



AINS & pneumopathies aiguës communautaires

Vincent Jounieaux
Service de Pneumologie et Réanimation respiratoire
CHU Amiens-Picardie

Pneumopathie aigue communautaire

- Infection aigue du parenchyme pulmonaire acquise en milieu extrahospitalier ou dans les 48 heures suivant l'hospitalisation.
- Pathologie fréquente : 400 à 600 000 cas/an en France
- Pathologie grave :
 - 3^{ème} cause de mortalité dans le monde
 - 1^{ère} cause de mortalité par infection
 - 1^{ère} cause d'hospitalisation en réanimation



Philippart et al, Médecine et Maladies infectieuses, 2006
Mandell et al, Clin Infect Dis 2007
Angus et al, Crit Care Med 2002

PAC : évaluation de la gravité en ville

Critères du score CRB 65

- C** Confusion
- R** Respiratoire
Fréquence respiratoire $\geq 30/\text{min}$
- B** Blood Pressure
Pression artérielle systolique $< 90 \text{ mmHg}$ ou Pression artérielle diastolique $\leq 60 \text{ mmHg}$
- 65** Âge^o $\geq 65 \text{ ans}$

* Plus que l'âge civil, l'âge physiologique - notamment chez les patients sans co-morbidité - est à prendre en compte

SCORE

CONDUITE À TENIR

0 critère	Traitement ambulatoire possible
≥ 1 critère	Évaluation à l'hôpital

- 0 critère : traitement ambulatoire adapté
- 1 ou 2 critère(s) : nécessité d'une évaluation aux urgences voire une hospitalisation de courte durée pour observation
- 3 ou 4 critères : hospitalisation urgente.

Loke YK et al, Thorax 2010

PAC : évaluation de la gravité à l'hôpital

La classe 1 correspond à l'adulte sain de moins de 50 ans, sans aucun signe de gravité, ni comorbidité (probabilité de mortalité inférieure à 0,1 %). Pas de prélèvement sanguin.	
Facteurs démographiques	Points
Âge Hommes Femmes Vie en institution	= Âge en années = Âge-10 + 10
Comorbidités	
Maladie néoplasique	+ 30
Maladie hépatique	+ 20
Insuffisance cardiaque congestive	+ 10
Maladie cérébro-vasculaire	+ 10
Maladie rénale	+ 10
Données de l'examen physique	
Atteinte des fonctions supérieures	+ 20
Fréquence respiratoire > 30/min	+ 20
TA systolique < 90 mmHg	+ 20
T° < 36 °C ou > 40 °C	+ 15
Fréquence cardiaque ≥ 125/min	+ 10
Données radiologiques et biologiques	
pH artériel < 7,35	+ 30
Urée ≥ 11 mmol/l	+ 20
Na < 130 mmol/l	+ 20
Hématocrite < 30 %	+ 10
PaO ₂ < 60 mmHg	+ 10
Épanchement pleural	+ 10

Score de Fine ou PSI (Pneumonia Severity Index) *Fine MJ et al, Arch Intern Med 1997*

Score de Fine ou PSI (Pneumonia Severity Index)

Classe	Points	Probabilité de Mortalité
I	0-50	0,1 %
II	51-70	0,6-0,7 %
III	71-90	0,9-2,8 %
IV	91-130	8,2-9,3 %
V	> 131	27-31 %

Prise en charge

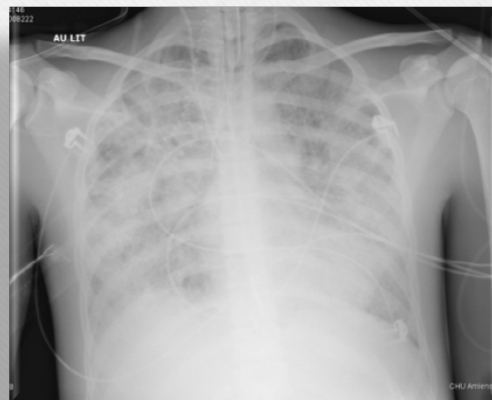
Ambulatoire

Ambulatoire

Hospitalisation et/ou observation*

Hospitalisation d'emblée

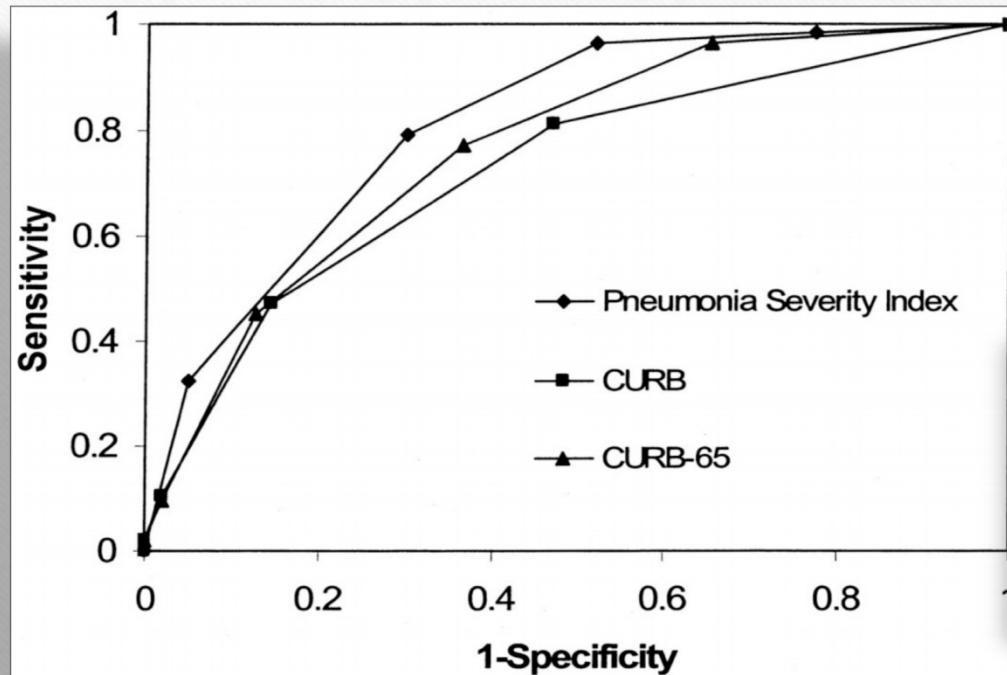
Hospitalisation d'emblée



* De courte durée, permettant en 24 à 72 h, le diagnostic, le début du traitement, le contrôle d'une évolution initiale rapidement favorable.

Score PSI pour confirmer la possibilité
d'une prise en charge extra-hospitalière
(recommandation de grade A)

Comparaisons des scores



Scores imparfaits

Mortalité mal prédite :

- Survenue complications ?
- Erreurs de traitement ?

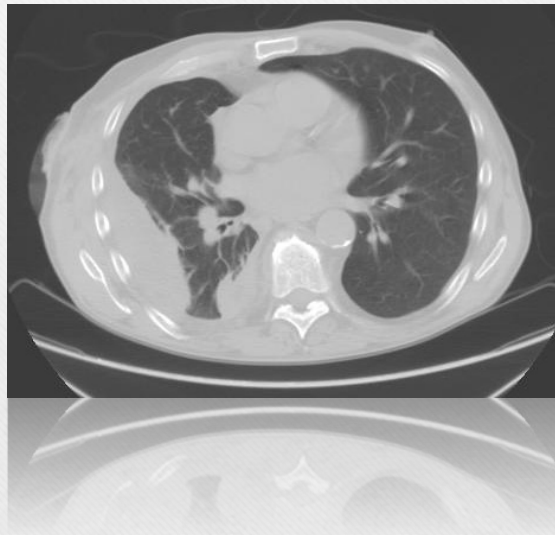
Aujesky D et al. Am J Med. 2005;118: 384-92.

1) Survenue de complications

- Morbi-mortalité des PAC :

- **Complications pleurales : 20 à 40% (épanchements para-pneumoniques) évoluant vers l'empyème dans 5 à 10% des cas**

- Abscès pulmonaires
 - Défaillance uni (SDRA) ou multi-viscérale



Predictive factors, microbiology and outcome of patients with parapneumonic effusion

M. Falguera*, J. Carratalà[#], S. Bielsa*, C. García-Vidal[#], A. Ruiz-González*, I. Chica*, F. Gudiol[#] and J.M. Porcel*

TABLE 1 Continued

Variables	Patients without pleural effusion	Patients with UPE	Patients with E/CPE	p-values [#]
CRB65				
0	997 (26)	153 (25)	80 (30)	0.251
1	1495 (39)	252 (41)	108 (41)	
2	1035 (27)	170 (27)	62 (24)	
3	268 (7)	42 (7)	11 (4)	
4	38 (1)	4 (<1)	0	
Outcomes				
Mortality	287 (8)	52 (9)	30 (12) [#]	0.048
Length of hospital stay	7 (5–11) [#]	10 (7–15) [#]	17 (12–26) [#]	<0.001

Data are presented as median (25th–75th quartiles) or n (%), unless otherwise stated. UPE: uncomplicated parapneumonic effusion; E/CPE: empyema/complicated parapneumonic effusion; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; P_{a,O_2} : arterial oxygen tension; P_{a,CO_2} : arterial carbon dioxide tension; PSI: pneumonia severity index. [#]: significantly different than the respective values in other groups by Chi-squared test with standardised residuals in categorical data or by the Kruskal–Wallis test (*post hoc* analysis with the Mann–Whitney test) in continuous data; [†]: n=3,418; [‡]: significantly different than the respective values in the group without pleural effusion; [§]: n=160; [¶]: n=1,457; ^{##}: n=1,116; ^{††}: significantly different than the respective values in the uncomplicated pleural effusion group.

Eur Respir J 2011; 38: 1173–1179

2) Rôle des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ?

- Trois études pédiatriques objectivant une relation significative entre la prise d'AINS et la survenue de complications pleurales ou d'abcès :
 - OR = 4,0 : *Byington CL et al, Clin Infect Dis* 2002
 - OR = 2,57 : *François P et al, Acta Paediatr* 2010
 - OR = 1,94 : *Elemraid MA et al, Pediatr Pulmonol* 2015
- **AINS :**
 - Propriétés anti-inflammatoire, antipyrétique et antalgique
 - Prescription médicale courante + vente libre
 - Automédication (85%)



PAC hospitalisée du patient non-immunodéprimé : impact de la prise d'AINS en pré-hospitalier.

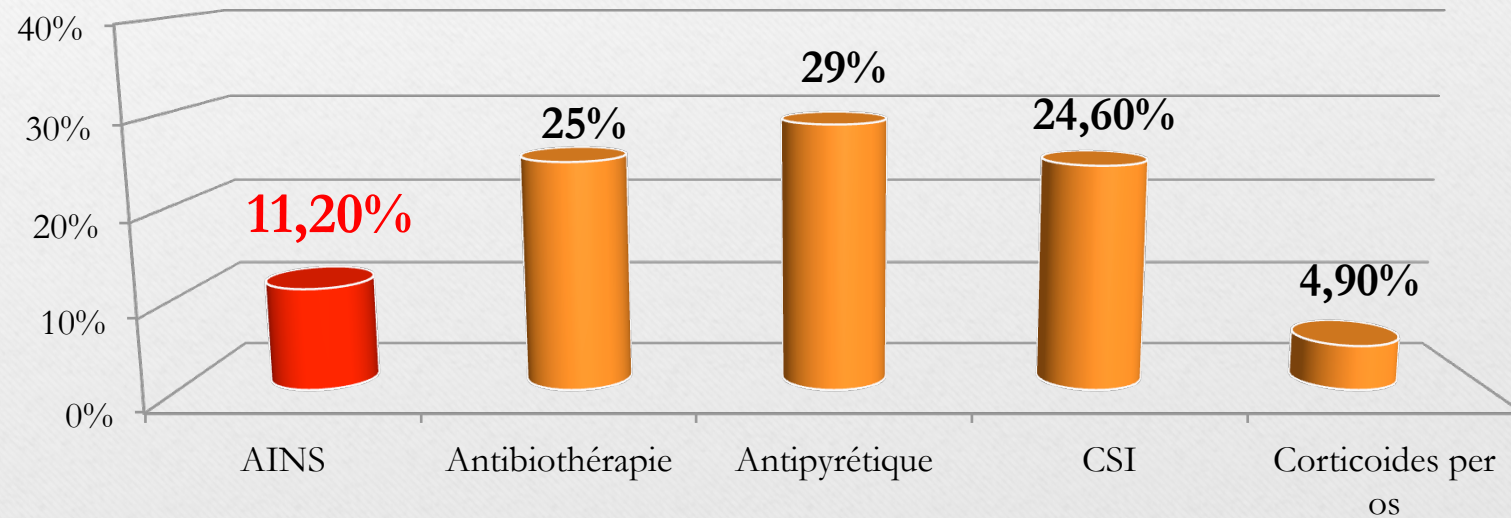
- *Thèse de Nathalie PLOUVIER* (jeudi 17 septembre 2015).
sous la direction du Dr Damien BASILLE.
- *Critère de jugement principal :*
 - Epanchement pleural compliqué
 - Pleurésie purulente (ou empyème)
 - Abscess pulmonaire
- *Critères de jugement secondaire :*
 - Décès J30
 - Défaillances d'organes
 - Traitement médical vs chirurgical des complications pleurales

Type d'étude

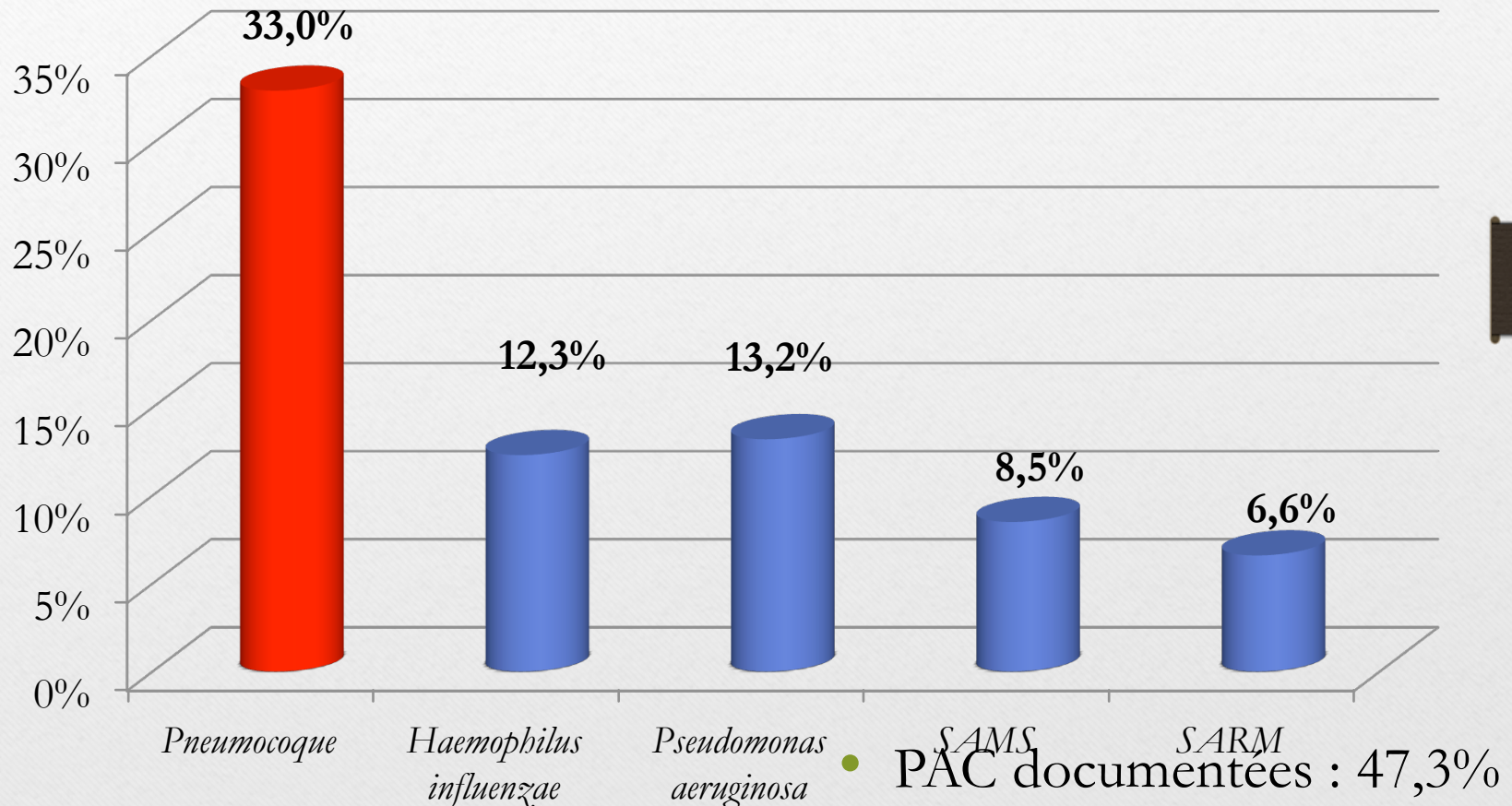
- Etude prospective monocentrique
- Février 2013 à février 2015
- Considération éthique : accord CPP 12/2013
- Calcul du nombre de sujets nécessaires: **224**
 - Exposition 25%
 - Complications 15%
 - RR estimé 2,5
- Analyse descriptive univariée
- Analyse comparative bivariée
 - Test du Chi 2 d'indépendance/ Fisher
 - Test t de Student
- Analyse multivariée: régression logistique

Population

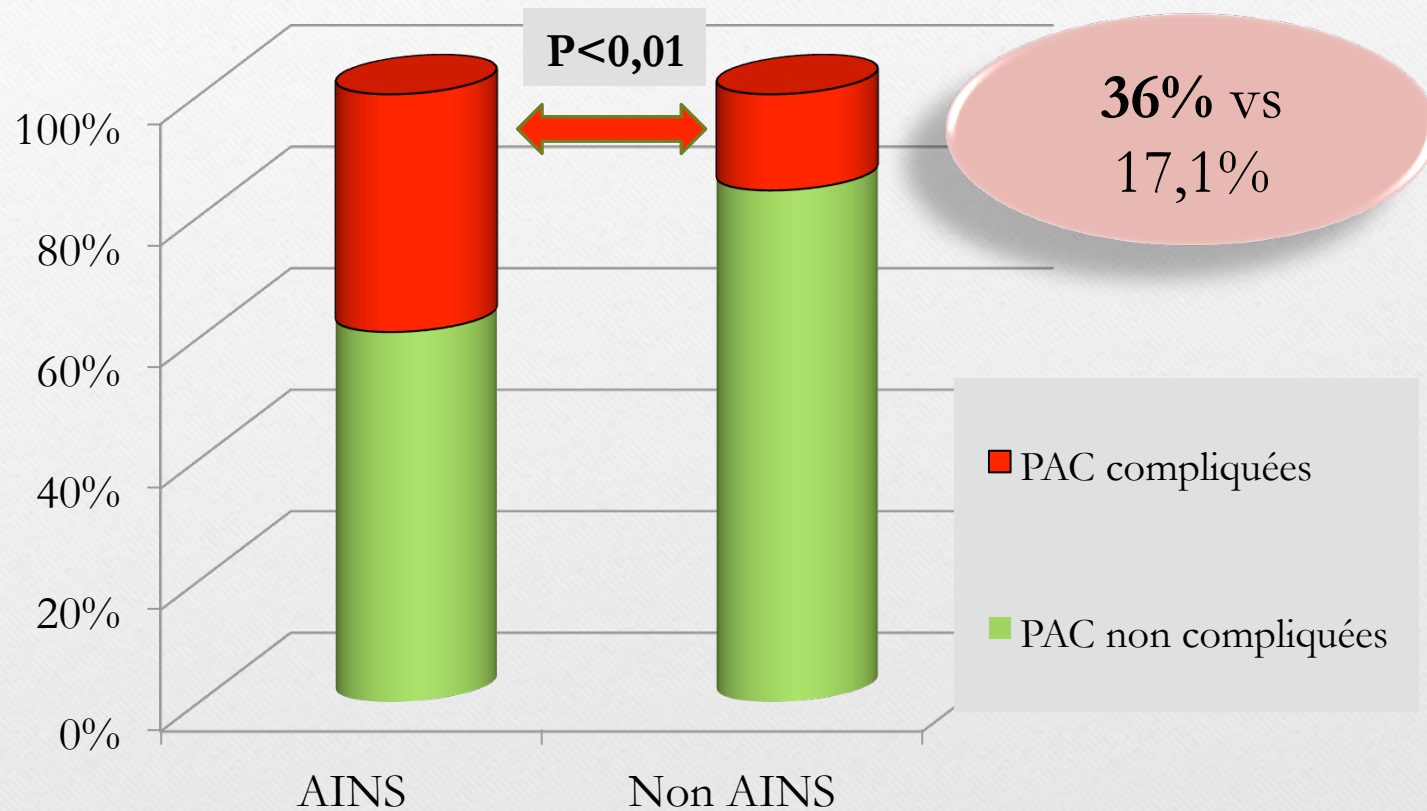
- 224 patients :
 - $64,8 \pm 17,2$ ans
 - 71% d'Hommes
- 67% tabagiques
- Traitements pré-hospitaliers:



Documentation bactériologique



Complications sous AINS



Patients sous AINS

Caractéristiques	Tous patients (N=224)	AINS (N=25)	Non AINS (N=199)	p
Age (années)	64,8±17,2 (19-103)	51,3±18,5 (22-89)	66,5±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

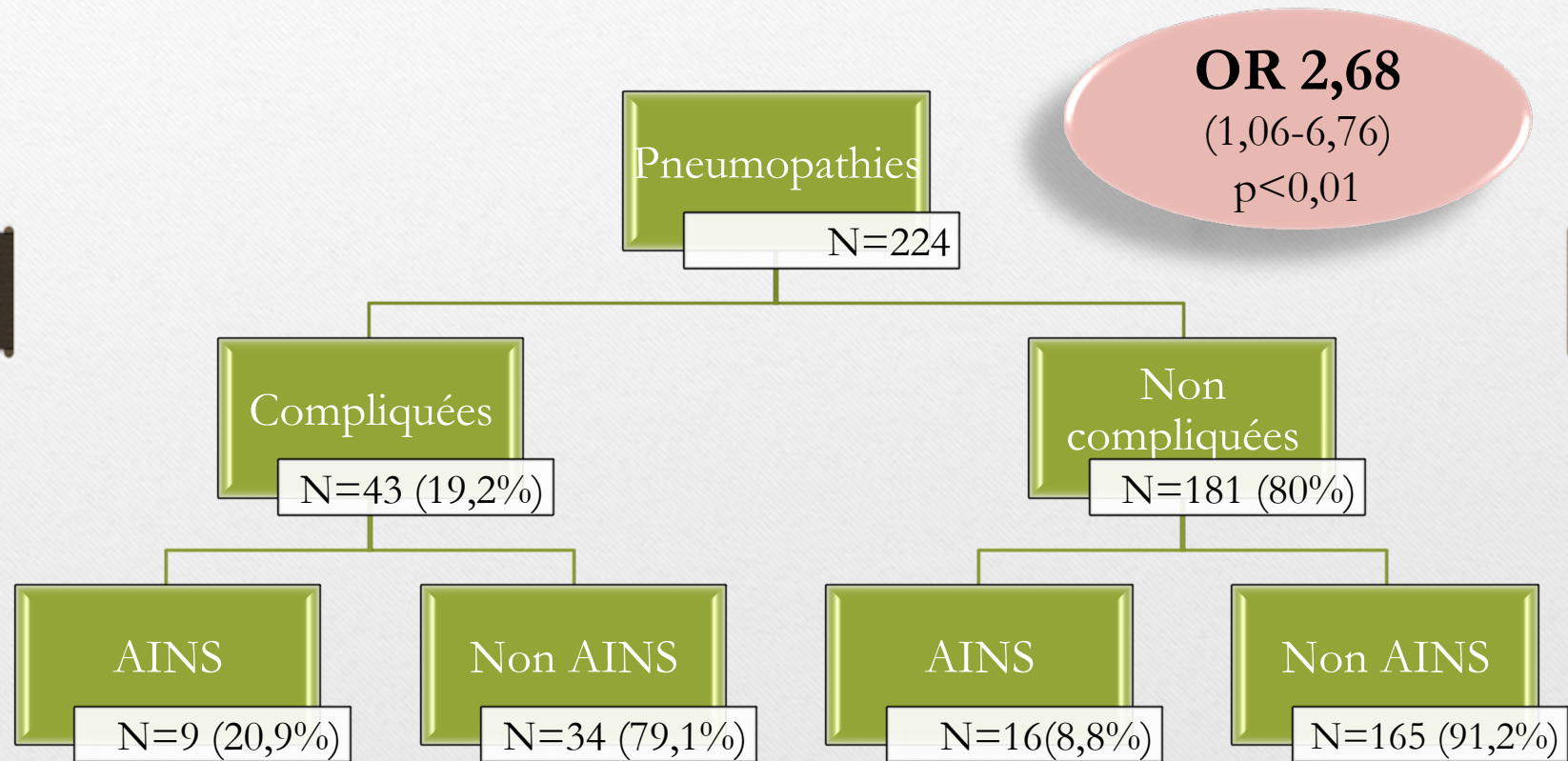
PAC sous AINS

Caractéristiques	Tous patients (N=224)	AINS (N=25)	Non AINS (N=199)	p
Durée des symptômes (j): -avant admission	5,1±7,5(0-70)	10,4±10,4(0-43)	4,4±6,7(0-70)	0,01
-avant antibiothérapie adaptée	3,5±4,9(0-41)	6,9±8,6(0-41)	3±4,1(0-21)	0,041
Antibiothérapie adaptée avant admission	43 19,2%	9 36%	34 17,1%	0,032
Admission en réanimation	79 35,3%	8 32%	71 35,7%	NS
Durée de séjour (j)	17,1±23,8(2-295)	17,6±16,4(2-72)	17,1±24,7(2-295)	NS

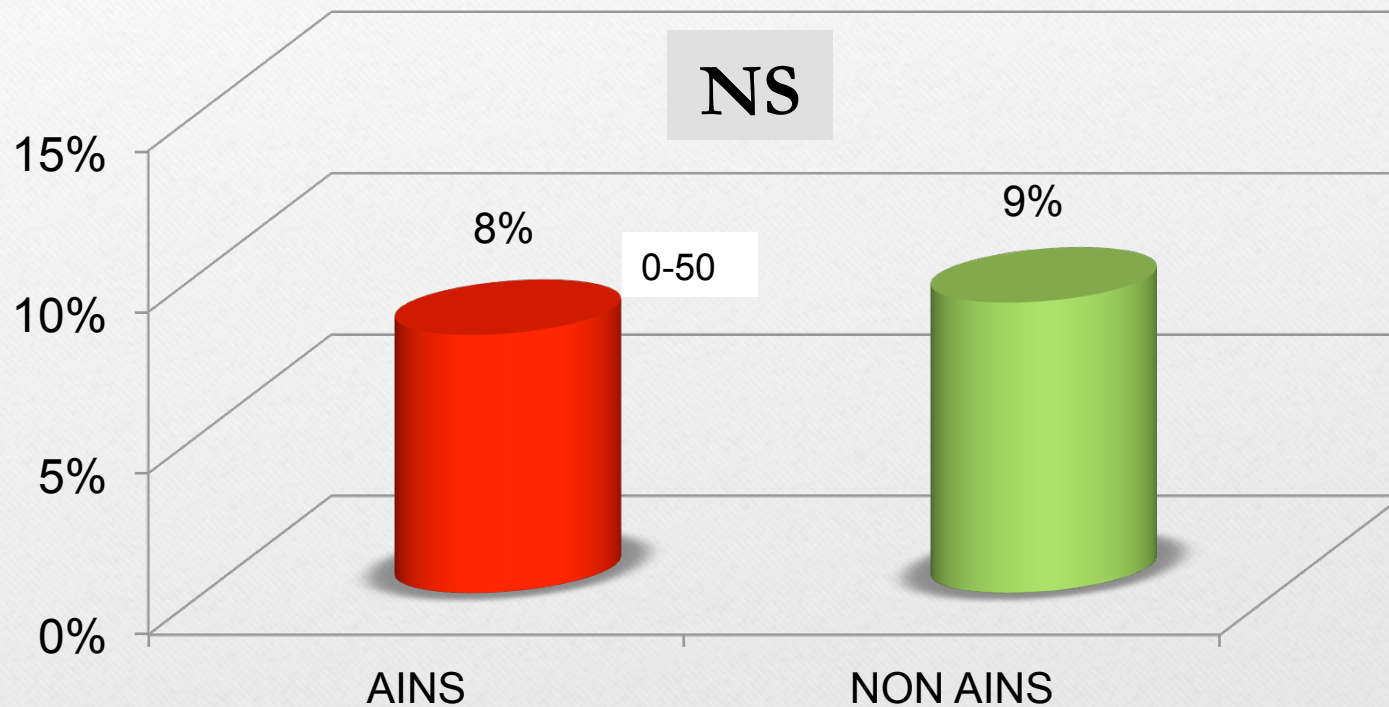
Critère de jugement principal

Variable	Complicquée N=43	Non compliquée N=181	Analyse bivariée OR	Analyse bivariée p	Analyse multivariée OR	Analyse multivariée 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

Evolution

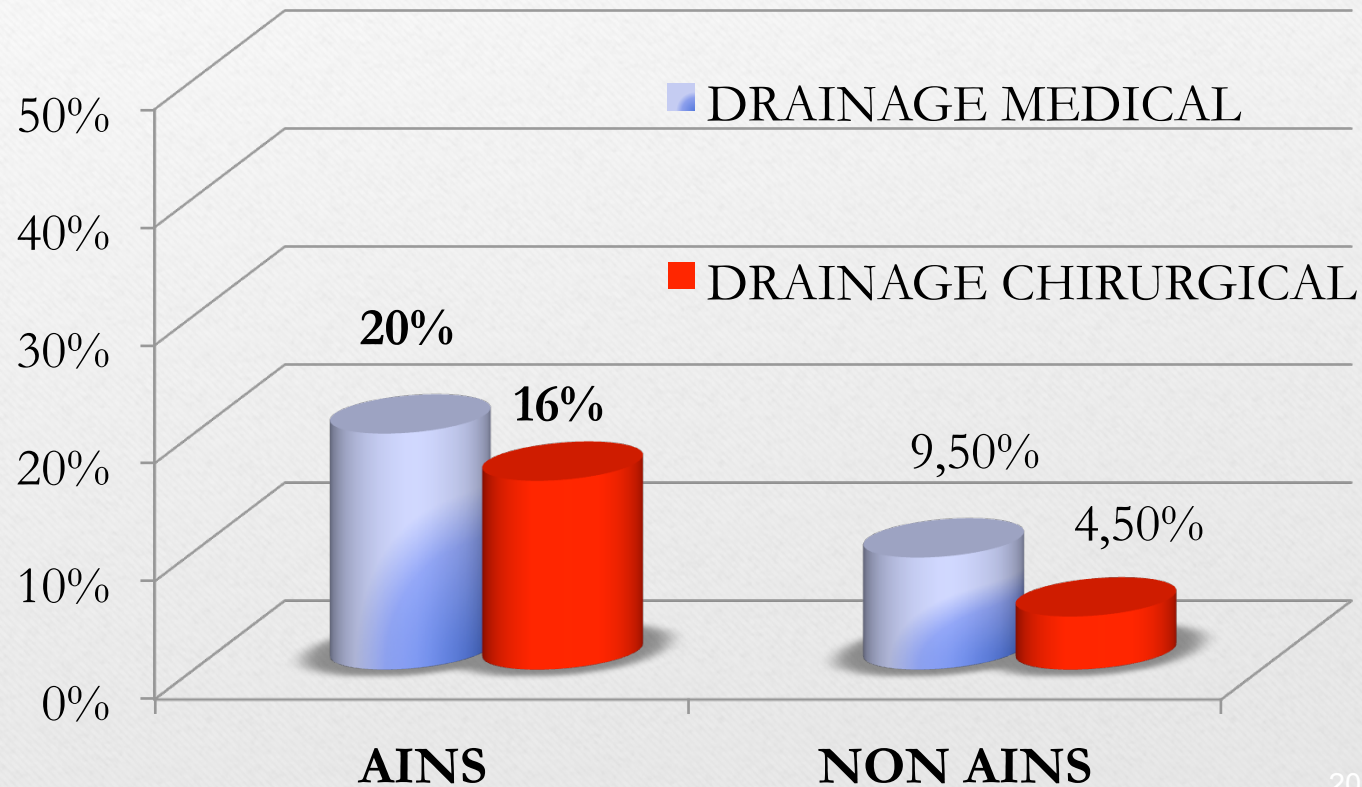


Mortalité à J30



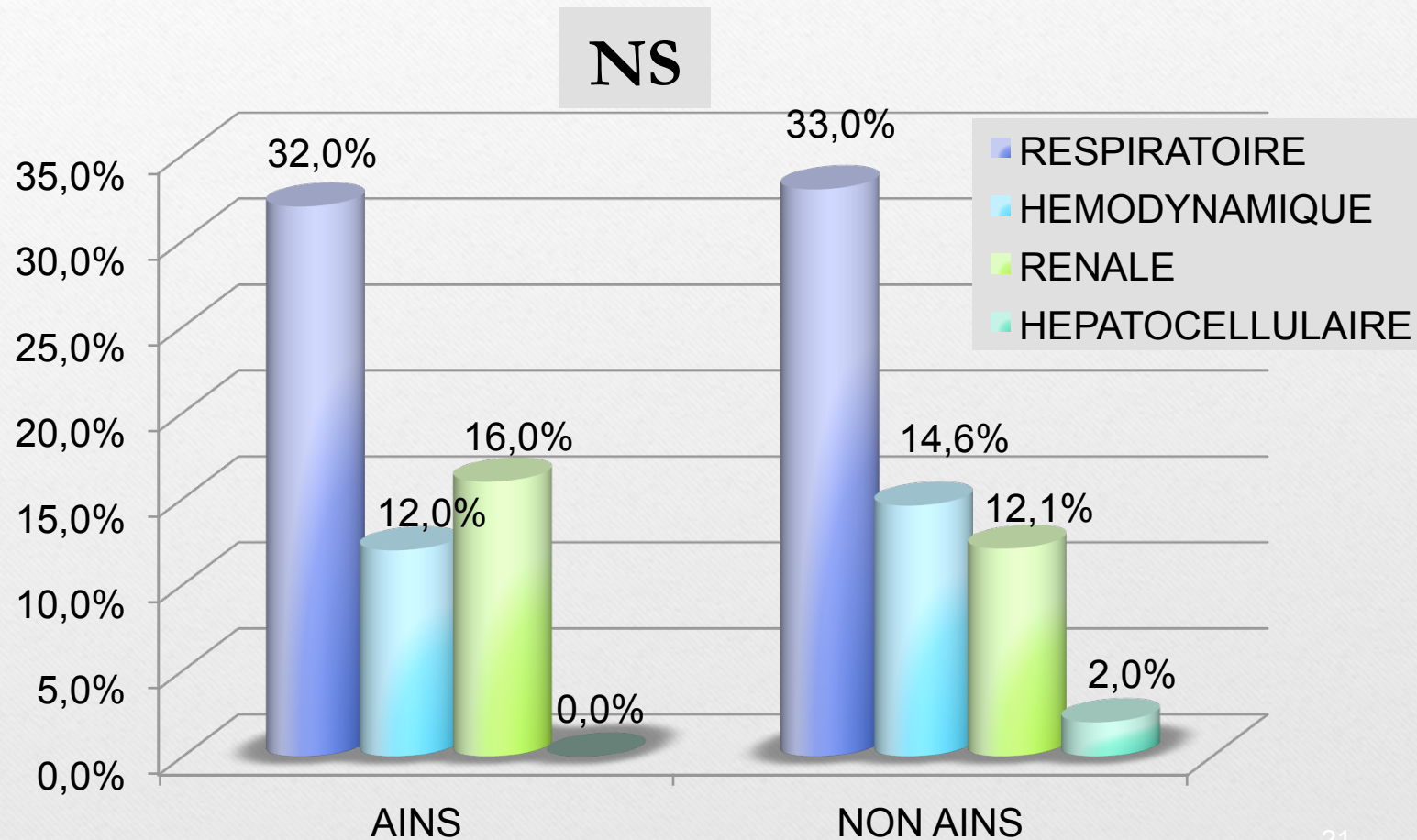
Drainage pleural

NS

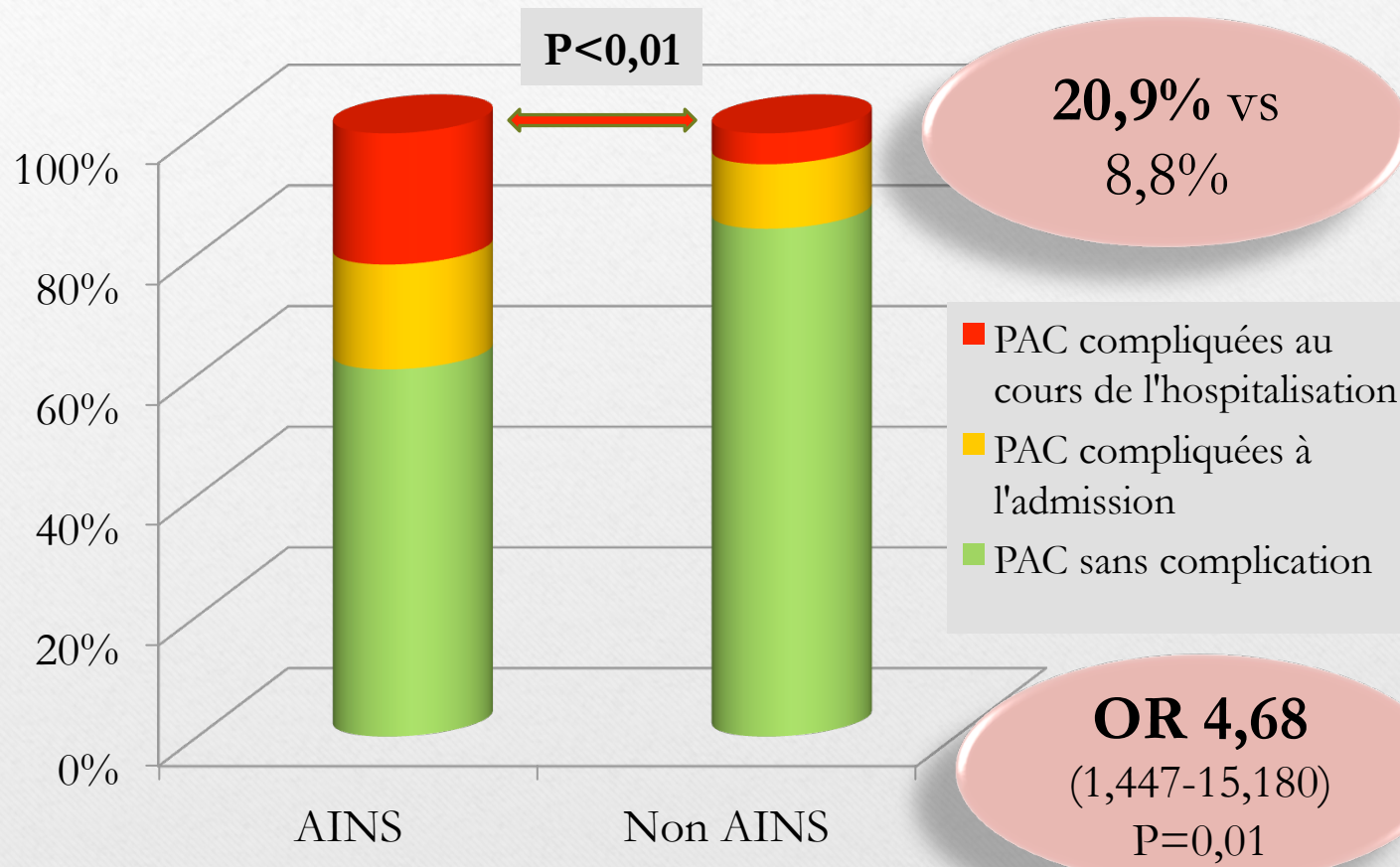


20

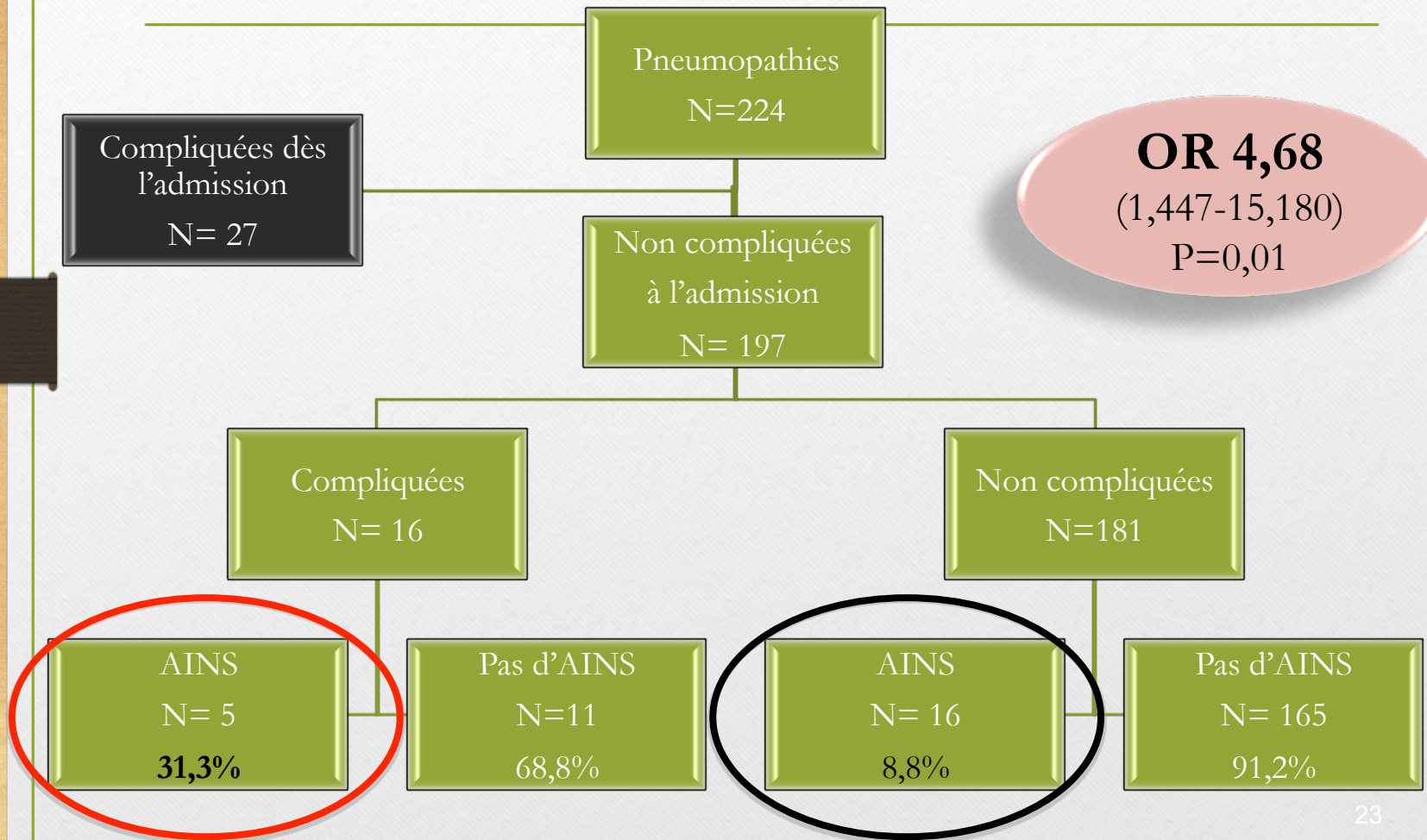
Défaillances viscérales



Temporalité : AINS et complications PAC



Sous-groupe sans complication immédiate



Prise d' AINS à phase aiguë d'une PAC

Imputabilité : facteur de risque de complications pleuro-pulmonaires

➤ OR 2,68

Cohérence biologique

- Inhibition des cyclooxygénases (COX) : prostaglandines synthétases transformant l'acide arachidonique en ses dérivés.
- Macrophages et PNN sont stimulés par les dérivés de l'acide arachidonique :
 - ↓ Phagocytose
 - ↓ Lyse intracellulaire

Plausibilité :

- Par retard de consultation,
- Par retard à l'instauration d'une antibiothérapie adaptée,
- Par retard à l'admission hospitalière.

**Exposition
fréquente ?**

Management of lower respiratory tract infections by French general practitioners: the AIR II study

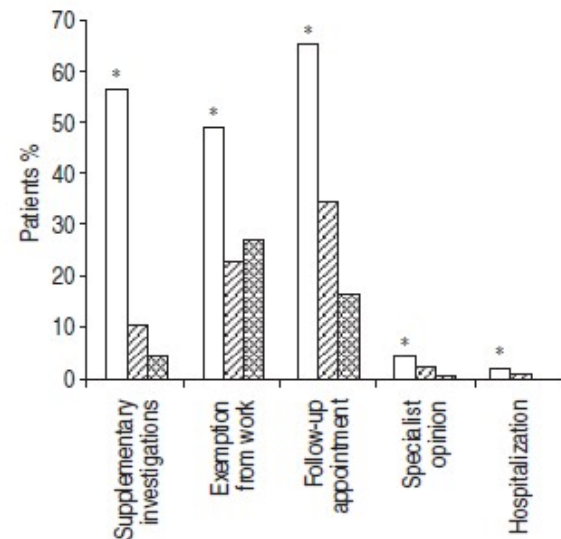
C. Raheison*, P. Peray[#], R. Poirier[†], P. Romand⁺, J-P. Grignet[§], P. Arsac[‡], A. Taytard*, J-P. Daures[#]

This study demonstrates the lower respiratory tract infections encountered by general practitioners are usually mild. However, antibiotic prescription was more systematic than in previous studies and the prescription of nonspecific symptomatic treatments was twice as frequent. General practitioners did not perform additional examinations or refer on a regular basis. There was a high prescription rate for symptomatic treatment.

Eur Respir J 2002; 19: 314–319.

Etude prospective sur 3144 patients

96,5% antibiothérapie (98,6% PAC)
72,6% AINS (45,8% PAC)



Eur Respir J 2002; 19: 314–319.

Management of lower respiratory tract infections by French general practitioners: the AIR II study

C. Raherison*, P. Peray[#], R. Poirier[†], P. Romand⁺, J-P. Grignet[§], P. Arsac^f, A. Taytard*, J-P. Daures[#]

Table 3. – Prescriptions of antibiotics and coprescriptions by classes and diagnoses

	Pneumonia	Acute exacerbation of chronic bronchitis	Acute bronchitis
Subjects n	496	762	3656
Medications			
Macrolides	184 (37.1)	304 (39.9)	1637 (44.8)*
Aminopenicillins	180 (6.3)	192 (25.2)	1099 (30.1)*
Aminopenicillins+ β lactamase inhibitor	71 (14.3)*	87 (11.4)	293 (8.1)
1st generation cephalosporins	29 (5.8)	57 (7.5)	379 (10.4)*
2nd and 3rd generation cephalosporins	83 (16.7)	149 (19.6)*	407 (11.1)
Synergystins	40 (8.1)	76 (10)*	219 (6.0)
Quinolone	15 (3.0)	43 (5.6)*	64 (1.8)
Others [#]	5 (1.0)	17 (2.2)	70 (1.9)
Coprescriptions			
Mucomodifiers	292 (59.5)	539 (71.0)*	2329 (62.7)
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	225 (45.8)	246 (32.5)	1813 (48.9)*
Steroidal anti-inflammatory drugs	93 (18.9)	202 (26.6)*	456 (12.3)
Antitussives	122 (24.8)	143 (18.8)	1040 (28.0)*
Bronchodilators	21 (4.3)	116 (15.3)*	194 (5.2)

Eur Respir J 2002; 19: 314–319.

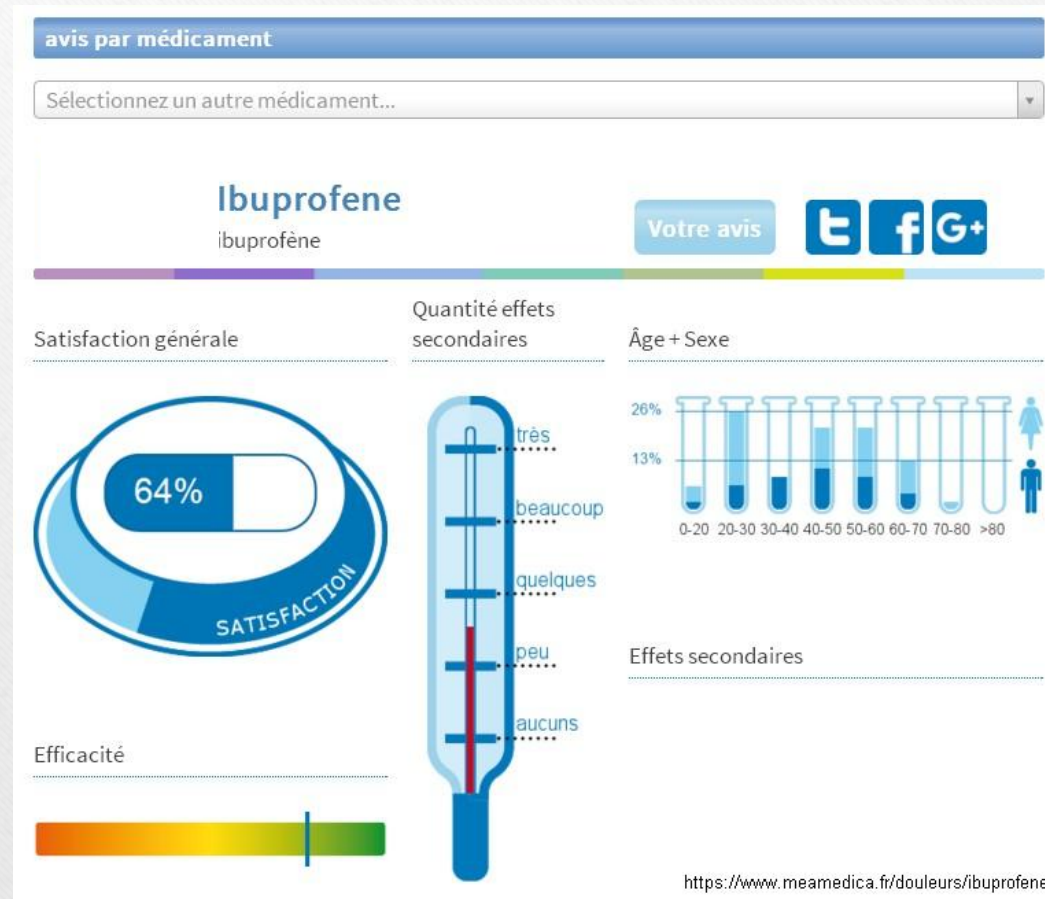
Vente AINS 2013

⇒ *Les trente substances actives les plus vendues en ville (en quantité)*

Tableau 4

Rang	Substance active	Classe ATC	Statut	Part du marché 2013 cumulée
1	Paracétamol	Antalgique	PMF	
2	Ibuprofène	Antalgique – Anti-inflammatoire	PMO/PMF	Les 3 premières: 20,1%
3	Codéine en association	Antalgique	PMO/PMF	
4	Tramadol en association	Antalgique	PMO	
5	Amoxicilline	Antibiotique	PMO	Les 6 premières: 24,1%
6	Colécalciférol (vitamine D3)	Vitamine D	PMO/PMF	
7	Acétylsalicylique acide	Antithrombotique	PMF	
8	Lévothyroxine sodique	Médicament de la thyroïde	PMO	Les 9 premières: 27,5%
9	Phloroglucinol	Antispasmodique	PMF	
10	Paracétamol en association	Antalgique	PMO/PMF	
11	Metformine	Antidiabétique	PMO	Les 12 premières: 30,0%
12	Diclofénac	Anti-inflammatoire	PMO/PMF	
13	Esoméprazole	Anti-ulcéreux	PMO	
14	Zolpidem	Hypnotique	PMO	Les 15 premières: 32,2%
15	Oméprazole	Anti-ulcéreux	PMO/PMF	

Publicité sur le Web



Reproductibilité ?
Concordance avec études antérieures



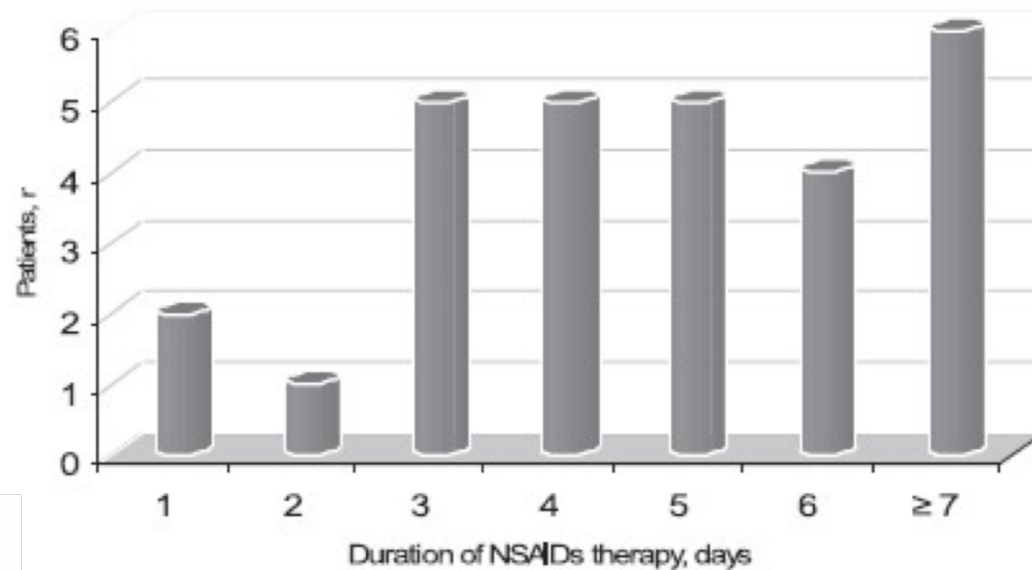
CHEST

Original Research

CHEST INFECTIONS

Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs May Affect the Presentation and Course of Community-Acquired Pneumonia

Guillaume Voiriot, MD; Sandra Dury, MD; Antoine Parrot, MD; Charles Mayaud, MD; and Muriel Fartoukh, MD



Etude prospective
90 patients avec PAC
36 sous AINS (31,2%)

CHEST 2011; 139(2):387-394

OR 8,01

(2,3 - 28)

P=0,001

Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs May Affect the Presentation and Course of Community-Acquired Pneumonia

Guillaume Voiriot, MD; Sandra Dury, MD; Antoine Parrot, MD; Charles Mayaud, MD; and Muriel Fartoukh, MD

Table 4—Complications During ICU Stay and Outcomes

Complication	All Patients (N = 90)	NSAID Group (n = 32)	Non-NSAID Group (n = 58)	P Value ^a
Pleural or pulmonary				
Pleural empyema or lung cavitation	16 (18)	12 (37.5)	4 (7)	.0009
Organ failure and support				
At least one organ failure and support ^b	16 (18)	6 (19)	10 (17)	.91
ARDS	12 (13)	6 (19)	6 (10)	.33
Mechanical ventilation	5 (6)	3 (9)	2 (3)	.34
Renal failure	10 (11)	3 (9)	7 (12)	.1
Dialysis	5 (6)	1 (3)	4 (7)	.65
Septic shock	4 (4)	1 (3)	3 (5)	.1
Vasopressors or inotropes	4 (4)	1 (3)	3 (5)	.1
Hospital-acquired infection				
Nonpulmonary	10 (11)	6 (19)	4 (7)	.16
Pulmonary	11 (12)	5 (16)	6 (10)	.51
Other outcome measures, d				
Length of ICU stay	13.9 ± 17.6 (1-103)	18.4 ± 22 (1-103)	11.3 ± 14.2 (1-87)	.1
Length of hospital stay	20.8 ± 21.3 (1-124)	23.2 ± 21.8 (2-124)	19.6 ± 21 (1-106)	.07
Duration of antimicrobial therapy	18.7 ± 11.3 (1-55)	24.5 ± 14 (3-55)	15.4 ± 8 (1-45)	.003
Mortality				
ICU	3 (3)	0	3 (5)	.55
Hospital	4 (4)	1 (3)	3 (5)	.1

NSAID exposure was independently associated with the occurrence of pleuro-pulmonary complications (OR, 8.1; 95% CI, 2.3-28).

CHEST 2011; 139(2):387-394

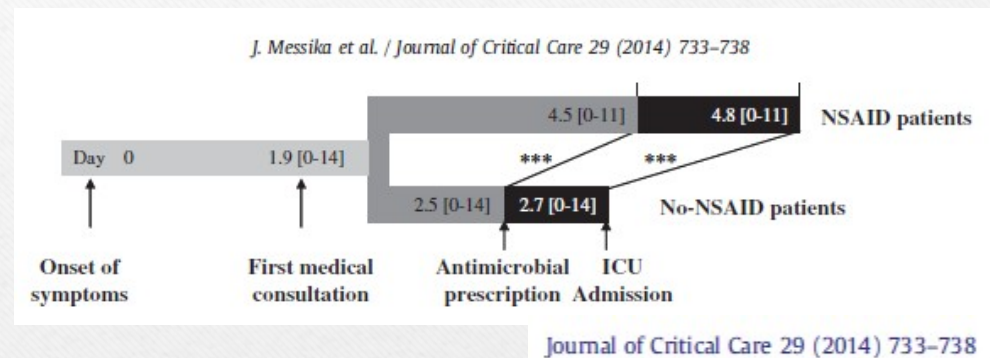
Risks of nonsteroidal antiinflammatory drugs in undiagnosed intensive care unit pneumococcal pneumonia: Younger and more severely affected patients☆☆☆,★,★★

Jonathan Messika, MD ^{a,b,c,1}, Benjamin Sztrymf, MD ^{a,1}, Fabrice Bertrand, MD ^a, Typhaine Billard-Pomares, PharmD ^{b,c,d}, Guilene Barnaud, PharmD, PhD ^d, Catherine Branger, PharmD, PhD ^{b,c,d}, Didier Dreyfuss, MD ^{a,b,c}, Jean-Damien Ricard, MD, PhD ^{a,b,c,*}

Journal of
Critical Care

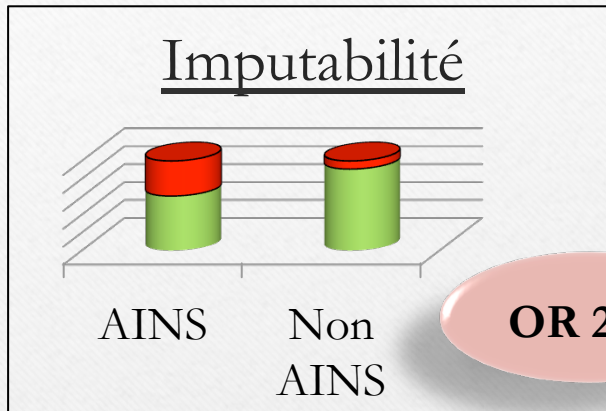
Etude prospective
106 patients
20 sous AINS (18,9
%)

OR 4,04
(1,06-15,44)
P=0,041

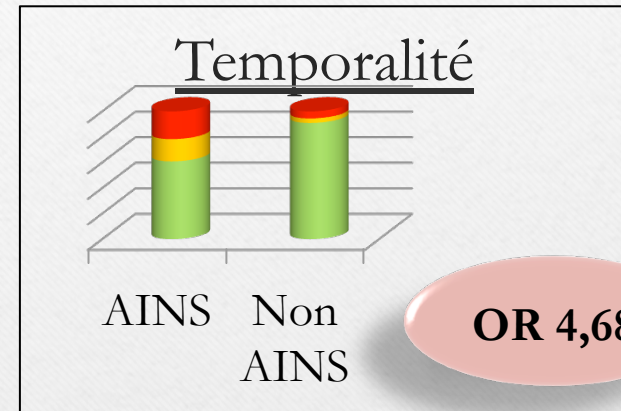


	All patients, n = 106	NSAID group, n = 20	No NSAID, n = 86	P
SAPS2	39 [28-52]	32.5 [19.5-42.5]	40.5 [30-53]	.03
SAPS2 without age	29 [19-41]	25.5 [15.5-35]	29.5 [19-41]	.33
PSI score	121.5 [96-149]	100 [83-121.5]	127.5 [99-154]	.008
PSI score without age and sex	70 [40-90]	52.5 [40-77.5]	70 [45-90]	.24
CURB65 score	2 [2-3]	2 [2-3]	2 [2-3]	.25
ODIN score	3 [2-4]	1.5 [2-3]	3 [2-4]	.044
IDSA ICU admission criteria, 1 major, or 3 or more minor	87 (82%)	16 (80%)	71 (83%)	.75
Highest ventilatory support				
Noninvasive support ^a	9 (10%)	5 (25%)	4 (4.6%)	.003
Endotracheal tube	62 (58%)	9 (45%)	53 (62%)	.17
Renal replacement therapy	5 (5%)	1 (5%)	4 (5%)	.94
Vasopressors	48 (45%)	7 (35%)	41 (48%)	.3
Radiologic extension (quadrants)	2 [1-3]	2 [1-3]	2 [1-3]	.57
Complicated pleural effusion	6 (6%)	4 (20%)	2 (2.3%)	.01
Length of ICU stay—d	6 [3-15]	4 [3-13]	6 [3-15]	.35
Alive at ICU discharge	87 (82%)	19 (95%)	68 (79%)	.11
Alive at hospital discharge	86 (81%)	19 (95%)	67 (78%)	.11

Critères de causalité de Bradford Hill



OR 2,68



OR 4,68

Reproductibilité

Voiriot et al : OR = 8,1
Messika et al : OR = 4,04

Plausibilité

- AINS : retard consultation
- Retard instauration d'une antibiothérapie adaptée
- Retard admission hospitalière

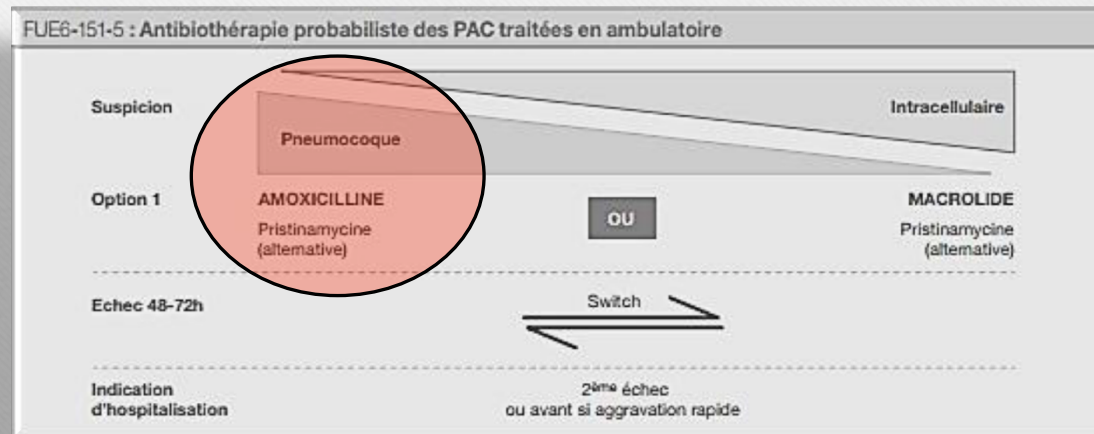
Cohérence biologique

- AINS : inhibition COX
- Inhibition de la catalyse de l'acide arachidonique
- Non stimulation des macrophages et PNN

Conclusion

- **Association forte** entre prise d' AINS en pré-hospitalier et le risque de survenue de complications pleuro-parenchymateuses chez le patient immunocompétent.
- Importance de rappeler les **risques** de prescription d'AINS dans un contexte de symptômes pulmonaires infectieux

ECN-PILLY 2016



Merci pour votre attention

