire aiguë 0 = non 1= oui  
 ⇒ apparition, chez un sujet au foie antérieurement sain, d'une encéphalopathie associée à un ensemble de signes témoignant de la nécrose hépatocytaire : ictère, coagulopathie, troubles métaboliques

DC intra-hospi : 0 = non 1= oui  
 DC J30 : 0 = non 1= oui  
 Date de sortie :  
 Séquelles : 0 = non 1= oui  
 Type =

## Bibliographie

1. Philippart F. Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'immunocompétent. Partie concernant les définitions, l'épidémiologie et les éléments du diagnostic. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2006 Nov;36(11-12):784-802.
2. Woodhead MA, Macfarlane JT, McCracken JS, Rose DH, Finch RG. Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet*. 1987 Mar 21;1(8534):671-4.
3. Leuppi JD, Dieterle T, Koch G, Martina B, Tamm M, Perruchoud AP, et al. Diagnostic value of lung auscultation in an emergency room setting. *Swiss Med Wkly*. 2005 Sep 3;135(35-36):520-4.
4. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin. Infect. Dis*. 2007 Mar 1;44 Suppl 2:S27-72.
5. Nair GB, Niederman MS. Community-acquired pneumonia: an unfinished battle. *Med. Clin. North Am*. 2011 Nov;95(6):1143-61.
6. Angus DC, Marrie TJ, Obrosky DS, Clermont G, Dremsizov TT, Coley C, et al. Severe community-acquired pneumonia: use of intensive care services and evaluation of American and British Thoracic Society Diagnostic criteria. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002 Sep 1;166(5):717-23.
7. Falguera M, Carratalà J, Bielsa S, García-Vidal C, Ruiz-González A, Chica I, et al. Predictive factors, microbiology and outcome of patients with parapneumonic effusion. *Eur. Respir. J*. 2011 Nov;38(5):1173-9.
8. Strange C, Sahn SA. The definitions and epidemiology of pleural space infection. *Semin Respir Infect*. 1999 Mar;14(1):3-8.
9. Chonmaitree T, Powell KR. Parapneumonic pleural effusion and empyema in children. Review of a 19-year experience, 1962-1980. *Clin Pediatr (Phila)*. 1983 Jun;22(6):414-9.
10. Grijalva CG, Zhu Y, Nuorti JP, Griffin MR. Emergence of parapneumonic empyema in the USA. *Thorax*. 2011 Aug;66(8):663-8.
11. 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*. 2002 Feb 15;34(4):434-40.
12. Voiriot G, Dury S, Parrot A, Mayaud C, Fartoukh M. Nonsteroidal antiinflammatory drugs may affect the presentation and course of community-acquired pneumonia. *Chest*. 2011 Feb;139(2):387-94.
13. Société de pathologie infectieuse de langue française. Prise en charge des infections respiratoires basses de l'adulte immunocompétent. 2006.

14. Aujesky D, Fine MJ. The pneumonia severity index: a decade after the initial derivation and validation. *Clin. Infect. Dis.* 2008 Dec 1;47 Suppl 3:S133–139.
15. Capelastegui A, España PP, Quintana JM, Areitio I, Gorordo I, Egurrola M, et al. Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2006 Jan;27(1):151–7.
16. Loke YK, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Value of severity scales in predicting mortality from community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2010 Oct;65(10):884–90.
17. Fine MJ, Hough LJ, Medsger AR, Li YH, Ricci EM, Singer DE, et al. The hospital admission decision for patients with community-acquired pneumonia. Results from the pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. *Arch. Intern. Med.* 1997 Jan 13;157(1):36–44.
18. Chalmers JD, Singanayagam A, Murray MP, Scally C, Fawzi A, Hill AT. Risk factors for complicated parapneumonic effusion and empyema on presentation to hospital with community-acquired pneumonia. *Thorax.* 2009 Jul;64(7):592–7.
19. Ahmed RA, Marrie TJ, Huang JQ. Thoracic empyema in patients with community-acquired pneumonia. *Am. J. Med.* 2006 Oct;119(10):877–83.
20. Menendez R, Torres A. Treatment failure in community-acquired pneumonia. *Chest.* 2007 Oct;132(4):1348–55.
21. Chouaib S, Bertoglio JH. Prostaglandins E as modulators of the immune response. *Lymphokine Res.* 1988;7(3):237–45.
22. Hussain M, Javeed A, Ashraf M, Zhao Y, Mukhtar MM, Rehman MU. Aspirin and immune system. *Int. Immunopharmacol.* 2012 Jan;12(1):10–20.
23. Aronoff DM, Canetti C, Peters-Golden M. Prostaglandin E2 inhibits alveolar macrophage phagocytosis through an E-prostanoid 2 receptor-mediated increase in intracellular cyclic AMP. *J. Immunol.* 2004 Jul 1;173(1):559–65.
24. Raherison C, Peray P, Poirier R, Romand P, Grignet JP, Arsac P, et al. Management of lower respiratory tract infections by French general practitioners: the AIR II study. *Analyse Infections Respiratoires. Eur. Respir. J.* 2002 Feb;19(2):314–9.
25. Messika J, Sztrymf B, Bertrand F, Billard-Pomares T, Barnaud G, Branger C, et al. Risks of nonsteroidal antiinflammatory drugs in undiagnosed intensive care unit pneumococcal pneumonia: younger and more severely affected patients. *J Crit Care.* 2014 Oct;29(5):733–8.
26. 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.* 2010 Jun;99(6):861–6.
27. 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.* 2015 Jul;50(7):721–6.

28. Leroy S, Marc E, Bavoux F, Tréluyer J-M, Gendrel D, Bréart G, et al. Hospitalization for severe bacterial infections in children after exposure to NSAIDs: a prospective adverse drug reaction reporting study. *Clin Drug Investig.* 2010;30(3):179–85.
29. 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.* 2008 May;33(3):249–55.
30. 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.* 2009;13(2):R43.
31. Demeslay J, De Bonnecaze G, Vairel B, Chaput B, Pessey J-J, Serrano E, et al. Possible role of anti-inflammatory drugs in complications of pharyngitis. A retrospective analysis of 163 cases. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2014 Nov;131(5):299–303.
32. Aronoff DM, Bloch KC. Assessing the relationship between the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and necrotizing fasciitis caused by group A streptococcus. *Medicine (Baltimore).* 2003 Jul;82(4):225–35.
33. Zerr DM, Alexander ER, Duchin JS, Koutsky LA, Rubens CE. A case-control study of necrotizing fasciitis during primary varicella. *Pediatrics.* 1999 Apr;103(4 Pt 1):783–90.
34. Rosh AJ, Newman DH. Evidence-based emergency medicine/rational clinical examination abstract. Diagnosing pneumonia by medical history and physical examination. *Ann Emerg Med.* 2005 Nov;46(5):465–7.
35. Samain C, Lévy P, Boitiaux JF, Gosset-Woimant M, Pham S, Sénéchal F, et al. Influence de la prise préalable d'anti-inflammatoires non stéroïdiens sur la présentation et l'évolution de pneumonies aiguës communautaires hospitalisées. *Revue des Maladies Respiratoires.* 2015 Jan;32, Supplement:A14.
36. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007 Feb 22;356(8):775–89.
37. Sellares J, López-Giraldo A, Lucena C, Cilloniz C, Amaro R, Polverino E, et al. Influence of previous use of inhaled corticoids on the development of pleural effusion in community-acquired pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013 Jun 1;187(11):1241–8.
38. Laterre P-F, Garber G, Levy H, Wunderink R, Kinasewitz GT, Sollet J-P, et al. Severe community-acquired pneumonia as a cause of severe sepsis: data from the PROWESS study. *Crit. Care Med.* 2005 May;33(5):952–61.
39. Moine P, Vercken JB, Chevret S, Gajdos P. Severe community-acquired pneumococcal pneumonia. The French Study Group of Community-Acquired Pneumonia in ICU. *Scand. J. Infect. Dis.* 1995;27(3):201–6.

## Résumé

### Introduction.

L'objectif de cette étude est de déterminer l'impact de la prise pré-hospitalière d'AINS sur la survenue de complications pleuro-parenchymateuses au cours d'une pneumopathie aigue communautaire.

### Matériels et Méthodes.

Les patients immunocompétents admis pour pneumopathie aigue communautaire au CHU d'Amiens entre février 2013 et février 2015 ont été sélectionnés. Le critère de jugement principal était la survenue d'une complication pleuro-parenchymateuse (abcès ou épanchement pleural para-pneumonique compliqué) selon la prise d'AINS en pré-hospitalier.

### Résultats.

Ont été inclus 224 patients, dont 43 (19,2%) ont présenté une pneumopathie compliquée. En pré-hospitalier, des AINS avaient été administrés chez 25 patients soit 11,2% des patients. Ces patients étaient plus jeunes ( $51 \pm 19$  vs  $67 \pm 16$  ans ;  $p=0,001$ ), présentaient moins de comorbidités (60% vs 25% ;  $p=0,001$ ), et avaient un délai plus long entre les premiers symptômes et l'instauration d'une antibiothérapie adéquate ( $6,1 \pm 7,6$  vs  $2,8 \pm 3,8$  jours ;  $p=0,001$ ). La prise d'AINS était associée à la survenue d'une complication pleuro-pulmonaire avec un OR à 2,68 (1,06-6,76) ;  $p=0,002$ . Il n'était pas observé de différence selon la prise d'AINS en terme de mortalité à J 30 (8% pour les exposés vs 9%), de défaillances viscérales, ni de drainage chirurgical ( $p>0,05$ ). Dans le sous-groupe sans complication immédiate ( $n=197$ ), la corrélation entre consommation d'AINS et complication était plus importante, avec un OR à 4,69 (1,45-15,18) ;  $p=0,010$ .

### Conclusion.

Notre étude apporte des arguments forts en faveur d'une relation causale entre la prise d'AINS à la phase aigue d'une pneumopathie aigue communautaire et la survenue de complications pleuro-parenchymateuses chez l'immunocompétent, en particulier chez les jeunes patients sans comorbidités.

### Mots-clés.

Pneumopathie aigue communautaire ; anti-inflammatoire non stéroïdien ; pleuropneumopathie ; épanchement pleural parapneumonique compliqué; abcès pulmonaire.