

HAS 2016 : “Le profil de sécurité des AINS est comparable à celui du paracétamol” Une réalité scientifique plus complexe ?

Martin Chalumeau¹
Robert Cohen

¹Université Paris Descartes, HU Necker-Enfants malades AP-HP, Inserm 1153
Conflits d'intérêt potentiels (MC) : l'AP-HP a reçu des crédits de recherche de Sanofi,
fabricant de paracétamol et ibuprofène pour l'étude Febrikid

Samedi 13 octobre 2018

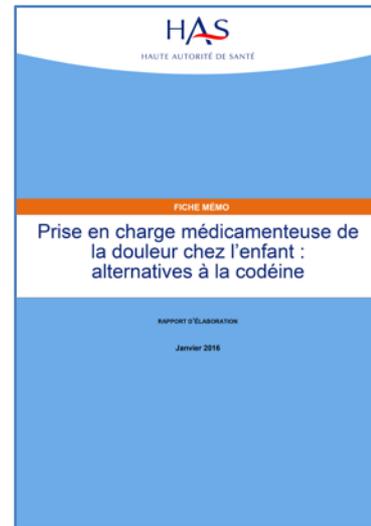
3 ans, T°=39°C, toux, rash, 2 selles liquides, très inconfortable, liséré de pharyngite. Pour soulager l'inconfort, vous prescrivez ?

- 1 Paracétamol**
- 2 Ibuprofène**
- 3 Codéine**
- 4 Mesures physiques hypothermiantes chères à François**

Restriction d'AMM de la codéine

Quel niveau de preuve ?

- 1 Méta-analyses d'essais randomisés
- 2 Essai(s) randomisé(s) isolé(s)
- 3 Etude(s) de cohorte
- 4 Etude(s) cas-témoins
- 5  Autres



Samedi 13 octobre 2018

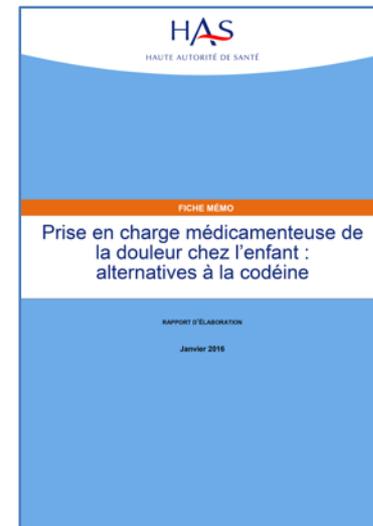
Un travail de grande qualité sur la codéine et les alternatives

● Physiopathologie

- Métabolisation en morphine / CYP2D6
- Activité du CYP2D6 : ontogénèse, activité 1-25%
- Cinétique d'acétylation / variants alléliques
- Métaboliseurs rapides : 1-47%, ...toxicité

● El rare

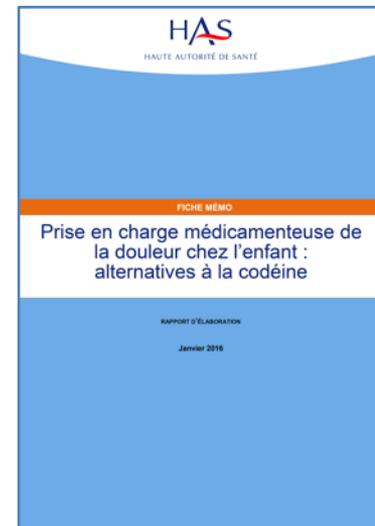
- Non détecté lors des essais cliniques
- Cas cliniques et des séries (n = 20 de 1969-2012)
- 12 décès, 5 enfants acétyleurs rapides
- Bénéfice/risque défavorable : restriction d'AMM



Samedi 13 octobre 2018

Restriction d'AMM de la codéine Quel niveau de preuve ?

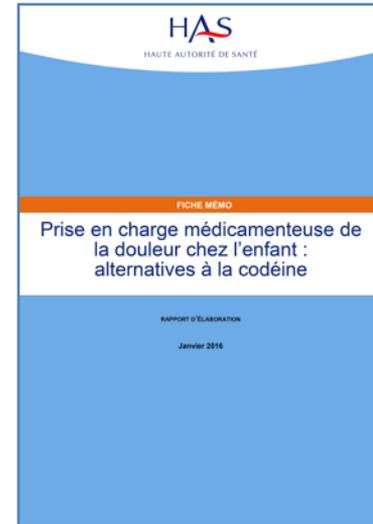
- 1 Méta-analyses d'essais randomisés
- 2 Essai(s) randomisé(s) isolé(s)
- 3 Etude(s) de cohorte
- 4 Etude(s) cas-témoins
-  5 **Autres : séries de cas**



Samedi 13 octobre 2018

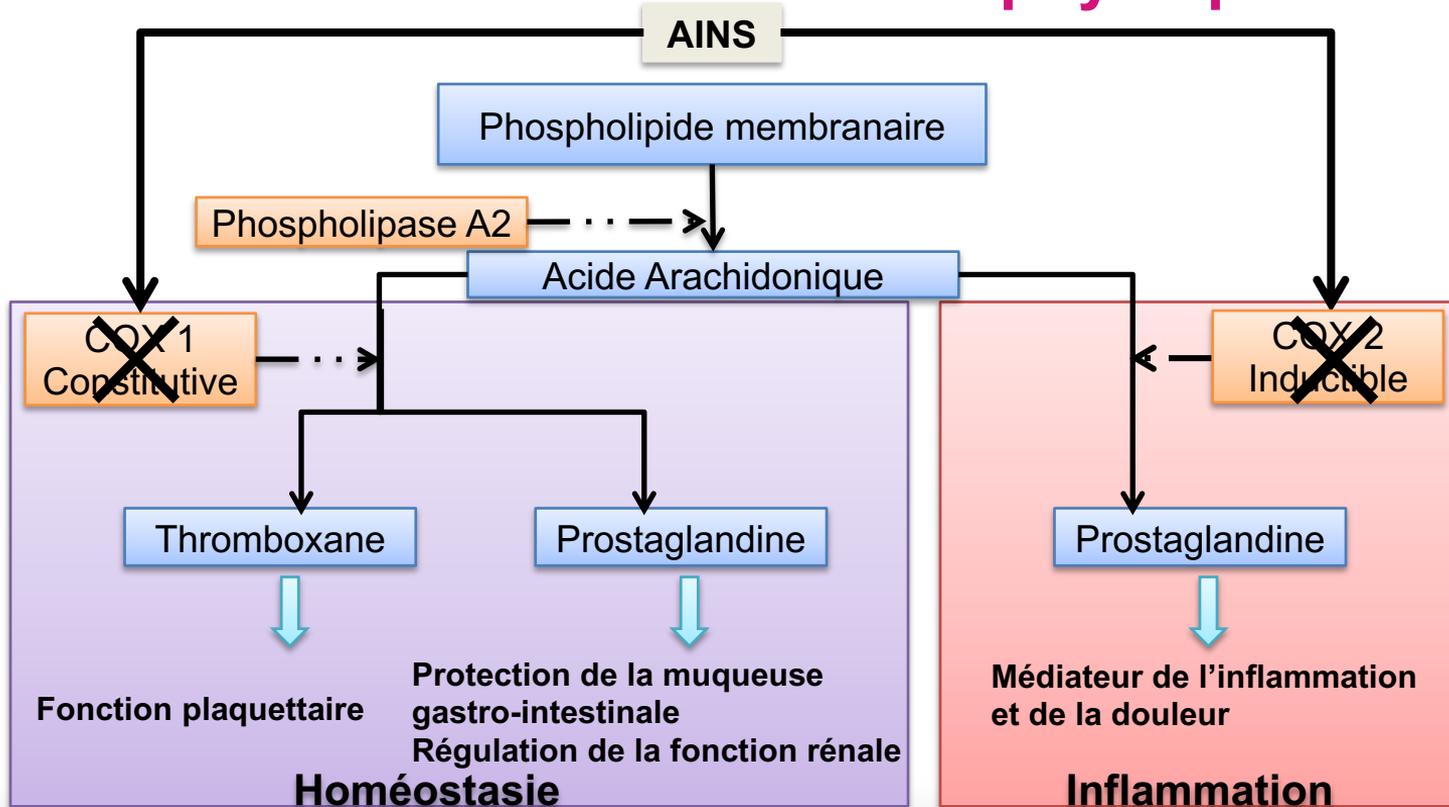
Un travail de grande qualité mais...

En conclusion, l'ibuprofène est l'AINS à recommander en première intention en pédiatrie pour les douleurs aiguës modérées à intenses. Prescrit aux posologies recommandées (20 à 30 mg/kg/jour) et pour une durée courte, les effets indésirables sont rares. Le profil de sécurité des AINS est comparable à celui du paracétamol.



Samedi 13 octobre 2018

EI des AINS - Back to physiopath



EI des AINS

Quel design d'étude ?



Vérité
=
Essai
randomisé

EI des AINS : The big essai*

An Assessment of the Safety of Pediatric Ibuprofen

A Practitioner-Based Randomized Clinical Trial

Samuel M. Lesko, MD, MPH, Allen A. Mitchell, MD

(*JAMA*. 1995;273:929-933)

Objective.—To test the hypothesis that ibuprofen increases the risk of hospitalization for gastrointestinal bleeding, renal failure, or anaphylaxis among febrile children.

Design.—Randomized double-blind acetaminophen-controlled trial.

Setting.—Outpatient pediatric and family medicine practices.

Patients.—A total of 84 192 children.

Intervention.—Patients were randomly assigned to receive 12 mg/kg of acetaminophen, 5 mg/kg of ibuprofen, or 10 mg/kg of ibuprofen.

Surinfection, IRA,
hémorragie digestive à
30 jours : 0

Inférence ?

*: même à ACTIV, y font pas de cette taille là

Inférence / essai Lesko

Les 3 EI étudiés n'existent pas...

Un patient dans un essai = variable de Bernouilli dont la somme suit une distribution binomiale

$$\Pr (X = 0) = C_{55785}^0 p^0 (1 - p)^{55785-0}$$

$$\Pr (X = 0) = (1 - p)^{55785}$$

$$\Pr (X = 0) > 0,05$$

$$(1 - p)^{55785} > 0,05$$

$$p < 1 - \sqrt[55785]{0,05}$$

$$p < 1/18622$$

$$\Pr (X = 0) > 0,025$$

$$(1 - p)^{55785} > 0,025$$

$$p < 1 - \sqrt[55785]{0,025}$$

$$p < 1/15000$$



Samedi 13 octobre 2018

EI \ll 1/15000

Donc ce n'est pas un problème...

\ll 1/15000 : rare ou pas si rare, ça dépend de ?

- Fréquence de la maladie, du symptôme traité
- Sévérité des EI
- Sévérité de la maladie, du symptôme traité
- Efficacité des alternatives
- Sécurité des alternatives

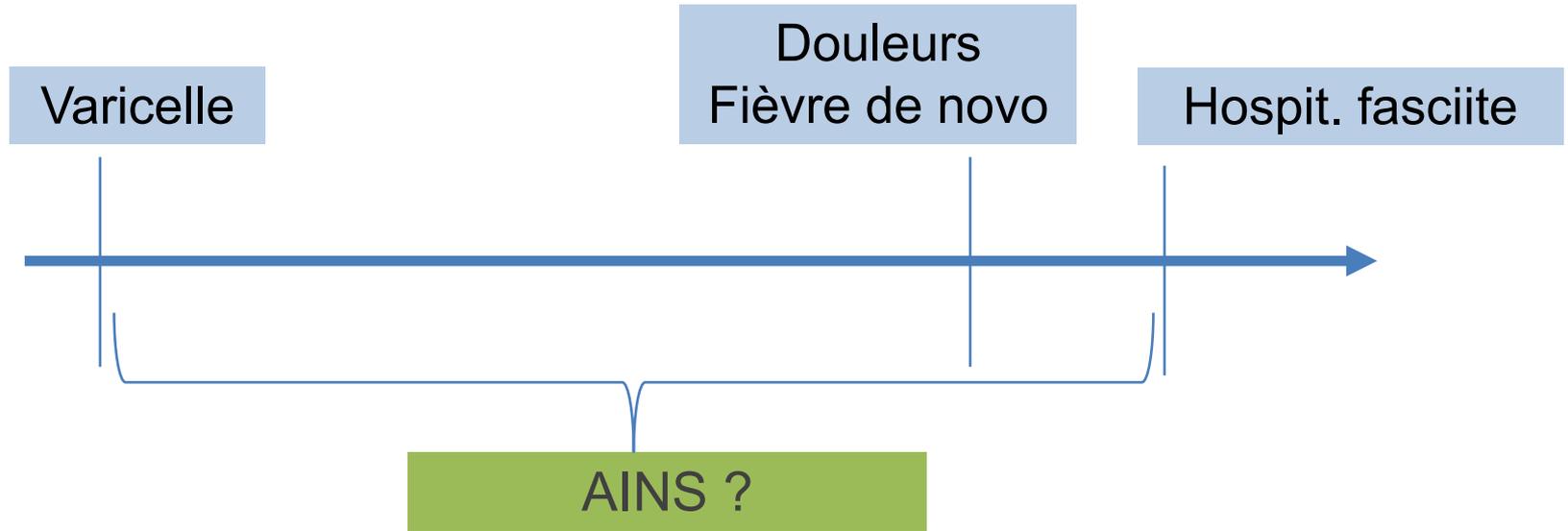
Pour faire de l'inférence Il faut...

Des cas d'EI

...on fait comment ?

Il faut soigner des malades

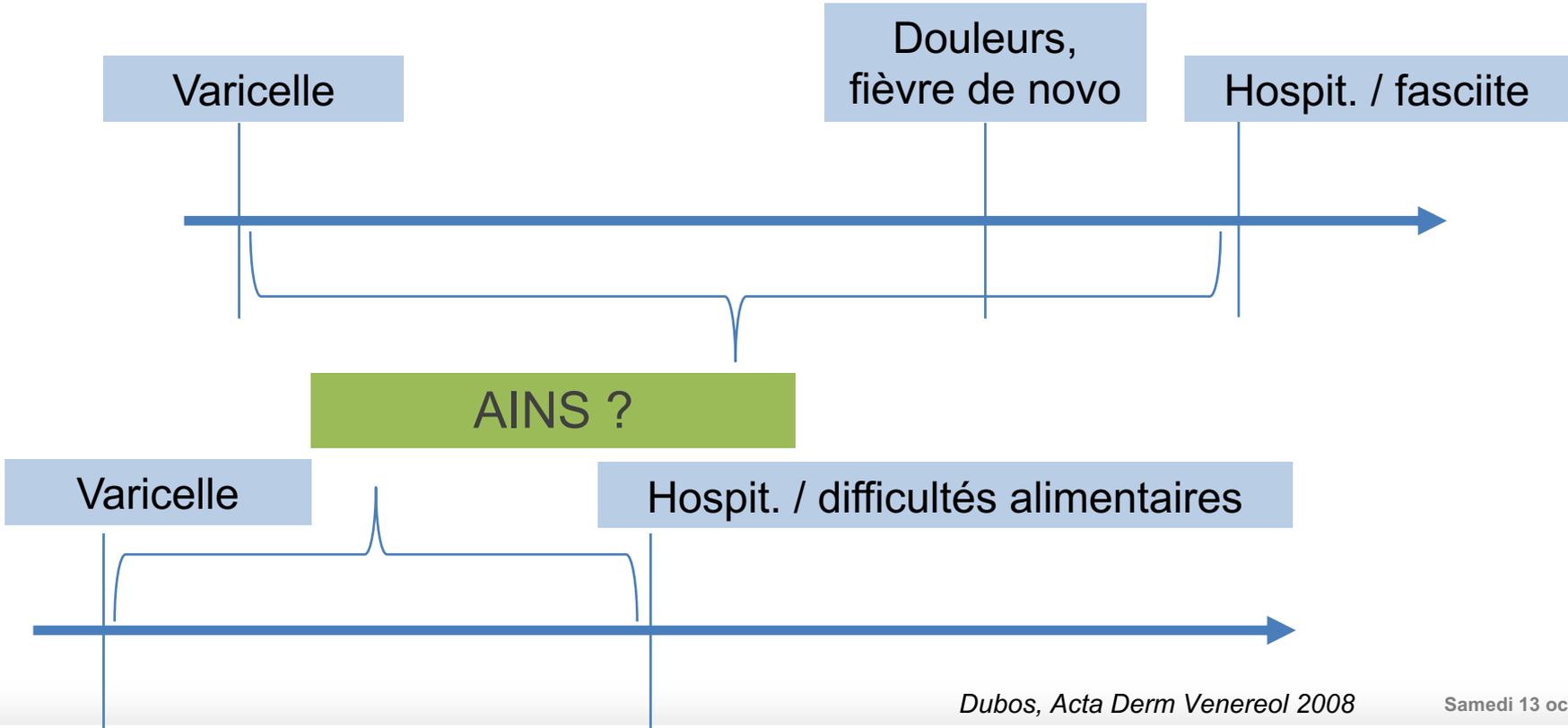
Allons voir dans le service de François Fasciite / Varicelle / AINS



Comparons à des témoins

Medication	Severe bacterial skin complications	
	Yes (<i>n</i> =21)	
	<i>n</i>	%
<i>Oral</i>		
Paracetamol	19	91%
NSAID	13	62%
Aspirin	1	5%
Steroids	1	5%
Antibiotics	3	14%
Antivirals	0	0%
<i>Local</i>		
Antiseptics	21	100%
Colorants	13	62%
Powders	7	33%
Creams	3	14%

NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug; OR: odds ratio; CI: confidence interval; n.c.: not calculable.



Dubos, Acta Derm Venereol 2008

Samedi 13 octobre 2018

Comparons à des témoins

Medication	Severe bacterial skin complications						
	Yes (<i>n</i> =21)		No (<i>n</i> =138)		OR	95% CI	<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%			
<i>Oral</i>							
Paracetamol	19	91%	93	69%	4.3	0.9–28	0.04
NSAID	13	62%	39	28%	4.1	1.4–12	0.002
Aspirin	1	5%	2	1%	3.4	0.0–52	0.35
Steroids	1	5%	5	4%	1.3	0.0–13	0.58
Antibiotics	3	14%	27	20%	0.7	0.2–2.8	0.41
Antivirals	0	0%	4	3%	0.0	0.0–11	0.56
<i>Local</i>							
Antiseptics	21	100%	131	95%	n.c.	n.c.	0.36
Colorants	13	62%	67	49%	1.7	0.6–4.9	0.25
Powders	7	33%	37	27%	1.4	0.5–4.0	0.53
Creams	3	14%	10	7%	2.1	0.4–9.8	0.24

NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug; OR: odds ratio; CI: confidence interval; n.c.: not calculable.

Comparons à des témoins, mais...

Medication	Severe bacterial skin complications				OR	95% CI	p
	Yes (n=21)		No (n=138)				
	n	%	n	%			
<i>Oral</i>							
Paracetamol	19	91%	93	69%	4.3	0.9–28	0.04
NSAID	13	62%	39	28%	4.1	1.4–12	0.002
Aspirin	1	5%	2	1%	3.4	0.0–52	0.35
Steroids	1	5%	5	4%	1.3	0.0–13	0.58
Antibiotics	3	14%	27	20%	0.7	0.2–2.8	0.41
Antivirals	0	0%	4	3%	0.0	0.0–11	0.56
<i>Local</i>							
Antiseptics	21	100%	131	95%	n.c.	n.c.	0.36
Colorants	13	62%	67	49%	1.7	0.6–4.9	0.25
Powders	7	33%	37	27%	1.4	0.5–4.0	0.53
Creams	3	14%	10	7%	2.1	0.4–9.8	0.24

NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug; OR: odds ratio; CI: confidence interval; n.c.: not calculable.

Il pourrait y avoir un biais car ce n'est pas randomisé

Quelles sont les propositions exactes ?

- 1 Les cas et les témoins différent pour d'autres éléments que les AINS
- 2 Ces éléments peuvent se comporter comme des facteurs de confusion (FDC)
- 3 FDC doivent être liés à l'exposition d'intérêt (= AINS) et la maladie (= fasciite)
- 4 Il faudrait faire un ajustement
- 5  On peut utiliser un modèle multivarié

Table V. *Multivariate analysis of risk factors for severe varicella-related bacterial skin complications*

Variables	Multivariate analysis		
	aOR	95% CI	<i>p</i>
Age <24 months	0.2	0.05–0.5	0.001
Fever $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ ≥ 3 days	8.1	2.3–28.4	0.001
NSAID	4.8	1.6–14.4	0.005

aOR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug.

Autres EI potentiels des AINS : Acute kidney injury / GEA

Characteristic	No acute kidney injury (n=59)	Acute kidney injury (n=46)	p value
Gender (female/male)	28/31	27/19	0.25
Age (years)	1.74 (0.16–14)	0.66 (0.16–15.75)	<0.001
Weight (kg)	10.8 (3.5–37)	7.72 (3.15–56.7)	<0.001
Age- and sex-specific body mass index percentile ^a	46 (3–99)	37 (3–99)	0.36
Percentage of dehydration	7 (3–10)	7 (3.5–10)	0.08
Vomiting	10 (17 %)	12 (26 %)	0.25
Fever	24 (41 %)	14 (31 %)	0.27
Ibuprofen exposure	29 (49 %)	34 (74 %)	0.01

Data are given as the median with the range in parenthesis or as frequency of distribution with the percentage in parenthesis)

Autres EI potentiels des AINS : Acute kidney injury / GEA

Table 2 Risk factors for acute kidney injury in 105 dehydrated children with acute gastroenteritis^a

Characteristic	<i>p</i> value	Odds ratio	95 % Confidence interval
Age (years)	0.64	0.95	0.79–1.16
Weight (kg)	0.29	0.96	0.89–1.04
Ibuprofen exposure	<0.001	2.47	1.78–3.42

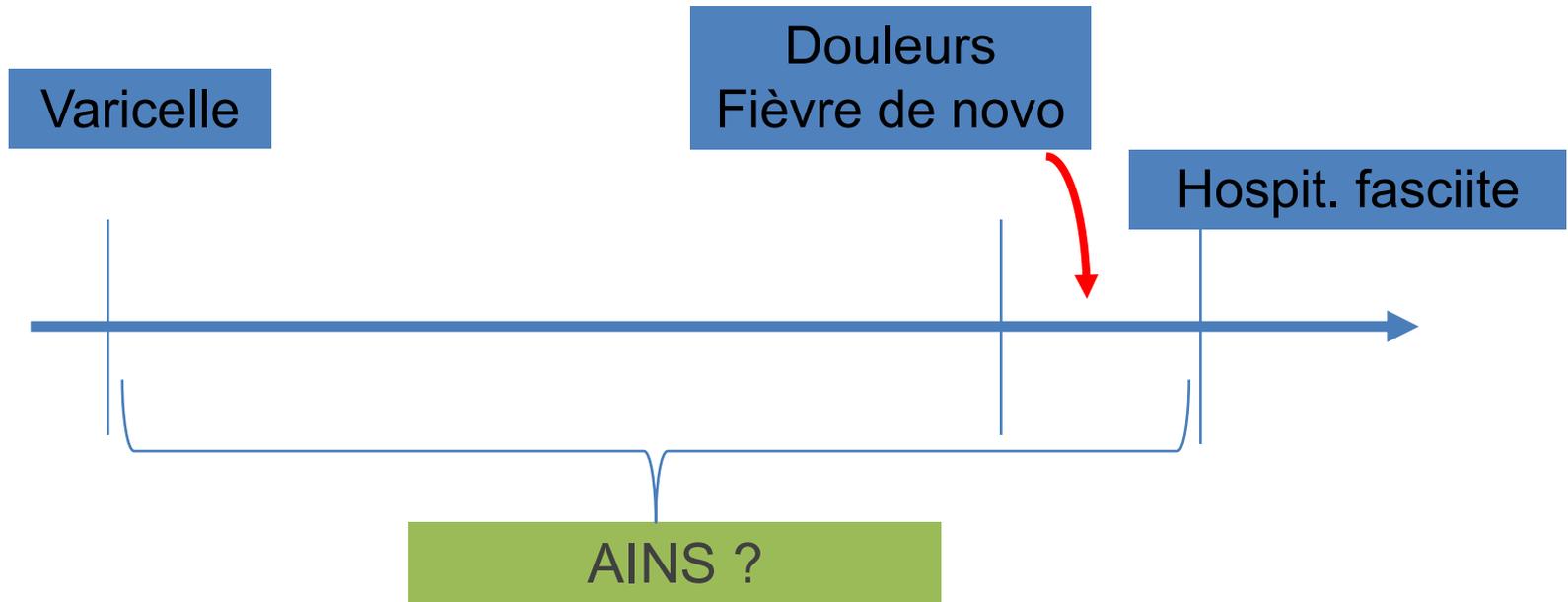
^a Multivariate analysis adjusted for percentage of dehydration

Quelle inférence après ces études cas-témoins ? Quelles sont les propositions exactes ?

- 1 Fasciite et IRA existent après les AINS
- 2 L'exposition aux AINS est plus fréquente n... des témoins
- 3 Cette association est in... nombreux facteurs de confusion
- 4 ...assez forte
- 5  Cette association n'est pas due au hasard

C'est plié ? On interdit les AINS ?

Un gros biais résiduel Lequel ?



Comment s'appelle ce biais ?

- 1 Prothétique
- 2 Prophétique
- 3 Prokinétique
- 4 Prodiarrhéïque
-  5 Protopathique

Comment s'appelle ce type de complication ?

1 Prothétique

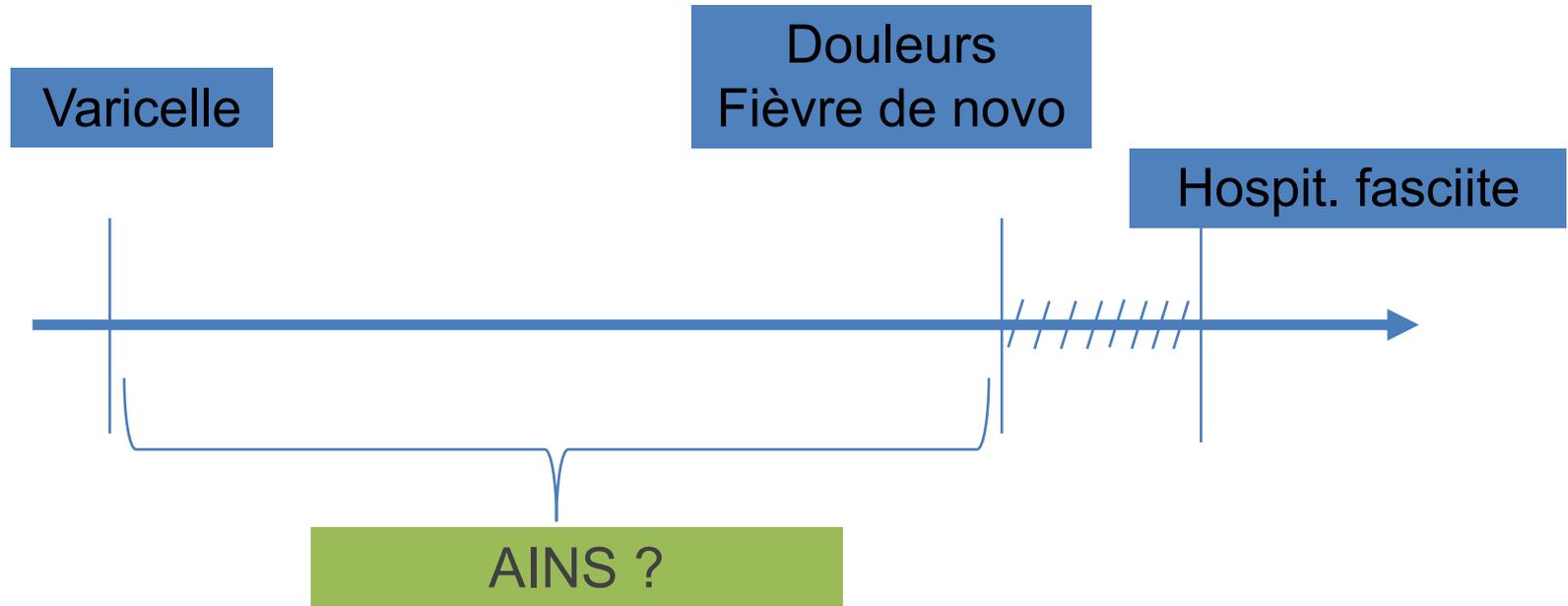
2 Prophétique

3 Protopathique

(La complication précède la prescription)

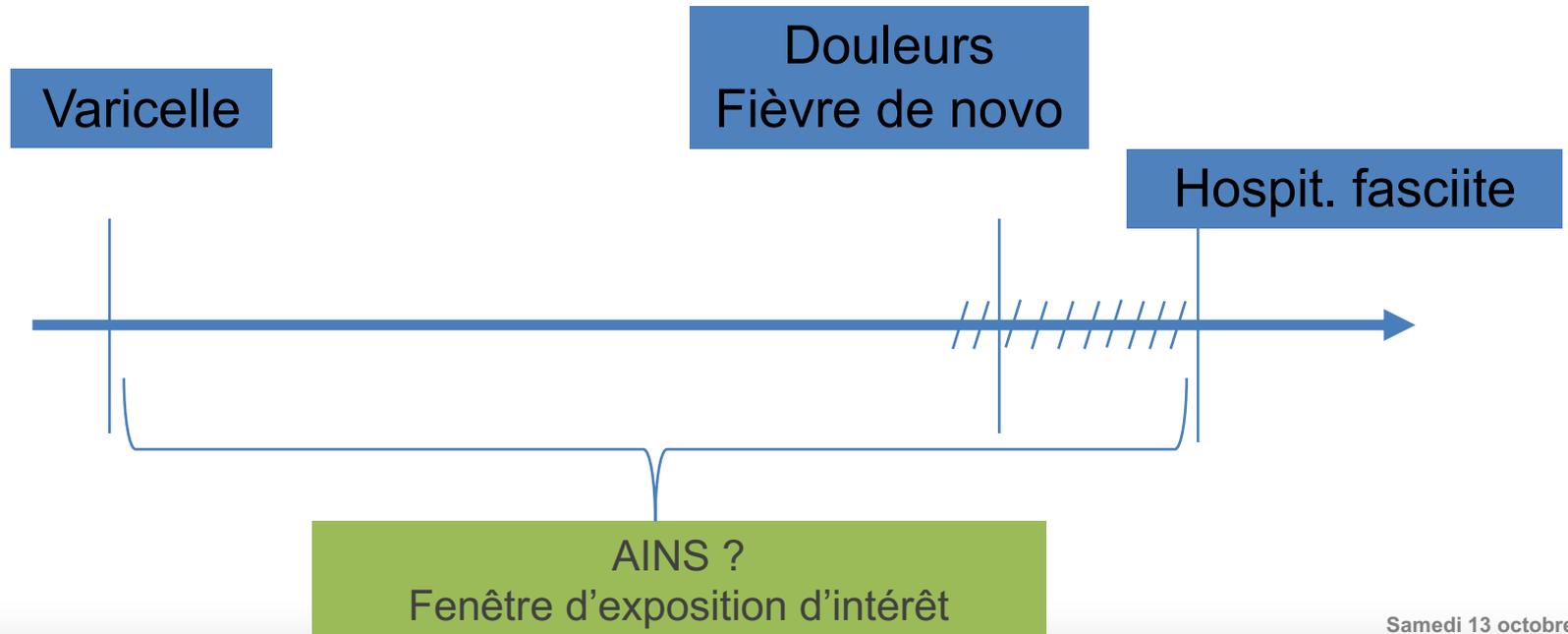
**C'est mort ?
On n'avancera jamais sur les AINS ?**

Un gros biais résiduel Comment le neutraliser ?



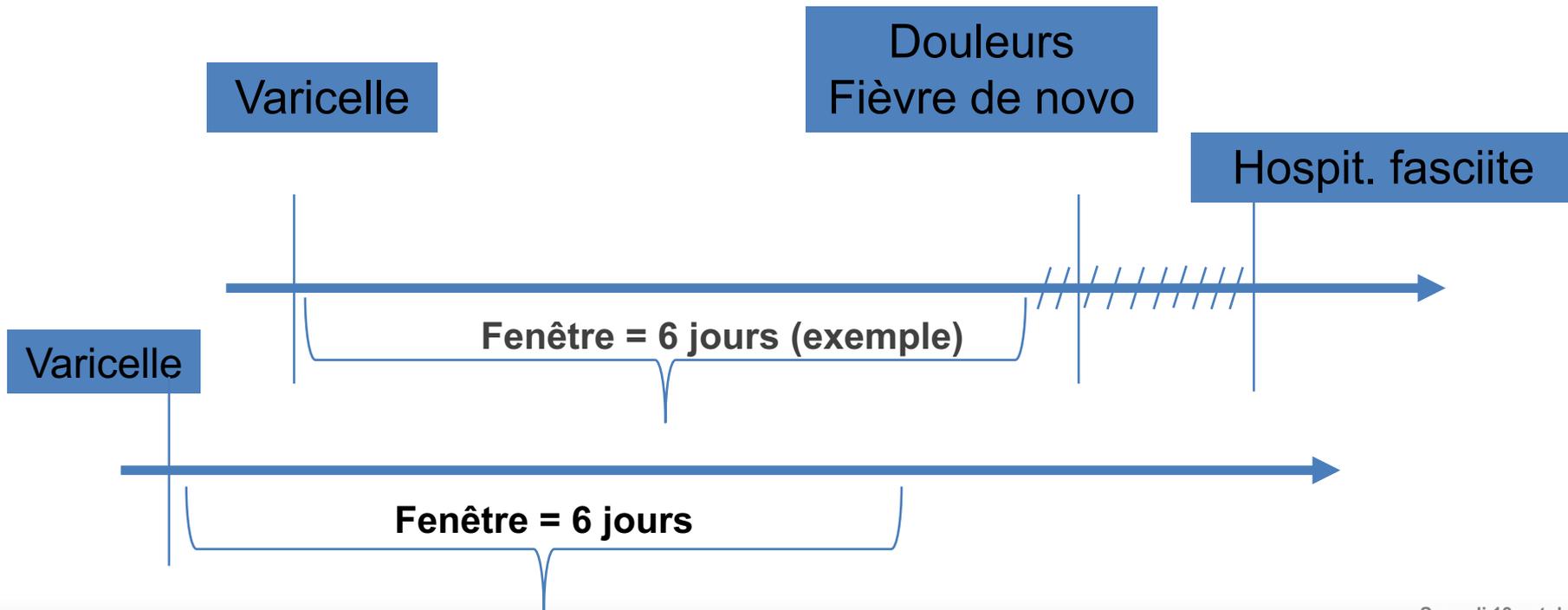
Samedi 13 octobre 2018

Un gros biais résiduel Comment le neutraliser encore mieux?



Samedi 13 octobre 2018

On fait comment chez les témoins ?



Samedi 13 octobre 2018

Corinne va dire : “design trop compliqué”

2 études publiées

Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug without Antibiotics for Acute Viral Infection Increases the Empyema Risk in Children: A Matched Case-Control Study

Muriel Le Bourgeois, MD¹, Agnès Ferroni, MD², Marianne Lereuz-Ville, MD², Emmanuelle Varon, MD^{3,4},
Caroline Thumerelle, MD⁵, François Brémont, MD, PhD⁶, Michael J. Fayon, MD, PhD⁷, Christophe Delacourt, MD, PhD^{1,8},
Caroline Ligier, MPh^{9,10,11}, Laurence Watier, PhD^{9,10,11}, and Didier Guillemot, MD, PhD^{9,10,11,12}, on behalf of the
Children, Antibiotics, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Childhood Empyema (ChANCE) Study Group*

Table IV. Conditional and unconditional logistic-regression multivariable analyses: Final models acute viral infection-onset-to-drug-intake interval (0-72 h, N = 166)

Drug exposure	Conditional		Unconditional	
	OR [95% CI]	P-Value	OR [95% CI]	P value
Antibiotic				
<6 d	Reference		Reference	
≥6 d	0.32 [0.11-0.97]	.04	0.33 [0.12-0.91]	.03
NSAID				
0	Reference		Reference	
≥1 d	2.79 [1.40-5.58]	.004	2.82 [1.49-5.34]	.002

Samedi 13 octobre 2018

Corinne va dire : “design trop compliqué”

2 études publiées

Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug without Antibiotics for Acute Viral Infection Increases the Empyema Risk in Children: A Matched Case-Control Study

Muriel Le Bourgeois, MD¹, Agnès Ferroni, MD², Marianne Lereuz-Ville, MD², Emmanuelle Varon, MD^{3,4}, Caroline Thumerelle, MD⁵, François Brémont, MD, PhD⁶, Michael J. Fayon, MD, PhD⁷, Christophe Delacourt, MD, PhD^{1,8}, Caroline Ligier, MPH^{9,10,11}, Laurence Watier, PhD^{9,10,11}, and Didier Guillemot, MD, PhD^{9,10,11,12}, on behalf of the Children, Antibiotics, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Childhood Empyema (ChANCE) Study Group*

Invasive Group A Streptococcal Infection and Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Use Among Children With Primary Varicella

Samuel M. Lesko, MD, MPH*; Katherine L. O'Brien, MD, MPH†§||; Benjamin Schwartz, MD‡¶||; Richard Vezina, MPH*; and Allen A. Mitchell, MD*

Pediatrics 2001

Table IV. Conditional and unconditional logistic-regression multivariable analyses: Final models acute viral infection-onset-to-drug-intake interval (0-72 h, N = 166)

Drug exposure	Conditional		Unconditional	
	OR [95% CI]	P-Value	OR [95% CI]	P value
Antibiotic				
<6 d	Reference		Reference	
≥6 d	0.32 [0.11-0.97]	.04	0.33 [0.12-0.91]	.03
NSAID				
0	Reference		Reference	
≥1 d	2.79 [1.40-5.58]	.004	2.82 [1.49-5.34]	.002

During the same exposure time window, 18 cases (35%) and 36 controls (21%) received at least 1 dose of ibuprofen.

The matched OR for ibuprofen use was 2.9 (95% CI: 2–6.9); the multivariate OR was 3.9 (95% CI: 1.3–12).

Samedi 13 octobre 2018

El des AINS

Quel niveau de preuve ?

- Méta-analyses d'essais randomisés
- Essai(s) randomisé(s) isolé(s)
- Etude(s) de cohorte
- **Etude(s) cas-témoins prenant en compte le biais protopathique**
 - + biais de mémorisation
 - + biais / non-comparabilité
- Autres : séries de cas

Ontogénèse d'une conclusion semblant scientifiquement erronée

Choix discutable pour synthétiser des connaissances en 2016

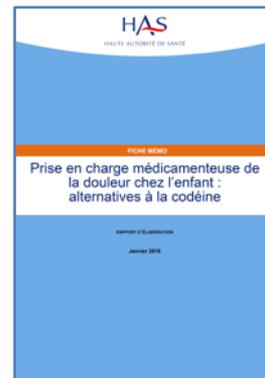
- **Méthodologiques**

- Evaluer EI rares / RCT et MA
- Revue narrative vs revue systématique

- **Gouvernance**

- Experts : zéro auteur français d'études publiées dans des revues à comité de lecture en langue anglaise ou conduisant des PHRC (Dubos, Leroy, Ulinski, Le Bourgeois, Bertille, Grimaldi, ...)
- Représentants de SNP, GFHGENP, GPIP ?

2 poids 2 mesures pour codéine et AINS ?



3 ans, T°=39°C, toux, rash, 2 selles liquides, très inconfortable. Pour soulager l'inconfort, vous prescrivez ?

Conclusions NSAIDs use during acute viral infection is associated with an increased risk of empyema in children, and antibiotics are associated with a decreased risk. The presence of antibiotic-NSAIDs interaction with this risk is suggested. **These findings suggest that NSAIDs should not be recommended as a first-line antipyretic treatment during acute viral infections in children.** (*J Pediatr* 2016;175:47-53).

**Nonsteroidal
anti-inflammatory
drugs: risks outweigh
benefits**

— Sarah S. Long, MD

**we should
stop the current stampede to NSAID use during acute viral illness in children.**