

En ne retenant que les cas graves d'infection bactériennes cutanées, pleuro-pulmonaires, neurologiques et ORL compliqués et les sepsis survenus chez des patients immunocompétents, l'analyse des déclarations de pharmacovigilance permet de recenser 337 cas d'aggravation d'infection avec l'ibuprofène depuis 2000 (donc en 18 ans). Parmi eux, 10 % ont été compliqués de décès et 10 % de séquelles (souvent amputation). Ces effets sont également retrouvés avec le kétoprofène (49 cas), logiquement en plus faible nombre car il est bien moins utilisé que l'ibuprofène dans la douleur ou la fièvre. Cependant, en raison de la sous notification probablement importante, le nombre réel de cas est probablement largement supérieur.

La détection de signal est positive pour plusieurs de ces effets indésirables en France, mais également dans Eudravigilance et dans Vigilyze avec l'ibuprofène et pour certains, avec le kétoprofène. Il s'agit donc d'une problématique qui n'est pas limitée à la France, même si le nombre de cas est moins élevé dans les autres états membres. Plusieurs études de pharmacoépidémiologie ont confirmé que dans certaines circonstances comme la varicelle, le zona, une infection à streptocoque pyogenes ou une pneumonie aiguë communautaire bactérienne, l'évolution vers une forme grave était favorisée par la prise d'un AINS (essentiellement l'ibuprofène). Or ces circonstances ont été retrouvées dans la plupart des cas notifiés. Les études expérimentales sont également en faveur d'un effet délétère de la prise d'un AINS (en particulier l'ibuprofène) en cas d'infection cutanée à streptocoque pyogenes, en aggravant l'évolution vers une forme invasive par un effet propre et en diminuant l'efficacité de l'antibiothérapie associée. Ainsi, les cas rapportés conjugués aux données pharmacoépidémiologiques (études et DAS) sont en faveur du rôle aggravant de l'ibuprofène (et probablement du kétoprofène) dans certaines infections bactériennes. De plus, les résultats d'études expérimentales récentes permettent de réfuter l'hypothèse d'un simple biais protopathique et sont en faveur d'un lien, qui a maintenant atteint un niveau de preuve suffisant pour prendre des mesures de réduction du risque.

Ces complications surviennent alors que l'ibuprofène ou le kétoprofène sont utilisés dans la fièvre mais également dans de nombreuses circonstances telles que des manifestations cutanées d'aspect inflammatoire (réaction locale, piqure d'insecte,...) ou des manifestations respiratoires (toux) alors qu'aucune donnée scientifique ne soutient cet usage et qu'aucune société savante française ni européenne ne le recommande. Par ailleurs, l'ibuprofène (exonéré jusqu'à 200 mg) et le kétoprofène (exonéré à 25 mg) bénéficient, de par leur statut de PMF (et comme tout médicament en vente libre), d'une image positive, sans risque, ou en tous cas sans risque de cette envergure. Les données disponibles dans ce rapport font se poser la question de l'incompatibilité d'un tel statut avec les risques encourus. Six sociétés savantes se disent concernées par cette problématique et partagent notre inquiétude sur le risque rare, mais potentiellement grave, de flambée d'une infection bactérienne sous-jacente en cas de prise d'un AINS. Deux sont particulièrement alertées (SFORL et SPLF) : l'une indique avoir alerté la DGS en 2013 et l'autre considère l'utilisation des AINS au cours de la pneumonie aiguë communautaire comme un problème majeur de santé publique, s'agissant du 2ème facteur modifiable de morbidité, après l'antibiothérapie inadaptée, et que la mise en œuvre d'un ambitieux plan de lutte contre cette pratique médicale déviante est urgente. Compte tenu de ces éléments et de la large utilisation de ces médicaments (environ 50 spécialités), liée à leur accessibilité, une action publique forte s'avère indispensable car de telles complications sont, a

fortiori dans ces situations non médicalement justifiées, non acceptables d'un point de vue individuel et sociétal et comportent un risque médiatique et juridique non négligeable.

Ainsi, en cas d'infection bactérienne débutante cutanée ou pulmonaire, si le germe en cause est un streptocoque pyogenes ou un pneumocoque, la prise d'ibuprofène pour la fièvre ou la douleur augmente le risque de survenue d'une complication bactérienne grave probablement en favorisant la croissance bactérienne et en diminuant l'efficacité de l'antibiothérapie (la durée médiane de traitement, très courte n'étant pas en faveur d'une diminution de la sévérité des 1er signes de gravité et d'un retard à la prise en charge efficace). Pour les infections des autres sites (SNC et ORL), les cas graves d'évolution fatale sont moins nombreux et il manque à ce jour des études épidémiologiques pour confirmer ce risque, néanmoins fortement suspecté.

S'agissant de pathologies graves quelques fois compliquées de décès, les données disponibles à ce jour devraient conduire à : - Lister l'ibuprofène et le kétoprofène - Contre indiquer l'utilisation de l'ibuprofène (et du kétoprofène) dans les situations à risque d'infection invasive de la peau et des tissus mous à S Pyogenes, c'est-à-dire la varicelle et toutes les lésions cutanées inflammatoires (piqûres d'insecte, réactions locales post vaccinales ou autres,...), et dans les situations à risque de pneumonie aigue communautaire, c'est à dire toute manifestation respiratoire fébrile ou non. - Informer les professionnels de santé (médecins et pharmaciens), les patients et les parents des circonstances à risque élevé (varicelle, infection ou lésion cutanée, manifestations respiratoires) qui doivent conduire à ne pas prendre, prescrire ou donner d'ibuprofène (en ciblant les germes les plus à risque pour les médecins). - Transmettre 2 signaux à l'Europe : « Infection invasive de la peau et des tissus mous à Streptocoque Pyogenes avec l'ibuprofène en traitement symptomatique de la fièvre ou de la douleur » et « Forme grave de pneumonie aiguë communautaire bactérienne avec l'ibuprofène en traitement symptomatique de la fièvre ou de la douleur »